

# il **m**edicop **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

**Distrofia muscolare di Duchenne:  
il pediatra insieme ai bambini  
e alle loro famiglie**

Giuseppina Annicchiarico

**La diagnosi precoce di distrofia  
muscolare di Duchenne:  
il ruolo dello specialista  
in malattie neuromuscolari**

Giacomo Pietro Comi

SUPPLEMENTO

**3**

**2018**



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

La distrofia muscolare (DM) è una malattia rara; in particolare, la DM di Duchenne (DMD) è una patologia di origine genetica che in Italia interessa oltre 2.000 giovanissimi italiani (circa 50 nuovi casi all'anno), con un impegno assistenziale importante sia per le famiglie sia per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e la società.

Tale patologia necessita di una continua riabilitazione e un'attenta attività di prevenzione delle complicazioni. Per il suo carattere progressivamente degenerativo è estremamente importante giungere a una diagnosi quanto più precoce possibile soprattutto oggi poiché si stanno affacciando nuove possibilità terapeutiche, per alcuni sottogruppi di questi pazienti, che possono rallentare, se iniziate precocemente, l'evoluzione della malattia. Una diagnosi precoce, inoltre, garantisce una pronta attivazione di specifici percorsi assistenziali diagnostico/terapeutici che permettono al bambino e alla famiglia di ottimizzare il percorso di presa in carico e di cura.

Il Pediatra di Famiglia si trova a ricoprire un ruolo determinante nel riconoscimento precoce dei disturbi neuromuscolari e nell'avvio ad accertamenti specialistici dei bambini sospetti o a rischio. Per tale motivo la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), proprio partendo da queste considerazioni, ha lanciato il progetto nazionale denominato PETER PaN (PEdiatria TEerritoriale e Riconoscimento Precoce Malattie Neuromuscolari) che prevede la realizzazione, assieme all'Associazione Italiana di Miologia e alle Associazioni di Genitori, di un Position Paper sul percorso di riconoscimento precoce dei disturbi neuromuscolari da realizzarsi nell'ambito dei Bilanci di Salute, durante i quali è necessario rivalutare e porre una maggiore attenzione acritica ad alcuni segni e sintomi motori che vengono già comunemente rilevati durante la valutazione del neurosviluppo del bambino. Il Progetto, inoltre, si articolerà attraverso attività formative specifiche, come corsi e seminari, con l'obiettivo di porre maggiore attenzione alle patologie neuromuscolari che nel loro complesso in Italia interessano circa 20.000 bambini.

Negli ultimi decenni l'approccio diagnostico/terapeutico/assistenziale alle malattie rare in genere e nello specifico alle patologie neuromuscolari è sicuramente migliorato, ma un grosso passo avanti è stato fatto, grazie in particolare all'impegno delle Associazioni di volontariato, nel sostegno alle famiglie soprattutto per superare il senso di solitudine e il dispendio di energie economiche per le difficoltà a reperire informazioni e conoscenza su una malattia fino a quel momento a loro sconosciuta. Il ruolo del Pediatra di Famiglia, quindi, risulta essenziale nel percorso assistenziale della DMD, non solo nel riconoscimento precoce per poter iniziare quanto prima possibile le terapie necessarie, ma anche per la sorveglianza sull'evoluzione della malattia, al fine di ridurre le complicazioni e l'impatto sulla qualità della vita dei giovani pazienti e soprattutto per l'apporto educativo e di sostegno che può fornire alla famiglia.

Il lavoro della dott.ssa Giuseppina Annicchiarico, responsabile del Gruppo di Studio Malattie Rare della Federazione Italiana Medici Pediatri, e il Progetto formativo-educativo PETER PaN, che la FIMP ha recentemente lanciato, come sottolineato dal Presidente Paolo Biasci e dal Segretario nazionale alle attività scientifiche ed etiche, Mattia Doria, fanno parte di un percorso formativo/assistenziale più ampio sul monitoraggio dei disturbi del neurosviluppo che si sta realizzando sotto l'egida dell'Istituto Superiore di Sanità.

**Paolo Biasci**  
Presidente FIMP

**Valdo Flori**  
Direttore Responsabile, Rivista *Il Medico Pediatra*

# Distrofia muscolare di Duchenne: il pediatra insieme ai bambini e alle loro famiglie

**Giuseppina Annicchiarico**

Responsabile del Gruppo di Studio Malattie Rare - Federazione Italiana Medici Pediatri; Coordinatrice del Coordinamento Regionale Malattie Rare dell'AReSS Puglia

**Parole chiave:** Complessità, interdisciplinarietà, approccio multidimensionale, rete di assistenza interregionale, terapia innovativa, medicina d'iniziativa.

**Italia:** il modello di Sanità universalistica garantisce una Pediatria diffusa. Diagnosi precoce e riduzione del rischio di complicanze aumentano la sopravvivenza.

**Futuro possibile:** formazione, sviluppo di infrastrutture logiche a supporto della comunicazione tra gli attori, sviluppo di strategie di cura condivisa, percorsi di cura integrati tra ospedale e Regioni/ASL/Distretto Socio Sanitario/Pediatri di Libera Scelta (PLS) e Medici di Medicina Generale (MMG), terapie innovative.

La distrofia muscolare è una malattia rara (MR). Le MR sono poco conosciute, talora sconosciute, numerosissime (circa 8.000 le entità nosologiche censite da Orphanet), spesso (a differenza delle malattie croniche) richiedono lunghi e costosi viaggi per raggiungere il centro di competenza a causa della realistica impossibilità ad avere 8.000 centri (quante sono le MR) per ogni regione.

L'appartenenza della distrofia muscolare al gruppo più ampio delle malattie neuromuscolari induce il Pediatra di Famiglia a una forte assunzione di responsabilità nella formulazione del **sospetto di diagnosi** e dell'**orientamento** della famiglia. Responsabilità tanto maggiore in questo momento storico in cui la sperimentazione di nuovi farmaci sembra offrire strategie di cura reali e possibili nelle fasi iniziali della malattia, quando ancora non si siano determinati danni permanenti al muscolo<sup>1-3</sup>.

## DAL SOSPETTO ALLA DIAGNOSI

Il bambino con distrofia muscolare presenta una facilità alla caduta, nelle forme più aggressive già a partire dai 2-3 anni. Col progredire della malattia il bambino manifesterà una deambulazione anserina. Colpiscono

alla vista i polpacci e i glutei particolarmente evidenti (Fig. 1). Quando il bambino cade si rialza poggiando al pavimento prima le mani o le ginocchia, manovra di Gowers<sup>4</sup> (Fig. 2). Possibile il sospetto, che può e deve nascere, anche in caso di reperto occasionale di aumento delle transaminasi e della creatina chinasi (CK). Le distrofie muscolari fanno parte, insieme a malattie metaboliche e a miositi, delle "miopatie", quelle malattie indotte dalla compromissione primitiva del muscolo con danno funzionale e strutturale dei muscoli scheletri-

**Figura 1.**

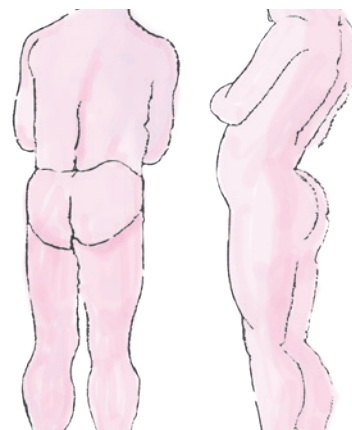


Figura 2.



ci. Le miopatie afferiscono al gruppo più grande delle malattie "neuromuscolari" (Tab. I). La diagnosi, oltre che clinica, verrà definita grazie alla biopsia muscolare e alle indagini genetiche. L'assenza più o meno marcata di "distrofina" e la specifica mutazione genetica nel bambino malato e nella madre, trattandosi più spesso di malattie a eredità diaginica, consentiranno la diagnosi differenziale tra le varie forme cliniche di distrofia. La più frequente tra le distrofie è quella di Duchenne. La forma di Becker si differenzia dalla prima per l'insorgenza più tardiva e una prognosi migliore pur essendo determinata dal deficit di distrofina, che è completamente assente nella Duchenne.

#### ORIENTAMENTO ALLA FAMIGLIA NELLA FASE DELLA DIAGNOSI: LA RESPONSABILITÀ DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Le distrofie muscolari sono MR già presenti nel vecchio elenco MR del Decreto Ministeriale (DM) 279 del 2001 e presenti ancora nell'elenco aggiornato pubblicato in allegato al Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) Nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza)\* del gennaio 2017 all'interno del macrogruppo delle malattie neuromuscolari, della macroarea/dimensione "Malattie del Sistema Nervoso Centrale e Periferico". I bambini e le persone con distrofia muscolare, pertanto, godono in Italia dei **diritti esigibili** declinati all'interno del DM 279 del 2001 e del Piano Nazionale MR 2013-2016. Con questi documenti l'Italia definisce responsabilità e ruoli degli attori coinvolti nel Sistema di Sanità pubblica alla cura dei malati "rari" e conferisce significato agli specifici Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) di questi assistiti. Sono malati, a causa della bassa prevalenza della patologia (prevista in Europa

al di sotto di 5 persone colpite su 10.000 individui), costretti tante volte a lunghi viaggi verso i centri di competenza per le proprie cure [detti **Presidi di Rete Nazionale (PRN) - MR**] spesso collocati fuori dalla propria regione di residenza. Questa l'estrema sintesi delle ragioni per cui l'Italia, anche grazie all'organizzazione capillare della Pediatria di Famiglia su tutto il territorio nazionale, può e si distingue favorevolmente nello scenario nazionale e internazionale.

**Le Regioni italiane**, pur nel rispetto della propria autonomia organizzativa, hanno scelto forme collaborative di attuazione della normativa nazionale grazie al lavoro del tavolo tecnico interregionale MR della Commissione Salute (la Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni Italiane). Le Regioni **hanno individuato**, quando presenti per una specifica malattia/gruppo di MR, i propri PRN reperibili sui siti/portali della propria regione e sul sito del Registro Nazionale MR dell'Istituto Superiore di Sanità ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)), cliccando sul simbolo di ciascuna regione.

Anche alle associazioni di volontariato italiane va dato il grande merito di essere state promotrici di innovazione e sostenitrici del processo e dell'evoluzione culturale degli ultimi due decenni. Parent Project e UILDM (Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare) pubblicano sui loro siti internet ufficiali notizie di orientamento alle famiglie.

**Il lavoro e gli sforzi di questi ultimi anni consente di sollevare le famiglie dal peso dei viaggi della speranza dei tempi passati, quando la difficoltà di reperire informazioni e conoscenza induceva senso di solitudine e altissimo dispendio di energie economiche. "Diaspro rosso" e gli ultimi rapporti "MonitoRare" di Uniamo (la Federazione nazionale delle associazioni**

\* I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sono le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale è tenuto a fornire a tutti gli assistiti, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket).

**TABELLA I.**

**Le malattie neuromuscolari sono malattie che coinvolgono la via motoria dal II neurone di moto al muscolo e comprendono:**

- le malattie del motoneurone: compromettono il motoneurone delle corna anteriori del midollo spinale, spesso in associazione con il primo motoneurone corticale. Ne deriva deficit di forza, ipotrofia muscolare spesso associate a spasticità (malattia del motoneurone, atrofia muscolare spinale)
- le neuropatie periferiche: malattie del nervo periferico che determinano sintomi motori (deficit di forza, ipotrofia muscolare) e sensitivi (ipo-parestesie) (mononeuropatie, multi-neuropatie, polineuropatie)
- le malattie della giunzione neuromuscolare: coinvolgono la placca motrice e inducono facile esauribilità muscolare e faticabilità (miastenia gravis, sindrome di Lambert-Eaton)
- le miopatie: malattie dei muscoli scheletrici contraddistinte da danno primitivo strutturale o funzionale del muscolo con riduzione della forza e ipotrofia muscolare (distrofia muscolari, malattie metaboliche, miositi)

Italiane di MR) hanno dimostrato il maggiore costo della cura del malato raro rispetto a quella del malato cronico. Il Pediatra di Famiglia, front office della sanità pubblica italiana, ha oggi gli strumenti per l'invio mirato del piccolo paziente allo specifico PRN della propria (se presente) o di altre Regioni (il Piano Nazionale MR ha confermato la libera circolazione dei pazienti nei PRN della Rete Nazionale MR) e non lascerà che la famiglia si autogestisca in solitudine gli accessi a siti internet più o meno affidabili.

Il paziente avrà conferma diagnostica o diagnosi appropriata e certificato di MR nello specifico PRN. È questo certificato a generare i diritti esigibili quando il paziente torna a casa e il rispettivo Distretto Socio-Sanitario produce al paziente stesso uno specifico codice di esenzione di patologia. Il codice inizia sempre con R (R....). Il Pediatra di Famiglia potrà utilizzarlo per le prescrizioni di quanto indicato nei Piani Diagnostici Terapeutici Individualizzati stilati dal PRN e di quanto altro il bambino avrà necessità in scienza e coscienza.

## **DISTROFIA MUSCOLARE: CONOSCKERLA PER RIDURNE IL RISCHIO**

### **Il pediatra accoglie la famiglia al ritorno dall'ospedale competente e se ne prende cura**

Di ritorno dall'ospedale di competenza (il PRN), i genitori offrono al pediatra la conferma diagnostica, ma ripongono anche una serie di interrogativi. Il pediatra

potrà dare risposte solo se è consapevole dei **bisogni** di questi malati e se ha padronanza dell'**offerta** sanitaria presente nel **territorio**, con l'articolazione dei servizi/ospedali della ASL/Regione di appartenenza.

I **bisogni** assistenziali sono differenti a seconda che il bambino abbia una forma di distrofia muscolare generalizzata, la cui prognosi è legata all'assenza totale o parziale di distrofina, o localizzata. Le richieste di aiuto al Pediatra di Famiglia, soprattutto nelle forme più gravi, **si modificano con l'età**.

**Negli anni che seguono la diagnosi** in genere il bambino ha una buona autonomia motoria e in particolare i genitori si chiedono se il bambino possa andare a scuola e con quali ausili e di che genere. In una ridotta percentuale di casi i bambini possono avere **ritardo cognitivo** e sarà utile il supporto della neuropsichiatria territoriale per l'inquadramento al fine di stabilire, prima dell'ingresso a scuola, il sostegno possibile.

È col Pediatra di Famiglia che i genitori si confrontano anche in merito all'**ereditarietà** per il rischio di ricorrenza della malattia nei fratellini. È possibile individuare i portatori se è nota la mutazione nel bambino malato: sono legate al cromosoma X e trasmesse dalle madri solo ai figli maschi, le distrofie di Duchenne e Becker, la distrofia di Emery-Dreifuss da difetto di emerina e la malattia di Kennedy; hanno il 50% di probabilità di essere trasmesse ai figli da un genitore affetto (madre e/o padre) la distrofia miotonica di Steinert, la facio-scapolo-omeroale, l'oculo-faringea e alcune distrofie dei cingoli; sono trasmesse sia a maschi sia a femmine da entrambi i genitori portatori "sani" le distrofie congenite, molte distrofie dei cingoli.

## **Vaccini**

Il bambino con distrofia muscolare può accedere ai protocolli vaccinali previsti dalla legge. Il Pediatra di Famiglia suggerirà di anticipare a 5 anni l'immunoprofilassi per morbillo e varicella in vista del precoce avvio della terapia corticosteroidica. Dovrà, inoltre, mettere in atto tutti i sistemi che contrastano il rischio di infezioni delle vie aeree e quindi promuoverà le vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica.

## **Terapia possibile**

Per i bambini con distrofia muscolare di Duchenne oggi sono disponibili alcune terapie che hanno dimostrato benefici clinici. La terapia cortisonica è da tempo

utilizzata per tutti i bambini con distrofia muscolare di Duchenne, come tra l'altro è raccomandato dalle recenti linee guida <sup>6</sup>. Insieme a questa terapia è disponibile dal 2017 in Italia il farmaco Ataluren, ma solo per i bambini affetti da distrofia muscolare di Duchenne che abbiano compiuto 5 anni, che siano deambulanti e che abbiano la mutazione non senso come esito dei test genetici (circa il 10% delle forme di distrofia muscolare di Duchenne). Recentemente è stata approvata l'estensione di indicazione per Ataluren a livello europeo, prevedendo la possibilità di iniziare il trattamento a 2 anni in questa popolazione di pazienti (con mutazione non senso e ancora deambulanti). Sono inoltre in fase avanzata la sperimentazione con gli oligonucleotidi antisense, che permettono di bypassare l'esone alterato e le terapie sostitutive con cellule staminali <sup>1-3</sup>.

È intorno ai 10 anni che il bambino, nelle forme più gravi, riduce la propria capacità motoria e il pediatra deve supportare la famiglia con l'obiettivo di contrastare le complicanze possibili. Lo stile di vita dal punto di vista alimentare aiuterà a contrastare l'obesità.

Il PRN che ha in carico il bambino effettuerà periodicamente il monitoraggio delle funzioni cardiache e di quelle respiratorie e produrrà un piano terapeutico sostanzialmente composto da cortisonici, da ACE-inibitori, diuretici, beta-bloccanti in fasi precoci (nelle aritmie importanti vengono installati pacemaker), da fisioterapia e massoterapia per la mobilizzazione dei muscoli, da ventilazione per via nasale notturna con mascherina a pressione positiva, da macchina della tosse e da, non meno importante, supporto psicologico alla famiglia. L'attuazione dei Piani Terapeutici personalizzati (come previsto dal Piano Nazionale MR) sarà il risultato dell'integrazione dei dipartimenti di riabilitazione territoriali e dei distretti socio-sanitari che, con modalità concordata col Pediatra di Libera Scelta, dovranno erogare assistenza domiciliare, ausili per la riabilitazione respiratoria e ausili per la motilità autonoma previsti dalla normativa vigente. Il DPCM Nuovi LEA del gennaio 2017 ha determinato importanti innovazioni a tutela dei bambini e delle persone con MR integrando l'elenco degli ausili con i sussidi più avanzati dal punto di vista tecnologico.

Nella **seconda decade di vita** la debolezza muscolare obbliga all'uso della carrozzina. Il quadro clinico si complica con insufficienza respiratoria e cardiomiopatia dilatativa. L'insufficienza respiratoria è subdola. Di

grande utilità in questi bambini, e in tutti quelli affetti da malattie neuromuscolari, è l'uso della **"macchina della tosse"** (v. Appendice). Questo ausilio viene utilizzato quotidianamente con **finalità riabilitative**, perché contrasta la broncopneumopatia restrittiva. Nelle infiammazioni delle vie aeree l'uso della macchina **induce espettorazione** stimolando la tosse e riduce fortemente il rischio improprio di accessi ospedalieri e di tracheotomie in urgenza. **La famiglia deve essere addestrata all'uso della ventilazione non invasiva (NIV), della macchina della tosse, del saturimetro portatile (SatO2) e del misuratore della CO2 di fine espirazione in fase di stabilità clinica.** Anche la macchina della tosse viene inserita nel Piano Terapeutico prodotto dal PRN che ha in carico il paziente o prescritta dallo pneumologo del Sistema Sanitario pubblico e viene erogato dal Distretto Socio-Sanitario. Fisioterapisti esperti di riabilitazione respiratoria addestrano la famiglia all'uso della macchina.

Le infezioni delle alte vie aeree sono elemento scatenante delle riacutizzazioni respiratorie. L'antibiotico è consigliabile quando la saturazione dell'ossigeno scende al di sotto del 95%. In questi casi la macchina della tosse è utilizzata in modo aggressivo fino a ottenere un aumento della SatO2 oltre il 95%.

Il pediatra e le rianimazioni territoriali non possono esimersi dal conoscerne caratteristiche e funzionamento.

### Emergenza-urgenza

È nella storia professionale dei Pediatri di Libera Scelta l'intervento in soccorso di propri assistiti con distrofia muscolare per accidenti cardiaci (anche l'infarto) e respiratori. Il Pediatra di Famiglia gioca un ruolo importantissimo per l'orientamento dei propri assistiti verso servizi dell'Emergenza Urgenza/Ospedali territoriali che abbiano/acquisiscano specifica competenza e/o che siano stati allertati in merito alla presenza di un malato con distrofia muscolare nel proprio territorio di competenza.

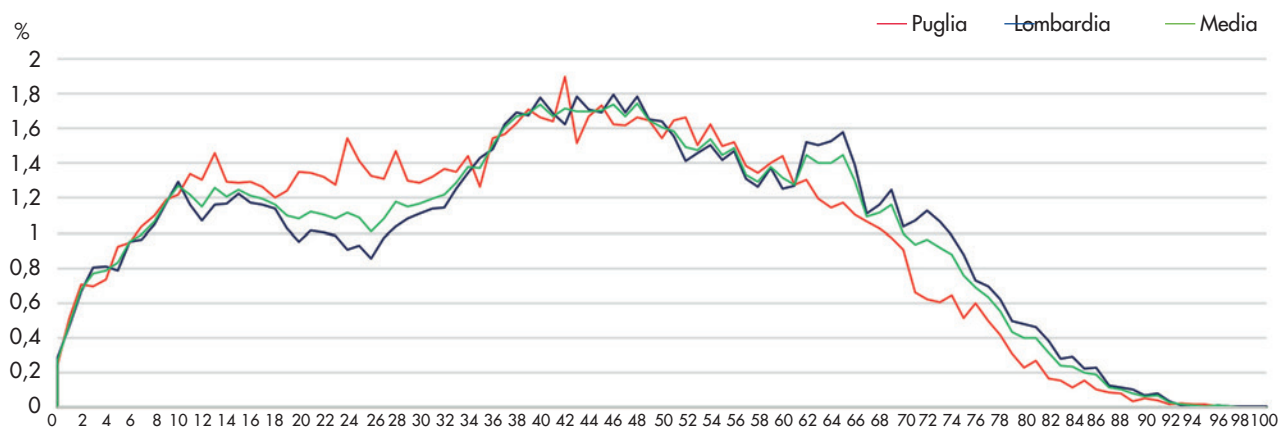
Nel caso di infezioni respiratorie acute (IRA) la **tracheotomia** può essere vagliata solo nei casi in cui non sia possibile sottrarre il paziente dalla ventilazione invasiva o in caso di grave compromissione della deglutizione.

### Futuro possibile

Sono la conoscenza e la consapevolezza oggi possibile dei bisogni reali di questi nostri bambini ammalati che potranno favorire lo sviluppo della rete socio-sanitaria di aiuto "competente".

**Figura 3.**

Distribuzione dei malati "rari" per età. Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia. Rapporto annuale OSSFOR. Impatto e governance delle malattie rare e dei farmaci orfani. © OSSFOR.



Le Regioni hanno sviluppato i registri di MR che alimentano il Registro Nazionale MR dell'Istituto Superiore di Sanità. Grazie ai registri regionali, nel rispetto delle norme sulla privacy, è possibile caratterizzare la popolazione di un determinato territorio, sapere in che misura sono colpiti i bambini (Fig. 3). Otto regioni italiane, tra cui la Puglia, condividono col Veneto una infrastruttura logica a sostegno del percorso dei malati. Il sistema è uno strumento di assistenza concepito sull'integrazione della rete verticale degli ospedali con la rete orizzontale del territorio. Favorisce la raccolta omogenea dei dati che provengono sia dai centri di competenza (i PRN) che fanno diagnosi, sia dai Distretti Socio-Sanitari che registrano gli assistiti che hanno ottenuto la diagnosi fuori dalla propria regione. Il sistema consente anche una transcodifica automatica che allinea tutte le forme e sottoforme nosologiche di MR, che sono riferibili a gruppi e sottogruppi aperti del nuovo elenco di MR esentabili del DPCM nuovi LEA del gennaio 2017, al sistema degli Orphan Code e degli ICD. Questa doppia codifica dà il vantaggio di poter definire la malattia secondo le più fini e specifiche entità nosologiche. Si aprono nuovi scenari a favore della terapia personalizzata e innovativa ed è finalmente possibile captare il bisogno prima della sua espressione: **Medicina d'Iniziativa**. È stato denominato "Il filo di Arianna" il modello avviato in Puglia che, grazie al supporto del Sistema Informativo MR della Regione Puglia (SIMaRRP), consente ai 6 neo nati Centri

Territoriali MR (uno in staff alla Direzione di ciascuna ASL) di intercettare nei rispettivi territori i bambini e le persone con MR e di allertare i nodi della filiera dell'assistenza sanitaria sui casi ad alta complessità assistenziale.

Futuro prossimo è l'alleanza tra le organizzazioni di Sanità pubblica e la Pediatria di Famiglia a favore dello sviluppo possibile di cultura, consapevolezza e cambiamento.

### Bibliografia

- Mohammed F, Elshafey A, Al-Balool H, et al. *Mutation spectrum analysis of Duchenne/Becker muscular dystrophy in 68 families in Kuwait: the era of personalized medicine*. PLoS One 2018;13:e0197205.
- McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al.; Clinical Evaluator Training Group; ACT DMD Study Group. *Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet 2017;390:1489-98.
- Wang RT, Barthelemy F, Martin AS, et al. *DMD genotype correlations from the Duchenne Registry: endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype*. Hum Mutat 2018;39:1193-202.
- Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel. *Motor delays: early identification and evaluation*. Pediatrics 2013;131:e2016-27.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care*. Lancet Neurol 2010;9:177-89.
- Steinhoff M, Schmelz M, Szabó IL, et al. *Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch*. Lancet Neurol 2018;17:347-61.

## Sitografia

malattierare.regione.veneto.it  
www.iss.it/cnrm

www.osservatoriomalattierare.it  
www.parentproject.it  
www.sanita.puglia.it/web/aress  
www.uidm.org

## APPENDICE

### La macchina della tosse cos'è?

In condizioni normali la tosse si compone di una grande inspirazione cui segue una breve chiusura delle corde vocali combinata a una contemporanea contrazione dei muscoli espiratori. Le corde vocali subito di seguito si schiudono e l'aria viene spinta fuori dai polmoni a un flusso elevato.

L'azione di queste apparecchiature, che ci sia tracheotomia o meno, si esplica in due fasi: una inspiratoria e una espiratoria. La fase iniziale (foto 3) insuffla aria nei polmoni (fase a pressione positiva) e viene seguita rapidamente da una pressione negativa (foto 4) che rimuove il volume insufflato a un flusso espiratorio sufficiente per rimuovere le secrezioni (fase a pressione negativa). Dopo queste due fasi vi è una pausa. Le pressioni positiva e negativa e le durate in secondi di ciascuna fase (positiva, negativa e pausa) vengono impostate dal medico. Solitamente la pressione positiva è compresa tra 25 e 30 cm H<sub>2</sub>O (la lancetta si sposta verso la zona gialla, foto 3); la negativa tra

-35 e -50 cm H<sub>2</sub>O (la lancetta si sposta verso la zona celeste, foto 4), il tempo inspiratorio può variare tra 0,8 e 1,5 secondi e quello espiratorio tra 0,5 e 1,2 secondi. La pausa può durare da 0,3 a 1 secondo. La procedura verrà eseguita, specialmente con le prime esperienze a domicilio, con l'ausilio del saturimetro. Il genitore o il caregiver appoggia la maschera su naso e bocca del bambino possibilmente durante la pausa (foto 1-2). Facilita l'inspirazione durante la fase a pressione positiva (foto 3) e poi, durante la fase a pressione negativa, induce la tosse dicendo "tosse" (foto 4) e comprimendo energicamente il diaframma dal basso verso l'alto. Usualmente vengono eseguiti 2 cicli di 5 insufflazioni/essufflazioni ciascuno. Inizialmente il caregiver imposta valori pressori relativamente ridotti: è una fase di adattamento in cui le pressioni vengano impostate a valori relativamente ridotti (circa 10 cmH<sub>2</sub>O). Poi possono essere progressivamente incrementate: questo evita che il paziente si opponga al ciclo meccanico e chiuda le corde vocali. I valori pressori possono essere aumentate fino a raggiungere quelli prescritti e comunque fino al livello massimo sopportabile da parte del bambino.

Foto 1.



Foto 2.



Foto 3.



Foto 4.





# La diagnosi precoce di distrofia muscolare di Duchenne: il ruolo dello specialista in malattie neuromuscolari

**Giacomo Pietro Comi**

UOS Neurologia Pediatrica, UOC Neurologia Fondazione, IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia neuromuscolare a trasmissione recessiva legata al cromosoma X determinata da mutazioni nel gene codificante la *distrofina*, una proteina citoscheletrica espressa maggiormente a livello muscolare<sup>1</sup>. L'esordio si presenta nella prima infanzia e i bambini affetti possono mostrare un ritardo nell'acquisizione delle normali tappe dello sviluppo neuropsicomotorio. Dopo la perdita della deambulazione si manifestano rapidamente retrazioni e deformità muscolo-scheletriche invalidanti. Negli stadi più avanzati della DMD si può osservare insufficienza cardio-respiratoria, con conseguente mortalità precoce<sup>2</sup>.

Nonostante la malattia si manifesti prevalentemente con debolezza muscolare a esordio variabile, nella forma più grave i bambini presentano già a 18-24 mesi segni di ritardo nello sviluppo motorio e difficoltà a correre, a rialzarsi da terra, a salire le scale. Purtroppo la diagnosi viene eseguita in media molto più tardi, quando le difficoltà motorie del bambino sono più evidenti<sup>3-6</sup>.

Una diagnosi tempestiva e accurata di malattia rappresenta un elemento fondamentale per stabilire una serie di interventi preventivi e percorsi di continuità assistenziale necessari per un'efficace presa in carico del bambino affetto da DMD. La possibilità di arrivare a una corretta diagnosi in tempi relativamente brevi

consente di accedere immediatamente a terapie standard o di ultima generazione<sup>7</sup>.

Nella totalità dei casi risulta fondamentale impostare la presa a carico su base inter-multidisciplinare con lo scopo di rispondere in maniera adeguata ai bisogni presentati dal giovane paziente affetto da DMD<sup>8-10</sup>. La valutazione iniziale è una fase importantissima della presa a carico del bambino distrofico ed essendo il quadro clinico molto variabile, soprattutto nella fase presintomatica della malattia (< 3 anni di età), la diagnosi clinica della DMD deve essere affidata a uno specialista con esperienza nello specifico settore. Nel nostro paese contribuiscono a queste competenze neurologi, pediatri e neuropsichiatri infantili<sup>8</sup>.

Di seguito viene discussa l'importanza di riconoscere i segni clinici iniziali della DMD al fine di avviare una rapida diagnosi e presa in carico precoce del bambino affetto da distrofia muscolare. Particolare attenzione sarà dedicata alla necessità di realizzare un'efficace integrazione tra le varie competenze neurologiche e pediatriche con lo scopo di fornire un percorso idoneo diagnostico-assistenziale al bambino con distrofia muscolare.

## RITARDI NELLO SVILUPPO NEUROMOTORIO

Nonostante i progressi raggiunti negli ultimi anni nello sviluppo tecnologico e una crescente disponi-

bilità di nuovi test molecolari (e.g. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* o ibridazione genetica comparativa mediante utilizzo di array) per l'identificazioni di mutazioni nel gene della *distrofina*, la diagnosi della DMD viene eseguita spesso in ritardo, anche quando i primi segni o sintomi sono stati riconosciuti precocemente<sup>8 11 12</sup>. L'età media di diagnosi di DMD è stata riportata intorno ai 4-5 anni (3,5 anni in Italia), con un ritardo di circa 2 anni dalla comparsa dei primi sintomi di deficit nello sviluppo neuromotorio<sup>8 13</sup>. Nella maggior parte dei casi l'avvio dell'iter diagnostico è scaturito dal casuale riscontro, a seguito di un prelievo di sangue, di un incremento di creatinfosfochinasi (CPK) e di transaminasi (AST e ALT) nel siero del bambino (53% dei casi), seguito dall'osservazione di compromissioni nelle capacità motorie (16% dei casi), di disabilità intellettiva o ritardi nel linguaggio (3,6% dei casi)<sup>13</sup>. In questo scenario la valutazione neurologica viene considerata centrale nell'inquadramento diagnostico della DMD<sup>8</sup>. La diagnosi, sospettata sul riscontro di difetto di forza, pseudo ipertrofia muscolare a livello del tricipite della sura, ipotonia muscolare prossimale simmetrica a carico degli arti inferiori (andatura anserina/ondeggante), camminata sulle punte, difficoltà nei passaggi posturali (segno di Gowers), nel correre, strisciare e arrampicarsi, è fondata su anamnesi familiare, personale e su elementi che scaturiscono dall'esame obiettivo e neuromuscolare<sup>8</sup>. Nell'esame obiettivo neurologico vengono esaminati espressione facciale, postura e presenza di varie deformità come, scoliosi, iperlordosi lombare, scapola alta, retrazioni muscolo-tendinee, alterazioni del trofismo muscolare e dimorfismi. La valutazione dell'attività motoria nelle diverse fasi evolutive della malattia appare fondamentale in relazione alla tempistica delle misure terapeutiche<sup>8 14</sup>. Le modalità di valutazione dei deficit motori secondo le fasi evolutive della DMD sono le seguenti: i) misurazione manuale della forza muscolare con la scala MRC (*Medical Research Council*) ogni 6 mesi nella fase deambulante e non deambulante della malattia; ii) valutazione dell'ampiezza del movimento articolare degli arti mediante goniometria al fine di individuare limitazioni dell'escursione articolare e contratture, e pianificare un programma di stretching personalizzato per arti inferiori e superiori (arti inferiori nella fase deambulante, arti superiori nella fase

non deambulante); iv) analisi dell'attività motoria nella vita quotidiana per stimare il grado di autosufficienza; vi) utilizzo di scale per attribuire un punteggio relativo a specifici campi della funzione motoria (fase deambulante: *Six Minute Walking Test*, 6MWT, *North Star Ambulatory Assessment*, NSAA; fase non deambulante: *Brooke Upper Extremity Scale*, *Egen Klassifikation Functional Assessment*, *Hammersmith Motor Scales*)<sup>14</sup>. Vi è sempre più evidenza che le scale funzionali possano costituire un'alternativa alla misurazione della forza in pazienti deboli o nei bambini piccoli<sup>8 14</sup>. La scala funzionale più comunemente utilizzata è la NSAA, sviluppata specificamente per i bambini con DMD deambulanti a partire dai 5 anni di età per ottenere informazioni sulle loro capacità motorie e funzionali in relazione ai loro coetanei<sup>8</sup>. Un versione modificata della scala NSAA sembra essere utilizzabile anche nei bambini molto piccoli (3-5 anni di età)<sup>15 16</sup>. Altra prova motoria, abbondantemente adottata come misura di outcome, è il 6MWT che permette la stima dei metri percorsi in un tempo di 6 minuti<sup>17-19</sup>. Questo test fornisce una misurazione accurata e riproducibile sulla capacità di resistenza al cammino ed è particolarmente utile in studi longitudinali, inclusi trial clinici, laddove si richiede una valutazione dell'abilità di deambulazione in ambiente protetto. L'analisi dei deficit motori mediante test standardizzati nei bambini con DMD è fortemente indicata in virtù della disponibilità di nuove terapie che potrebbero avere una maggiore efficacia se utilizzate nella prima infanzia<sup>7</sup>. È stato dimostrato che una terapia preventiva fisiatrica associata a un trattamento a lungo termine con corticosteroidi può modificare in maniera sostanziale l'evoluzione clinica della DMD, favorendo un rallentamento della perdita di forza muscolare, un prolungamento del tempo di deambulazione autonoma, una diminuzione del rischio di scoliosi e una stabilizzazione della funzione respiratoria<sup>8 20-22</sup>. Studi recenti indicano che si ottiene un ridotto deterioramento delle funzioni muscolari iniziando il trattamento farmacologico con corticosteroidi nei bambini molto piccoli (< 4 anni di età), sottolineando come una diagnosi precoce rappresenti una variabile chiave ai fini del tipo di intervento proposto e nel promuovere miglioramenti significativi per i bambini con DMD<sup>8 21 22</sup>. Quest'ultimo aspetto diventa ancora più importante per instaurare precocemente la tera-

pia steroidea e consentire, nel sottogruppo eligibile sulla base della presenza di mutazioni puntiformi che causano *stop codon* nel gene DMD, l'accesso alla terapia con Translarna™ [e.g. Ataluren prodotto da PTC Therapeutics (South Plainfield), approvato per il trattamento dei pazienti con mutazione non senso nella gene della distrofina] <sup>7</sup>. Altre terapie basate su oligonucleotidi anti-senso non sono ancora state approvate per l'uso clinico a livello europeo.

### RITARDI NELLO SVILUPPO COGNITIVO

Oltre alla degenerazione progressiva dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci, un altro aspetto di frequente riscontro nei bambini con DMD è il coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC). I bambini con DMD possono presentare anomalie, non progressive, al SNC: in circa il 20% dei casi, un ritardo cognitivo franco con un quoziente intellettivo medio  $QI < 70$ , che è inferiore rispetto alla media del resto della popolazione <sup>23</sup>. I disturbi cognitivi documentati nei bambini più grandi con DMD sembrano interessare principalmente lo sviluppo del linguaggio, con una differenza tra difetti di acquisizione del linguaggio e di abilità verbali che possono mantenersi per l'intera adolescenza. Negli ultimi anni un'attenzione crescente è stata dedicata allo studio degli stadi più precoci dello sviluppo neurocognitivo dei bambini con DMD, al fine di avviare tempestivamente un corretto intervento riabilitativo in funzione delle condizioni cliniche del paziente. In questo panorama le scale di sviluppo neurologico, rispettivamente la *Griffiths Mental Development Scales* (GMDS) o la *Wechsler Intelligence Scales* (WISC-III o WIPPSI) sembrano essere un utile strumento di valutazione dell'attività psicomotoria per individuare bambini anche molto piccoli affetti da DMD con ritardo di sviluppo <sup>24-26</sup>. Le iniziali difficoltà di raccolta dati sull'argomento sono state dovute al limitato numero di studi prospettici dedicati, fattore quest'ultimo legato al fatto che l'età media di diagnosi resta, per questi pazienti, al momento alta. Tuttavia i dati attuali confermano che i bambini con DMD di 3-6 anni di età mostrano dei disturbi in diverse aree di cognizione e una perdita di competenze socio-comunicative e adattive <sup>27-28</sup>. I disturbi del linguaggio sembrano essere, sia di tipo espressivo sia recettivo, relativi alla produzione linguistica (motoria e percettiva fonetico-fonologica),

ma anche alle abilità visuo-spaziali (memoria e attenzione) <sup>27</sup>. La DMD è ormai considerata una malattia multi-sistemica e la scarsità della distrofina e delle sue isoforme in alcune aree altamente specializzate del SNC sembra essere alla base di alcune delle complicazioni riscontrate in una parte dei soggetti affetti. La distrofina è presente in diverse aree del cervello che presiedono a funzioni complesse come la memoria, l'intelligenza e l'attenzione e la sua assenza sembra tradursi in una significativa alterazione della funzione cerebrale, considerata alla base dei ritardi cognitivi osservati nei bambini con DMD <sup>27-28</sup>. Tali deficit sono più frequenti nei bambini con mutazioni dopo l'esone 44, che colpiscono la distrofina (Dp) 140 e le isoforme corte della distrofina espresse nel cervello. Esse sono ulteriormente aggravate nei ragazzi che hanno mutazioni verso l'estremità 3' del gene (dopo l'esone 63) che interessano l'isoforma Dp 71 più breve, espressa ad alti livelli nel cervello <sup>24</sup>. Ciò nonostante molto deve essere ancora chiarito in tal senso sia sul piano patogenetico, sia sul piano clinico. Alla luce di queste considerazioni risulta fondamentale sapere identificare i casi di DMD anche in funzione della presenza di difficoltà relative al funzionamento cognitivo, prima che venga presa in considerazione una diagnosi di DMD basata su debolezza muscolare o ritardi motori specifici <sup>4</sup>.

### SUGGERIMENTI AL PEDIATRA OLTRE LE LINEE GUIDA

Un'identificazione precoce della presenza di segni di compromissione di una o più aree di sviluppo neurocognitivo, che possono indirizzare al sospetto di DMD, risulta essere fondamentale per permettere l'attuazione di interventi diagnostici tempestivi e una rapida pianificazione del trattamento <sup>8</sup>. Nonostante i progressi raggiunti nella diagnosi molecolare, nella gestione riabilitativa e le nuove linee guida a disposizione sull'assistenza neuromuscolare, endocrina, nutrizionale, gastrointestinale, respiratoria, cardiaca e psico-sociale, necessari per la presa in carico del bambino con DMD, la diagnosi tardiva di DMD rimane un problema aperto con evidenti implicazioni cliniche e terapeutiche, sottolineando la necessità di integrare gli standard raccomandati <sup>8-10</sup>. In questo scenario un pannello multidisciplinare di esperti ha sviluppato recentemente un algoritmo (discusso di seguito) per l'identificazione iniziale e il monitorag-

gio di bambini che presentano ritardi nello sviluppo motorio, che può essere preso in considerazione dai pediatri come esempio di supporto integrativo alle linee guida già esistenti per l'identificazione precoce e gestione della DMD<sup>29</sup>. Tale algoritmo prevede una pianificazione di visite pediatriche ripetute e scandite nel tempo finalizzate a esaminare lo sviluppo motorio in funzione dell'età del bambino. Sulla base delle osservazioni raccolte sullo sviluppo delle facoltà motorie sono stati selezionati i seguenti intervalli di età: 9, 18, 30 e 48 mesi. Nell'algoritmo è raccomandato il monitoraggio dello sviluppo motorio per tutta l'infanzia e in particolare per quei bambini che presentino segni di deficit nelle abilità motorie segnalate dai genitori, da insegnanti e/o altro personale coinvolto nella cura del bambino. A tal riguardo, i pediatri possono ottenere direttamente dal bambino e dalla famiglia informazioni cliniche relative a una ritardata acquisizione o regressione di abilità motorie, a problemi di coordinamento e forza muscolare e alla manifestazione di movimenti involontari. Data la giovane età dei pazienti, è consigliata un'iniziale valutazione da parte dei pediatri in un contesto naturale, cioè in situazioni di gioco e di interazione con i familiari. Di fondamentale importanza nell'algoritmo proposto sono inoltre la raccolta dei dati anamnestici e l'analisi dell'ambiente familiare e sociale in cui il bambino vive, in quanto entrambi gli elementi possono condizionare lo sviluppo delle abilità psicomotorie. In presenza di disabilità dello sviluppo è indicato, come fase successiva, un attento esame clinico generale del bambino con misurazione della circonferenza cranica e valutazione della curva di crescita. A sua volta l'esame neurologico deve comprendere una valutazione delle capacità visive e di movimento oculare e dell'espressione facciale (sguardo, sorriso e pianto). Devono essere valutati i movimenti della lingua ponendo attenzione a eventuali fascicolazioni o ad altri movimenti anomali. È inoltre necessaria la valutazione della postura, del tono muscolare e dello sviluppo psicomotorio con modalità variabili in funzione dell'età del piccolo paziente. Viene sottolineato nell'algoritmo come un'accorta indagine neurologica debba essere integrata da una dettagliata anamnesi familiare e clinica al fine di consentire un approccio diagnostico alla malattia in questione al-

tamente significativo. In presenza di segni iniziali di perdita del tono muscolare e ipostenia, le indagini successive dovrebbero indirizzarsi verso la diagnosi di specifiche malattie di tipo neurodegenerativo. In particolare a seguito del riscontro di una concentrazione di CPK elevata nel siero del bambino, la diagnosi finale di DMD deve richiedere l'analisi molecolare del gene della distrofina. In questo scenario è richiesta la pianificazione di un percorso assistenziale multidisciplinare in grado di coinvolgere specialisti di diversi settori clinici per la presa in carico del bambino con DMD.

## CONCLUSIONI

Al fine di consentire un significativo miglioramento della qualità della vita del bambino affetto da DMD, risulta essenziale effettuare una diagnosi precoce. Una diagnosi effettuata nei primi anni di vita del bambino con DMD permette di accedere tempestivamente alle terapie standard e di valutare le eventuali terapie sperimentali a disposizione, che, se iniziate nella prima infanzia, permettono un decorso più favorevole della patologia. Quest'ultimo aspetto diventa ancora più importante considerando che il Comitato per i Farmaci per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea del Farmaco ha espresso recentemente un parere positivo per consentire la prescrizione di Ataluren ai pazienti pediatrici deambulanti a partire dai 2 anni di età con mutazione non senso. Pertanto, la rapidità e l'accuratezza dell'intervento neurologico, subito dopo la comparsa dei primi sintomi, risulta cruciale per ridurre i danni che spesso condizionano fortemente la qualità di vita dei malati. È quindi importante, al fine di migliorare la tempestività delle diagnosi di DMD, la condivisione di un percorso diagnostico tra neurologo, pediatra e genitori, con una sintonia da sostenere sulla gestione clinico terapeutica del bambino affetto da DMD.

## Bibliografia

- 1 Emery AE. *The muscular dystrophies*. Lancet 2002;359:687-95.
- 2 Van Ruiten HJ, Marini Bettolo C, Cheetham T, et al. *Why are some patients with Duchenne muscular dystrophy dying young: an analysis of causes of death in North East England*. Eur J Paediatr Neurol 2016;20:904-9.
- 3 Bushby KM, Hill A, Steele JG. *Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy*. Lancet 1999;353:557-8.

- <sup>4</sup> Mohamed K, Appleton R, Nicolaidis P. *Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy*. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;4:219-23.
- <sup>5</sup> van Ruiten HJ, Straub V, Bushby K, et al. *Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review*. *Arch Dis Child* 2014;99:1074-7.
- <sup>6</sup> Wong SH, McClaren BJ, Archibald AD, et al. *A mixed methods study of age at diagnosis and diagnostic odyssey for Duchenne muscular dystrophy*. *Eur J Hum Genet* 2015;23:1294-300.
- <sup>7</sup> Barthélémy F, Wein N. *Personalized gene and cell therapy for Duchenne Muscular Dystrophy*. *Neuromuscul Disord* 2018. pii: S0960-8966(17)31473-6.
- <sup>8</sup> Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al.; DMD Care Considerations Working Group. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan*. *Lancet Neurol* 2018;17:445-55.
- <sup>9</sup> Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al.; DMD Care Considerations Working Group. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. *Lancet Neurol* 2018;17:347-61.
- <sup>10</sup> 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;17:251-67.
- <sup>11</sup> Sansović I, Barišić I, Dumić K. *Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method*. *Biochem Genet* 2013;51:189-201.
- <sup>12</sup> Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, et al. *Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene*. *Hum Mutat* 2008;29:1091-9.
- <sup>13</sup> D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, et al. *Diagnosis of Duchenne Muscular dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements*. *Neuromuscul Disord* 2017;27:447-51.
- <sup>14</sup> Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al.; DMD Care Considerations Working Group. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
- <sup>15</sup> De Sanctis R, Pane M, Sivo S, et al. *Suitability of North Star Ambulatory Assessment in young boys with Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscul Disord* 2015;25:14-8.
- <sup>16</sup> Mercuri E, Coratti G, Messina S, et al. *Revised North Star Ambulatory Assessment for young boys with Duchenne muscular dystrophy*. *PLoS One*. 2016;11:e0160195.
- <sup>17</sup> Arora H, Willcocks RJ, Lott DJ, et al. *Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: imagingdmd cohort natural history*. *Muscle Nerve* 2018 May 9. doi: 10.1002/mus.26161 [Epub ahead of print].
- <sup>18</sup> Mutlu A, Alkan H, Firat T, et al. *How do physical capacity, fatigue and performance differ in children with Duchenne muscular dystrophy compared with their healthy peers?* *Neurosciences (Riyadh)* 2018;23:39-45.
- <sup>19</sup> Pane M, Mazzone ES, Sivo S, et al. *Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes*. *PLoS One* 2014;9:e108205.
- <sup>20</sup> Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, et al. *Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up*. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1057-61.
- <sup>21</sup> Merlini L, Gennari M, Malaspina E, et al. *Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up*. *Muscle Nerve* 2012;45:796-802.
- <sup>22</sup> Lamb MM, West NA, Ouyang L, et al. *Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy*. *J Pediatr* 2016;173:207-13.e3.
- <sup>23</sup> Bresolin N, Castelli E, Comi GP, et al. *Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscul Disord* 1994;4:359-69.
- <sup>24</sup> Pane M, Scalise R, Berardinelli A, et al. *Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscul Disord* 2013;23:451-5.
- <sup>25</sup> Colombo P, Nobile M, Tesei A, et al. *Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample*. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21:639-47.
- <sup>26</sup> Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, et al. *One year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development*. *Pediatr Neurol* 2014;50:557.
- <sup>27</sup> Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, et al. *Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD)*. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:853-61.
- <sup>28</sup> Cyrulnik SE, Hinton VJ. *Duchenne muscular dystrophy: a cerebellar disorder?* *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:486-96.
- <sup>29</sup> Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel. *Motor delays: early identification and evaluation*. *Pediatrics* 2013;131:e2016-27.