

Martyna Śliwińska<sup>1</sup>, Anna Rakuś-Kwiatosz<sup>2</sup>, Katarzyna Wojciechowska<sup>3</sup>

## Dystrofia mięśniowa Duchenne’a rozpoznana w wieku niemowlęcym – opis przypadku

### Duchenne muscular dystrophy diagnosed in infancy – a case report

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Propedeutyki Pediatrii i Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>2</sup> Zakład Propedeutyki Pediatrii i Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>3</sup> Laboratorium Diagnostyki Genetycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Martyna Śliwińska, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Propedeutyki Pediatrii i Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Profesora Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin, e-mail: m.sliwiska9898@gmail.com

#### ORCID iDs

1. Martyna Śliwińska <https://orcid.org/0000-0002-4951-1579>

2. Anna Rakuś-Kwiatosz <https://orcid.org/0000-0002-3073-7869>

3. Katarzyna Wojciechowska <https://orcid.org/0000-0002-5322-0619>

#### Streszczenie

Dystrofia mięśniowa Duchenne’a jest najczęściej występującą genetycznie uwarunkowaną jednostką z grupy chorób nerwowo-mięśniowych. Prowadzi do wystąpienia objawów miopatii średnio w wieku 2,5 roku. Właściwe rozpoznanie ustalane jest jednak pomiędzy 3. a 5. rokiem życia, czyli z opóźnieniem w stosunku do momentu wystąpienia pierwszych objawów. Diagnozę potwierdza się badaniem genetycznym. W niniejszej pracy zaprezentowano opis przypadku klinicznego 6,5-miesięcznego chłopca z obniżoną aktywnością ruchową w okresie płodowym, hipertransaminazemią, zaparciami i obniżonym napięciem mięśniowym. Przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową stwierdzonych nieprawidłowości oraz wykonano badanie genetyczne, które potwierdziło rozpoznanie dystrofii mięśniowej Duchenne’a. Wykrycie tego schorzenia we wczesnym, ubogoobjawowym stadium stanowi szansę na osiągnięcie lepszych rezultatów leczenia i poprawę jakości życia. Nowoczesne terapie genetyczne, zastosowane, zanim choroba dokona nieodwracalnych zmian, dadzą być może w przyszłości szansę całkowitego wyleczenia pacjenta. W przedstawionym opisie przypadku cechy miopatii były obecne już na etapie życia płodowego, natomiast rozpoznanie choroby nastąpiło w młodszym wieku niż wiek wskazywany w większości dostępnych danych literaturowych.

**Słowa kluczowe:** dystrofia mięśniowa Duchenne’a, wczesne rozpoznanie, terapia celowana

#### Abstract

Duchenne muscular dystrophy is the most common inherited neuromuscular disorder. The onset of myopathic symptoms is observed at an average age of 2.5 years. However, the definitive diagnosis is not reached until between 3 and 5 years of age, indicating a delay in relation to the onset of first symptoms. The diagnosis is confirmed with genetic testing. This paper presents a case of a 6.5-month-old boy with reduced motor activity already in the foetal period, hypertransaminasaemia, constipation and reduced muscle tone. Extensive differential diagnosis of these abnormalities, including genetic testing, confirmed Duchenne muscular dystrophy. Detection of this disease at an early, poorly symptomatic stage offers a chance to achieve better treatment outcomes and improve the patient’s quality of life. Modern gene therapies implemented before irreversible changes are induced by the disease may in the future give the patient a chance to be completely cured. In the presented case, the symptoms of myopathy were present already in foetal life, and the diagnosis was reached at a younger age than the typical age reported in most of the available literature data.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, early diagnosis, targeted therapy

## WPROWADZENIE

**D**ystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) należy do chorób nerwowo-mięśniowych uwarunkowanych genetycznie, dziedziczonych w sprzężeniu z chromosomem X. Częstość występowania tej jednostki chorobowej wśród żywo urodzonych chłopców zawiera się w zakresie od 1:3500 do 1:7000, co sprawia, że DMD jest najczęściej występującym schorzeniem z grupy zaburzeń nerwowo-mięśniowych<sup>(1,2)</sup>. Mutacja odpowiedzialna za rozwój choroby zachodzi w jednym z trzech największych genów w ludzkim genomie<sup>(3)</sup>. Gen ten buduje 79 eksonów, a niemal 30% mutacji powstaje *de novo*, co utrudnia proces diagnostyczny ze względu na brak historii rodzinnego występowania schorzenia<sup>(4)</sup>. Zmiana materiału genetycznego skutkuje powstaniem nieprawidłowo funkcjonującej formy białka dystrofiny. Białko to wchodzi w skład kompleksu białkowego związanego z dystrofiną (*dystrophin-associated protein complex*, DAPC), odpowiadając za łączenie wewnątrzkomórkowego cytoszkieletu aktyny z grupą białek obecnych w błonie komórkowej<sup>(3)</sup>. Brak stabilizacji kompleksu DAPC doprowadza do zaburzenia struktury włókien mięśniowych i wystąpienia objawów postępującej miopatii już na etapie wczesnego dzieciństwa, średnio w wieku 2,5 roku<sup>(2)</sup>. Objawy te obejmują przede wszystkim: opóźnienie rozwoju motorycznego, nieprawidłowości chodu, problemy ze wstawaniem z podłogi, częste upadki oraz inne zaburzenia motoryki cechujące postępujące osłabienie mięśni<sup>(4)</sup>. Charakterystycznymi, ale nieswoistymi parametrami ujawniającymi się w badaniach laboratoryjnych są znacznie przekraczające normę stężenia enzymów wątrobowych – aminotransferazy asparaginianowej (*aspartate aminotransferase*, AST) i alaninowej (*alanine aminotransferase*, ALT) oraz kinazy kreatynowej (*creatine kinase*, CK)<sup>(4)</sup>.

Rozpoznanie dystrofii mięśniowej weryfikuje się badaniem genetycznym, najczęściej przy użyciu następujących technik: zależnej od ligacji multiplexowej amplifikacji sond (*multiplex ligation-dependent probe amplification*, MLPA), porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (*array comparative genomic hybridisation*, aCGH) lub sekwencjonowania nowej generacji (*next generation sequencing*, NGS)<sup>(5)</sup>. Delecje eksonów 45–53 stanowią 60% znanych zmian<sup>(4)</sup>. Wykrycie określonej mutacji ma kluczowe znaczenie w momencie kwalifikacji pacjentów do zastosowania leków, których działanie ukierunkowane jest na poszczególne zmiany genetyczne<sup>(6)</sup>. Właściwe rozpoznanie ustalone jest jednak z opóźnieniem w stosunku do momentu wystąpienia pierwszych symptomów, pomiędzy 3. a 5. rokiem życia<sup>(2)</sup>. Wczesne wykrycie DMD daje chorym szansę na poprawę rokowania poprzez rozpoczęcie fizykoterapii oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia farmakologicznego<sup>(2)</sup>. Bez tego chorzy zazwyczaj około 12. roku życia tracą zdolność samodzielnego poruszania się, a postępująca dysfunkcja układów oddechowego i sercowo-naczyniowego doprowadza do przedwczesnego zgonu<sup>(1)</sup>.

W pracy zaprezentowano opis przypadku klinicznego 6,5-miesięcznego chłopca z obniżoną aktywnością ruchową ujawniającą się w okresie płodowym, u którego w przebiegu diagnostyki hipertransaminazemii, zaparc i obniżonego napięcia mięśniowego rozpoznano DMD.

## OPIS PRZYPADKU

Niemowlę w wieku 6,5 miesiąca zostało przyjęte do Kliniki Patologii Noworodków i Niemowląt w Lublinie w celu przeprowadzenia diagnostyki hipertransaminazemii stwierdzonej dwukrotnie w przeprowadzonych ambulatoryjnie badaniach laboratoryjnych. Chłopiec urodził się z C2, P1, siłami natury, w 37. tygodniu życia płodowego z powodu przedwczesnego odejścia wód płodowych. Stan noworodka oceniono jako dobry – otrzymał 10 punktów w skali Apgar, urodzeniowa masa ciała wynosiła 2820 g. Przebieg ciąży był powikłany wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu (*intrauterine growth restriction*, IUGR), nadciśnieniem tętniczym i chorobą Hashimoto u matki. W okresie adaptacyjnym u chłopca stwierdzono hipoglikemię, obniżoną aktywność oraz asymetrię kącików ust. Od 1. do 4. miesiąca życia pacjent był rehabilitowany z powodu obniżonego napięcia mięśniowego. Według relacji matki obniżona aktywność ruchowa płodu była dostrzegalna już w czasie ciąży. Podczas pobytu na oddziale z nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym stwierdzono obniżone napięcie mięśniowe oraz asymetrię kącików ust widoczną podczas uśmiechu. Rozwój motoryczny chłopca był opóźniony – w wieku 6,5 miesiąca nie zmieniał pozycji z pleców na brzuch. Podstawowe parametry życiowe pacjenta pozostawały bez odchylenia od normy. W wynikach badań laboratoryjnych uwagę zwracała zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: AST – 312 U/l (norma: do 84 U/l), ALT – 192 U/l (norma: do 57 U/l) oraz CK – 17 389 U/l (norma: do 203 U/l). Wyniki badań przeprowadzonych u dziecka przedstawiono w tab. 1 oraz tab. 2. U matki również stwierdzono podwyższoną aktywność CK – 1060 U/l (norma: do 170 U/l).

Przeprowadzono szeroką diagnostykę hipertransaminazemii. W związku z podwyższoną aktywnością enzymów sugerujących miopatię wykonano badanie genetyczne w kierunku najczęstszej dystrofii mięśniowej. Odbyła się konsultacja kardiologiczna – w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) nie opisano odchylenia, w echokardiografii zobrazowano prawidłową budowę i funkcję mięśnia sercowego, uwidoczniono strunę w lewej komorze. Wykonano przeciemięśniowe badanie ultrasonograficzne (USG) oraz USG jamy brzusznej, które także nie wykazały żadnych nieprawidłowości. Ze względu na możliwą infekcyjną przyczynę objawów i odchylenia w badaniach laboratoryjnych przeprowadzono badania serologiczne w kierunku zakażeń z grupy TORCH [toksoplazmoza (*Toxoplasma gondii*), różyczka (*Rubella virus*), cytomegalia (*cytomegalovirus*), zakażenie wirusami opryszczki (*herpes simplex virus*) oraz inne infekcje (*others*), takie jak kiła, ospa,

Parametr (norma)	Wynik
WBC (6–11) [tys./ $\mu$ l]	11,86
RBC (3,7–6) [mln/ $\mu$ l]	4,29
Hb (10,5–13,5) [g/dl]	10,7
Ht (33–40) [%]	32,2
PLT (150–450) [tys./ $\mu$ l]	413
Bilirubina całkowita (0,2–1,2) [mg/dl]	0,53
ALP (<1107) [U/l]	161
GGTP (8–127) [U/l]	14
Potas (3,5–5,1) [mmol/l]	4,74
Sód (129–143) [mmol/l]	138
Wapń (2,25–2,75) [mmol/l]	2,65
APTT (31,7–45,3) [s]	32,4
D-dimery (<500) [ng/ml]	837
INR (0,90–1,20)	0,96
CRP (0–0,5) [mg/dl]	<0,06
ALT (0–57) [U/l]	192
AST (0–84) [U/l]	312
CK (<203) [U/l]	17 389

**ALP** – alkaline phosphatase, fosfataza alkaliczna; **ALT** – alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa; **APTT** – activated partial thromboplastin time, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; **AST** – aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa; **CK** – creatine kinase, kinaza kreatynowa; **CRP** – C-reactive protein, białko C-reaktywne; **GGTP** – gamma-glutamylotranspeptydaza; **Hb** – hemoglobina; **Ht** – hematokryt; **INR** – international normalised ratio, międzynarodowy współczynnik znormalizowany; **PLT** – platelets, płytki krwi; **RBC** – red blood cells, erytrocyty; **WBC** – white blood cells, leukocyty.

Tab. 1. Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta

zakażenia parwowirusem B19 czy ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV)]. Otrzymane wyniki wykluczyły infekcyjne podłoże zaburzeń. Chłopiec był konsultowany przez genetyka, neurologa oraz rehabilitanta. Zalecono stałą opiekę wielospecjalistyczną, rozpoczęcie rehabilitacji. Dziecko wraz z rodzicami skierowano do poradni genetycznej. Po wykonaniu zaplanowanych badań pacjent został wypisany do domu w dobrym stanie ogólnym. Miesiąc później rodzice otrzymali wynik badania genetycznego, które potwierdziło delecję eksonu 45 w genie dystrofiny (*DMD*) – rozpoznano dystrofię mięśniową Duchenne'a/Beckera. Według danych literaturowych zidentyfikowana mutacja wiąże się z dystrofią mięśniową Duchenne'a/Beckera i jest to zmiana typu *out of frame*. Zalecono wykonanie badań w kierunku nosicielstwa wykrytej mutacji u matki pacjenta oraz u innych spokrewnionych z nim kobiet. Podkreślono, że pacjent cechuje się 100-procentowym ryzykiem przekazania zmiany w przyszłości swoim córkom.

Chłopiec został skierowany na turnusy rehabilitacyjne. W 8. miesiącu życia nie stabilizował samodzielnie tułowia w pozycji siedzącej, widoczne były wiotkość układu mięśniowo-więzadłowego, obniżona sprawność aparatu mowy, opadający kącik ust. W 11. miesiącu życia zaobserwowano znaczny progres w rozwoju psychomotorycznym: chłopiec gaworzył, siedział stabilnie, zaczął raczkować. W 15. miesiącu życia zaczął samodzielnie stawać

Parametry laboratoryjne	Wynik
anty-HCV	Niereaktywny
HBsAg	Niereaktywny
CMV IgG	Niereaktywny
CMV IgM	Niereaktywny
EBV IgG	Dodatni
EBV IgM	Ujemny
Toxo IgG	Niereaktywny
Toxo IgM	Niereaktywny
Norowirusy w kale	Ujemny
Rota-/adenowirusy w kale	Ujemny

**anty-HCV** – przeciwciała swoiste dla antygenów wirusa zapalenia wątroby typu C (*anti-hepatitis C virus*); **CMV IgG** – przeciwciała klasy immunoglobulin typu G przeciwko cytomegalowirusowi (*cytomegalovirus*); **CMV IgM** – przeciwciała klasy immunoglobulin typu M przeciwko cytomegalowirusowi; **EBV IgG** – przeciwciała klasy immunoglobulin typu G przeciwko wirusowi Epsteina–Barr (*Epstein–Barr virus*); **EBV IgM** – przeciwciała klasy immunoglobulin typu M przeciwko wirusowi Epsteina–Barr; **HBsAg** – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B surface antigen*); **Toxo IgG** – przeciwciała klasy immunoglobulin typu G swoiste dla *Toxoplasma gondii*; **Toxo IgM** – przeciwciała klasy immunoglobulin typu M swoiste dla *Toxoplasma gondii*.

Tab. 2. Parametry badań wirusologicznych

pierwsze kroki. W wieku 18 miesięcy dość sprawnie wstał z pozycji siedzącej, siedział stabilnie, chodził samodzielnie, lecz niestabilnie, kontynuował rehabilitację. Nie stwierdzono odchyień w sferach małej motoryki, poznawczej i społeczno-emocjonalnej.

## OMÓWIENIE

DMD jest najczęściej występującą miopatią, wywołaną mutacją w genie białka dystrofiny<sup>(1,2)</sup>. Białko to, wchodząc w skład kompleksu, który warunkuje prawidłową czynność mięśni, jest niezbędne do prawidłowego rozwoju już na wczesnych etapach życia<sup>(3)</sup>. Choroba najczęściej rozpoznawana jest pomiędzy 3. a 5. rokiem życia, co pokazuje, że właściwa diagnoza jest stawiana z opóźnieniem w stosunku do pierwszych symptomów<sup>(2)</sup>. Zauważalne przez otoczenie wczesne manifestacje miopatii obecne są u dzieci w wieku średnio 2,5 roku<sup>(2)</sup>. Opóźniony rozwój psychoruchowy, zwłaszcza u dzieci urodzonych przedwcześnie, niejednokrotnie przypisywany jest wcześniactwu, nie budząc przez długi czas podejrzania choroby uwarunkowanej genetycznie, co prowadzi do zwłoki w rozpoznaniu schorzenia<sup>(2)</sup>. DMD ujawnia się nie tylko pod postacią zaburzeń rozwoju motorycznego, ale manifestuje się również objawami określanymi jako niemotoryczne. Należą do nich: słaby przyrost masy ciała, opóźnienie rozwoju poznawczego, trudności w skupieniu uwagi, opóźnienie rozwoju mowy oraz problemy z artykulacją. Żaden z nich nie jest na tyle swoisty, aby skłaniać do podejrzenia dystrofii mięśniowej<sup>(5,7)</sup>. Innym czynnikiem wpływającym na opóźnienie rozpoznania jest brak specjalistycznej wiedzy medycznej u rodziców chorego

dziecka, którzy nie dostrzegają subtelnych manifestacji choroby, takich jak opóźniony początek chodzenia<sup>(5)</sup>.

CK jest enzymem, którego aktywność we krwi chorych na miopatię wzrasta nawet 100-krotnie<sup>(5)</sup>. Bierze ona udział w przekształcaniu adenylozotrifosforanu (ATP) i kreatyniny w adenylozodifosforan (ADP) i fosfokreatyninę, dostarczając komórce energii. W organizmie ludzkim wyróżnia się trzy izoformy tego enzymu: CK-MM obecną w mięśniach szkieletowych, CK-MB – w sercu i CK-BB – w mózgu. Wzrost aktywności CK w pierwszych 2 miesiącach życia dziecka może się okazać źródłem niepotrzebnego stresu, ze względu na podwyższenie stężenia tego parametru spowodowane porodem<sup>(6)</sup>. HiperCKemia we krwi chorego na DMD może poprzedzać wystąpienie objawów chorobowych. Diagnostyka różnicowa w tym przypadku obejmuje cały szereg schorzeń: zaburzenia neurogenne, choroby tkanki łącznej, zaburzenia elektrolitowe, endokrynopatie, schorzenia nerek, serca, nowotwory, celiakię, urazowe uszkodzenie mięśni oraz inne postacie dystrofii mięśniowych. Mała swoistość CK jest więc przyczyną opóźnienia w procesie diagnostycznym<sup>(8)</sup>.

ALT i AST są markerami uszkodzenia komórek wątrobowych, ale ich obecność można stwierdzić także w komórkach mięśniowych, trzustkowych oraz nerkowych. Wzrost ich aktywności we krwi skłania do szerokiej diagnostyki różnicowej, obejmującej przede wszystkim infekcyjne przyczyny hipertransaminazemii oraz choroby spichrzeniowe. Należy pamiętać, że wysokie stężenia tych enzymów u osób chorych na dystrofię mięśniową zazwyczaj obecne są już na samym początku choroby, często jeszcze przed wystąpieniem dostrzegalnych objawów<sup>(9)</sup>.

Badaniem ostatecznie weryfikującym rozpoznanie jest potwierdzenie obecności mutacji w genie dystrofiny<sup>(5)</sup>. Zmiany mogą dotyczyć pojedynczego eksonu genu *DMD*, obejmować jego większą część lub mogą występować w nim mutacje punktowe<sup>(10)</sup>. Do mutacji dochodzi najczęściej w miejscach określanych jako *hotspots* i obejmują one duplikacje w obrębie eksonów 45–55 oraz 3–7<sup>(11)</sup>. Dokładne ustalenie miejsca mutacji jest niezbędne do zakwalifikowania dziecka do określonej terapii genowej<sup>(6)</sup>. Jej wczesne wdrożenie pozwala osiągnąć lepsze efekty.

Fizjoterapia oraz stosowanie glikokortykosteroidów to podstawowe formy leczenia pacjentów z DMD, które powinny być kontynuowane nawet po utracie przez chorego zdolności poruszania się<sup>(12)</sup>. Obecnie, dzięki nowoczesnym terapiom genetycznym, możliwe jest nie tylko działanie objawowe, ale przede wszystkim wpływanie na określone typy mutacji genetycznych<sup>(5)</sup>.

Zastosowanie glikokortykosteroidów poprawia pracę mięśni, sprawność układu oddechowego, układu sercowo-naczyniowego, zmniejsza ryzyko skoliozy oraz wydłuża okres, w którym możliwe jest chodzenie<sup>(4)</sup>. Niesprecyzowany pozostaje jednak optymalny czas rozpoczęcia takiej terapii. Według części źródeł najlepszym momentem jest wiek 4–6 lat, gdy dziecko osiąga fazę *plateau* rozwoju motorycznego, jeszcze przed pełną manifestacją objawów motorycznych

choroby<sup>(4)</sup>. Niektóre ośrodki wprowadzają terapię glikokortykosteroidami tuż po wykryciu mutacji genetycznej<sup>(4)</sup>. Stosowanie tych leków na wczesnym etapie życia może jednak pogorszyć czynność układów oddechowego i sercowo-naczyniowego oraz zwiększyć ryzyko złamań<sup>(13)</sup>. Rozpoznanie ustalone u dziecka we wczesnym dzieciństwie pozwala nie tylko wdrożyć odpowiednie postępowanie farmakologiczne, ale przede wszystkim rozpocząć rehabilitację<sup>(1,5)</sup>. Ćwiczenia stanowią bowiem podstawową formę postępowania niefarmakologicznego, która powinna zostać wprowadzona na jak najwcześniejszym etapie choroby<sup>(1,5)</sup>. Ataluren był pierwszym lekiem z grupy preparatów ingerujących w miejsce objęte zmianą genetyczną, zaakceptowanym w 2014 roku do leczenia chorych z DMD poniżej 5. roku życia<sup>(6)</sup>. Jego zastosowanie jest możliwe u 11% pacjentów z DMD, u których występuje mutacja polegająca na przedwczesnym wystąpieniu kodonu stop. Kodon stop w sekwencji mRNA powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wcześnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości<sup>(6)</sup>. Od 2018 roku lek ten jest dostępny dla chorych od 2. roku życia<sup>(6)</sup>.

Inną metodę leczenia DMD, dostępną od 2016 roku, stanowi terapia *exon skipping*, której celem jest zmiana fenotypu choroby w łagodniejszą formę<sup>(3,5)</sup>. Jej mechanizm polega na pominięciu zmutowanego eksonu w pre-mRNA dla genu dystrofiny, co pozwala na przywrócenie prawidłowej ramki odczytu i umożliwia wytworzenie skróconej formy funkcjonalnego białka<sup>(3)</sup>. Obecnie dostępne są dwa syntetycznie wytworzone kwasy nukleinowe: eteplirsen i golodirsen, które hybrydują z komplementarnym DNA zawierającym mutację odpowiednio w eksonach 51 i 53<sup>(6,10)</sup>. Opracowanie terapii *exon skipping* pozwalającej wpływać na eksony 45–53 genu dystrofiny pozwoli być może w przyszłości na stosowanie jej nawet u ponad 60% chorych. Inne terapie genetyczne pozostają w fazie badań<sup>(10)</sup>.

Badanie przesiewowe noworodków w kierunku DMD pozwoliłoby wykryć to schorzenie na wczesnym etapie i zastosować odpowiednie postępowanie<sup>(6)</sup>. W kilku krajach, m.in. w Tajwanie i Belgii, a także w Nowym Jorku przeprowadzono badania pilotażowe, polegające na określeniu aktywności CK w pobranej od noworodka krwi z bibuły przesiewowej. Wykrycie zwiększonej aktywności enzymu świadczyło o możliwości istnienia zaburzenia oraz o konieczności wykonania badania genetycznego<sup>(6)</sup>. Większość krajów wycofała się jednak z tego przedsięwzięcia<sup>(6,12)</sup>. Brak dostępnej terapii, dającej szansę na wyleczenie choroby, sprawia, że włączenie tego badania do programu badań przesiewowych pozostaje kwestią kontrowersyjną<sup>(2)</sup>. Wykrycie nieprawidłowej formy genu pozwoliłoby już na etapie presymptomatycznym lub ubogoobjawowym zakwalifikować dziecko do zastosowania odpowiedniej terapii oraz rozpocząć wczesną rehabilitację<sup>(5)</sup>. Rozpoznanie zaburzenia na podstawie badania genetycznego przeprowadzanego kilka dni po

narodzinach zmniejszyłoby w przyszłości koszty wykonywania serii badań laboratoryjnych i innych specjalistycznych zabiegów w celu diagnostyki różnicowej objawów miopatii, hipertransaminazemii oraz wzrostu aktywności CK<sup>(2)</sup>. Wczesne wykrycie mutacji genetycznej daje również szansę rodzicom przygotować się emocjonalnie na chorobę dziecka, a także umożliwić diagnostykę nosicielstwa u matki<sup>(2,5)</sup>. Należy jednak pamiętać, że do 30% mutacji spowodowanych jest *de novo*, a negatywny wynik testu może świadczyć o mozaicyzmie u matki<sup>(4,5)</sup>. Potwierdzenie nosicielstwa daje rodzicom szansę na dokonanie świadomego wyboru związanego z planami prokreacyjnymi<sup>(2)</sup>. Z drugiej jednak strony fakt, że DMD pozostaje obecnie nieuleczalnym schorzeniem prowadzącym do śmierci w młodym wieku, może stanowić argument przemawiający za nieobejmowaniem jej badaniami przesiewowymi<sup>(6)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Rozpoznanie DMD w młodym wieku i wczesne wdrożenie terapii jeszcze w okresie presymptomatycznym pozwalają nie tylko wydłużyć, ale przede wszystkim poprawić jakość życia chorych<sup>(1,5)</sup>. W aspekcie wczesnej diagnozy kluczowe wydaje się dostrzeżenie subtelnych objawów, zwłaszcza rzadziej występujących symptomów niemotorycznych, które w mniejszym stopniu nasuwają podejrzenie poważnej choroby. Zastosowanie nowoczesnych terapii genowych, zanim choroba dokona nieodwracalnych zmian w mięśniach, sprawi być może w przyszłości, że będzie ona uleczalna<sup>(5)</sup>.

### Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

1. Gissy JJ, Johnson T, Fox DJ et al.; MD STARnet: Delayed onset of ambulation in boys with Duchenne muscular dystrophy: potential use as an endpoint in clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 905–910.
2. Soim A, Smith MG, Kwon JM et al.; Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STAR net): Is there a delay in diagnosis of Duchenne muscular dystrophy among preterm-born males? *J Child Neurol* 2018; 33: 537–545.
3. Salmaninejad A, Valilou SF, Bayat H et al.: Duchenne muscular dystrophy: an updated review of common available therapies. *Int J Neurosci* 2018; 128: 854–864.
4. Yiu EM, Kornberg AJ: Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 759–764.
5. Coote DJ, Davis MR, Cabrera M et al.: CUGC for Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Eur J Hum Genet* 2018; 26: 749–757.
6. Vita GL, Vita G: Is it the right time for an infant screening for Duchenne muscular dystrophy? *Neurol Sci* 2020; 41: 1677–1683.
7. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F: Muscular dystrophies. *Lancet* 2019; 394: 2025–2038.
8. Silvestri NJ, Wolfe GI: Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperCKemia). *Muscle Nerve* 2013; 47: 805–815.
9. Wright MA, Yang ML, Parsons JA et al.: Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 536–540.
10. Babbs A, Chatzopoulou M, Edwards B et al.: From diagnosis to therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Biochem Soc Trans* 2020; 48: 813–821.
11. Wang Y, Chen Y, Wang SM et al.: Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy revealed a novel mosaic mutation in dystrophin gene: a case report. *BMC Med Genet* 2020; 21: 222.
12. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM et al.; DMD Care Considerations Working Group: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 251–267.
13. Kim S, Zhu Y, Romitti PA et al.; MD STARnet: Associations between timing of corticosteroid treatment initiation and clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 730–737.