

## DISTROFINOPATIILE: TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Irene Damian<sup>1</sup>, Mariana Așchie<sup>2</sup>, N. Cârciumar<sup>3</sup>, Marilena Alexianu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar CFR, Constanța

<sup>2</sup>Catedra de Morfopatologie, Facultatea de Medicină „Ovidius”, Constanța

<sup>3</sup>Catedra de Neurologie, Facultatea de Medicină „Ovidius”, Constanța

<sup>4</sup>Laboratorul de Neuropatologie, Spitalul Clinic Colentina, București

### REZUMAT

Bolnavii cu distrofinopatii pot actualmente beneficia de un diagnostic de acuratețe (incluzând chiar identificarea defectului genetic cauzator), dar nu și de un tratament eficace în a preveni invaliditatea și decesul. Articolul trece în revistă încercările de dezvoltare a unor strategii terapeutice eficiente pentru aceste boli severe. În ceea ce privește profilaxia, până în momentul de față, sfatul genetic rămâne singura intervenție utilă.

**Cuvinte cheie:** distrofinopatii; tratament; sfat genetic

### ABSTRACT

Patients suffering from dystrophinopathies can now obtain a precise diagnosis of their underlying molecular defect, but no efficient treatment to prevent disability and death. This review summarizes recent progress towards developing efficient treatments for these severe diseases. To date, genetic counseling remains the sole intervention for preventing these diseases.

**Key words:** dystrophinopathies; treatment; genetic counseling

În pofida progreselor majore realizate în domeniul biologiei moleculare, distrofinopatiile rămân boli incurabile. Totuși, recunoașterea și tratamentul paliativ al simptomelor multisistemice și invalidante ale acestor boli pot prelungi supraviețuirea și îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Principalele direcții de acțiune sunt:

### A. BOLNAVI CU DMD SAU DMB

#### Tratamentul medicamentos

Până în prezent, prednisonul este singurul medicament care și-a dovedit capacitatea (chiar dacă foarte limitată) de a influența evoluția DFP (1), aceasta datorându-se, se pare, efectului său stabilizator asupra membranelor și acțiunii antiinflamatorii. Efectul benefic al funcției sale imunosupresoare rămâne controversat, de vreme ce pacienții tratați cu azatioprină nu au prezentat ameliorări similare (2).

Studii randomizate, dublu orb, au demonstrat reducerea ratei de declin a forței musculare la bolnavii cu DMD care au primit doze de prednison cuprinse între 0,35-1,5 mg/kg corp/zi, administrate după diferite scheme (zilnic, în zile alternative sau în cure de câte 10 zile spațiate de pauze de 10 zile). Ameliorarea clinică apare după cca 4 săptămâni și se menține în medie 3 ani (3, 4). Studii de urmărire pe termen lung au relevat totuși o eficacitate superioară a dozei de 0,75 mg/kg corp/zi comparativ cu cea de 0,35 mg/kg

corp/zi (5). Reacțiile adverse înregistrate (habitus cushingoid, ulcer gastric, creștere ponderală, osteopenie, rash tegumentar, alterarea toleranței la glucoză) limitează utilizarea terapiei steroidice; la oprirea tratamentului cortizonic, bolnavii își reiau evoluția naturală a bolii (6, 7).

Mai mulți specialiști (8, 9, 10) susțin inițierea tratamentului cu o doză de 0,75 mg/kg corp/zi (maximum 40 mg/zi) în priză unică, redusă ulterior treptat până la 0,4mg/kg corp/zi; în această schemă, efectele clinice apar după cca 10 zile, ating o fază de platou la aproximativ 3 luni și se mențin în medie 3 ani. Cele mai frecvente reacții adverse sunt: habitus cushingoid (50% din cazuri) și creștere ponderală cu peste 20% din greutatea inițială (40% din cazuri).

Un studiu a raportat prelungirea cu 2 ani a autonomiei ambulatorii a bolnavilor tratați cu prednison, comparativ cu lotul martor (11), în timp ce un alt studiu recent semnalează reducerea efectelor adverse prin administrarea unei doze unice săptămânale (12).

Prednisonul este, în general, recomandat la pacienții cu vârste peste 5 ani și continuat (dacă reacțiile adverse nu sunt severe) cel puțin până când bolnavul devine dependent de scaunul rulant, deși unele studii susțin că tratamentul steroidic își păstrează eficacitatea și în această fază, prin prezervarea forței musculare la nivelul membrilor superioare și a capacității vitale forțate (2, 13). În ultimii ani însă, au fost raportate serii de cazuri care sugerau un beneficiu superior obținut prin inițierea precoce a terapiei

cortizonice (înaintea vârstei de 5 ani) în DMD; totuși, nu au fost realizate studii controlate în acest sens (11).

Studii multicentrice, randomizate, dublu-orb au relevat că deflazacortul (un derivat sintetic al prednisonului) produce reacții adverse mai reduse (mai ales în ceea ce privește creșterea ponderală) comparativ cu prednisonul, la o eficiență similară asupra încetării progresiei bolii și a îmbunătățirii funcției motorii (14, 15, 16). Un studiu recent a evidențiat eficacitatea deflazacortului în prezervarea funcției respiratorii și a funcției motorii globale, cu reacții adverse limitate (17).

A fost raportată o îmbunătățire a funcției motorii la copiii cu DMD tratați cu ciclosporină pe o perioadă de 8 săptămâni (18); totuși, datorită rarelor cazuri de miopatie indusă la pacienții care au primit acest drog pentru alte afecțiuni, utilizarea ciclosporinei în DM rămâne controversată (11).

Oxandrolonul (un steroid anabolizant androgenic) a dovedit în două studii control, prospective, randomizate efecte similare cu ale prednisonului, dar cu reacții adverse mai limitate (5, 6, 8). Investigatorii propun utilizarea oxandrolonului înaintea inițierii terapiei cortizonice, dată fiind siguranța administrării sale pe termen scurt, accelerarea creșterii și prezervarea statistic semnificativă a forței musculare comparativ cu placebo. Efectele pe termen lung ale administrării oxandrolonului în DMD nu au fost încă evaluate.

Rezultate favorabile au fost semnalate și în urma utilizării de (6, 8, 12):

- leupeptin (un inhibitor al proteinazelor), care s-a dovedit a temporiza sau chiar preveni declinul forței musculare pe modele animale;
- monohidrat de creatină (20 mg/zi timp de 1 săptămână, apoi 5 mg/zi timp de 8 săptămâni) a produs îmbunătățirea statistic semnificativă a performanțelor motorii la un grup de bolnavi cu distrofii musculare;
- eritropoietină (induce proliferarea populației de cellule satelite în faza de regenerare musculară);
- factori anti TNF-alfa (preparatul denumit Remicade) care reduce rata de distrugere a fibrelor musculare la modelele animale de boală.

### Alte metode terapeutice (12)

- a. Kinetoterapia zilnică, prin exerciții specifice „de întindere” la nivelul articulațiilor, previne instalarea precoce a ankilozelor și a retracțiilor tendinoase.
- b. Tenotomiile judicioase pot prelunge autonomia ambulatorie a bolnavilor cu aproximativ 2 ani.
- c. Folosirea ortezelor de tip gleznă-picior sau genunchi-gleznă-picior deține de asemenea un rol important în prelungirea perioadei de mobilizare; prezervarea capacității de ortostaziune, chiar dacă

mobilizarea este pierdută, temporizează instalarea retracțiilor tendinoase și a scoliozei. Acest scop poate uneori necesita dispozitive complexe și costisitoare.

- d. O dată dependența de scaunul cu roțile instalată, atenția trebuie să se îndrepte spre profilaxia consecințelor imobilizării, prin:
  - Alegerea modelului optim de scaun rulant și adaptarea sa la nevoile particulare ale bolnavului;
  - Folosirea pernelor speciale pentru prevenirea escarelor sacro-coccigiene;
  - Dispozitive speciale de tipul meselor adaptabile la scaunul cu roțile și al atelelor cu sistem de rulare, care pot îmbunătăți mobilitatea la nivelul mușchilor membrelor superioare care nu mai reușesc să învingă gravitația;
- e. Monitorizarea atentă a funcției respiratorii, mai ales a capacității vitale forțate, permite determinarea momentului optim de introducere a ventilației asistate, printr-una dintre metodele minim invazive și relativ accesibile (ventilația mecanică cu presiune pozitivă continuă la nivelul căilor aeriene sau ventilația mecanică cu presiune pozitivă cu dublu nivel).
- f. Utilizarea zilnică a spirometrelor în scopul minimizării atelectaziilor și a riscului de pneumonie.
- g. Monitorizarea radiologică a tulburărilor de statică vertebrală, deoarece acestea (mai ales scolioza) afectează apreciabil funcția respiratorie și la nevoie, intervenții chirurgicale cu implantare de dispozitive ortopedice speciale.
- h. O dată cu progresia bolii, traheostomia însoțită de ventilație mecanică poate fi luată în discuție.
- i. O dietă corespunzătoare previne instalarea obezității și a consecințelor acesteia asupra mobilizării și a respirației.
- j. Încă de la stabilirea diagnosticului este esențială stabilirea unei comunicări eficiente între pacient, familie și echipa medicală multidisciplinară (neurolog, kinetoterapeut, ortoped, pneumolog, psiholog, genetician clinic, asistent social etc) în scopul informării, instruirii și a suportului psihologic, medical și social optim.
- k. Monitorizarea cardiologică în vederea depistării precoce și a tratării cardiomiopatiei, atât la pacienții cu afectare severă a musculaturii scheletice cât și la cei cu DMB și disfuncție musculară scheletică ușoară.

### Tehnici terapeutice

Ca și în cazul altor boli încă incurabile, se încearcă dezvoltarea unor tehnici terapeutice bazate pe descoperirile realizate în domeniul geneticii moleculare, cum ar fi:

- Suprastimularea prin inginerie genetică a sintezei de utrofina (o proteină localizată în mod normal la nivelul joncțiunii neuro-musculare, care are un grad înalt de omologie structurală cu distrofina și a cărei genă codantă se află pe cromozomul 6) în celulele musculare în care distrofina este deficitară sau absentă; experimentele efectuate până în prezent pe animale au furnizat rezultate promițătoare.
  - Utilizarea vectorilor virali modificați genetic pentru introducerea în genomul celulei musculare afectate a copiilor normale ale genei distrofinei.
  - Inducerea deleției genei miostatinei (o moleculă cu rol de semnal din familia factorului de transformare a creșterii beta – TGF beta) care duce la stimularea regenerării fibrelor musculare.
  - Inducerea stimulării expresiei factorului de creștere insulin-like tip I (IGF I) sau administrarea sa pe cale sistemică produce reducerea ratei de distrugere a fibrelor musculare la modelele animale de boală.
  - Restaurarea capacității de expresie a distrofinei la nivelul miocardului și al mușchilor scheletici, prin administrarea sistemică de gentamicină, negamicină (un antibiotic dipeptidic) sau oligoribonucleotide antisens (de tip 2OMcAOs) în experimente efectuate până în prezent doar pe animale.
- Transferul de mioblaști normali la nivelul mușchului distrofic nu a oferit rezultatele scontate.
- Folosirea celulelor stem este încă în fază experimentală (19, 20).

### Sfatul genetic

Sfatul genetic reprezintă la ora actuală singura metodă de profilaxie primară a DFP; este recomandabil ca acesta să fie inițiat cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (21, 22).

Data fiind transmiterea recesivă legată de cromozomul X a DFP, testarea genetică a mamei bolnavului poate proba calitatea de purtător a acesteia (ceea ce implică un risc de boală de 50% pentru fiecare descendent de sex masculin) sau, dimpotrivă, originea bolii pacientului într-o mutație „de novo“ (situație întâlnită în aproximativ 30% dintre cazurile de DMD și DMB) (23).

Dacă delețiile extinse ale genei distrofinei pot fi facil detectate la purtătoare, în cazul mutațiilor punctiforme devine necesară analiza prin linkage pentru a demonstra proveniența de la mamă a cromozomului X mutant al bolnavului.

### Riscul de boală pentru membrii familiei (23, 24)

1. Riscul de boală pentru părinții unui proband:
  - O femeie care are un fiu afectat și o rudă afectată pe linie maternă, este obligatoriu heterozigotă;

- O femeie care are minim 2 fii afectați și nu prezintă alte cazuri de DFP în familie, poate prezenta:
    - o mutație a liniei celulare germinale, sau
    - un mozaicism al liniei celulare germinale;
  - Dacă analiza arborelui genealogic a evidențiat faptul că probandul este singurul membru afectat al familiei, mecanismele genetice posibile sunt:
    - Probandul are o mutație „de novo“ cauzatoare de boală;
    - Mama probandului are o mutație „de novo“ cauzatoare de boală;
    - Mama probandului are o mutație cauzatoare de boală moștenită de la: mama sa (care era purtătoare) sau de la mama sa (sau tatăl său) care prezenta mozaicism somatic sau de la mama sa (sau tatăl său) care prezenta mozaicism al liniei germinale;
2. Riscul de boală pentru frații unui proband depinde de starea de purtător sau nepurtător a mamei. Dacă mama este purtătoare, la fiecare sarcină există un risc de 25 % de a se naște un copil bolnav. Dacă la mamă nu se poate evidenția o mutație cauzatoare de boală (prin analiza AND-ului limfocitar) se poate presupune că probandul prezintă o mutație „de novo“, iar riscul pentru frații acestuia depinde de rata de mutații spontane a genei distrofinei și de probabilitatea existenței unui mozaicism al liniei germinale materne.
  3. Riscul de boală pentru descendenții unui proband Bolnavii cu DMD decedază de obicei înainte de a atinge vârsta reproductivă sau sunt prea invalidați pentru a fi capabili de procreare. Bolnavii cu DMB sau CMDXL pot însă procrea; toate fiicele acestora vor fi purtătoare, în timp ce nici unul dintre fii nu va moșteni mutația tatălui.
  4. Riscul de boală pentru alți membri ai familiei probandului  
Unchii materni și descendenții acestora au riscul de a fi purtători sau afectați de boală, risc dependent de sexul acestora și de starea de purtător a mamei probandului.

### B. FEMEI PURTĂTOARE

Deoarece afectarea cardiacă este de obicei asimptomatică la vârste tinere, o evaluare cardiologică completă este necesară la toate purtătoarele (25, 26). Un studiu recent (27) a arătat că tulburări semnificative ale funcției cardiace apar foarte rar în copilărie la acești pacienți, de aceea momentul optim al evaluării cardiologice pare a fi adolescența.

### C. CMDXL

Controlul simptomelor se poate obține prin medicație anti-congestivă cardiacă; în cazurile severe se poate recurge la transplant cardiac (28).

Până la apariția unor mijloace terapeutice curative, tratamentul paliativ deține așadar un rol crucial în prezervarea statusului funcțional, în temporizarea instalării dependenței de scaunul rulant și prelungirea supraviețuirii acestor bolnavi.

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bruce RK, Basil TD, David KU – Dystrophinopathies. *Gene Reviews*, 2003; 41: 11-20.
2. Kissel JT, Lynn DJ, Rammohan KW, Klein JP, Griggs RC, Moxley RTd, Cwik VA, Brooke MH, Mendell JR – Mononuclear cell analysis of muscle biopsies in prednisone- and azathioprine-treated Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 1999, 43: 532-536.
3. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP – Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. *Arch Neurol*, 2001, 48: 383-388.
4. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, King W, Signore L, Pandya S, Florence J et al – Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*, 1989, 320: 1592-1597.
5. Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, Mendell JR, Moxley RT 3rd, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP, Robison J, King W et al – Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 1991, 41: 1874-1877.
6. Fenichel GM, Griggs RC, Kissel J, Kramer TI, Mendell JR, Moxley RT, Pestronk A, Sheng K, Florence J, King WM, Pandya S, Robison VD, Wang H – A randomized efficacy and safety trial of oxandrolone in the treatment of Duchenne dystrophy. *Neurology*, 2001, 56: 1075-1079.
7. Backman E and Henriksson KG – Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2005, 5: 233-241.
8. Fenichel G, Pestronk A, Florence J, Robison V, Hemelt V – A beneficial effect of oxandrolone in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: a pilot study. *Neurology*, 1997, 48: 1225-1226.
9. Griggs RC, Moxley RT 3d, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP, Cwik VA, Pandya S, Robison J et al – Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology*, 2002, 43: 520-527.
10. Mendell JR, Buzin CH, Feng J, Yan J, Serrano C, Sangani DS, Wall C, Prior TW, Sommer SS – Diagnosis of Duchenne dystrophy by enhanced detection of small mutations. *Neurology*, 2001, 57: 645-650.
11. Connolly AM, Schierbecker J, Renna R, Florence J – High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12: 917-925.
12. Dubowitz V – 47th ENMC international workshop: Treatment of muscular dystrophy. *Neuromusc Disord*, 2004, 7: 261-267.
13. DeSilva S, Drachman DB, Mellits D, Kuncl RW – Prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. Long-term benefit. *Arch Neurol*, 1987, 44: 818-822.
14. Mesa LE, Dubrovsky AL, Corderi J, Marco P, Flores D – Steroids in Duchenne muscular dystrophy-deflazacort trial. *Neuromuscul Disord*, 2001, 1: 261-266.
15. Reitter B – Deflazacort vs. prednisone in Duchenne muscular dystrophy: trends of an ongoing study. *Brain Dev*, 1995, 17 Suppl: 39-43.
16. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, Lanzi G, Angelini C – A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 2000, 23: 1344-1347.
17. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA – Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr*, 2001, 138: 45-50.
18. Sharma KR, Mynhier MA, Miller RG – Cyclosporine increases muscular force generation in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 2000, 43: 527-532.
19. Gussoni E, Blau HM, Kunkel LM – The fate of individual myoblasts after transplantation into muscles of DMD patients. *Nat Med*, 2004, 3: 970-977.
20. Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, Buzney EA, Khan MK, Flint AF, Kunkel LM, Mulligan RC – Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature*, 2002, 401: 390-394.
21. Darras BT, Koenig M, Kunkel LM, Francke U – Direct method for prenatal diagnosis and carrier detection in Duchenne/Becker muscular dystrophy using the entire dystrophin cDNA. *Am J Med Genet*, 1998, 29: 713-726.
22. Den Dunnen JT, Grootsholten PM, Bakker E, Blonden LA, Ginjaar HB, Wapenaar MC, van Paassen HM, van Broeckhoven C, Pearson PL, van Ommen GJ – Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications. *Am J Hum Genet*, 1999, 45: 835-847.
23. Bakker E, Van Broeckhoven C, Bonten EJ, van de Vooren MJ, Veenema H, Van Hul W, Van Ommen GJ, Vandenberghe A, Pearson PL – Germline mosaicism and Duchenne muscular dystrophy mutations. *Nature*, 1987, 329: 554-556.
24. Palmucci L, Mongini T, Chiado-Piat L, Doriguzzi C, Fubini A – Dystrophinopathy expressing as either cardiomyopathy or Becker dystrophy in the same family. *Neurology*, 2000, 54: 529-530.
25. Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoorkrakauer DF, Leschot NJ, Van Essen AJ, Brunner HG, van der Wouw PA, Wilde AA, de Visser M – Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet*, 1999, 353: 2116-2119.
26. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoorkrakauer DF, van Essen AJ, Leschot NJ, de Visser M – Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 1999, 9: 347-351.
27. Multicenter Study Group – Diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies by polymerase chain reaction. *JAMA*, 2002, 267: 2609-2615.
28. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miocic S, Vatta M, Pinamonti B, Muntoni F, Caforio AL, McKenna WJ, Falaschi A, Giacca M, Camerini – Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34: 181-190.