

Informacje edukacyjne z zakresu neurologii dzieci i młodzieży

-Dystrofia Mięśniowa Duchenne’a

Wprowadzenie

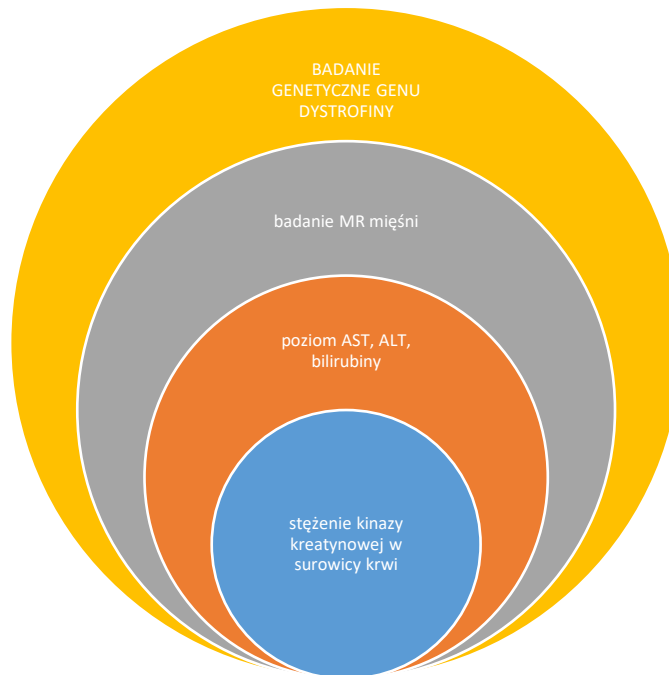
Dystrofia Mięśniowa Duchenne’a (DMD) należy do dystrofii uwarunkowanych mutacjami w genie dystrofiny (dystrofinopatii).[1] Białko to jest kluczowe dla stabilizacji błony komórkowej mięśni (sarkolemmy) oraz ochrony włókien mięśniowych przed uszkodzeniami podczas ich aktywności.[2] Choroba cechuje się postępującą degeneracją i osłabieniem mięśni.[3] Dystrofina występuje również w neuronach, wątrobie, siatkówce, skórze, śliniankach i gruczołach potowych. DMD dotyka około 1 na 5–6 tysięcy noworodków płci męskiej i jest chorobą prowadzącą do głębokiej niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci, zazwyczaj między 20. a 30. rokiem życia.

Trudności osób z DMD

-obraz kliniczny

Pierwsze symptomy Dystrofii Mięśniowej Duchenne’a pojawiają się już w 2. roku życia. Występuje opóźniony rozwój ruchowy, charakterystyczny „kaczkowy chód”, trudności z wchodzeniem po schodach, wstawaniem oraz osłabienie mięśni.[4] Najwcześniej pojawiającym się zanikiem cechują się mięśnie obręczy biodrowej i ud. Szczególnie słaby jest mięsień biodrowo-lędźwiowy i czworogłowy uda. Występuje tendencja do chodzenia na palcach i skrócenia ścięgna Achillesa. W 3.-4. roku życia łydki stają się twarde i powiększone (charakterystyczna dysproporcja ud i podudzi), co wynika z zastępowania mięśnia brzuchatego tkanką łączną i tłuszczową, a nie z rzeczywistego przyrostu siły (pseudohipertrofia). Stopniowo słabnie wydolność wysiłkowa pacjenta i zdolność samodzielnego poruszania się na dłuższych dystansach.[5] W miarę postępu choroby rozwija się hiperlordoza lędźwiowa (nadmierne wygięcie kręgosłupa) oraz odstawanie łopatek. Dochodzi do osłabienia mięśni obręczy barkowej, ramion oraz mięśni oddechowych. Charakterystyczny dla DMD jest tzw. manewr Gowersa. Ze względu na osłabienie mięśni obręczy biodrowej i ud, pacjenci podczas wstawania z podłogi muszą „wspinać się po własnym ciele”, używając rąk jako podpory na kolanach i udach. Występujące u wszystkich pacjentów zajęcie mięśnia sercowego skutkuje kardiomiopatią, która ma charakter rozstrzeniowy i przebiega z niewydolnością mięśnia sercowego.[6] Postęp uszkodzenia mięśni doprowadza do ciężkiej niepełnosprawności ruchowej oraz niewydolności krążeniowej i oddechowej, których powikłania są przyczyną przedwczesnego zgonu.[7]

Diagnostyka choroby



Schemat 1. Badania diagnostyczne

W diagnostyce laboratoryjnej kluczowym wskaźnikiem jest skrajne podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej (CK) w surowicy krwi, które może przekraczać normę ponad 100-krotnie. Charakterystyczne jest również podwyższenie enzymów AST i ALT przy zachowaniu prawidłowego poziomu bilirubiny. Złotym standardem, potwierdzenia diagnozy są badania genetyczne genu dystrofiny.[1] Wykonanie badania EMG i biopsji mięśnia rzadko jest uzasadnione, częściej wskazane jest rozszerzenie diagnostyki genetycznej, a także badania MR mięśni całego ciała.

Leczenie i interwencje terapeutyczne

Między 4. a 6. rokiem życia rozpoczyna się terapię glikokortykosteroidami.[3] Działają one objawowo zwalniając przebieg kardiomiopatii, opóźniając objawy niewydolności krążeniowej i oddechowej, wydłużając o kilka lat możliwości samodzielnego chodzenia. Najczęściej używany jest prednizon w dawkach 0,5-0,75 mg/kg mc/24h lub deflazakort.

Współczesna terapia DMD dąży do podejścia spersonalizowanego. Kluczowe nowości, takie jak giwinostat[5] i wamorolon[3] stanowią alternatywę dla klasycznej steroidoterapii. Giwinostat to pierwszy niesteroidowy lek zatwierdzony do leczenia DMD, działający niezależnie od rodzaju mutacji genetycznej. Jest inhibitorem deacetylazy histonowej (HDAC), który przeciwdziała patologicznemu włóknieniu i stanom zapalnym.[5] Wamorolon to tzw. steryd dysocjacyjny. Zapewnia korzyści przeciwzapalne typowe dla sterydów, ale wykazuje znacznie mniejszy negatywny wpływ na wzrost i zdrowie kości.[6] Ponadto wykazano, że lek działa jako antagonist receptoru mineralokortykoidowego (MRA), co może zapewniać dodatkową ochronę mięśnia sercowego.[4]

U pacjentów, u których stwierdzono mutację nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD) możliwe jest zastosowanie atalurenu. Ataluren umożliwia „ominięcie”

przedwczesnego sygnału STOP w mRNA, pozwalając na produkcję pełnowartościowej dystrofiny u pacjentów z mutacjami punktowymi (10–15% przypadków).[7]

Pacjenci chorujący na DMD powinni ponadto otrzymywać typowe leki wspomagające wydolność krążenia.[6] Skuteczne leczenie tej choroby wymaga holistycznego podejścia, zarówno ścisłej koordynacji terapii farmakologicznej z okresowym monitorowaniem kardiologicznym, jak i wsparciem rehabilitacyjnym.[7]

Nowości w badaniach naukowych nad DMD 2025-2026:

I. Nowa technika analityczna dystrofiny [1]:

“Dystrophin/mini-dystrophin expression analysis by immunoaffinity liquid chromatography–tandem mass spectrometry after gene therapy for DMD” (2025)

W badaniu opisano zastosowanie techniki analitycznej IA-LC-MS/MS do precyzyjnego pomiaru poziomu dystrofiny u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne’a poddawanych terapii genowej. Wykazano, że ta metoda pozwala na stabilne i powtarzalne rozróżnienie naturalnego białka od wprowadzonej terapeutycznie mini-dystrofiny w próbkach mięśni. Metoda IA-LC-MS/MS wykazała się czułością, specyficznością oraz stabilnością, a także wyeliminowała błędy pomiarowe typowe dla testów Western Blot. Technologia ta ma potencjał na stanie się nowym standardem monitorowania skuteczności nowoczesnych terapii genetycznych. IA-LC-MS/MS stanowi solidne narzędzie wspierające rozwój nowoczesnych terapii genowych, oferując wiarygodność niezbędną dla procesów zachodzących w obszarze chorób rzadkich.

II. Glikokortykosteroidy a wzrost masy ciała -korelacje w DMD [2]:

“Height, weight, and body mass index trajectories and their correlation with functional outcome assessments in boys with Duchenne muscular dystrophy” (2026)

W badaniu przeprowadzonym na grupie 194 pacjentów z DMD przyjmujących glikokortykosteroidy sprawdzono jak wzrost, waga i wskaźnik BMI wpływają na sprawność ruchową chłopców z DMD. Wykazano, że rodzaj leku i schemat dawkowania istotnie modyfikują tempo wzrostu oraz przybieranie na wadze chłopców z DMD. Naukowcy dowiedli, że zmiany parametrów fizycznych ujemnie korelują z wynikami testów motorycznych, a wpływ ten staje się wyraźniejszy wraz z postępem choroby. Daflazakort powoduje większe zahamowanie wzrostu niż prednizon, ale wiąże się z mniejszym przyrostem masy ciała. Schemat przerywany prednizonu pozwala na lepsze zachowanie tempa wzrostu niż schemat codzienny. Zauważono, że kontrola masy ciała ma fundamentalne znaczenie dla dłuższego zachowania zdolności chodzenia. Starszy wiek w momencie wdrożenia GKS wiąże się z większym przyrostem masy ciała i wyższym wskaźnikiem BMI. Zaproponowano, że wczesne strategie żywieniowe są niezbędne, aby zminimalizować negatywny wpływ nadwagi na rozwój fizyczny chorych.

III. Stosowanie wamorolonu [3,4]:

“Results of a phase II open-label, multiple-dose study of vamorolone (VBP15-006) in 7- to < 18-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy” (2026)

W artykule przedstawiono wyniki badania klinicznego fazy II dotyczącego stosowania wamorolonu u chłopców z dystrofią mięśniową Duchenne’a w wieku 7-18 lat. Wykazano, że lek cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany zarówno przez pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i tych zmieniających terapię z klasycznych sterydów. Kluczowym wnioskiem jest brak negatywnego wpływu na wzrost, a w przypadku osób wcześniej leczonych kortykosteroidami zaobserwowano zjawisko wzrostu nadrabiającego. Zwrócono uwagę na zależność stosowanej dawki, a wydolność kory nadnerczy- dawka 6 mg/kg/24 h minimalizuje ryzyko objawowej niewydolności nadnerczy. Praca podkreśla potencjał wamorolonu jako alternatywy dla standardowej terapii sterydami, oferując korzyści terapeutyczne przy mniejszej liczbie skutków ubocznych dla układu kostnego.

“Mineralocorticoid receptor antagonism of vamorolone: Evidence from LIONHEART and VISION-DMD clinical trials” (2025)

W badaniu przedstawiono właściwości wamorolonu, skupiając się na jego dodatkowym działaniu jako antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego (MRA). Badanie kliniczne LIONHEART przeprowadzone na zdrowych ochotnikach potwierdziło, że lek skutecznie odwraca retencję sodu, wykazując profil zbliżony do eplerenonu, lecz bez wpływu na wydalanie potasu. Dodatkowe dane z próby VISION-DMD u dzieci z dystrofią wykazały specyficzny dla tego leku wzrost poziomu białek tj. renina i klotho, co sugeruje potencjalne korzyści w ochronie serca i nerek. Wyniki dowodzą, że wamorolon łączy w sobie przeciwzapalne zalety glikokortykosteroidów z unikalną aktywnością MRA, co odróżnia go od tradycyjnych leków, takich jak prednizon. Autorzy wskazują, że ten podwójny mechanizm działania może być kluczowy w ograniczaniu kardiomiopatii, która jest główną przyczyną zgonów u pacjentów z DMD.

IV. Stosowanie giwinostatu [5,6]:

„Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons” (2025)

Artykuł przedstawia wyniki długofalowego badania nad giwinostatem, innowacyjnym inhibitorem deacetylazy histonów stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a. Autorzy podkreślają, że preparat ten jest pierwszym lekiem niesteroidowym skutecznym bez względu na rodzaj konkretnej mutacji genetycznej. Badania potwierdziły jego właściwości przeciwzapalne, przeciwwłóknieniowe i proregeneracyjne. Wykazano, że lek posiada przewidywalny profil bezpieczeństwa nawet przy stosowaniu przekraczającym osiem lat. Wynioskowano, że połączenie giwinostatu ze standardową sterydoterapią znacząco opóźnia postęp choroby w porównaniu do naturalnego przebiegu schorzenia. Dowiedziono statystycznie, że terapia pozwala chorym zachować zdolność chodzenia oraz samodzielnego wstawania średnio o dwa do trzech lat dłużej. Wyniki te potwierdzają zasadność stosowania giwinostatu jako kluczowego elementu podtrzymywania sprawności fizycznej u pacjentów z DMD.

“Thorough QT Study on the Effect of Therapeutic and Supratherapeutic Dosing of Givinostat in Healthy Volunteers” (2026)

W artykule ujęto wyniki badania klinicznego dotyczącego wpływu leku giwinostat na aktywność elektryczną serca, ze szczególnym uwzględnieniem odstępu QT. Analiza przeprowadzona na zdrowych ochotnikach wykazała, że dawka terapeutyczna 100 mg nie powoduje istotnych klinicznie zmian w zapisie EKG. Choć w dawce supratherapeutycznej 300mg zaobserwowano łagodne wydłużenie odstępu QT, modelowanie farmakokinetyczne potwierdziło bezpieczeństwo leku w zalecanych zakresie stosowania. Autorzy podkreślają, że giwinostat będący inhibitorem deacetylazu histonowej wskazanym w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a wykazuje korzystniejszy profil kardiologiczny niż starsze związki z tej samej grupy (HDAC).

V. Stosowanie Atalurenu [7]:

“Ataluren for the treatment of people living with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: a plain language summary of Study 041” (2026)

Artykuł stanowi przystępne podsumowanie badania klinicznego fazy III o nazwie Study041, w którym oceniano skuteczność leku ataluren u osób z dystrofią mięśniową Duchenne’a wywołaną mutacją nonsensowną (nmDMD). Wyniki trwającego 72 tygodnie badania wśród 359 osób wykazały, że pacjenci przyjmujący ataluren doświadczyli wolniejszego spadku zdolności chodzenia oraz funkcji mięśniowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Terapia była bezpieczna i dobrze tolerowana. Lek wykazuje mierzalne korzyści w zakresie mobilności i sprawności fizycznej przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa, co pozwala pacjentom na dłuższe zachowanie niezależności.

VI. Tamoksyfen a DMD [8]:

“Safety and Efficacy of Tamoxifen in Patients with Duchenne muscular dystrophy: open Label Extension of TAMDMD Trial” (2026)

W artykule opisano wyniki badania klinicznego oceniającego wpływ tamoksyfenu na przebieg dystrofii mięśniowej Duchenne’a. Analiza skupia się na fazie otwartego przedłużenia próby, w której sprawdzano, czy wcześniejsze rozpoczęcie terapii przynosi lepsze rezultaty niż leczenie opóźnione. Wykazano, że tamoksifen był dobrze tolerowany i bezpieczny przy długotrwałym stosowaniu. Mimo pozytywnego profilu bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnego wpływu leku na spowolnienie postępu choroby ani poprawę sprawności ruchowej. Autorzy konkludują, że brakuje dowodów klinicznych na skuteczność tamoksyfenu jako wsparcia dla standardowej kortykoterapii. Wszystkie grupy badane wykazały dalszą, naturalną progresję schorzenia niezależnie od momentu włączenia preparatu.

VII. terapia genowa fordadistrogen movaparvovec [9]:

“AAV mini-dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: a phase 1b trial” (2025)

W artykule opisano wyniki badania klinicznego fazy 1b dotyczącego terapii genowej przy użyciu fordadistrogen movaparvovec przeznaczonej dla chłopców z dystrofią mięśniową Duchenne’a. Badanie oceniało bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność biochemiczną i funkcjonalną u pacjentów chodzących i niechodzących. Badanie objęło 22 uczestników (19 ambulatoryjnych i 3 niechodzących), którzy otrzymali pojedynczy wlew dożylny preparatu. Choć u osób chodzących profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny, u pacjentów niechodzących odnotowano poważne zdarzenie niepożądane -jeden przypadek śmiertelny. Mimo, że u części badanych zaobserwowano poprawę sprawności ruchowej w porównaniu z grupą kontrolną, późniejsze badania fazy 3 nie potwierdziły wystarczającej skuteczności terapii. W rezultacie firma Pfizer podjęła decyzję o przerwaniu dalszych prac nad tym programem. Całość dokumentu podsumowuje wyzwania immunologiczne i kliniczne związane z wdrażaniem nowoczesnych technologii genetycznych w leczeniu rzadkich chorób mięśni.

VIII. Terapia PMO (oligomery morfolinowe fosforodiamidowe) [10]:

“Advancements from the EVOLVE study for assessing real-world experience with eteplirsen, golodirsen and casimersen for the treatment of DMD” (2026)

Artykuł opisuje badanie EVOLVE -wieloośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego fazy IV, oceniającego stosowanie eteplirsenu, golodirsenu i casimersenu w rutynowej praktyce klinicznej w USA. Badanie to jest największą dotychczasową inicjatywą gromadzącą dane RWE (Real-World Evidence) dla terapii opartych na oligomerach morfolinowych fosforodiamidowych (PMO) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a. Głównym celem badania jest opisanie demografii pacjentów, ich charakterystyki wyjściowej, profilu bezpieczeństwa oraz wzorców kontynuacji leczenia u osób z DMD, którym przepisano komercyjnie dostępne leki PMO w ramach rutynowej opieki medycznej. Leki te uzyskały przyspieszone zatwierdzenie przez FDA na podstawie danych o biomarkerach (wzrost produkcji dystrofiny):

Eteplirsen: dla pacjentów z wariantami genetycznymi podatnymi na pominięcie eksonu 51.

Golodirsen: dla pacjentów z wariantami podatnymi na pominięcie eksonu 53.

Casimersen: dla pacjentów z wariantami podatnymi na pominięcie eksonu 45.

Badanie EVOLVE potwierdza, że profil bezpieczeństwa eteplirsenu, golodirsenu i casimersenu w rzeczywistej praktyce jest korzystny i spójny z wynikami kontrolowanych badań klinicznych.

Ciągłe gromadzenie danych w ramach 5-letniego okresu obserwacji pozwoli na głębsze zrozumienie wpływu PMO na kluczowe kamienie milowe choroby, takie jak funkcje oddechowe, kardiologiczne oraz przeżywalność, co uzupełni dotychczasową wiedzę opartą na kontrolach historycznych i wcześniejszych próbach klinicznych.

Źródła:

1. Walsh J., Palandra J., Duriga N., Beidler D., McIntosh A., Binks M., et al. (2025), "Dystrophin/mini-dystrophin expression analysis by immunoaffinity liquid chromatography–tandem mass spectrometry after gene therapy for DMD", *Gene Therapy*
2. Schiava M., Dang U.J., Wood C., Wong S.C., Ward L.M., Lofra R.M., et al. (2026), "Height, weight, and body mass index trajectories and their correlation with functional outcome assessments in boys with Duchenne muscular dystrophy", *Developmental Medicine & Child Neurology*
3. Lochmüller H., Gonorazky H., Nigro E., Mah J.K., Alemán A., Yaworski A., et al. (2026), "Results of a phase II open-label, multiple-dose study of vamorolone (VBP15-006) in 7- to < 18-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy", *Journal of Neurology*
4. de Vera A., Clemens P.R., Dang U.J., Dutreix C., Gresko E., Guglieri M., et al. (2025), "Mineralocorticoid receptor antagonism of vamorolone: Evidence from LIONHEART and VISION-DMD clinical trials", *Steroids*
5. McDonald C.M., Guglieri M., Vučinić D., Acsadi G., Brandsema J.F., Bruno C., et al. (2025), "Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons", *Annals of Clinical and Translational Neurology*
6. Mercuri E., Barry Byrne B., Willis T., Bourke J., Bettica P., Cazzaniga S., et al. (2026), "Thorough QT Study on the Effect of Therapeutic and Supratherapeutic Dosing of Givinostat in Healthy Volunteers", *Clinical Pharmacology in Drug Development*
7. Wu S., Vlodavets D., Prufer de Queiroz Campos Araujo A., Castle J. (2026), "Ataluren for the treatment of people living with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: a plain language summary of Study 041", *Journal of Comparative Effectiveness Research*
8. Zwingli G., Putananickal N., Schmidt S., Nagy S., Rubino-Nacht D., Schaedelin S., et al. (2026), "Safety and Efficacy of Tamoxifen in Patients with Duchenne muscular dystrophy: open Label Extension of TAMDMMD Trial", *Neuromuscular Disorders*
9. Butterfield R.J., Shieh P.B., Li H., Binks M., McDonnell T.G., Ryan K.A., et al. (2025), "AAV mini-dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: a phase 1b trial", *Nature Medicine*
10. Tian C., Grabich S., Veerapandiyani A., Scharf R.J., Santra S., Hornibrook S., et al. (2026), "Advancements from the EVOLVE study for assessing real-world experience with eteplirsen, golodirsen and casimersen for the treatment of DMD", *Journal of Comparative Effectiveness Research*