

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ МИОПАТИИ КАЈ ДЕЦА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување на миопатиите кај деца преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на дијагностицирање и третман на миопатиите кај деца е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување на миопатии кај децата по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8907/2

30 ноември 2013 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

МИОПАТИИ

МЗД Упатство
16.6.2010

- Основни податоци
- Испитувања на пациенти со мускулни болести
- Кога треба да се постави сомнение за миопатија?
- Третман и рехабилитација
- Миопатии во раното детство
- Спинални мускулни атрофии
- Наследни невропатии и пореметувања на невромускуларната синапса
- Прогресивни мускулни дистрофии
- Миотонична дистрофија
- Дистални миопатии
- Миозитис
- Митохондријални миопатии
- Метаболни миопатии
- Секундарни миопатии
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Повеќето пациенти со миопатии имаат наследна болест.
- Дијагностичката обработка треба да се централизира во големи болници или во специјалистички клинички амбуланти за невромускулни болести.

ИСПИТУВАЊА НА ПАЦИЕНТИ СО МУСКУЛНИ БОЛЕСТИ

- Анамнеза на пациентот за актуелната болест, фамилијарна анамнеза, физикален преглед и лабораториски испитувања.
- Серумската креатинин киназа (СРК) е покачена кај повеќето миопатии.
 - Нормалните вредности не ја исклучуваат можноста за миопатија;
 - Да се нотира дека СК концентрациите може да бидат покачени и поради траума, интрамускулни инекции и претходно направена ENMG.
- Електроневромиографија (ENMG)
- Мускулна биопсија
 - Корисна за диференцијална дијагноза меѓу миопатија и невропатија. Заради потребата од специфични техники, биопсиите треба да се изведуваат само во институција со релевантно искуство.
- Имиџинг студии на мускулите (СТ/MRI)
 - Многу корисен метод за процена на степенот на мускулна повреда;
 - Обично се потребни, со цел да се дефинира точната зона за биопсија;
 - MRI дава можност за идентификација на инфламаторни промени во мускулите.
- ДНК студии

- Примарен метод доколку клиничарот има јасен сомнеж за dystrophia myotonica (обата тип 1 и тип 2), Duchenne-ова и Becker-ова мускулна дистрофија, тибиијална мускулна дистрофија, фацио-скапуло-хумерална дистрофија.
- Соодветни за понатамошни истражувања кога веќе направените укажуваат на можност за специфична болест: примарна невропатија, болест на моторниот неврон, миотонии, дистрофии, митохондријални миопатии, итн.

КОГА ТРЕБА ДА СЕ ПОСТАВИ СОМНЕНИЕ ЗА МИОПАТИЈА

- Симптомите сами обично не се доволни за дијагностицирање на миопатија, но тие може да упатат на понатамошни невролошки испитувања.
- Типичните симптоми вклучуваат:
 - бавно прогресивна мускулна слабост;
 - мускулна атрофија;
 - мускулна слабост, болка или крампи кои се јавуваат при вежбање (физичка активност);
 - птоза;
 - дисфагија;
 - нарушен говор.
- Позитивната фамилијарна анамнеза го поткрепува сомнението.

ТРЕТМАН И РЕХАБИЛИТАЦИЈА

- Треба да се овозможи третман под контрола на специјалист.
- Многу миопатии ја отежнуваат мобилизацијата и справувањето со дневните активности. Физиотерапијата, адаптации во домот на пациентот и различни помагала во домот на пациентот се обично неопходни. Пациентите може да имаат корист од адаптационен тренинг и окупациона рехабилитација во соодветни услови.
- Пациентот треба да биде информиран за наследноста на болеста. Ако е можно, треба да се упати на генетско советување за понатамошни тестови и информации.

МИОПАТИИ ВО РАНОТО ДЕТСТВО

- Симптомите вклучуваат:
 - мускулна хипотонија и слабост кај новороденче или доенче која се манифестира со тешкотии во држење на главата исправено, недостаток на фацијална експресија, имобилност, тешкотии во цицањето и дишењето или рекурентни инфекции на респираторниот тракт;
 - наоди кои асоцираат на конгенитални миопатии се луксации на зглобови, зглобни контрактури и сколиоза, како и дистална артрогрипоза.
- Nemaline-овата миопатија се јавува на оваа возраст. Миотонична дистрофија и миастенија гравис може да бидат конгенитални заболувања.

СПИНАЛНИ МУСКУЛНИ АТРОФИИ

- Формите со ран почеток се вродени, а наследувањето е автосомно рецесивно. Прогресивната лезија е на ниво на предните рогови на латералниот мозок.
- Симптомите вклучуваат мускулна флекцибилност, слабост и атрофија. Можни се и мускулни фасцикулации.

- СМА (спинална мускулна атрофија) I-III се предизвикани од дефицит на ниво на SMN генот и со DNA тестирање може да се потврди болеста.
- Има многу субкатегории од рецесивно или од доминантно наследни форми кои почнуваат во адултниот период како спинални мускулни атрофии или моторни неуропатии (на пр. X-рецесивната болест на Kennedy или спиналната булбомускулна атрофија – SBMA). Најчеста е амиотрофична латерална склероза (ALS) (1), која во повеќето случаи е фамилијарна (FALS).

SMA I, Werding-Hoffman-ова болест

- OMIM₁
- Почетокот на болеста е во првите недели од животот и има лоша прогноза.

SMA II, интермедиерна форма

- OMIM₂
- Постои и интермедиерна форма на болеста со помалку тешки симптоми и со почеток на болеста околу 12-тиот месец од животот. Предизвикува значителен инвалидитет, но очекуваното преживување е над 50 години.

SMA III Kugelberg-Welander-ова болест

- OMIM₃
- Почетокот е во детството или во раниот адултен период. Тежината и степенот на прогресија на оваа болест варираат, а симптомите може да бидат унилатерални или ограничени на еден екстремитет.

Амиотрофична латерална склероза (ALS)

- Види (1)

НАСЛЕДНИ ПОЛИНЕУРОПАТИИ И ПОРЕМЕТУВАЊА НА НЕВРОМУСКУЛАРНАТА СИНАПСА

- Наследни полинеуропатии (2) и болестите на невромускуларната синапса, како миастенија гравис (3) и миастеничниот синдром (3), исто така предизвикуваат мускулна слабост; кај миастениите мускулите се замараат во текот на репетирачките вежби. Овие состојби треба да се земат предвид во диференцијалната дијагноза.

ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЈА

- Постојат различни форми на дистрофија кои се разликуваат според клиничката слика и начинот на наследување. При мускулната биопсија дијаметарот на мускулните влакна покажува голема варијабилност. Некои од влакната се атрофирани и заменети со фиброзно и масно ткиво. ЕНМГ е соодветна дијагностичка метода за овие миопатии. Во активна фаза, серумската креатин киназата е зголемена 50-100 пати.

Duchenne-ова мускулна дистрофија

- OMIM₄
- Една од најтешките форми на мускулна дистрофија и наследувањето е рецесивно преку X хромозомот. Една третина од сите случаи се нови мутации. Основната причина за болеста е

дефицит на дистрофин на површината на мембраната од скелетните мускулни влакна, што е видно при мускулна биопсија. DNA тестирањето ја потврдува дијагнозата во две третини од случаите.

- Пациентите се момчиња чии симптоми се манифестираат околу 5- годишна возраст.
 - Иницијалните симптоми вклучуваат нарушување на одот и слабост на проксималните мускули (тешкотии при станување од клекната состојба).
 - Листовите на потколениците се здебелени (псевдохипертрофија).
 - Мускулната слабост прогресира и околу 12- годишна возраст пациентот мора да користи инвалидска количка.
 - Други манифестации на болеста вклучуваат контрактури на зглобовите и деформитети на `рбетот (сколиоза), како и тешкотии во дишењето и миокардиопатија што предиспонира кон инфекции.
- Околу 15 % од жените носители ќе покажат симптоми на миопатија од различен степен.

Becker–ова мускулна дистрофија

- OMIM₅
- Се наследува рецесивно врзано за X-хромозом.
- Нивото на дистрофин е редуцирано, но не така изразено како кај Duchenne-овата мускулна дистрофија.
- Тежината на болеста е варијабилна.
- Времето на појава на симптомите варира од детство до адултниот период.
- Кардиомиопатијата може да е проблем кој тешко се менаџира.

Рамено - појасна дистрофија

- Мускулната слабост е лоцирана на проксималните мускули од екстремитетите (тешкотии во качување по скали и држење на рацете во крената положба).
- Појава во детство, адолесценцијата или адултниот период.
- Наследувањето е обично автозомно рецесивно, ретко автозомно доминантно.
- Познати се повеќе од 20 генски локуси кои се причина за болеста; може да се диференцира во специјализирани генетски лаборатории.

Фасцио-скапуло-хумерална мускулна дистрофија

- OMIM₆
- Предизвикува мускулна атрофија во афектираните региони, но постои голема варијабилност во клиничката слика.
- Прогресијата на болеста е прилично бавна.
- Се наследува автозомно доминантно; има голем број на нови мутации без претходна семејна историја.

МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЈА

- Болест со автозомно доминантна наследност;
- Припаѓа на најчестите дистрофии со варијабилна клиничка експресија и тежина;
- Дијагнозата е базирана на ДНК студии.

МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЈА- тип I

- OMIM₇
- Возраста кога започнуваат симптомите може да биде од неонатален период до адултно доба.

- Клиничките манифестации вклучуваат:
 - мускулна атрофија и слабост посебно во дисталните партии (екстремитетите), лицевите мускули и очните капаци (птоза).
 - миотонија, тешкотии во обид за мускулната релаксација на згрчена тупаница, евидентна при електромиографија;
 - ендокрини пореметувања, на пример инсулинска резистенција;
 - срцеви аритмии;
 - катаракти.
- Конгениталните форми на болеста вклучуваат и ментална ретардација.
- Ако болеста започне на училишна возраст, може да се презентира со тешкотии во учењето без мускулни симптоми.

МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЈА- тип II

- ОМIM₈
- Вообичаено поблага форма од тип I; почетокот може да биде по 25 година но, вообичаено не е пред 50-годишна возраст.
- Нејасна мускулна болка и вкочанетост се симптоми кои може да асоцираат на фибромиалгија;
- Прогресивна слабост на проксималните мускули;
- Многу различна симптоматологија: катаракта, аритмии, ендокринолошки пореметувања, покачено ниво на хепаталните трансаминази, тремор, хипертрофија на листовите;
- Дури и електромиографски не секогаш се открива миотонија, а вредностите на креатинин киназа не се неопходно покачени.

КОНГЕНИТАЛНИ МИОТОНИИ И ПЕРИОДИЧНИ ПАРАЛИЗИ

- ОМIM₉
- Болести предизвикани од генетски дефекти во јонските канали, со доминантна или рецесивна наследност, но не прогресивни како миотоничните дистрофии;
- Карактеристична презентација на болеста-миотонија при клинички преглед и/или електромиографски, но без наоди кои укажуваат на мускулно оштетување;
- Рецесивните мутации на хлоридните канали се меѓу најчестите причини. Постои и можност за ДНК дијагностика.

ДИСТАЛНИ МИОПАТИИ

- Миопатии со симптоми само од дисталните делови на рацете и стапалата;
- Дијагнозата е базирана на ДНК анализа која се изведува во специјализирани лаборатории;
- Во 1993 год. нов фенотип на дистална миопатија, тибиална мускулна дистрофија (ТМД-ОМIM₁₀) беше опишана во Финска, од кога се потврдени повеќе од 500 нови случаи. Вистинската преваленца се претпоставува дека е околу 1000 пациенти, што ја прави оваа состојба најчеста миопатија во земјата.
 - Симптомите се јавуваат на средна возраст; пациентот развива неконтролиран и нестабилен од. Електромиографијата ќе покаже типични промени за мускулно оштетување и СТ/MRI ќе покажат крајно селективно мускулно оштетување на претибијалните мускули.
 - Болеста споро прогресира. Нема болка ниту сензорен губиток. Пациентите кои имаат загрижувачка слабост на стапалото имаат потреба од помош при одењето. Нема друг лечебен третман.

- Дисталната миопатија на Welander е автозомно доминантна миопатија која е типична херeditарна болест во Шведска, но е прилично честа и во Финска. Почетокот на симптомите е околу 40-та година од животот.
- Неколку други форми на дистални миопатии се опишани последните неколку години.

МИОЗИТИС

- Инфламаторна, автоимуна болест со непозната етиологија;
- Постојат четири главни типа: полимиозитис, миозитис со инклузиони телца, дерматомиозитис и миозитис асоциран со системски колагенози.
- Најчесто се јавува на возраст од 50-70 години, но може да се јави и во детството кога типична манифестација е дерматомиозитис.
- Може да биде асоциран со друго автоимуно заболување.
- Симптомите вклучуваат субакутна симетрична мускулна слабост и поретко мускулна преосетливост.
- Лабораториски наоди: елевација на серумска креатин киназа; седиментацијата на еритроцитите и гамаглобулините кај некои пациенти исто така може да бидат зголемени.
- MRI имиџинг на мускулите е одлична метода за потврда на дијагнозата и определување на местото на биопсија.
- Мускулната биопсија покажува присуство на инфламаторни клетки, кај дерматомиозитот посебно во периваскуларното мускулно ткиво. Паранеопластичниот миозитис се карактеризира со екстензивна некроза на мускулните клетки без значајна акумулација на инфламаторни клетки.
- Третманост се состои од кортикостероиди и цитотоксични лекови. Можна коегзистирачка автоимуна болест или канцер мора да биде дијагностициран и третиран. Стероидите се даваат подолг период, а терапијата не треба да биде прекината без консултација со специјалист. Кај миозитот со инклузиони телца нема тераписки одговор.

МИТОХОНДРИЈАЛНИ МИОПАТИИ

- ОМIM₁₁;
- Миопатии со различна клиничка експресија: хронична офталмоплегија, прогресивна проксимална слабост или клиничка слика на метаболна миопатија (види подолу);
- Кај деца најчесто се асоцирани со енцефалопатија или хепатопатија, но кај адулти состојбата е изолирана (без придружна симптоматологија).
- Концентрацијата на лактати може да биде покачена во детството;
- Сомнението се потврдува со мускулна биопсија, а конечната дијагноза се докажува со генетски (ДНК) методи.

МЕТАБОЛНИ МИОПАТИИ

- Ова се ретки миопатии што се презентираат со редуцирана мускулна издржливост, зголемена мускулна болка при напор и зголемена тенденција кон крампи; поретко, како тешка мускулна лезија и рабдомиолиза што бара лекување во единици за интензивна нега и терапија заради ризикот од акутна ренална инсуфициенција. Во основа на болеста е ензимски дефект во прокукцијата на енергија во мускулите.
- Митохондријалните миопатии, било како изолирани или како дел од мултиорганско засегање, може да се сметаат за метаболни миопатии. Повеќето случаи се дијагностицираат со базичните ивентигации при мускулните биопсии.

СЕКУНДАРНИ МИОПАТИ

- Болеста на мускулното ткиво може да биде здружена со системска болест:
 - Мускулна лезија како секвела од статинската терапија
 - Хипертиреоидизам
 - Хипотиреоидизам
 - Хиперпаратиреоидизам, хиперкалцемија
 - Cushing-ова болест
 - Алкохолизам

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

7.10.2010

- Кохранови прегледи
- Други сумарни докази
- Интернет извори

Кохранови прегледи

- Modafinil може да се користи за да се намали дневната поспаност кај пациенти со миотонична дистрофија, но нема докази за рутинска употреба на психостимуланси во третманот на хиперсомнијата кај овие пациенти (ннд-**C**).
- Доказите се премногу ограничени за да бидат водич во употребата на имуносупресивната и имуномодулаторната терапија во третманот на дерматомиозитот и полимиозитот. Интравенските имуноглобулини се корисни во третманот на дерматомиозитот (ннд-**D**).
- Доказите се недоволни за да се разграничи дали медикаментозната терапија е сигурна и ефикасна во третманот на миотонијата. Clomipramine-от и imipramine-от, се чини, имаат краткорочен, а taurine- от долгорочен позитивен ефект на миотонијата, но, сепак, се потребни поголеми и добро дизајнирани студии (ннд-**D**).
- Терапијата со глукокортикоидните кортикостероиди ја подобрува мускулната сила и функција кај Дишеновата мускулна дистрофија, но со краткорочен ефект. Долгорочните несакани ефекти на кортикостероидната терапија создаваат сомнеж за крајниот ефект (ннд-**A**).
- Недоволни се доказите за ефикасноста на различни третмани во лекувањето и во справувањето со дисфагијата кај хроничните мускулни болести (ннд-**D**).
- Вежбите ја подобруваат можноста за одење кај пациенти со Charcot-Marie-Tooth –ова болест, иако и за ова има недоволни докази (ннд-**D**).
- Кај митохондријалните миопатии аеробичните вежби, комбинирани со тренинг на мускулната сила, го зголемуваат субмаксималниот капацитет на мускулна издржливост. Кај миотоничната дистрофија и фацио-скапуло-хумералната мускулна дистрофија тренингот за зголемување на мускулната сила не е корисен (ннд-**C**).
- Инсуфициентни се и доказите за ефикасноста на интервенциите кои го зголемуваат опсегот на движења во глуждот кај пациенти со болеста на Charcot-Marie-Tooth тип 1 или Duchenne-овата мускулна дистрофија (ннд-**D**).
- Кај мускулните дистрофии краткорочниот и среднорочниот третман со кератин ја зголемува мускулната сила (ннд-**B**).

Други сумарни докази

- Употребата на ортози за колено-глужд-стапало може да ја продолжат можноста за асистирано одење и стојење, но не е сигурно дали ја пролонгираат и можноста за функционално одење (ннд-**C**).

Интернет извори

- Proximal spinal muscular atrophy. Orphanet ORPHA70 **1**
- Kennedy disease. Orphanet ORPHA481 **2**
- Proximal spinal muscular atrophy type 1. Orphanet ORPHA83330 **3**
- Proximal spinal muscular atrophy type 3, Kugelberg-Welander disease. Orphanet ORPHA83419 **4**
- Proximal spinal muscular atrophy type 4. Orphanet ORPHA83420 **5**
- Congenital muscular dystrophy. Orphanet ORPHA97242 **6**
- Congenital muscular dystrophy type 1A. Orphanet ORPHA258 **7**
- Duchenne and Becker muscular dystrophy. Orphanet ORPHA262 **8**
- Facioscapulohumeral dystrophy. Orphanet ORPHA269 **9**
- Steinert myotonic dystrophy. Orphanet ORPHA273 **10**
- Thomsen and Becker disease. Orphanet ORPHA614 **11**
- Tibial muscular dystrophy. Orphanet ORPHA609 **12**
- Distal myopathy, Welander type. Orphanet ORPHA603 **13**
- Polymyositis. Orphanet ORPHA732 **14**
- Dermatomyositis. Orphanet ORPHA221 **15**
- Inclusion body myositis. Orphanet ORPHA611 **16**
- Proximal myotonic myopathy, Myotonic dystrophy type 2. Orphanet ORPHA606 **17**
- Limb-girdle muscular dystrophy. Orphanet ORPHA263 **18**
- Spinal muscular atrophy, type I; SMA 1. OMIM **19**
- Spinal muscular atrophy, type II; SMA 2. OMIM **20**
- Spinal muscular atrophy, type III; SMA 3. OMIM **21**
- Muscular dystrophy, Duchenne type; DMD. OMIM **22**
- Muscular dystrophy, Becker type; BMD. OMIM **23**
- Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1A; FSHMD1A. OMIM **24**
- Dystrophia myotonica 1. OMIM **25**
- Dystrophia myotonica 2; DM2. OMIM **26**
- Myotonia congenita, autosomal dominant. OMIM **27**
- Tibial muscular dystrophy, tardive. OMIM **28**
- Inclusion body myositis. OMIM **29**
- Mitochondrial myopathy. OMIM **30**

Автори:

Овој извадок е креиран и ажуриран од Издавачкиот тим на ЕБМГ (EBMG Editorial Team),
Article ID: rel00227 (036.065).

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

РЕФЕРЕНЦИ

1. Bjarne Udd Article ID: ebm 00794 (036.065)© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 16.6.2010, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање во 2015 година.**