

Marika Pane

Direttore Centro Clinico Nemo, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma

Presenza in carico del bambino con distrofia muscolare di Duchenne: diagnosi e gestione multidisciplinare

Abstract

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una sindrome neuromuscolare degenerativa a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, che si manifesta in età pediatrica. Una diagnosi di DMD sin dalla prima infanzia, permette la messa in atto di una serie di interventi e prevenzioni che possono cambiare radicalmente la qualità di vita di un bambino distrofico. Una diagnosi precoce consente di acquisire una consapevolezza profonda della storia intrinseca della malattia e del giovane paziente e, di conseguenza, la presa in carico del bambino risulta essere maggiormente adeguata, permettendo la pianificazione di un percorso assistenziale multidisciplinare in grado di coinvolgere specialisti di diversi settori clinici. Grazie alla presa in carico globale e al miglioramento del trattamento riabilitativo in generale, l'aspettativa di vita dei bambini con DMD è, negli anni, sensibilmente aumentata; risulta pertanto evidente che la realizzazione di documenti di consenso e linee guida basate sull'esperienza diretta sia fondamentale per una effettiva gestione della DMD in età infantile. A tal riguardo, in questo articolo vengono discussi i nuovi standard di gestione della DMD raccomandati dall'*US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in collaborazione con il network TREAT-NMD e le associazioni dei pazienti (*Muscular Dystrophy Association* e *Parent Project Muscular Dystrophy*), circa il significato clinico di una diagnosi precoce di DMD durante le tappe di sviluppo motorie e sulla necessità di una presa in carico del bambino che richieda l'organizzazione di un percorso assistenziale di tipo multidisciplinare.

Parole chiave

Distrofia Muscolare di Duchenne, diagnosi, sviluppo motorio, gestione multidisciplinare, linee guida

INTRODUZIONE

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia neuromuscolare degenerativa a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, determinata da mutazioni nel gene che codifica per la produzione della *distrofina*, una proteina citoscheletrica responsabile della stabilità e la funzionalità delle miofibre. L'esordio della DMD avviene nella prima infanzia e i bambini malati possono mostrare disturbi nelle tappe dello sviluppo motorio o globale. Dopo la perdita della deambulazione si manifestano rapidamente le retrazioni articolari e la scoliosi. Negli stadi più avanzati della DMD è frequente un coinvolgimento dei muscoli respiratori e cardiaci. La cardiomiopatia e l'insufficienza respiratoria sono considerati la causa di morte dei pazienti all'inizio della vita adulta¹⁻².

Se i piani assistenziali sono ben organizzati, favorendo la prevenzione delle complicazioni e il supporto ventilatorio, la storia naturale della DMD può essere modificata in modo sostanziale, migliorando l'outcome clinico della malattia e permettendo un sensibile incremento della qualità di vita del giovane paziente.

Di seguito vengono riassunti i nuovi standard di gestione clinica della DMD raccomandati dall'*US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in collaborazione con il network "TREAT-NMD" e le associazioni dei pazienti (*Muscular Dystrophy Association* e *Parent Project Muscular Dystrophy*)³⁻⁷. Particolare attenzione sarà dedicata alla diagnosi precoce e alla presa in carico del bambino con DMS attraverso la pianificazione di un percorso assistenziale multidisciplinare in grado di coinvolgere specialisti di diversi settori clinici

in un contesto dove prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione sono momenti tra loro concatenati ed indispensabili ⁵⁻⁷.

DIAGNOSI

Una diagnosi precoce della DMD rappresenta un elemento importante al fine di attivare i percorsi adeguati per la corretta presa in carico del bambino distrofico. L'algoritmo diagnostico e la descrizione dei principali segni o sintomi riscontrati nei bambini con DMD sono riportati in Figura 1 (Pannello A e B) ⁵.

L'esordio dei sintomi si ha nella prima infanzia. Nella maggior parte dei casi si può identificare un lieve ritardo nello sviluppo delle tappe motorie, e l'acquisizione della deambulazione autonoma tra i 18 e i 24 mesi di età. In altri casi è riscontrabile un ritardo psicomotorio globale, con un profilo caratteristicamente disomogeneo nei vari ambiti valutati: cadute

maggiori nelle prestazioni motorie e nelle competenze verbali ⁸.

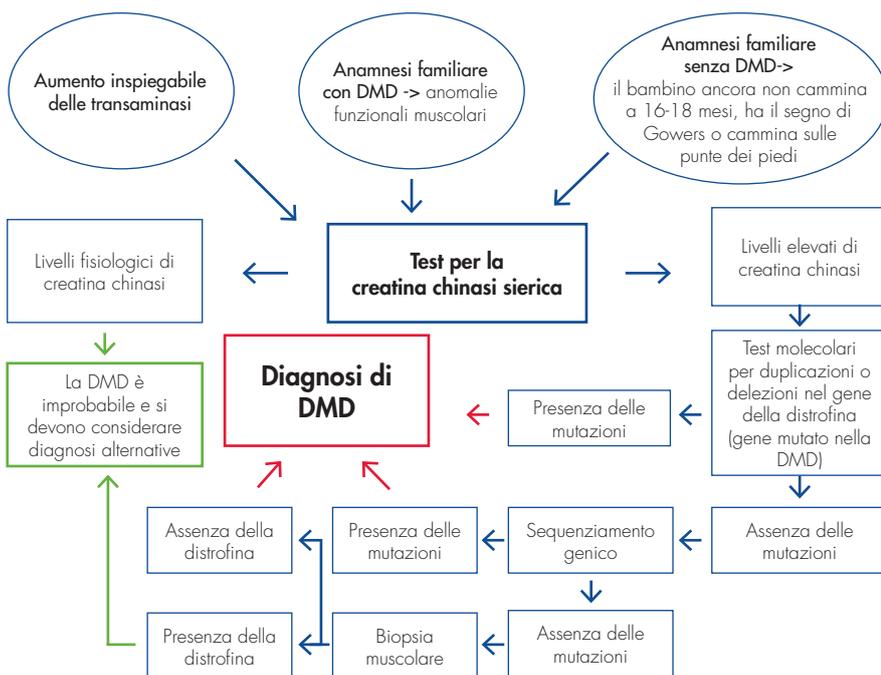
Negli anni della prima infanzia, e generalmente a partire dai 4-5 anni di età, le competenze motorie mostrano una discrepanza di performance evidente rispetto a quelle dei coetanei, per difficoltà crescenti nell'alzarsi da terra, nel correre, nel saltare e nel fare le scale; talora viene riferita una maggiore tendenza alle cadute frequenti. Nell'alzarsi da terra, caratteristico e invariabilmente presente è il *segno di Gowers*: il raggiungimento della statica eretta avviene attraverso un primo passaggio a carponi ad arti inferiori estesi, seguito da una lenta manovra di arrampicamento degli arti superiori in senso prossimale, fino alla completa estensione delle anche.

Un altro aspetto di frequente riscontro nei soggetti affetti da DMD è il coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC). È stato dimostrato che i pazienti af-

Figura 1.

Pannello A: Algoritmo diagnostico della distrofia muscolare di Duchenne. Pannello B: Principali segni o sintomi riscontrati nei bambini con distrofia muscolare di Duchenne (adattato da Birnkrant et al., 2018) ⁵.

Pannello A



Pannello B

Motori

- Andatura anormale
- Pseudoipertrofia dei polpacci
- Incapacità di saltare
- Bassa resistenza
- Ridotto controllo della testa quando spinti a sedere
- Difficoltà nel salire le scale
- Piedi piatti
- Cadute frequenti e goffagine
- Segno di Gowers quando ci si rialza dal pavimento
- Funzione motoria ritardata
- Ipotonia
- Incapacità di stare al passo con gli altri
- Perdita delle capacità motorie
- Dolori muscolari o crampi
- Camminata in punta di piedi
- Difficoltà nel correre o nello scalare

Non Motori

- Problemi comportamentali
- Ritardo cognitivo
- Mancata crescita o poco aumento di peso
- Problemi di apprendimento o di concentrazione
- Problemi nel linguaggio o difficoltà nell'articolazione

fetti da DMD presentano, in circa il 20% dei casi, un ritardo cognitivo franco (QI < 70). Il deficit cognitivo è non progressivo, e conserva caratteristicamente un profilo disomogeneo, con cadute maggiori nell'ambito della produzione verbale e migliori prestazioni nelle prove di performance⁹. Negli ultimi anni, un'attenzione crescente è stata devoluta allo studio degli stadi più precoci dello sviluppo neurocognitivo di questi pazienti con l'obiettivo di avviare precocemente e indirizzare, laddove possibile, l'intervento riabilitativo^{10 11}.

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 alta¹².

Tuttavia, i dati attuali evidenziano il riscontro di un quoziente di sviluppo (DQ) che si discosta, in media, di -1 DS dalla media generale e confermano, anche nella prima infanzia, un profilo cognitivo caratterizzato da maggiori difficoltà nelle prestazioni motorie e del linguaggio.

Riguardo le prestazioni motorie, tuttavia, un recente studio condotto su pazienti DMD di età inferiore a 4 anni di età, suggerisce che un quoziente di sviluppo borderline che risenta in maniera marcata di difficoltà in specifici *item* (corsa veloce, il salto o le prove di equilibrio), può essere spesso e più facilmente ascritto ad una dismaturità dei processi di sviluppo di coordinazione motoria e apprendimenti, più che a deficit cognitivi in senso stretto o a sintomi di debolezza^{8 13}.

Tali aspetti, infatti, si sono spesso riscontrati anche a cotè di genotipi scarsamente correlati con quadri di ritardo mentale (mutazioni a monte dell'esone 44), e sembrerebbero suggerire un ruolo delle diverse isoforme della *distrofina* cerebrale nei processi di maturazione del SNC.

La prima diagnosi di DMD nel bambino può derivare dall'osservazione di ritardi nello sviluppo motorio e cognitivo o in seguito al riscontro incidentale di livelli sierici elevati di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, lattato deidrogenasi, o creatinichinasi nel corso di accertamenti routinari^{14 15}. In alcune circostanze, la presenza di alterati livelli sierici di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi

o lattato deidrogenasi può portare ad una errata focalizzazione a patologie del fegato, ritardando la diagnosi di DMD⁵.

La diagnosi genetica di DMD mediante tecniche molecolari innovative [MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) o ibridazione genomica comparativa mediante utilizzo di array] permette di stabilire con esattezza se sono presenti delezioni di uno o più esoni o duplicazioni nel gene della distrofina e rappresenta il gold standard diagnostico^{16 17}. Tuttavia, nei casi in cui il test molecolare non evidenzia delezioni o duplicazioni nel gene della *distrofina*, è necessario eseguire un sequenziamento genetico per l'eventuale identificazione delle restanti mutazioni associate alla DMD (circa il 25-30%).¹⁸⁻²¹ In caso di risultato negativo dalla diagnosi genetica di DMD, si raccomanda un'analisi della *distrofina* direttamente su una biopsia muscolare mediante tecniche di immunocistochemica o *western blot*. Come parte integrante del processo diagnostico si deve offrire una consulenza genetica ai parenti di sesso femminile del bambino con DMD per determinare se siano portatrici.

DIAGNOSI PRENATALE

Nonostante la diagnosi prenatale di DMD non risulti attualmente obbligatoria, l'introduzione di nuovi metodi diagnostici e la disponibilità di nuove e promettenti terapie, hanno reso la DMD un ottimo candidato per un programma di screening neonatale⁵. La fattibilità di un programma di screening neonatale nella DMD aveva preso corpo già nella metà degli anni 70 con la misurazione dei livelli di creatinichinasi da spot di sangue essiccato²². Recentemente, Mendell et al. hanno fornito incoraggianti risultati su un modello a 2 livelli per eseguire la diagnosi prenatale di DMD²³. Questo modello combina lo screening iniziale per la valutazione dei livelli di creatinichinasi seguito dalla successiva analisi molecolare del gene DMD sullo stesso spot di sangue essiccato, sostenendo la fattibilità di uno screening neonatale per la DMD²³. Lo screening neonatale permetterebbe di individuare alla nascita i bambini affetti da DMD, prima che la malattia si manifesti clinicamente, garantendo loro un approccio terapeutico precoce e un miglioramento dell'outcome clinico⁵.

GESTIONE NEUROMUSCOLARE

La valutazione dell'attività motoria è parte integrante nella gestione clinica della DMD nelle diverse fasi evolutive, e deve essere eseguita da uno specialista di malattie neuromuscolari⁵. Le modalità di valutazione dei deficit motori secondo le fasce di età sono le seguenti: i) misurazione manuale della forza con scala MRC (*Medical Research Council*) ogni sei mesi nella fase deambulante e non deambulante; ii) valutazione dell'ampiezza del movimento articolare degli arti inferiori mediante goniometria; iii) utilizzo di test che forniscono una valutazione dello stato funzione motorio nel tempo degli arti inferiori e posteriori ogni sei mesi (nella fase avanzata della patologia non sono eseguibili); iv) analisi dell'attività motoria nella vita quotidiana; vi) utilizzo di scale per la funzione motoria [*North Star Ambulatory Assessment Scale* (NSAAS) ogni sei mesi nella fase deambulante]⁵ e *Six-minute walk test* (6MWT) che inizialmente è stato elaborato per una valutazione globale delle funzioni cardio-circolatoria, respiratoria e muscolare, in patologie di diversa natura, solo negli ultimi anni è entrato a far parte dei metodi di valutazione funzionale nelle patologie neuromuscolari, divenendo il test più comunemente utilizzato negli studi di storia naturale della DMD^{24,25}. Il 6MWT fornisce, una misurazione accurata e riproducibile del grado di resistenza muscolare, ed è particolarmente utile in studi longitudinali, inclusi trial clinici, laddove si richiede una misurazione della abilità di deambulazione in ambiente protetto.

L'analisi dei deficit motori mediante test standardizzati nei neonati e nei bambini con DMD è raccomandato in virtù della disponibilità di nuove terapie che potrebbero funzionare meglio se utilizzate nella prima infanzia. In questo panorama le scale di Bayley-III e di Griffiths sembrano essere un utile strumento di valutazione della attività psicomotoria per individuare bambini affetti da DMD con ritardo di sviluppo²⁶⁻²⁸. Un versione modificata della scala NSAA può essere utilizzabile per la gestione neuromuscolare dei bambini al di sotto dei 5 anni di età^{29,30}. La cinematica dell'arto inferiore (particolarmente al livello dell'anca) rappresenta un'altra misura clinicamente evidenziabile nei bambini con DMD di 4-8 anni³¹. È stato dimostrato che una terapia preventiva fisiatrica, associata ad

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^{5,32-34}. Studi recenti suggeriscono che si ottiene un prolungamento delle capacità motorie iniziando il trattamento farmacologico con corticosteroidi nei bambini molto piccoli, sottolineando l'importanza di una diagnosi precoce della malattia^{5,33,34}.

GESTIONE DELLA RIABILITAZIONE

Il trattamento riabilitativo richiede un approccio multidisciplinare di interventi attuati con lo scopo di ritardare e compensare parzialmente l'evoluzione clinica della DMD e di recuperare per quanto possibile il paziente sotto l'aspetto psicologico-educativo, consentendogli una sufficiente autonomia, un adeguato inserimento e una accettabile integrazione sociale^{4,5}. Una diagnosi di DMD è necessaria al riabilitatore ai fini prognostici e terapeutici. Il personale di riabilitazione comprende medici, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti e fornitori di ausili e altre apparecchiature mediche. Gli standard di cura raccomandano che i trattamenti riabilitativi abbiano inizio sin dallo stadio presintomatico e continuo a vita per contrastare le retrazioni degli arti superiori e inferiori e prevenire lo sviluppo di deformità⁵. A tal riguardo è indicato sia nella fase precoce che tardiva della malattia uno stretching di caviglie, ginocchia e fianchi a casa o presso il centro riabilitativo almeno 4-6 volte a settimana. Lo stretching degli arti superiori, di polsi, mani e del collo diventa particolarmente importante durante la fase di mancata deambulazione. È inoltre indicato intervenire, dove è possibile, sui segni disabilitanti, attuando, dove i segni non siano modificabili, compensi efficaci (modificazioni della cinematica, assecondando i compensi in genere spontaneamente adottati dal paziente) e supplenze [ortesi (AFOs: *ankle foot orthoses*: tutori gamba-piede; KAFOs: *knee ankle foot orthoses*: tutori ginocchio-caviglia-piede), e ausili di mobilità manuale e motorizzata]⁵. Per cercare di preservare il più possibile la funzione muscolare è consigliata una attività aerobica a bassa intensità e lunga dura-

ta^{35 36}. Tra le diverse attività fisiche il nuoto rappresenta la scelta migliore anche per la sua capacità di potenziare la respirazione. La valutazione e gli interventi ad essi correlati sulle capacità di apprendimento, di attenzione ed elaborazione sensoriale dovrebbero inoltre essere eseguiti sin dalla giovane età del paziente⁵.

Gestione endocrina

Le complicanze endocrine della DMD, esacerbate dal trattamento con glucocorticoidi, comprendono crescita ridotta, pubertà ritardata e nelle situazioni più gravi insufficienza surrenalica³⁷⁻³⁹. È indicata una precisa valutazione staturale del bambino con DMD ogni 6 mesi fino al completamento della pubertà⁵. La misurazione dell'altezza in piedi risulta essere più adeguata nei bambini che non hanno perso la capacità motoria. Diversamente la misurazione della lunghezza del braccio, dell'ulna, della tibia, e dell'altezza del ginocchio sono dei parametri utilizzati per valutare la crescita nei bambini non deambulanti; sebbene, nessuno di tali parametri sia stato al momento convalidato come indicatore della mancata crescita nella DMD^{5 40}. Una crescita inferiore a 4 cm all'anno o una statura al di sotto del terzo percentile nelle curve di crescita, indica la necessità di sottoporsi ad una scrupolosa visita endocrinologica. È indicato eseguire le seguenti valutazioni: i) età ossea (raggi X della mano sinistra); ii) livelli dei fattori di crescita; iii) test di funzionalità tiroidea e/o di altre anomalie associate al ritardo nella crescita (sindrome metabolica, celiachia); iv) esame delle popolazioni cellulari del sangue⁵. I bambini con DMD possono ricevere un trattamento con ormone della crescita umano ricombinante (rhGH), sebbene siano scarsi e in talune circostanze contraddittori le informazioni a disposizione sulla sicurezza ed efficacia dell'rhGH nella DMD^{5 41}.

La pubertà ritardata è una complicazione che può insorgere nei pazienti con DMD in seguito a terapia con glucocorticoidi⁵. È raccomandata una valutazione dello sviluppo puberale ogni sei mesi mediante la scala di Tanner a partire dai 9 anni di età. La constatazione di un volume testicolare inferiore ai 4 cm³ nei bambini con età uguale o maggiore ai 14 anni necessita di un tempestivo controllo endocrinologico. Per confermare la diagnosi di ipogonadismo è necessario valutare

i livelli dell'ormone follicolo stimolante e dell'ormone luteinizzante con specifici test di laboratorio. Una terapia con testosterone è indicata per trattare pazienti con mancanza di sviluppo puberale di età superiore ai 14 anni e può anche essere presa in considerazione nei ragazzi di 12 di età^{5 42 43}.

È noto che una improvvisa sospensione di una terapia prolungata a base di glucocorticoidi può comportare l'insufficienza surrenalica nel bambino con DMD^{44 45}. In tali circostanze di emergenza è indicato un trattamento domiciliare con idrocortisone per via intramuscolare (50 mg per i bambini < 2 anni; 100 mg per bambini o adulti ≥ 2 anni)⁵.

Gestione nutrizionale e gastrointestinale

A partire dalla diagnosi di DMD e per tutta la vita è importante seguire un'adeguata dieta alimentare per prevenire l'insorgenza di complicazioni gastrointestinali o nutrizionali osservate nella gestione clinico terapeutica della DMD⁵. A tal riguardo è indicata una valutazione regolare del peso e della statura del bambino con DMD da parte del dietologo per mantenere una condizione nutrizionale adeguata definita come peso per età o indice di massa corporea per età tra il 10° e l'85° percentile. La gestione nutrizionale e gastrointestinale del bambino con DMD richiede inoltre una valutazione verbale ogni sei mesi sull'insorgenza di disfagia, costipazione, reflusso gastro-esofageo, e gastroparesi. In presenza di difficoltà o disagio nel deglutire è fondamentale una presa a carico del bambino da parte di logopedisti e gastroenterologi per l'esecuzione di test di valutazione della dinamica di deglutizione mediante videofluoroscopia. È necessario eseguire una gastrostomia endoscopica percutanea nel caso in cui si manifestino uno o più dei seguenti sintomi: tendenza alla perdita di peso e disidratazione, segni di malnutrizione, e presenza di disfagia moderata o severa. Il monitoraggio della salute delle ossa richiede inoltre una valutazione annuale dell'assunzione di calcio nella dieta e della concentrazione di 25-idrossivitamina D nel siero. Se l'assunzione di calcio è inferiore all'apporto raccomandato per l'età, o se il 25-idrossivitamina D nel siero diminuisce a livelli inferiori di 30 ng/mL, diventa necessario fornire un apporto adeguato di

vitamina D, calcio e nutrienti secondo le linee guida dell'Istituto di Medicina ^{46,47}.

Gestione respiratoria

Nei pazienti con DMD la perdita progressiva della forza muscolare colpisce i muscoli deputati alla respirazione causando un aumentato rischio di sviluppare complicanze respiratorie quali atelettasie, ostruzione bronchiale da muco, polmonite e insufficienza respiratoria ^{4,6}. Di seguito vengono riportate le principali raccomandazioni per la gestione respiratoria dei pazienti affetti da DMD a seconda dello stadio della malattia ^{4,6}. È fortemente indicato il monitoraggio della funzione dei muscoli respiratori con la misurazione della capacità vitale forzata (CVF) tramite spirometria, annualmente dopo il compimento del sesto anno di vita e ogni 6 mesi sin dallo stadio iniziale di perdita della deambulazione. È inoltre raccomandato sia effettuare uno studio respiratorio notturno con capnografia nei casi in cui si registri perdita del peso in seguito a terapia con corticosteroidi e in presenza di sintomi di apnea ostruttiva o di ipoventilazione notturna, sia assicurarsi che il bambino abbia effettuato la profilassi attiva con il vaccino inattivato del virus influenzale e con il vaccino anti pneumococco (PCV13 e PPSV2). Nella fase iniziale e tardiva della malattia accanto alla misurazione della FCV è raccomandato valutare ogni sei mesi le massime pressioni inspiratorie ed espiratorie (MIP e MEP), il picco di flusso della tosse (PCF), la saturazione dell'ossigeno, SpO₂%, e i livelli nel sangue di End tidal pressione parziale (PETCO₂) e di pressione transcutanea (PTCCO₂). Nella fase tardiva della malattia, quando i valori di FCV sono inferiori del 50% del predetto, il PCF è inferiore a 270 L/min e la MEP è inferiore a 60 cm H₂O, sono indicate la gestione delle debolezza dei muscoli espiratori attraverso metodiche di tosse assistita manualmente e/o meccanicamente. Il supporto alla respirazione mediante la ventilazione non invasiva (NIV) è necessario dapprima durante le ore notturne, poi anche diurne, in presenza di segni o sintomi di ipoventilazione notturna, difficoltà respiratorie, dispnea e tachicardia. La ventilazione può anche essere garantita attraverso una cannula posizionata chirurgicamente nel collo (cannula per la tracheostomia).

Gestione cardiaca

È importante seguire il bambino con DMD dal punto di vista cardiologico attraverso controlli seriali e programmati anche in assenza di patologia cardiaca evidente ⁶. Una prima valutazione cardiologica deve essere effettuata al momento della diagnosi di DMD mediante elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma o risonanza magnetica per immagini (MRI), al fine di poter escludere la presenza di alterazioni cardiologiche concomitanti tipiche dell'età infantile (difetti del setto interatriale o interventricolare, persistenza di pervietà del dotto) che possono concorrere all'evoluzione della cardiomiopatia. Nei bambini con età uguale o inferiore ai 6-7 anni si consiglia di effettuare alla diagnosi un ecocardiogramma mentre nei bambini più grandi una MRI. Successivamente è indicato un monitoraggio cardiologico annuale fino al compimento del decimo anno di età. Dopo i 10 anni la frequenza dei controlli cardiologici deve diventare semestrale, se vengono rilevate delle anomalie cardiache. Gli ACE-Inibitori (ACE, *Angiotensin Converting Enzyme*) o i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB, *Angiotensin Receptor Blockers*), devono essere presi in considerazione come prima terapia. Benché non vi sia un consenso generale, è raccomandata una profilassi preventiva con ACE-inibitori a un livello pre-clinico, già a partire dai 10 anni ^{6,48}. Un monitoraggio cardiologico più frequente, è consigliato nella fase tardiva, non deambulante, per ridurre la morbilità e la mortalità correlate alla DMD. Le aritmie ventricolare possono verificarsi in qualsiasi momento, ma sono più frequenti negli stadi avanzati delle cardiomiopatie. Un monitoraggio periodico con Holter (h24) deve essere preso in considerazione per quei pazienti che hanno disfunzioni cardiache documentate. Le portatrici DMD dovrebbero effettuare dei controlli, preferibilmente ecocardiogramma ed ECG, all'inizio dell'età adulta e ogni 3-5 anni, o con maggiore frequenza in caso di anomalie cardiologiche accertate ^{6,49,50}.

ASPETTI PSICO-SOCIALI

La presa in carico di un bambino con DMD e del nucleo familiare deve comprendere anche una particolare attenzione agli aspetti neuropsicologici e relazio-

nali, aree entrambe ad alto rischio in considerazione del tipo di malattia ⁷. Una ritardata acquisizione delle tappe del linguaggio è inoltre comune nei bambini con DMD ⁷. Le principali raccomandazioni e interventi necessari per la gestione degli aspetti psicosociali in funzione degli stadi evolutivi della DMD sono riportati nella Tabella I e II.

CONCLUSIONI

Ai fini di una efficace presa in carico del bambino affetto da DMD è importante riconoscere come questa malattia esordisca in età infantile. Una veloce e precoce diagnosi, risulta essere pertanto indispensabile per poter avviare quanto prima una serie di interventi e prevenzioni che possono cambiare radicalmente la vita di un bambino distrofico. La presa in carico del bambino con DMD richiede l'intervento di più operatori e/o enti con diverse competenze, e questa molteplicità di attori si deve articolare intorno al giovane paziente con un

TABELLA I.

Principali interventi per la gestione psicosociale dei pazienti con DMD in funzione dell'evoluzione della patologia (adattato da Birnkrant et al., 2018) ⁷.

Fase deambulante/ prima infanzia

- Valutazione neuropsicologica dopo un intervallo di 12 mesi dalla diagnosi
- Valutazione logopedica approfondita per i bambini con sospetto di ritardo nello sviluppo del linguaggio
- Assistenza da operatori sanitari al momento della diagnosi e in caso di necessità

Fase iniziale di perdita della deambulazione/ adolescenza/giovane adulto

- Valutazione neuropsicologica per identificare ritardi cognitivi o di apprendimento quando esistono preoccupazioni sul rendimento scolastico
- Valutazione neuropsicologica durante la transizione all'età adulta
- Assistenza da operatori sanitari al paziente e alla famiglia

Fase non deambulante/adulto

- Valutazione neuropsicologica dopo il verificarsi di significative perdite di funzione
- Valutazione **logopedica** approfondita per i pazienti con disturbo o perdita totale delle abilità comunicative, e difficoltà nel deglutire (disfagia)
- Assistenza da operatori sanitari al paziente e alla famiglia

TABELLA II.

Principali interventi per la gestione psicosociale dei pazienti con DMD in funzione dell'evoluzione della patologia (adattato da Birnkrant et al., 2018) ⁷.

- Somministrazione di psicofarmaci in presenza di sintomi psichiatrici di gravità moderata/severa (fase deambulante e/o fase non deambulante)
- Fornire un valido supporto psicopedagogico e scolastico che risponda ai bisogni del giovane paziente (fase deambulante e/o fase iniziale non deambulante)
- Favorire l'istruzione e la formazione fino all'età di 22 anni (fase non deambulante)
- Informare il paziente e i suoi familiari sulla disponibilità di cure palliative per ridurre o prevenire il dolore (fase non deambulante)
- Fornire servizi di assistenza sanitaria a domicilio (fase non deambulante)

approccio personalizzato, data l'estrema fragilità che caratterizza tale momento di vita, sia per il bambino interessato sia per i suoi familiari. Sebbene non esiste ancora una cura per la DMD i progressi raggiunti nella diagnosi, nella gestione riabilitativa e le nuove linee guida a disposizione sulla assistenza neuromuscolare, endocrina, nutrizionale, gastrointestinale, respiratoria, cardiaca e psico-sociale hanno portato ad una adeguata presa in carico del bambino con DMD riducendo il più possibile la complicazione prevedibili della malattia in ogni fase della sua evoluzione ⁵⁻⁷.

Referenze

- 1 Guiraud S, Chen H, Burns DT, et al. *Advances in genetic therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy*. Exp Physiol 2015;100:1458-67.
- 2 Van Ruiten H, Bushby K, Guglieri M. *State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy*. EMJ 2017;2:90-9.
- 3 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. for the 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.
- 4 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. for the DMD Care Considerations Working Group. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care*. Lancet Neurol 2010;9:177-89.
- 5 Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. *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.

- ⁶ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management.* *Lancet Neurol* 2018;17:347-61.
- ⁷ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. *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.
- ⁸ Pane M, Scalise R, Berardinelli A, et al. *Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy.* *Neuromuscul Disord* 2013;23:451-5.
- ⁹ Bresolin N, Castelli E, Comi GP, et al. *Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy.* *Neuromuscul Disord* 1994;4:359-69.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Smith RA, Sibert JR, Harper PS. *Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy.* *Dev Med Child Neurol* 1990;32:519-27.
- ¹² Ricotti V, Ridout DA, Scott E, et al. *Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:698-705.
- ¹³ Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. *Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy.* *J Child Neurol* 2015;30:1472-82.
- ¹⁴ Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, et al. *Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet).* *J Pediatr* 2009;155:380-5.
- ¹⁵ Mirski KT, Crawford TO. *Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: implication for early diagnosis.* *J Pediatr* 2014;165:1008-10.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, et al. *Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene.* *Hum Mutat* 2008;29:1091-9.
- ¹⁸ Ankala A, da Silva C, Gualandi F, et al. *A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield.* *Ann Neurol* 2015;77:206-14.
- ¹⁹ Wang Y, Yang Y, Liu J, et al. *Whole dystrophin gene analysis by next-generation sequencing: a comprehensive genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy.* *Mol Genet Genomics* 2014;289:1013-21.
- ²⁰ Wei X, Dai Y, Yu P, et al. *Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/BMD: a multi-population diagnostic study.* *Eur J Hum Genet* 2014;22:110-8.
- ²¹ Okubo M, Minami N, Goto K, et al. *Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations.* *J Hum Genet* 2016;61:483-9.
- ²² Dubowitz V. *Screening for Duchenne muscular dystrophy.* *Arch Dis Child* 1976;51:249-51.
- ²³ Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. *Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy.* *Ann Neurol* 2012;71:304-13.
- ²⁴ McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study.* *Muscle Nerve* 2013;48:343-56.
- ²⁵ McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. *The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study.* *Muscle Nerve* 2013;48:357-68.
- ²⁶ Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, et al.; MDA DMD Clinical Research Network. *Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network.* *Neuromuscul Disord* 2013;23:529-39.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Connolly AM, Florence JM, Cradock 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;50:557-63.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ Mayhew A, Mazzone ES, Eagle M, et al. *Development of the performance of the upper limb module for Duchenne muscular dystrophy.* *Dev Med Child Neurol* 2013;55:1038-45.
- ³¹ Heberer K, Fowler E, Staudt L, et al. *Hip kinetics during gait are clinically meaningful outcomes in young boys with Duchenne muscular dystrophy.* *Gait Posture* 2016;48:159-64.
- ³² Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. *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.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Alemdaroglu I, Karaduman A, Yilmaz OT, Topaloglu H. *Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation.* *Muscle Nerve* 2015;51:697-705.
- ³⁶ Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, et al. *Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse"* *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27:816-27.
- ³⁷ Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, et al. *Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy.* *Neuromuscul Disord* 2011;21:298-303.

- ³⁸ Wood CL, Straub V, Guglieri M, et al. *Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy*. Arch Dis Child 2016;101:101-6.
- ³⁹ West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. *Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy*. J Pediatr 2013;163:1759-63.e1.
- ⁴⁰ Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetic Books 1988.
- ⁴¹ Rutter MM, Collins J, Rose SR, et al. *Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure*. Neuromuscul Disord 2012;22:1046-56.
- ⁴² Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. *Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2536-59.
- ⁴³ Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. *Testosterone treatment of pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy*. Neuropediatrics 2015;46:371-6.
- ⁴⁴ Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, et al. *Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2171-80.
- ⁴⁵ Grossman AB. *Clinical Review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4855-63.
- ⁴⁶ Institute of Medicine of the National Academies, Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editors. *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academies Press 2006.
- ⁴⁷ Institute of Medicine of the National Academies, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press 2011.
- ⁴⁸ McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. *Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy*. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. Circulation 2015;131:1590-8.
- ⁴⁹ Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. *2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation 2011;124:2761-96.
- ⁵⁰ Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. Circulation 2013;128:e240-327.