

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 muscolare¹. 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 precoce².

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 evidenti³⁻⁶.

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 generazione⁷.

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 DMD⁸⁻¹⁰. 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 infantili⁸.

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^{8 11 12}. 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^{8 13}. 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)¹³. In questo scenario la valutazione neurologica viene considerata centrale nell'inquadramento diagnostico della DMD⁸. 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 neuromuscolare⁸. 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^{8 14}. 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*)¹⁴. Vi è sempre più evidenza che le scale funzionali possano costituire un'alternativa alla misurazione della forza in pazienti deboli o nei bambini piccoli^{8 14}. 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 coetanei⁸. Un versione modificata della scala NSAA sembra essere utilizzabile anche nei bambini molto piccoli (3-5 anni di età)^{15 16}. Altra prova motoria, abbondantemente adottata come misura di outcome, è il 6MWT che permette la stima dei metri percorsi in un tempo di 6 minuti¹⁷⁻¹⁹. 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 infanzia⁷. 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^{8 20-22}. 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^{8 21 22}. 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] ⁷. 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 ²³. 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 ²⁴⁻²⁶. 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 ²⁷⁻²⁸. 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) ²⁷. 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 ²⁷⁻²⁸. 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 ²⁴. 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 ⁴.

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 ⁸. 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 ⁸⁻¹⁰. 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 DMD²⁹. 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.

- ⁴ Mohamed K, Appleton R, Nicolaidis P. *Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy*. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;4:219-23.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ Barthélémy F, Wein N. *Personalized gene and cell therapy for Duchenne Muscular Dystrophy*. *Neuromuscul Disord* 2018. pii: S0960-8966(17)31473-6.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, et al. *Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene*. *Hum Mutat* 2008;29:1091-9.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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].
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ Bresolin N, Castelli E, Comi GP, et al. *Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscul Disord* 1994;4:359-69.
- ²⁴ Pane M, Scalise R, Berardinelli A, et al. *Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscul Disord* 2013;23:451-5.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Cyrulnik SE, Hinton VJ. *Duchenne muscular dystrophy: a cerebellar disorder?* *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:486-96.
- ²⁹ Noritz GH, Murphy NA; *Neuromotor Screening Expert Panel*. *Motor delays: early identification and evaluation*. *Pediatrics* 2013;131:e2016-27.