

ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

**Raccomandazioni per il
riconoscimento precoce
delle malattie neuromuscolari
(focus sulla distrofia muscolare
Duchenne)**

*Recommendations regarding
the early recognition
of neuromuscular disorders
(with a focus on Duchenne
muscular dystrophy)*

Mattia Doria, Giuseppina Annicchiarico,
Carmelo Rachele, Carlo Minetti,
Adele D'Amico, Marika Pane,
Filippo Buccella, Marco Rasconi

SUPPLEMENTO

1

2019



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Edizione Italiana

Raccomandazioni per il riconoscimento precoce delle malattie neuromuscolari (Focus sulla Distrofia Muscolare Duchenne)

Scarica il pdf

<https://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/issue/supplemento-n-1-2019-focus-sulla-distrofia-muscolare-duchenne>



Raccomandazioni per il riconoscimento precoce delle malattie neuromuscolari (Focus sulla Distrofia Muscolare Duchenne)

Mattia Doria¹, Giuseppina Annicchiarico¹, Carmelo Rachele¹, Carlo Minetti², Adele D'Amico², Marika Pane², Filippo Buccella³, Marco Rasconi⁴

¹ Federazione Italiana Medici Pediatri; ² Associazione Italiana Miologia; ³ Associazione Parent Project; ⁴ Unione Italiana Lotta Distrofia Muscolare

INTRODUZIONE

Le **malattie neuromuscolari** rappresentano da sempre un ambito di particolare interesse per la pediatria generale. Il pediatra di famiglia, in particolare, è chiamato alla **valutazione neuromotoria** del bambino nell'ambito del **percorso di osservazione longitudinale** del più vasto campo del neurosviluppo che viene messo in atto all'interno delle attività cliniche previste dai **bilanci di salute**. Secondo un'ottica moderna di approccio di tipo dimensionale, il riconoscimento precoce dei disturbi del neurosviluppo (DNS) si realizza attraverso la rilevazione longitudinale, attraverso il riconoscimento di segni/sintomi più sensibili e specifici a partire dalla rilevazione dei segni di normalità attesi e dalla presenza delle anomalie all'interno di 3 aree neuro-funzionali di riferimento: l'area neuromotoria, l'area della regolazione e l'area dell'interazione e comunicazione sociale. In particolare, il riconoscimento delle malattie neuromuscolari emerge dalla valutazione dei segni/sintomi riconducibili all'area neuromotoria.

Tra le malattie neuromuscolari, la **Distrofia Muscolare Duchenne** (DMD) ha recentemente acquisito un carattere di particolare attenzione poiché la sperimentazione di nuovi farmaci sembra oggi offrire delle strategie di cura già dalle fasi iniziali della malattia.

Tali nuove evidenze scientifiche e la disponibilità di nuove strategie terapeutiche sollecitano il pediatra di famiglia a una forte assunzione di responsabilità nella formulazione del sospetto di diagnosi e dell'orientamento della famiglia.

LE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

Le malattie neuromuscolari sono caratterizzate da alterazioni strutturali e funzionali a livello dell'unità motoria. Ogni unità motoria comprende quattro componenti funzionali: il corpo cellulare del motoneurone, il suo assone, che decorre in un nervo periferico, la giunzione neuromuscolare e il muscolo. Le caratteristiche distintive di queste malattie dipendono da quale delle quattro componenti citate viene primariamente colpita: forme che interessano i corpi cellulari (malattie del motoneurone), le fibre nervose (neuropatie periferiche), la giunzione neuromuscolare (sindromi miasteniche) e il muscolo (miopatie).

La classificazione di queste patologie è in continua evoluzione in relazione alle continue scoperte della genetica molecolare che hanno rivoluzionato negli ultimi anni le conoscenze su eziologia e fisiopatologia di numerose forme degenerative ereditarie, consentendo in molti casi di isolare il gene, identificare la proteina da questo codificata e, quindi, ricercare una mutazione del primo e/o un deficit quantitativo o funzionale della seconda.

La distrofia muscolare di **Duchenne** rappresenta la malattia genetica neuromuscolare più diffusa nell'età pediatrica, caratterizzata da progressiva atrofia e debolezza dei muscoli scheletrici e del miocardio ^{1,2}. Le **distrofinopatie**, sono dovute a mutazioni nel gene della distrofina, localizzato sul braccio corto del cromosoma X, che conducono ad assenza di distrofina nel muscolo (nella DMD) o a una riduzione parziale di tale proteina (nella Distrofia di Becker-BMD) ^{1,2}. La DMD si presenta in 1 su 3600/6000 neonati maschi e può insorgere, in circa un terzo dei pazienti, come conseguenza di nuove mutazioni spontanee nel gene della distrofina ³⁻⁵. La DMD si manifesta compiutamente, mediamente, all'età di **3-5 anni** con sintomi di ipostenia muscolare lentamente evolutiva che porta alla perdita delle capacità motorie, in assenza di trattamento, intorno ai 10-12 anni. Nella BMD la presentazione clinica è più tardiva e il decorso variabile, con perdita della capacità di deambulazione in età adulta ⁶. La maggior parte dei pazienti con distrofia muscolare presenta, con il progredire della malattia, gravi complicanze ortopediche, respiratorie, e cardiache. La cardiomiopatia e l'insufficienza respiratoria rappresentano le più frequenti cause di morte

dei pazienti in età adulta ^{3,7}. I primi segni e sintomi di difficoltà motorie, potenzialmente associabili a distrofia muscolare, appaiono generalmente tra 2,5-3 anni di età ^{12,13}. Tuttavia, i bambini affetti da DMD possono presentare un ritardo di acquisizione delle tappe motorie rilevabile dai **18 mesi** e caratterizzato da ritardo nella deambulazione autonoma, difficoltà nell'acquisizione dell'andatura veloce, difficoltà nel rialzarsi da terra e nel salire le scale ⁸⁻¹¹. Inoltre, un terzo dei bambini affetti da DMD presenta un ritardo mentale e un segno premonitore nei bambini piccoli può essere il ritardo del linguaggio oltre al ritardo motorio ²⁹.

Una diagnosi tempestiva rappresenta un elemento chiave per garantire un'assistenza integrata ed efficace per la presa in carico del bambino con distrofia muscolare ²⁰⁻²². Una diagnosi precoce consente di intraprendere un percorso terapeutico e riabilitativo che ha un riconosciuto impatto sulla progressione della malattia migliorando sostanzialmente la qualità della vita non solo dei pazienti ma anche dei familiari coinvolti. È stato riportato, infatti, che una terapia preventiva fisiatrica, associata a un trattamento a lungo termine con corticosteroidi può modificare in maniera sostanziale l'outcome della DMD, rallentando il deterioramento del tono muscolare, prolungando la capacità di deambulare, diminuendo il rischio di scoliosi e stabilizzando le funzioni respiratorie e cardiache ¹⁴⁻¹⁷. Studi recenti suggeriscono, inoltre, che un inizio precoce della terapia con corticosteroidi (prima dei 4 anni), potrebbe aumentare i tempi di deambulazione autonoma ^{18,19}.

Quest'ultimo aspetto diventa infatti rilevante oltre che per instaurare in anticipo un'adeguata terapia steroidea anche per permettere, nel 10-15% di bambini con età uguale o superiore ai 5 anni, deambulanti affetti da DMD che presenta mutazioni "non-senso" nel gene DMD, l'accesso alla terapia con nuovi farmaci quali Ataluren che ha mostrato efficacia clinica in termini di performance muscolare e un profilo di tollerabilità sicuro ^{18,19}. Attualmente è in corso di approvazione in Italia l'estensione di questo trattamento a partire dai 2 anni di età, estensione che è stata approvata a livello europeo (EMA) ad agosto 2018 ²⁸.

La valutazione iniziale, pertanto, è una fase decisiva per la presa a carico del bambino con DMD.

LE STRATEGIE DI RICONOSCIMENTO PRECOCE

Tenendo conto della recente letteratura scientifica e delle nuove linee guida internazionali elaborate dal *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*), sono state analizzate le principali raccomandazioni utili al riconoscimento dei segni clinici precoci delle malattie neuromuscolari e le tempistiche del processo di osservazione longitudinale ²⁰⁻²².

Nel contesto assistenziale italiano, caratterizzato dalla presenza capillare del **Pediatra di famiglia**, l'intervento più utile per un approccio che privilegi il riconoscimento precoce di tali malattie, è rappresentato dalla **rilevazione longitudinale** (valutazione di processo) dei segni/sintomi più sensibili e specifici per l'individuazione delle malattie neuromuscolari a partire dalla rilevazione dei segni di normalità attesi e dalla valutazione integrata delle anomalie evidenziate.

A tale proposito le attività previste dall'istituto dei **Bilanci di Salute** rappresentano l'ambito più naturale per l'implementazione di nuove strategie longitudinali di intervento osservazionale da estendere a tutta la popolazione target poiché essi costituiscono il setting assistenziale privilegiato nell'ambito del quale è possibile rilevare, in modo **condiviso, codificato e uniforme**, le principali caratteristiche del neurosviluppo del bambino.

Oltre alle valutazioni cliniche realizzate direttamente dal pediatra, è di fondamentale importanza l'analisi dell'ambiente familiare e sociale in cui il bambino vive attraverso delle domande mirate ai genitori per far emergere eventuali altre anomalie nelle traiettorie di sviluppo dell'area neuropsicomotoria.

Ciò che va evidenziato è che sebbene le evidenze scientifiche ci testimonino che l'insorgenza dei principali sintomi di DMD si verifica durante l'infanzia, in genere intorno ai 2,5 anni di età, alcuni segni precoci di deficit nelle competenze motorie possono talora essere riscontrati **già nei primi mesi di vita** ¹².

Tuttavia, la grande variabilità sia nei tempi che nelle modalità dello sviluppo motorio nei primi anni di vita rende l'identificazione precoce di reali ritardi nello sviluppo motorio non semplice.

In questo scenario, come supporto integrativo alle linee guida già esistenti per la identificazione precoce

e gestione della distrofia muscolare (20-22), sono state messe in evidenza alcune delle principali competenze motorie che vengono generalmente acquisite in età precoce e la cui assenza può essere un indice di possibile ritardo motorio ¹².

I bambini con disordini neuromuscolari presentano generalmente deficit nelle competenze grosso-motorie, ma possono essere presenti anche ritardi nelle competenze fino-motorie e cognitive ²⁴.

Nella Tabella I vengono illustrati i più comuni difetti nello sviluppo di competenze grosso-motorie e fino-motorie in relazione all'età del bambino ^{13,20,23,24}.

Accanto ai difetti nello sviluppo motorio sopra elencati è stato dimostrato che nei bambini con una età < 18 mesi, che non presentano una storia familiare di malattie neuromuscolari, possono essere presenti dei segni di debolezza muscolare, ipotonia, dolore muscolare ed evidenze di mancata crescita e/o di scarso aumento di peso ¹³.

Lo sviluppo Neuromotorio e le acquisizioni delle relative competenze attese nei vari momenti di crescita del bambino, dovranno essere rilevate attraverso una più estesa valutazione Neuroevolutiva che comprenda, oltre all'area motoria, anche gli assi di sviluppo Psicorelazionale e della Regolazione.

È opportuno sottolineare che, in base alle linee guida al momento disponibili, il riscontro all'esame clinico di segni e sintomi riconducibili alla presenza di debolezza muscolare (ipostenia), ridotta capacità di contrazione muscolare e ipotonia, dovrebbe indurre nel Pediatra di Famiglia il sospetto diagnostico di malattia neuromuscolare e magari anche di distrofia muscolare. Il Pediatra dovrà orientare la famiglia verso gli specialisti neuropsichiatri infantili del territorio ^{20,23}.

L'APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO DI PRIMO LIVELLO

Il dosaggio della creatina chinasi (CK) nel siero del bambino è indicata in presenza di:

- ritardi del normale sviluppo motorio (come sopra elencati) associati o meno ad altri disturbi del neurosviluppo;
- inspiegabile aumento delle transaminasi per condizioni non riferibili a patologie del fegato ²⁰;
- una storia familiare di malattia muscolare.

La CK viene considerata uno dei marcatori biochimici di riferimento nell'algoritmo diagnostico delle

TABELLA I.

Principali disturbi del neurosviluppo nell'area neuromotoria del bambino tra 1 e 48 mesi di vita

Età (mesi)	Area Neuromotoria	Presente	Non presente	Non valutabile
1	Tono muscolare valido? (tono assiale valido, solleva leggermente la testa in posizione prona)			
	Motilità spontanea armonica? (ricca-fluida, non povera-stereotipata)			
3	Solleva e sostiene il capo in posizione prona			
	Alla trazione in avanti allinea capo e tronco			
6	Si mette sul fianco e/o rotola			
	Afferra e porta alla bocca sia con la destra che con la sinistra			
9	Si sposta autonomamente quando messo a terra			
	Sta seduto da solo e passa un oggetto tra le mani			
12	Raggiunge autonomamente la stazione eretta appoggiandosi a un sostegno (sedia, tavolino, ecc.)			
	Afferra con le prime due dita di entrambe le mani (presa a pinza sia con la destra che con la sinistra)			
18	Cammina bene			
	Sale le scale gattonando o a piedi appoggiandosi a un sostegno			
	Si alza agevolmente da terra			
36	Sale e scende le scale alternando i piedi			
	Disegna, ritaglia e/o incolla e/o infila			
48	Cammina e corre bene			
	Assenza di pseudoipertrofia muscolare (tricipiti surali)			

distrofie muscolari ^{25,26} e i valori di CK, enzima rilasciato a causa del danno muscolare, sono elevati dalla nascita nei pazienti con DMD (27).

A seconda del valore del CK (27) si impone o meno l'invio ai centri specialistici (vedi capitoli successivi) (20) come indicato nella Tabella II).

Per la diagnosi definitiva di DMD è necessaria la valutazione diagnostica finale tramite l'analisi genetica (30) realizzata dai presidi di rete malattie rare distribuiti sul territorio nazionale ^{20,28,29}.

IL PEDIATRA DI FAMIGLIA: RUOLO E SNODO NELLA FILIERA DELL'ASSISTENZA PUBBLICA PER LA CURA DEI BAMBINI CON MALATTIA RARA

Al pediatra di famiglia spetta la gestione di due momenti importanti nella vita del bambino con malattia rara: la fase del **sospetto** (tante volte la diagnosi ri-

mane sconosciuta) e la fase di **ritorno a casa**. In entrambe le fasi il pediatra deve interloquire con le reti di assistenza pubblica. Nella prima fase il pediatra interloquisce anzitutto con la rete degli specialisti del territorio. Appena si consolida un sospetto anche generico di malattia/gruppo di malattie possibili quale causa dello stato di malessere del bambino il pediatra deve raccordarsi (e imparare a farlo) con le reti degli ospedali che sono stati individuati e accreditati dalla regione in cui sono allocati a essere centri di competenza per le malattie rare/gruppi di malattie rare. Quando il bambino torna a casa il pediatra deve esercitare il ruolo di **collettore dei servizi** che vengono chiamati in causa nell'assistenza. Il piano terapeutico prodotto dall'ospedale di riferimento regionale extraregionale deve essere tradotto in assistenza reale.

TABELLA II.Valori di CK adattato dalla *National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders*²⁷.

CK elevato (3 x normale, $\geq 750^*$ U/L)	Invio al Centro Specialistico
Lieve alterazione del CK (1-2 x normale, $< 500^*$ U/L)	Indicato il follow-up con ripetizione del CK dopo 2-3 settimane
CK normale (fino a 250^* U/L)	Non esclude altre malattie neuromuscolari

* I valori assoluti possono differire da laboratorio a laboratorio.

CHI SONO GLI ESPERTI DI MALATTIE RARE, COME RAGGIUNGERLI?

Le Regioni hanno censito e individuato, attraverso i propri rispettivi coordinamenti regionali malattie rare, gli ospedali competenti di malattia rara; hanno anche istituito Registri regionali Malattie Rare che, oltre a censire gli ammalati, hanno consentito il monitoraggio della capacità di cura degli ospedali accreditati. In risposta alle raccomandazioni europee, i centri di malattie rare vengono identificati negli ospedali in cui si concentrano diagnosi e cura. È competente chi vede più malati. È centro chi ha esperienza di cura col maggior numero di pazienti in carico.

È stata una operazione di censimento molto impegnativa che però oggi consente l'orientamento in un mondo fortemente complesso.

Questo anche grazie al fatto che le regioni hanno superato i loro ideali confini geografici e politici e hanno condiviso programmi e azioni.

I registri regionali hanno alimentato e alimentano il Registro Nazionale Malattie Rare. Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), presso l'Istituto Superiore di Sanità, è diventato collettore di informazioni omogenee derivanti da tutto il territorio nazionale, possibile solo in un Sistema Sanitario universalistico come quello italiano. Sul sito del CNMR è possibile, regione per regione, ottenere l'elenco dei centri malattie rare che insistono in un determinato territorio, patologia per patologia o gruppo di malattia.

Le regioni hanno istituito dei propri *Help line*. In pochi anni, superata la fase della progettualità iniziale, l'Italia si avvia alla definitiva organizzazione, Rete Nazionale e Reti Regionali, di questo ambito di salute pubblica.

Il centro di cura ospedaliero per malattie rare viene definito **Presidio di Rete Nazionale Malattie Rare (PRN)**. Ogni centro è di riferimento per un determinato gruppo di malattia, produce il certificato di diagnosi che

genera, presso il Distretto Socio Sanitario competente, il certificato di esenzione di malattia rara e i diritti esigibili.

Solo i PRN di tutto il territorio nazionale possono produrre il piano diagnostico terapeutico assistenziale individualizzato e questo ha valore nella Regione di residenza del paziente. I nuovi LEA ambiscono al superamento delle differenze tra Regioni per cui solo le Regioni in sostanziale equilibrio economico possono, a differenza di quelle in Piano di Rientro, garantire con fondi propri tutto ciò che è extra LEA.

Quello imposto dalla normativa italiana non è un iter burocratico, ma nasce dalla volontà di tutela del malato raro a garanzia di appropriatezza diagnostica e prescrittiva. Il malato deve essere curato da chi ha maggiore esperienza scientifica e ha curato più pazienti. La "Community delle MR", grazie a un progetto di UNIAMO, ha riunito esperti del Ministero, dell'ISS, delle Regioni, delle società scientifiche, dei pediatri e medici di famiglia e ha definito la "qualità" dei centri di MR.

COME REPERIRE INFORMAZIONI?

Nonostante la pluralità di fonti di informazione (il sito *Orphanet*, passato dal 2012 al 2014 da 4,4 a 5,4 milioni di utenti, il Telefono Verde MR dell'ISS, che ha circa 2.000 contatti all'anno, il numero verde del Registro Veneto e altri) il reperimento delle notizie utili per la persona con MR rimane una criticità; e anche la formazione medica ha ampi spazi di miglioramento, se si considera che nel 2016 i corsi ECM sulle MR sono stati 42 in tutta Italia, e che il ritardo diagnostico stimato è pari a 6 anni e mezzo. Il tema delle MR non è ancora entrato in maniera strutturale nei percorsi formativi di base e specialistici. Anche per questo si evidenzia una consistente difficoltà, soprattutto da parte di Pediatri e Medici di famiglia, primo punto di contatto del paziente con il SSN/SSR.

DAL SOSPETTO ALLA DIAGNOSI

Nel momento in cui il pediatra di famiglia si orienta verso un sospetto di malattia neuromuscolare è necessario egli inizi a confrontarsi con gli specialisti del territorio per avvalorare il suo sospetto di diagnosi. **La diagnosi sarà formulata in uno specifico Presidio di Rete Nazionale**, dove il sospetto clinico verrà confermato secondo l'iter previsto dalle raccomandazioni internazionali.

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

Le distrofie muscolari sono malattie rare già presenti nel vecchio elenco malattie rare 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 Malattie Rare 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. A causa della bassa prevalenza della patologia (prevista in Europa al di sotto di 5 persone colpite su 10.000 individui), sono malati costretti tante volte a lunghi viaggi verso i centri di competenza per le proprie cure (Presidi di Rete Nazionale – PRN - Malattie Rare) non sempre collocati nella propria regione di residenza.

Il paziente avrà conferma diagnostica o diagnosi appropriata e certificato di malattia rara 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 prescritto nei Piani Diagnostici Terapeutici Individualizzati stilati dal PRN e di quanto altro il bambino avrà necessità in scienza e coscienza.

CONCLUSIONI

Il ritardo con cui le malattie neuromuscolari e la distrofia muscolare vengono riconosciute, oggi ancora più di ieri, si ripercuote in modo significativo sulla storia naturale delle malattie. In particolar modo per la DMD in quanto il graduale peggioramento del danno irreversibile ai muscoli scheletrici e cardiaci ostacola non solo l'efficacia delle terapie standard a base di corticosteroidi ma anche di quelle molecolari di nuova generazione (attualmente in corso di approvazione in Italia con l'estensione, già approvata dall'EMA, di questo trattamento a partire dai 2 anni di età) disponibili per alcune forme di esse (e.g. *Ataluren*). È ormai evidente che la valutazione longitudinale del bambino nei suoi primi 36-48 mesi di vita rappresenta una fase fondamentale per il riconoscimento precoce e la presa a carico del bambino con distrofia muscolare. La presenza di segni/sintomi di sospetto nello sviluppo delle abilità motorie, del bambino deve fortemente orientare il pediatra a eseguire come primo approccio diagnostico il test di valutazione dei livelli ematici di CK; la successiva condivisione di un percorso diagnostico tra pediatra, specialisti di malattie neuromuscolari e genitori risulterà cruciale per sostenere in modo significativo la gestione clinica terapeutica del bambino affetto da distrofia muscolare.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Direzione Medica di PTC Italia per il supporto non condizionante nella realizzazione editoriale di tale raccomandazione.

* 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).

Reference

- ¹ Emery AE. *The muscular dystrophies*. Lancet 2002;359:687-95.
- ² McNally EM, Pytel P. *Muscle diseases: the muscular dystrophies*. Annu Rev Pathol 2007;2:87-109.
- ³ Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*. Lancet Neurol 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
- ⁴ Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. *Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy*. Neurology 1989;39:475-81.
- ⁵ Emery AE. *Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey*. Neuromuscul Disord 1991;1:19-29.
- ⁶ Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, et al. *Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry*. Am Heart J 2008;155:998-1005.
- ⁷ Van Ruiten H, Bushby K, Guglieri M. *State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy*. EMJ 2017;2:90-9.
- ⁸ Bushby KM, Hill A, Steele JG. *Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy*. Lancet 1999;353:557-8.
- ⁹ Mohamed K, Appleton R, Nicolaidis P. *Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy*. Eur J Paediatr Neurol 2000;4:219-23.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Merlini L. *A 19-year-old ambulant Duchenne patient with stunted growth on long-term corticosteroids*. Neuromuscul Disord 2014;24:417-8.
- ¹⁶ Bushby K, Finkel R, Wong B, et al., and the PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. *Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy*. Muscle Nerve 2014;50:477-87.
- ¹⁷ McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al., and the Clinical Evaluator Training Group and the 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
- ²¹ Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel. *Motor delays: early identification and evaluation*. Pediatrics 2013;131:e2016-27.
- ²² Lurio JG, Peay HL, Mathews KD. *Recognition and management of motor delay and muscle weakness in children*. Am Fam Physician 2015;91:38-44.
- ²³ Pearson CM, Chowdhury SR, Fowler WM Jr, et al. *Studies of enzymes in serum in muscular dystrophy. II. Diagnostic and prognostic significance in relatives of dystrophic persons*. Pediatrics 1961;28:962-70.
- ²⁴ Munsat TL, Baloh R, Pearson CM, Fowler W Jr. *Serum enzyme alterations in neuromuscular disorders*. JAMA 1973;226:1536-43.
- ²⁵ National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. *Guide for primary care providers*. Available at: www.childmuscleweakness.org/files/PrimaryCareProviderPacket.pdf (Accessed January 2019).
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Hegde MR, Chin EL, Mülle JG, et al. *Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene*. Hum Mutat 2008;29:1091-9.
- ²⁸ www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translarna

SITOGRAFIA

<http://malattierare.regione.veneto.it/>

http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_en

www.ema.europa.eu/ema

www.iss.it/cnmr/

www.sanita.puglia.it/web/ares/ordinamento-malattie-rare

www.salute.gov.it/portale/home.html

www.agenziafarmaco.gov.it

www.clinicaltrials.gov

www.eurordis.org

www.uniamo.org

www.orphanet-italia.it/national/ITHT/index/homepage

www.telethon.it

www.fondazione-serono.org

<http://malattierare.marionegri.it>

www.osservatoriomalattierare.it

English Version

Recommendations regarding the early recognition of neuromuscular disorders (with a focus on Duchenne muscular dystrophy)

Pdf download

<https://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/issue/supplemento-n-1-2019-focus-sulla-distrofia-muscolare-duchenne>



Recommendations regarding the early recognition of neuromuscular disorders (with a focus on Duchenne muscular dystrophy)

Mattia Doria¹, Giuseppina Annicchiarico¹, Carmelo Rachele¹, Carlo Minetti², Adele D'Amico², Marika Pane²,
Filippo Buccella³, Marco Rasconi⁴

¹ Italian Federation of Medical Pediatricians; ² Italian Myology Association; ³ Parent Project Association; ⁴ Italian Union Against Muscular Dystrophy

INTRODUCTION

Neuromuscular disorders have always been an area of particular interest in general pediatrics. The primary care pediatrician, in particular, is required to **evaluate the neuromotor system** of a child during the **longitudinal observation** of the broader field of neurodevelopment, which is part of the clinical activities foreseen by **well-baby assessments**. According to the modern dimensional approach, early recognition of neurodevelopmental disorders is achieved through longitudinal monitoring, identifying the most sensitive and specific signs/symptoms starting from the detection of expected signs of normality as well as the presence of abnormalities within three basic neuro-functional areas: the neuromotor area, the regulatory area and the area of social communication and relations.

The recognition of a neuromuscular disorder emerges from the evaluation of signs/symptoms attributable to the neuromotor area in particular. Within the neuromuscular disorders, **Duchenne muscular dystrophy** (DMD) has recently attracted particular attention because studies of new drugs seem to offer the promise of treatment strategies already in the initial stages of the disease. This new scientific evidence and the availability of novel therapeutic strategies should encourage the family pediatrician to take more responsibility for formulating the suspicion of a diagnosis and for orienting the family.

NEUROMUSCULAR DISORDERS

Neuromuscular disorders are characterized by structural and functional alterations of the motor unit. Each motor unit comprises four functional components: the cell body of the motor neuron, its axon, which extends as a peripheral nerve, the neuromuscular junction and the muscle. The distinctive characteristics of neuromuscular disorders depend on which of these four components is particularly affected: there are forms that mainly affect cell bodies (motor neuron diseases), nerve fibers (peripheral neuropathies), neuromuscular junctions (myasthenic syndromes) and muscles (myopathies).

The classification of these diseases is constantly evolving in relation to continuous discoveries in molecular genetics which have recently revolutionized understanding of the etiology and pathophysiology of numerous hereditary degenerative disorders and, in many cases, have enabled isolation of the gene, identification of the protein coded by the gene and, consequently, the search for mutations of the former and/or quantitative or functional deficits of the latter.

DMD is the most widespread neuromuscular genetic disease in childhood and is characterized by progressive atrophy and weakness of skeletal muscles and myocardium^{1,2}. The **dystrophinopathies** are due to mutations in the dystrophin gene, located on the short arm of chromosome X, which lead to a lack of dystrophin in the muscle (in DMD) or to a partial reduction of this protein (in Becker muscular dystrophy, BMD)^{1,2}.

DMD occurs in 1 of 3600/6000 newborn males and, in about one third of patients, develops as a consequence of new spontaneous mutations in the dystrophin gene³⁻⁵. DMD is manifested, on average, at the age of **3-5 years** with symptoms of slowly evolving muscle weakness leading to loss of motor skills, in the absence of treatment, at around 10-12 years of age. BMD presents later and the clinical course is variable, with the ability to walk being lost in adulthood⁶. Most patients with muscular dystrophy have serious orthopedic, respiratory, and cardiac complications as the disease progresses. Cardiomyopathy and respiratory failure are the most frequent causes of death of patients in adulthood^{3,7}. The first signs and symptoms of motor difficulties potentially associated with muscular dystrophy generally appear between

2.5 and 3 years of age^{12,13}. However, children with DMD may have a delay in acquiring motor skills that can already be detected by **18 months**, including a delay in autonomous walking, difficulty in acquiring a fast gait, as well as problems in getting up from the ground and climbing stairs⁸⁻¹¹. Furthermore, one third of children with DMD have mental retardation and a warning sign in young children may be a language delay in addition to motor delay²⁹.

A prompt diagnosis is the key to ensuring integrated and effective care for the child with muscular dystrophy²⁰⁻²². Early diagnosis allows initiation of the therapeutic and rehabilitative process, which has a recognized impact on the progression of the disease, substantially improving the quality of life not only of patients but also of members of the family. In fact, it has been reported that prophylactic physiotherapy, combined with long-term treatment with corticosteroids, can substantially modify the outcome of patients with DMD, slowing down the deterioration of muscle tone, prolonging the ability to walk, reducing the risk of scoliosis and stabilizing respiratory and cardiac function¹⁴⁻¹⁷. Moreover, recent studies suggest that an early onset of corticosteroid therapy (before the age of 4) could prolong the period of autonomous walking¹⁸⁻¹⁹.

Prompt diagnosis is important not only for establishing appropriate steroid therapy at an early stage but also because it provides access, in those 10-15% of children aged 5 years or more with DMD who are walking and have "nonsense" mutations in the DMD gene, to therapy with new drugs such as Ataluren which has shown clinical efficacy, in terms of muscle performance, and a safe tolerability profile^{18,19}. Extension of this treatment, to start from 2 years of age, is currently undergoing the approval process in Italy, after having been approved at a European level (by the European Medicines Agency) in August 2018²⁸. The initial evaluation is, therefore, a decisive phase in the care of the child with DMD.

STRATEGIES TO FACILITATE EARLY RECOGNITION

Taking into account the recent scientific literature and the new international guidelines developed by the US Centers for Disease Control and Prevention in collaboration with the "TREAT-NMD" network and patients' associations ("Muscular Dystrophy Asso-

ciation" and "Muscular Dystrophy Parent Project"), we analyzed the main recommendations useful for recognizing the early clinical signs of neuromuscular disorders and the timing of the longitudinal process of observation²⁰⁻²².

In the context of the Italian healthcare system, characterized by the widespread presence of **Family Pediatricians**, the most useful approach for facilitating early recognition of neuromuscular disorders is **longitudinal detection** (process evaluation) of the most sensitive and specific signs/symptoms for the identification of these disorders starting from monitoring expected signs of normality, integrated by assessment of any anomalies detected.

In this regard, the activities envisaged by the institution of **well-baby assessments** represent the most natural area for implementation of new longitudinal observational interventions to be extended to the entire target population as they constitute the privileged care setting in which it is possible to identify, in a **shared, codified and uniform** way, the main characteristics of a child's neurodevelopment.

In addition to the clinical evaluations carried out directly by the pediatrician, an analysis of the family and social environment in which the child lives is of paramount importance and is achieved through targeted questioning of the parents to uncover other possible anomalies in the progress of neuropsychomotor development.

It is important to appreciate that although the scientific evidence shows that the onset of the main symptoms of DMD occurs during childhood, usually around 2.5 years of age, some early signs of impairment in motor skills may be found **already in the first months of life**¹².

However, the great variability in both the times and the modalities of motor development in the first years of life complicates the early identification of real delays. On this background, as an integrative support to the existing guidelines on the early identification and management of muscular dystrophy²⁰⁻²², some of the main motor skills that are generally acquired at an early age and whose absence can be an indicator of possible delays in motor development have been highlighted¹².

Children with neuromuscular disorders generally have deficits in gross motor skills, but delays in fine motor

and cognitive skills may also be present²⁴. The most common defects in the development of gross and fine motor skills in relation to the age of the child are presented in Table I^{13,20,23,24}.

Besides the defects in motor development listed above, it has been shown that children aged < 18 months, who do not have a family history of neuromuscular diseases, may have signs of muscle weakness, hypotonia, muscle pain, stunted growth and/or poor weight gain¹³.

Neuromotor development and the acquisition of the related skills expected in the various stages of growth of the child must be detected through a broader neurodevelopmental assessment that comprises Psycho-relational and Regulatory areas, in addition to the motor area.

It is worth noting that, based on currently available guidelines, the finding of signs and symptoms of muscular weakness (hyposthenia), reduced muscle contraction and hypotonia should make the primary care pediatrician suspect the diagnosis of a neuromuscular disorder and possibly also muscular dystrophy. The pediatrician should direct the family to local specialists in childhood neuropsychiatry^{20,23}.

FIRST-LEVEL DIAGNOSTIC WORK-UP

Assaying the level of serum creatine kinase (CK) in a child is indicated in the presence of:

- delays in normal motor development (as listed above) associated or not with other neurodevelopmental disorders;
- unexplained increases in the levels of transaminases not attributable to hepatic disorders²⁰;
- a family history of muscle disorders.

CK is considered one of the key biochemical markers in the diagnostic algorithm for muscular dystrophies^{25,26}. The levels of CK, an enzyme released in conditions of muscle damage, are raised in patients with DMD²⁷. Depending on the concentration of CK²⁷, it may or may not be necessary to send the patient to a specialized center (see following sections)²⁰, as indicated in the Table II.

The definitive diagnosis of DMD requires genetic studies³⁰, which are carried out by the network of Rare Diseases Centers distributed throughout the country^{20,28,29}.

TABLE I.

Main neurodevelopmental disorders in the neuromotor area of the child between 1 and 48 months of life.

Age (Months)	Neuromotor Area	Present	Not Present	Not Evaluable
1	Valid muscle tone? (valid axial tone, raises the head slightly in a prone position)			
	Spontaneous harmonious movements? (rich-fluid, not poor-stereotyped)			
3	Can raise and hold head in a prone position			
	Aligns head and trunk during forward traction			
6	Can lie on side and/or roll			
	Holds things and brings them to the mouth using both left and right hands			
9	Moves autonomously when put on the ground			
	Can sit alone and pass an object between hands			
12	Can stand upright with the help of a support (chair, low table, etc.)			
	Grasps with the first two digits of both hands (pinches with both the right and the left)			
18	Walks well			
	Climbs stairs either by crawling or on foot, using a support			
	Gets up easily from the ground			
36	Goes up and down stairs with alternate feet			
	Draws, cuts and/or pastes and/or inserts an object into another			
48	Walks and runs well			
	Absence of muscle pseudohypertrophy (calf muscles)			

THE PRIMARY CARE PEDIATRICIAN: ROLE AND PLACE IN THE CHAIN OF PUBLIC HEALTHCARE FOR CHILDREN WITH RARE DISEASES

The family pediatrician is responsible for the management of two important phases in the life of the child with a rare disease: the phase of **suspicion** (so many times the diagnosis remains unknown) and the phase of **returning home**. In both phases the pediatrician must interact with the public healthcare networks. In the former phase, the primary care pediatrician interacts above all with the network of specialists. As soon as there is a suspicion, even generic, that a disorder/group of possible disorders could be the cause of a child's problems. The pediatrician must link up (learning how to do so) with the networks of hospitals that have been identified and accredited by the Region in which they are located to be referral centers for rare diseases/groups of rare diseases.

When the child returns home, the pediatrician must become the **channel for all the services** involved in the management of the disorder. The therapeutic plan produced by the referral hospital within the Region or in another Region must be translated into concrete care.

WHO ARE THE EXPERTS IN RARE DISEASES AND HOW CAN THEY BE REACHED?

Through their respective regional coordinators, the Regions have surveyed and identified hospitals with the necessary competences for the management of rare diseases; they have also established regional Rare Diseases Registries that, in addition to collecting data on affected individuals, have enabled the care capacity of accredited hospitals to be monitored. In accordance with European recommendations, Rare Diseases Centers are identified in those hospitals in

TABLE II.**CK values, adapted from the National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders ²⁷.**

High CK (3 x normal, $\geq 750^*$ U/L)	Refer to specialized center
Mildly increased CK (1-2 x normal, $< 500^*$ U/L)	Follow-up indicated, with repeat CK assay after 2-3 weeks
Normal CK (up to 250^* U/L)	Does not exclude other neuromuscular disorders

* Absolute values may differ among laboratories.

which the diagnosis and treatment of the disorders are concentrated. Competence comes from seeing more patients and the centers with experience of treating the largest number of patients are those considered competent.

It was a very demanding survey, but it allowed orientation in what is now a highly complex world. This is partly due to the fact that the Regions have overcome their geographical and political boundaries and have shared programs and actions.

The regional registries have provided and continue to provide information to the National Register of Rare Diseases. The National Center for Rare Diseases (CNMR), at the Italian National Institute of Health, has become a repository of homogeneous information deriving from the entire country, a process which is only possible in a universalistic health system such as the Italian one. The CNMR website provides a list of centers, region by region, which manage rare diseases in a given territorial area, divided by disorder or group of disorders

The Regions have set up their own help lines. In just a few years, after the initial planning phase, Italy established the definitive organization of this field of public healthcare, with the institution of Regional and National Networks.

The hospital center for the management of rare diseases is called a national network Rare Diseases Center (RDC) (*Presidio di Rete Nazionale Malattie Rare, PRN*). Each center is a referral center for a specific group of disorders and produces the certificate of diagnosis that generates, within the respective Healthcare District, the rare diseases exemption certificate and the associated rights.

Only a RDC, anywhere in the whole country, can produce the individualized diagnostic-therapeutic care plan which is valid in the Region in which the patient lives. The new "Essential Levels of Care" aim to over-

come differences between Regions caused by the fact that only Regions that have an essentially stable financial balance can use their own funds to guarantee all healthcare services beyond the basic, unlike the Regions that are subject to programmed restitution of budget resources to restore their financial balance.

The organization defined by Italian legislation is not a bureaucratic imposition, but stems from the desire to protect patients with rare diseases by guaranteeing that the diagnostic and prescriptive care setting is appropriate. Patients must be treated by those who have greatest scientific experience and who treat more patients. Thanks to a UNIAMO project, the "rare diseases community" brought together experts from the Ministry of Health, the National Institute of Health, the Regions, scientific societies, pediatricians and general practitioners and defined the "quality" of RDC.

HOW TO OBTAIN INFORMATION?

Despite numerous sources of information (the *Orphanet* website, whose users increased from 4.4 to 5.4 million between 2012 and 2014, the National Institute of Health's Rare Diseases Green Phone, which has about 2,000 contacts a year, the free telephone number of the Veneto Registry and others) finding useful information remains a critical issue for people with rare diseases; medical training also has ample room for improvement, considering that there were only 42 CME courses on rare diseases in 2016 in the whole of Italy, and that the delay in diagnosing such diseases is estimated to be 6.5 years. Rare diseases have not yet been included as a subject in a structured manner in basic and specialized training courses, which is part of the reason for the consistent difficulties of family pediatricians and general practitioners, in particular, who are the first point of contact of the patient with the regional or national healthcare system.

FROM SUSPICION TO DIAGNOSIS

As soon as the family pediatrician suspects a neuromuscular disorder, he or she must begin to interact with specialists to convalidate the diagnostic suspicion. **The diagnosis will be made in a specific RDC**, in which the clinical suspicion will be confirmed following the procedures set out in international recommendations.

GUIDING THE FAMILY DURING THE DIAGNOSTIC PROCESS: THE RESPONSIBILITY OF THE PRIMARY CARE PEDIATRICIAN

Muscular dystrophies were already included in the old list of rare diseases defined by Ministerial Decree n. 279 of 2001 and are still present in the updated list published in the annex to the Prime Ministerial Decree "New Essential Levels of Care" * of January 2017 within the macro-group of neuromuscular disorders in the macro-area/dimension "Diseases of the Central and Peripheral Nervous System".

Children and people with muscular dystrophy in Italy do, therefore, have the rights set out in Ministerial Decree n. 279 of 2001 and the National Plan for Rare Diseases 2013-2016. With these documents Italy defines the responsibilities and roles of the components of the public healthcare system involved in the management of "rare" patients and gives meaning to the specific Diagnostic-Therapeutic Care Pathways for these patients. Because of the low prevalence of these diseases (an estimated rate in Europe of fewer than 5 people affected in 10,000 individuals), patients are very frequently forced to undertake long journeys to the centers of expertise for their care (RDC) which are not always in the Region in which they live.

The patient will have confirmation of the diagnosis or the correct diagnosis and the rare diseases certificate in the specific RDC. It is this certificate that generates the rights that are due when the patient returns home.

The patient's Healthcare District gives the patient an exemption code for the specific disease. This code always starts with an "R" (R). The primary care pediatrician will be able to use it when prescribing the contents of the Individualized Therapeutic Diagnostic Plans, drawn up by the RDC, and anything else the child may need according to science and conscience.

CONCLUSIONS

The delay with which neuromuscular disorders and muscular dystrophy are recognized has a significant impact, today even more than in the past, on the natural history of the diseases. In particular for the muscular dystrophy because of the gradual worsening of irreversible damage to the skeletal and cardiac muscles attenuates not only the efficacy of standard, corticosteroid-based treatments, but also that of the new-generation molecular ones (currently in approval in Italy with the extension, already approved by the EMA, of this treatment from 2 years of age) available for some forms of dystrophy (e.g., Ataluren).

It is now evident that the longitudinal assessment in the first 36-48 months of life is a fundamental part of the early recognition and care of the child with muscular dystrophy. The presence of suspicious signs/symptoms in the development of a child's motor skills must spur the pediatrician to assay CK levels in the blood as a first diagnostic approach; subsequent collaboration in the care process between the pediatrician, neuromuscular disease specialists and parents will be crucial for providing meaningful support in the clinical management of the child with muscular dystrophy.

Acknowledgments

We thank the Medical Department of PTC Italia for its unrestricted support for the editorial aspects of these recommendations.

* Essential Levels of Care are the uniform set of services that the National Health Service is committed to provide to all patients, free of charge or upon payment of a fee (the so-called ticket).

References

- ¹ Emery AE. *The muscular dystrophies*. Lancet 2002;359:687-95.
- ² McNally EM, Pytel P. *Muscle diseases: the muscular dystrophies*. Annu Rev Pathol 2007;2:87-109.
- ³ Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*. Lancet Neurol 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
- ⁴ Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. *Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy*. Neurology 1989;39:475-81.
- ⁵ Emery AE. *Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey*. Neuromuscul Disord 1991;1:19-29.
- ⁶ Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, et al. *Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry*. Am Heart J 2008;155:998-1005.
- ⁷ Van Ruiten H, Bushby K, Guglieri M. *State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy*. EMJ 2017;2:90-9.
- ⁸ Bushby KM, Hill A, Steele JG. *Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy*. Lancet 1999;353:557-8.
- ⁹ Mohamed K, Appleton R, Nicolaides P. *Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy*. Eur J Paediatr Neurol 2000;4:219-23.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Merlini L. *A 19-year-old ambulant Duchenne patient with stunted growth on long-term corticosteroids*. Neuromuscul Disord 2014;24:417-8.
- ¹⁶ Bushby K, Finkel R, Wong B, et al., and the PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. *Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy*. Muscle Nerve 2014;50:477-87.
- ¹⁷ McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al., and the Clinical Evaluator Training Group and the 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
- ²¹ Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel. *Motor delays: early identification and evaluation*. Pediatrics 2013;131:e2016-27.
- ²² Lurio JG, Peay HL, Mathews KD. *Recognition and management of motor delay and muscle weakness in children*. Am Fam Physician 2015;91:38-44.
- ²³ Pearson CM, Chowdhury SR, Fowler WM Jr, et al. *Studies of enzymes in serum in muscular dystrophy. II. Diagnostic and prognostic significance in relatives of dystrophic persons*. Pediatrics 1961;28:962-70.
- ²⁴ Munsat TL, Baloh R, Pearson CM, Fowler W Jr. *Serum enzyme alterations in neuromuscular disorders*. JAMA 1973;226:1536-43.
- ²⁵ National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. *Guide for primary care providers*. Available at: www.childmuscleweakness.org/files/PrimaryCareProviderPacket.pdf (Accessed January 2019).
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Hegde MR, Chin EL, Mülle JG, et al. *Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene*. Hum Mutat 2008;29:1091-9.
- ²⁸ www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translarna.
- ²⁹ Pane M, Scalise R, Berardinelli A, et al. *Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy*. Neuromuscul Disord 2013;23:451-5.
- ³⁰ Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. *The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy*. J Med Genet 2016;0:1-7.

Websites

<http://malattierare.regione.veneto.it/>

http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_en

www.ema.europa.eu/ema

www.iss.it/cnmr/

www.sanita.puglia.it/web/ares/ordinamento-malattie-rare

www.salute.gov.it/portale/home.html

www.agenziafarmaco.gov.it

www.clinicaltrials.gov

www.eurordis.org

www.uniamo.org

www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage

www.telethon.it

www.fondazione-serono.org

<http://malattierare.marionegri.it>

www.osservatoriomalattierare.it

Raccomandazioni per il riconoscimento precoce delle malattie neuromuscolari (Focus sulla Distrofia Muscolare Duchenne)

Indice

Introduzione	1
Le malattie neuromuscolari.....	2
Le strategie di riconoscimento precoce	3
L'approfondimento diagnostico di primo livello	3
Il pediatra di famiglia: ruolo e snodo nella filiera dell'assistenza pubblica per la cura dei bambini con malattia rara	4
Chi sono gli esperti di malattie rare, come raggiungerli?.....	5
Come reperire informazioni?	5
Dal sospetto alla diagnosi	6
Orientamento alla famiglia nella fase della diagnosi: la responsabilità del pediatra di famiglia.....	6
Conclusioni	6
Bibliografia	7
Sitografia	8

Recommendations regarding the early recognition of neuromuscular disorders (with a focus on Duchenne muscular dystrophy)

Index

Introduction	11
Neuromuscular disorders.....	12
Strategies to facilitate early recognition	12
First-level diagnostic work-up	13
The primary care pediatrician: role and place in the chain of public healthcare for children with rare diseases.....	14
Who are the experts in rare diseases and how can they be reached?	14
How to obtain information?	15
From suspicion to diagnosis.....	16
Guiding the family during the diagnostic process: the responsibility of the primary care pediatrician.....	16
Conclusions.....	16
References	17
Websites	18

DIRETTORE ESECUTIVO

Paolo Biasci

DIRETTORE RESPONSABILE

Valdo Flori

COMITATO DIRETTIVO

Paolo Biasci

Luigi Nigri

Antonio D'Avino

Costantino Gobbi

Domenico Careddu

Mattia Doria

Paolo Felice

Luciano Basile

Martino Barretta

COMITATO DI REDAZIONE

Mario Marranzini

Michele Fiore

Valdo Flori

Adima Lamborghini

CONTATTI

ilmedicopediatra@fimp.pro

© COPYRIGHT BY

Federazione Italiana Medici Pediatri
Via Parigi 11, 00161 Roma

EDIZIONE

Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1
56121 Pisa • www.pacinimedicina.it

DIVISIONE PACINI EDITORE MEDICINA

Andrea Tognelli

Medical Projects and Publishing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini, Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato, Junior Sales Manager

Tel. 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori, Advertising

and New Media Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

REDAZIONE

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

GRAFICA E IMPAGINAZIONE

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

STAMPA

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

A.N.E.S.

ASSOCIAZIONE NAZIONALE EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Finito di stampare nel mese di Marzo 2019
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it