

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 muscolo¹⁻³.

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 Gowers⁴ (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.

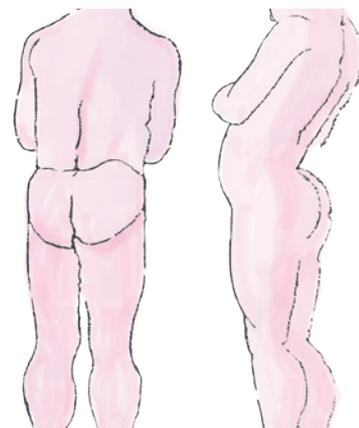


Figura 2.



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), 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 ⁶. 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 ¹⁻³.

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 H₂O (la lancetta si sposta verso la zona gialla, foto 3); la negativa tra

-35 e -50 cm H₂O (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 cmH₂O). 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.

