

LINEE GUIDA PER LA RIABILITAZIONE DELLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI INFANTILI DI ORIGINE GENETICA

GUIDA ALLA LETTURA : Questo documento è composto da due parti: nella INTRODUZIONE vengono precisati il Mandato, la composizione della Commissione, la Metodologia e il Percorso seguiti, i Destinatari e gli Ambiti di applicazione.

Seguono le RACCOMANDAZIONI che a loro volta si compongono di una parte generale, dove vengono precisati la Definizione dell'oggetto, la Classificazione Diagnostica, l'Obiettivo, le Aree Funzionali e la Valutazione Funzionale e una parte specifica per i Trattamenti.

INTRODUZIONE.

MANDATO

La Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER), in relazione ai propri compiti statutari e sulla base delle indicazioni del Dipartimento di Programmazione del Ministero della Sanità, ha dato incarico ad una commissione di suoi Soci, esperti nel settore, di elaborare "Linee Guida per la Riabilitazione nelle malattie Neuromuscolari Infantili geneticamente determinate"

Dopo la Consensus Conference svoltasi a Bosisio Parini il 9 marzo 2002, si sono accolte le osservazioni ed i contributi dati da parte della Società Italiana di Miologia, della UILDM e della Associazione Famiglie Atrofia Muscolare Spinale. Un contributo particolare è stato inviato per la parte cardiologia dalla dr. Paola Melacini dell'Università di Padova e per la parte psicologica dalla dr. Gabriella Rossi della UILD di Monza.

COMMISSIONE

Anna Carla Turconi	IRCCS E. Medea Bosisio Parini (LC) (coordinatore)
Carlo Bianchi	Ist. Sacra Famiglia Cesano Boscone (MI)
Silvano Boccardi	Centro di Bioingegneria IRCCS Don Gnocchi Milano
Giorgio Felisari	Ist. sacra Famiglia Cesano Boscone (MI)
Carlo Gussoni	Osp. S. Carlo Milano
Alberto Lissoni	Osp. Valduce Como
Manuela Lodesani	Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia
Assunta Pizzi	IRCCS Don Gnocchi Pozzolatico (FI)

METODOLOGIA

La metodologia seguita per la stesura delle linee guida è stata la seguente:

-recupero di tutta la bibliografia esistente; si è utilizzata la letteratura indicizzata, ricavata con apposita ricerca Medline; linee guida esistenti, reperite con apposita ricerca Internet; letteratura non indicizzata, individuata sulla base di appositi hand searching e della conoscenza diretta dei partecipanti alla Commissione, di contatti telefonici con altri esperti noti alla Commissione, della bibliografia di tutti gli studi, indicizzati e non, reperiti.

Le prove di efficacia (livelli di evidenza) e la forza delle raccomandazioni conseguenti, che supportano le raccomandazioni formulate, sono state graduate come indicato di seguito.

LIVELLO

STUDI

1	Più studi controllati randomizzati o revisioni sistematiche
2	Almeno uno studio randomizzato controllato
3	Nessuno studio randomizzato, ma diversi studi controllati con risultati tra loro coerenti
4	Forte consenso degli esperti (unanimità)
5	Opinione prevalente degli esperti (maggioranza)

PERCORSO SEGUITO

Le prove di efficacia, ottenute con la revisione della letteratura, sono state analizzate da un panel di esperti che ha formulato le raccomandazioni attraverso una discussione di gruppo non strutturata durata tre anni. Gli esperti del panel sono stati individuati dalla SIMFER sulla base dei seguenti criteri: disponibilità all'impegno, esperienza consolidata nel settore da almeno 10 anni, impegno professionale prevalente nel settore o in alcuni dei suoi aspetti peculiari, pubblicazioni scientifiche nel settore, riconoscimento di competenza da parte della comunità scientifica nazionale e/o internazionale, appartenenza ad enti di tipologia diversa (università, IRCCS, ospedale, territorio, strutture onlus convenzionate). La bozza della prima versione delle linee guida è stata inviata alle Società Scientifiche potenzialmente interessate alle stesse, alle Associazioni dei professionisti sanitari e sociali della riabilitazione ed alle varie Associazioni dei pazienti e/o dei familiari del settore. La bozza del testo è stata presentata e discussa in una apposita Conferenza di Consenso tenutasi a Bosisio Parini il 9 marzo 2002 promossa dalla SIMFER.

Le linee guida sono state in seguito riviste alla luce delle osservazioni espresse in aula o fatte pervenire successivamente per posta.

DESTINATARI

Le presenti linee guida per la riabilitazione delle malattie neuromuscolari infantili sono destinate ai medici specialisti responsabili dei progetti riabilitativi individuali e ad altri specialisti che intervengono a vario titolo nella valutazione e trattamento di queste malattie. Sono altresì indirizzate a tutte le componenti tecniche del gruppo interprofessionale di riabilitazione ed alle famiglie dei soggetti affetti da malattie neuromuscolari.

AMBITI DI APPLICAZIONE

Le presenti linee guida si applicano solamente all'ambito della rieducazione, processo che insieme all'educazione e all'assistenza concorre a costituire il complesso intervento della riabilitazione.

Come sollecitato anche dalle associazioni delle famiglie, è indispensabile che si elaborino tempestivamente analoghe linee guida per l'assistenza. Per la loro stesura, accanto ad esperti della rieducazione, dovranno necessariamente essere presenti altre figure professionali (assistenti sociali, sociologi,) oltre naturalmente a rappresentanti dei genitori e degli stessi pazienti.

RACCOMANDAZIONI

DEFINIZIONE DELL'OGGETTO

Nel grosso capitolo delle malattie neuromuscolari geneticamente determinate, quelle che interessano l'età infantile sono prevalentemente definibili come "malattie dal carattere ereditario, ad evoluzione spesso progressiva, con interessamento più o meno diffuso della muscolatura scheletrica". Ai fini di una presa in carico riabilitativa è importante riconoscere come queste malattie possano esordire in età infantile, con decorso rapidamente progressivo, o manifestarsi in età giovanile-adulta, con evoluzione più lenta. Raramente esse possono comparire anche in età avanzata.

DIAGNOSI EZIOLOGICA

La diagnosi è necessaria al riabilitatore ai fini prognostici e terapeutici. Dovrebbe essere già disponibile, all'inizio dell'iter terapeutico o essere tempestivamente effettuata nelle sedi idonee.

RACCOMANDAZIONE GRADO 4

Le malattie neuromuscolari geneticamente determinate (ereditarie) comprendono un ampio spettro di disordini, ad esordio sia in età infantile che adulta, a decorso variabile, che colpiscono primitivamente uno dei componenti dell'unità motoria (2° motoneurone, placca neuromuscolare e muscolo). 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 patologia neuromuscolare ereditaria più frequente è rappresentata dalle Neuropatie sensitivo-motorie periferiche che colpiscono una persona ogni mille abitanti; vengono poi in ordine decrescente di frequenza la Distrofia Miotonica (DM), le Distrofinopatie (Duchenne, DMD e Becker, BMD), la Distrofia Muscolare dei

Cingoli, la Distrofia Muscolare Facio-Scapolo-Omerale (FSO), le Atrofie Muscolari Spinali (SMA I,II,III), le Miotonie Congenite. Complessivamente tutte queste forme hanno una prevalenza di circa 276 per milione.

Una classificazione schematica comprende:

- Atrofie muscolari spinali (tipo I, II, III e IV) a trasmissione AR (la maggior parte) e decorso variabile: la forma I fatale entro i primi anni, le forme II e III clinicamente variabili ma spesso precocemente invalidanti (vedi Zerres), la forma IV ad esordio in età adulta e scarsamente disabilitante.
- Neuropatie sensitivo-motorie periferiche (HMSN) a trasmissione variabile AD (la maggior parte), AR e XD; prognosi quoad vitam benigna, disabilità variabile a seconda dell'età d'esordio, del tipo di danno demielinizzante (→ HMSN Ia, Ib e Ix, fenotipo solitamente più grave) o assonale (→ HMSN II, fenotipo solitamente meno grave).
- Sindromi miasteniche congenite: molto rare.
- Miopatie che comprendono:
 - a) Distrofie muscolari legate al cromosoma X: 1) Distrofinopatie → Duchenne (DMD, fenotipo grave) e Becker (BMD, fenotipo variabile); 2) DM di Emery-Dreifuss → retrazioni muscolo-tendinee severe e grave cardiopatia aritmogena.
 - b) Distrofie muscolari autosomali recessive: 1) DM congenite (fenotipo variabile, solitamente severo, frequente interessamento del SNC); 2) DM dei cingoli severe, ad esordio infantile, dette anche simil-Duchenne, causate da deficit delle proteine di membrana dette Sarcoglicani; 3) Altre DM dei cingoli a decorso meno severo (deficit di disferlina, calpaina).
 - c) Distrofie muscolari autosomali dominanti: 1) DM facio-scapolo-omerale (FSO → esordio solitamente nella seconda decade, decorso e disabilità motoria variabili, prognosi quoad vitam benigna); 2) DM dei cingoli (deficit di miotilina, caveolina); 3) DM distali (molto rare); 4) Altre forme.
 - d) Sindromi miotoniche: 1) Distrofia miotonica di Steinert: patologia AD multisistemica, con variabile età di esordio ed interessamento motorio → prognosi funzionale motoria favorevole, prognosi quoad vitam sfavorevole per frequenti complicazioni cardiorespiratorie; 2) Altre sindromi miotoniche: AD e AR, disabilità minori.
 - e) Miopatie congenite: AD, fenotipo variabile, evoluzione solitamente benigna, dimorfismi scheletrici comuni.
 - f) Miopatie metaboliche: glicogenosi (AR), disordini del metabolismo lipidico (AR), miopatie mitocondriali (eredità patrilineare, AD e casi sporadici), fenotipo variabile, talora molto severo (deficit di maltasi acida), spesso lentamente ingravescente; caratteristica l'intolleranza allo sforzo muscolare.

OBIETTIVO

L'obiettivo riabilitativo nelle malattie neuromuscolari è vincolato dalla storia naturale della malattia, che può avere decorso lentamente o rapidamente progressivo.

Anche nelle forme progressive comunque l'obiettivo primario è quello di preservare il più a lungo possibile il massimo di autonomia e di capacità di partecipazione del paziente, contrastare l'aggravamento dei segni, prevenendo le complicanze non necessarie, intervenendo, dove è possibile, sui segni disabilitanti ed attuando, dove i segni non siano modificabili, compensi efficaci (modificazioni della cinematica, assecondando i compensi in genere spontaneamente adottati dal paziente) e supplenze (ortesi, ausili).

L'intervento sarà quindi indirizzato a fini preventivi, curativi (ove possibile) e compensativi. Anche ritardare l'evoluzione in senso peggiorativo della malattia è un risultato degno di essere perseguito.

RACCOMANDAZIONE GRADO 4

AREE FUNZIONALI

Poiché l'obiettivo del trattamento riguarda la modificabilità di alcuni segni della malattia si possono individuare alcuni ambiti in cui ricercare le possibili modificazioni. Tali ambiti sono schematicamente definibili in quattro grandi aree: quella delle funzioni motorie, delle funzioni cognitivo-comunicativo, delle funzioni di sopravvivenza, della sfera psicologica.

Va sempre ricordato che esistono un ambito sociale-relazionale che rappresenta il contesto in cui il paziente vive e un ambito relativo alle autonomie personali e alle capacità/abilità operative utilizzate dal soggetto nel suo ambiente sociale che spesso sono suscettibili di modificazioni in senso migliorativo. Rispetto a questi ambiti, come già precisato nell'introduzione, occorre riferirsi al campo più ampio della riabilitazione con la necessità di delineare linee guida con ampia partecipazione di operatori della sfera sociale e dell'ambito familiare. Inoltre si

ritiene questo un ambito che trasversalmente è comune a tutte le patologie disabilitanti e quindi meritevole di essere discusso in modo omogeneo rispetto a tutte le linee guida della riabilitazione infantile.

Le quattro aree comprendono diverse attività che possono risultare compromesse e che vanno analizzate ai fini di formulare una valutazione funzionale (diagnosi riabilitativa), premessa indispensabile per la programmazione e la conduzione del trattamento.

Le principali attività da prendere in considerazione sono:

area motoria:	cambiamenti posturali modalità di mantenimento della stazione seduta modalità di mantenimento della stazione eretta locomozione presa e manipolazione
area delle funzioni di sopravvivenza:	respirazione circolazione alimentazione(masticazione,deglutizione,digestione, evacuazione)
area cognitivo-comunicativa:	apprendimento funzioni corticali superiori: - competenze linguistiche - competenze in aree specifiche
area psicologica:	comportamento adattamento esistenziale assetto emotivo - affettivo

VALUTAZIONE FUNZIONALE

Occorre valutare il disturbo, quando possibile, anche in termini quantitativi. E' necessario effettuare valutazioni periodiche di confronto per determinare, oltre l'evoluzione della malattia, anche l'efficacia del trattamento e decidere eventuali modifiche.

RACCOMANDAZIONE GRADO 4

Si propone come requisito minimo necessario per la valutazione:

Area motoria

- esame articolare
- esame muscolare
- prove a tempo
- esame delle attività della vita quotidiana e scale di valutazione funzionale
- prove di resistenza

Area delle funzioni di sopravvivenza

- spirometria
- emogasanalisi
- saturimetria (pulsossimetria) in sonno
- capnometria transcutanea in sonno
- esame polisonnografico
- misurazione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori
- elettrocardiogramma
- elettrocardiogramma dinamico Holter
- ecocardiografia
- studio della deglutizione in videofluoroscopia
- Rx arcate dentarie
- schede di valutazione della disfagia
- Ph metria esofagea
- tempo di transito intestinale

Area cognitivo-comunicativa

- scale per l'intelligenza (Wechsler e simili)

- batterie per la valutazione delle competenze neuropsicologiche

Area psicologica

- test proiettivi
- colloqui psicologici
- questionari personalità

TRATTAMENTO

Area motoria

Tutte le malattie neuromuscolari sono caratterizzate dalla presenza in diversa misura dei medesimi segni e richiedono l'utilizzo dei medesimi strumenti per perseguire obiettivi comuni.

Segni

- ipostenia (anche da non uso)
- limitazioni articolari
- deformità scheletriche
- disturbi dell'equilibrio (solo nelle forme con atassia es. HMSN)
- affaticabilità

Obiettivi Preservazione del massimo di autonomia possibile attraverso:

- la prevenzione dell'estensione dei danni
- la prevenzione delle complicanze non necessarie
- il trattamento dei danni "disabilitanti"
- la ricerca di compensi interni
- lo sviluppo di supplenze

Strumenti

- posizionamento corretto
- mobilizzazione passiva
- esercizio attivo, rinforzo selettivo
- esercizi per il controllo posturale
- ortesi e ausili
- farmacoterapia
- chirurgia funzionale

Risultati della letteratura

Gruppo 1: Forme rapidamente progressive (DMD e SMA di grado severo)

Nella fase iniziale in quelle forme (DMD) in cui sono conservate alcune attività funzionali come il cammino, devono prevalere gli accorgimenti preventivi per contrastare l'ipostenia, le limitazioni articolari e l'affaticabilità, evitando gli inutili tentativi per recuperare il deficit di forza. Tali provvedimenti consistono in: attenzione al mantenimento di posture corrette, eventualmente controllate da ortesi leggere; frequente cambiamento di posizione; movimenti passivi per conservare più a lungo possibile la mobilità articolare; movimenti attivi, finalizzati ad attività funzionali e in ogni caso submassimali e con opportune pause di riposo. Secondo Siegel (1978) e Vignos (1983) nel soggetto DMD ancora deambulante 2-3 ore al giorno di stazione eretta e cammino sono sufficienti per mantenere un buon livello di trofismo muscolare ed un sufficiente allenamento cardiaco; questo rappresenta un efficace esercizio terapeutico determinando lo "stretching" dei principali distretti muscolari interessati e quindi rallentando, come dimostrato anche da numerosi altri studi (Johnson, Allsop, Scott, Brooke), lo sviluppo di retrazioni muscolo-tendinee e la conseguente strutturazione di gravi deformità.

Le mobilizzazioni passive intese come complesso di manovre di mobilizzazione articolare e stiramenti muscolari (stretching) sono raccomandate da tanti autori di scuola diversa. Non vi sono studi controllati sull'efficacia delle sole mobilizzazioni passive degli arti inferiori disgiunte dall'abbinamento di ortesi/docce di posizione per le gambe o da altri interventi.

Le manovre di stiramento muscolare, per essere efficaci, devono ottenere l'adesione al programma da parte del bambino e della famiglia. I programmi di stretching sono più facilmente accettati dal bambino in ambito domiciliare. Secondo la maggior parte degli autori i familiari, opportunamente addestrati, impiegano circa 20

min/die per stirare i distretti critici degli arti inferiori (flessori delle ginocchia, bendelette ileo-tibiali e tricipiti surali).

Non vi è univocità di consenso nel riconoscere l'efficacia dell'utilizzo di docce notturne di posizione per contrastare, in età evolutiva (età >5 anni), l'insorgenza delle retrazioni muscolo-tendinee a livello dei muscoli flessori di ginocchia e del muscolo tricipite surale. Tuttavia un recente studio randomizzato dimostra un effetto positivo di rallentamento delle retrazioni del tendine d'Achille ad opera della combinazione stretching-docce AFO (ankle-foot orthosis) di posizione per uso notturno (Hyde 2000). Programmi di stiramento combinati all'uso delle ortesi posturali possono ritardare lo sviluppo di retrazioni e ridurre la loro progressione anche secondo altri precedenti studi non randomizzati (Abramson, Harris, Scott).

Può essere utile la termoterapia, soprattutto sotto forma di bagni caldi, per attivare il circolo periferico e contrastare i problemi trofici e i dolori muscolari (scuola francese - Demos).

E' fondamentale la cura delle posture, soprattutto in posizione seduta e a letto con una particolare attenzione alla correzione delle asimmetrie.

E' controverso se l'esercizio attivo possa incrementare o mantenere la forza nella DMD. In alcuni studi effettuati negli anni 60-70 (De Lateur, Vignos, Scott) viene riportato un vantaggio se il programma viene iniziato precocemente; viene suggerito un training di esercizio aerobico submassimale ad alta ripetizione (isocinetico o isotonico) con opportune pause di recupero per evitare sempre l'affaticamento. Tuttavia tali protocolli hanno breve durata (max 6 mesi), l'effetto di rinforzo dei muscoli esercitati si esaurisce gradualmente e la forza muscolare (FM) decresce come nei muscoli non allenati dopo il termine del programma. Nella DMD, inoltre, risulta poco praticabile, sia per la scarsa compliance legata all'età dei bambini, sia per la difficoltà di verificare in modo scientifico ma anche pratico il limite tra esercizio rinforzante o potenzialmente lesivo. Va infatti sottolineato che in generale l'uso del rinforzo muscolare è problematico poiché, a seconda delle modalità del training (bassa resistenza/alta ripetizione o alta resistenza/bassa ripetizione) e del più o meno selettivo coinvolgimento delle fibre muscolari lente o rapide nelle differenti patologie, potrà condurre ad effetti positivi quanto più validi sono i muscoli trattati, ma anche ad effetti nocivi soprattutto nei soggetti affetti da DMD e da altre forme rapidamente progressive, come indirettamente dimostrato dall'incremento delle CPK, espressione di un effetto lesivo sul muscolo (Vignos, Fowler, Milner-Brown). Questo vale soprattutto nello sforzo eccentrico che va sempre e comunque evitato. In sintesi la risposta del muscolo all'esercizio dipende da tipo, grado e fase della malattia su cui si interviene ma non produce effetti significativi (e concordanti negli studi pubblicati), ai fini di una modifica della storia naturale, nelle forme rapidamente progressive.

I farmaci sono compresi nello spettro di opzioni terapeutiche a disposizione del medico riabilitatore.

Allo stato attuale non ci sono farmaci in grado di arrestare o rendere reversibile la degenerazione progressiva sia delle fibre muscolari che dei motoneuroni. Numerosi trial terapeutici hanno dimostrato l'efficacia dei corticosteroidi (prednisone 0.75 mg/kg/die o deflazacort 1mg/Kg/die) nel rallentare la progressione della DMD e ritardare la perdita del cammino (Mendell, Bonifati, Bigger, Wong) .

Sono in corso altri studi controllati per verificare l'efficacia di altre molecole in altre forme neuromuscolari (es Gabapentin nelle SMA giovanili, albuterolo nella FSO). Nelle distrofie miotoniche alcuni farmaci (es. mexiletina e altre molecole ad azione antiaritmica cardiaca) risultano talora efficaci nel controllo del fenomeno miotonico che può disturbare le attività manuali e la masticazione.

Gli effetti dell'elettroterapia a scopo di rinforzo muscolare sono stati valutati negli anni 80-90 in entrambi i gruppi di forme a rapida e lenta progressione (Zupan, Scott, Milner-Brown). I target muscolari e i parametri utilizzati (frequenza e ampiezza della stimolo) sono variabili da studio a studio così come la durata dei protocolli (da 3 a 9 mesi); tutti prevedono comunque sedute pressoché quotidiane prolungate (da 1 a 3 ore). Non si sono rilevate controindicazioni assolute e l'incremento di forza (espressa come CMV=contrazione massima volontaria) è risultato per lo più significativo solo nei pazienti più giovani e sottoposti ai programmi più intensi e di lunga durata; il guadagno tende a scemare progressivamente dopo la fine del protocollo (analogamente a quanto osservato nei protocolli di rinforzo muscolare). Questi elementi congiunti rappresentano di per sé una controindicazione relativa nella realizzazione del programma terapeutico nelle forme rapidamente progressive (DMD).

Nella SMA II, dove per definizione non è raggiunta la stazione eretta e la severità clinica è abbastanza variabile, l'approccio e le indicazioni di trattamento sono analoghi a quelli della DMD. Non vi sono studi controllati sugli effetti della cinesiterapia. Esiste un solo studio di tipo prospettico (Cunha) sull'effetto combinato di idroterapia e cinesiterapia in una coorte di 50 pazienti affetti da SMA di tipo II (n 30) e di tipo III (n 20). Tale studio, durato due anni, evidenzia un modesto miglioramento nelle ADL e nelle prestazioni motorie in tutti i pazienti affetti, in particolare quelli con SMA III; in tutti i soggetti peggiorano comunque le deformità articolari e la cifoscoliosi.

Non vi sono studi di efficacia del rinforzo muscolare; d'altronde i livelli di FM di base nella SMA II sono molto bassi e, come rilevato nella DMD, questi rappresentano un prerequisito essenziale per l'attuazione di un programma di esercizi, pur quanto a basso regime.

La promozione della statica e della deambulazione con ausili (KAFO= knee-ankle-foot orthosis) sono gli obiettivi da perseguire (Dubowitz, Granata) per limitare/ritardare le retrazioni muscolo-tendinee e la scoliosi. Questo è possibile anche in età precoce (2-4 anni) se è discreto l'equilibrio da seduto e non vi sono significative retrazioni muscolo-tendinee agli arti inferiori. Non vi sono studi controllati e/o randomizzati sull'argomento.

Nelle fasi successive (stadio di perdita della deambulazione) l'obiettivo è rivolto al mantenimento delle autonomie residue anche tramite supplenze. Quando le retrazioni muscolo-tendinee degli arti inferiori superano una certa misura l'intervento di allungamento tendineo multiplo degli arti inferiori può risultare efficace per prolungare il mantenimento della stazione eretta e del cammino. Le condizioni possibilmente da soddisfare sono:

- a) sufficiente validità dei muscoli del tronco (stazione seduta autonoma) necessaria per attuare un efficace cammino con tutori KAFO.
- b) quadricipite valido almeno contro gravità (FM=3);
- c) retrazione dei flessori del ginocchio $<30^\circ$ o somma delle limitazioni articolari di anca, ginocchio e caviglia-piede $<90^\circ$;
- d) motivazione a stare in piedi e a camminare in ambito domiciliare.

Occorre sospendere le manovre di stiramento muscolare, del tutto inutili in questa fase. Ogni manovra dolorosa deve infatti essere accuratamente evitata.

Il ruolo della chirurgia nel trattamento delle retrazioni muscolo-tendinee degli arti inferiori risulta dibattuto anche se, da molti anni, gli è riconosciuta un'indubbia utilità specie nelle forme precocemente retrazionali e/o asimmetriche (Johnson, Spencer, Siegel, Vignos, Fowler). Appaiono controversi il timing dell'intervento (chirurgia precoce-preventiva vs chirurgia su retrazioni strutturate), le tecniche ed i livelli su cui intervenire. In ogni caso l'intervento deve essere seguito da una mobilizzazione precoce e abbinato all'uso di tutori lunghi e a precoce ed intenso trattamento cinesiterapico che comprenda una rapida verticalizzazione.

Sulla base di un duplice studio (Forst, 1995-1999) relativo ad un'ampia popolazione di soggetti DMD (corredato di metanalisi dei principali lavori pubblicati negli anni '90 – Rideau, Riccio, Granata, Manzur), la chirurgia precoce prolungherebbe la deambulazione di oltre 1 anno rispetto alla storia naturale della malattia. Secondo altri autori (Rodillo) la possibilità di posizionamento in statica assistita di pazienti confinati in carrozzina determinerebbe comunque un ritardo nello sviluppo della scoliosi con conseguente miglioramento della qualità di vita del paziente. In tali studi non viene d'altronde considerato il "costo" in termini psicologici ed esistenziali di un trattamento chirurgico precoce-preventivo che non può essere disgiunto da tutti gli altri presidi terapeutici e può condizionare la qualità di vita del bambino e della sua famiglia in un'accezione più globale.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati reviews e studi retrospettivi su ampie popolazioni. Vignos et al. (1996) hanno pubblicato un esauriente revisione relativa al trattamento a lungo termine di una cospicua popolazione DMD (144 soggetti), seguita con un follow-up medio di 9 anni e suddivisa in gruppi sottoposti a diversi regimi di trattamento: il lungo follow-up ha permesso di evidenziare che la combinazione di esercizi di stretching quotidiano, periodi prestabiliti di statica e deambulazione (vedi inizio del paragrafo), tenotomia degli achillei e delle bendelette ileo-tibiali + transfer del tendine del tibiale posteriore ed uso di tutori lunghi coscia-gamba-piede (KAFO) rappresentano il programma integrato più efficace per ottenere il controllo a lungo termine delle retrazioni e ritardare il più possibile l'età di perdita di deambulazione e statica assistite.

Una recente review (Bakker 2000), basata su un'estesa metanalisi, ha confermato che l'uso dei KAFO (per lo più preceduto dalla chirurgia funzionale) prolunga il cammino assistito e la stazione eretta; appare dubbio invece il prolungamento del cammino funzionale.

Nel momento in cui il cammino non è più possibile deve comunque essere perseguito, compatibilmente con la compliance del paziente, il mantenimento dell'ortostatismo e di posture corrette con adeguati ausili (ortesi, tavolo da statica da prono) il più a lungo possibile e con carico uniformemente distribuito per prevenire anche l'asimmetria (Scott 1981; Seeger 1985; Fowler 1988).

Nella stadio di obbligo alla carrozzina l'intervento mirerà preminentemente a garantire al paziente il maggiore comfort possibile, pur continuando a mettere in opera misure preventive compensative adeguate alla situazione.

Particolare importanza assume il trattamento della scoliosi sia nella DMD che nella SMA II in quanto risulta quasi sempre evolutiva e inarrestabile con i corsetti.

La necessità di ricorrere all'intervento di stabilizzazione chirurgica precoce della colonna vertebrale è giustificato per più motivi: 1) tutte le curve scoliotiche progrediscono e nessun corsetto è in grado di prevenirle o controllarne la progressione; 2) le difficoltà operatorie (tecnica ed estensione dell'intervento di artrodesi vertebrale) e le complicanze post-operatorie aumentano con il progredire della scoliosi e del parallelo calo della funzione

respiratoria (capacità vitale CV); i pazienti hanno un minore rischio di soffrire di complicanze respiratorie post-operatorie se la CV pre-intervento è >35%; 3) è stato sottolineato in più studi internazionali che i pazienti operati mantengono una migliore qualità della vita in virtù del miglioramento della postura seduta e beneficiano di una compliance polmonare più favorevole al trattamento degli episodi intercorrenti di insufficienza respiratoria causati da accumulo di secrezioni nelle vie aeree (infezioni broncopolmonari) (Miller, Shapiro, Granata, Bridwell). Un solo autore sostiene che l'intervento rallenti il deterioramento della funzione respiratoria autonoma e, in ultima analisi, migliori l'aspettativa di vita (Galasko).

Nella SMA II la scoliosi è precoce e richiede necessariamente un trattamento ortesico di contenimento della curva perlomeno fino al raggiungimento dell'età minima (variabile ma solitamente inferiore a quella dei DMD candidati) di idoneità all'intervento di stabilizzazione chirurgica.

Sempre in questa fase, trovano indicazione ausili compensativi per l'utilizzo dell'arto superiore e per gli spostamenti. La fornitura di una carrozzina per gli spostamenti extradomiciliari deve avvenire quando la deambulazione autonoma è divenuta troppo faticosa e il rischio di cadute eccessivo: se tempestiva, viene spesso accolta dal bambino come una liberazione. Nella SMA il bisogno di ausili per gli spostamenti è più precoce e l'autonomia va perseguita con sollecitudine tenuto anche conto delle buone capacità intellettive di questi pazienti.

Gruppo 2: Forme non progressive o lentamente progressive

(miopatie congenite, BMD, LGMD, FSO, CTM, HMSN, SMA di grado III-IV)

L'obiettivo fondamentale è sempre quello di preservare il massimo possibile di autonomia. L'utilizzo di ortesi e di ausili risulta molto importante anche in questi casi. In particolare nelle HMSN e nella FSO risultano spesso utili ortesi dinamiche gamba-piede (AFO) per supplire allo steppage. In questo gruppo, peraltro eterogeneo, gli obiettivi funzionali risultano identici a quelli del primo gruppo, ma la lenta evolutività e le caratteristiche patologiche specifiche delle singole forme permettono spesso approcci di trattamento più flessibili con maggiore resa riabilitativa.

In particolare l'esercizio di rinforzo muscolare presenta una finestra terapeutica più ampia con la possibilità di effettuare training su gruppi muscolari selezionati che possono rallentare la perdita della FM o addirittura determinare un lieve incremento così come è stato dimostrato da secondo alcuni studi in alcune patologie. In uno studio clinico randomizzato su due campioni di soggetti affetti da HSMN e Distrofia miotonica (DM) Lindeman ha evidenziato un minimo incremento di FM nel primo gruppo dopo esercizio isotonic submassimale. Tollback ha riscontrato effetti analoghi in un piccolo gruppo di pazienti affetti da DM. Effetti positivi dell'esercizio di rinforzo muscolare submassimale emergono anche in altri studi non randomizzati relativi a piccoli campioni di pazienti (<10 unità per patologia) affetti da altre forme a lenta progressione (SMA III, FSO, LGMD). Va sottolineato che la durata del programma e degli effetti risulta limitata a pochi mesi in tutti gli studi citati (Milner-Brown, McCartney, Lindemann).

Per il trattamento delle retrazioni muscolo-tendinee valgono gli stessi principi e le linee di intervento riabilitativo illustrate per il gruppo 1, tranne ovviamente l'assenza di rationale per intervenire con una chirurgia precoce di tipo preventivo. Per la FSO vi può essere indicazione di intervento chirurgico di fissazione della scapola alata (artrodesi o scapulopessi) e/o di transfer del tibiale posteriore per correggere lo steppage.

L'elettrostimolazione muscolare a scopo di rinforzo è stata proposta e attuata secondo protocolli analoghi a quelli descritti per le forme a rapida evoluzione. Al di là dei limiti di esecuzione già sottolineati, si segnala tuttavia un significativo incremento di CMV (contrazione massima volontaria) nel quadricipite nello studio di Milner-Brown dove l'elettrostimolazione viene abbinata ad una contrazione volontaria contro debole resistenza (campione misto di 10 pazienti adulti affetti da LGMD, FSH, BMD, DM e SMA).

Raccomandazioni

Gruppo 1: Forme a rapida progressione

Tutte le raccomandazioni che seguono non hanno un valore assoluto in considerazione del modesto spostamento della storia naturale della malattia. Tuttavia possono, se accolte, determinare un maggior benessere psico-fisico del paziente e quindi migliorarne la qualità di vita complessiva.

1) Stadio della deambulazione

- **Si raccomanda di favorire un'attività motoria spontanea volta al mantenimento della stazione eretta e del cammino per almeno 2 ore/die (DMD). Grado 4.**
- **Si raccomanda di svolgere un programma di stretching muscolare in ambito domiciliare, a cura dei familiari, possibilmente associato all'uso di docce di posizione gamba-piede per uso notturno (DMD). Grado 4.**

- Si raccomanda la cura delle posture in posizione seduta e a letto con un particolare attenzione alla comparsa delle asimmetrie. Grado 4.
- Si raccomandano follow-up fisiatrici ad intervalli regolari (perlomeno annuali), salvo complicazioni. Grado 4.
- Si raccomanda la terapia corticosteroidica per os (prednisone o deflazacort) salvo controindicazioni o negativo rapporto benefici/effetti collaterali (DMD). Grado 4.
- Si raccomanda il ricorso agli interventi di chirurgia ortopedica funzionale agli arti inferiori solo se è ancora possibile il cammino (vedi criteri chinesiológicos) e vi sono motivazione e adesione al programma chirurgico e post-chirurgico (compreso l'uso di ortesi) da parte del bambino e della famiglia (DMD). Grado 4.
- Si raccomanda l'uso di ortesi coscia-gamba-piede preceduti o meno da intervento di chirurgia ortopedica quando non è più possibile il cammino autonomo (cadute frequenti) fatto salvo quanto riportato alla raccomandazione precedente (DMD). Grado 3.
- Si raccomanda di abbinare all'intervento chirurgico ortopedico un periodo di chinesioterapia intensiva precoce per prevenire i danni secondari all'immobilità e accelerare il recupero del carico con ortesi. Grado 4.
- Si raccomanda di perseguire - solo se vi è motivazione - il mantenimento di ortostatismo e posture corrette con adeguati ausili (ortesi, tavolo per statica). Grado 4.
- Si raccomanda di sospendere le manovre di stiramento muscolare, nella fase di perdita del cammino, se non vi sono le condizioni per attuare il programma chirurgico-ortese di cui sopra (DMD). Grado 4.
- Si raccomanda il tentativo di verticalizzazione con tutori coscia-gamba-piede del bambino affetto da SMA II se vi è sufficiente controllo del tronco. Grado 4.

2) *Stadio di obbligo alla carrozzina*

- Si raccomanda l'intervento di stabilizzazione chirurgica precoce del rachide nella scoliosi evolutiva (>90% DMD) a condizione che la funzione respiratoria sia sufficiente (vedi criteri). Negli altri casi il giudizio sull'indicazione è variabile. Grado 4.
- Si raccomanda l'uso di corsetti ortopedici seguito appena possibile dall'intervento chirurgico di stabilizzazione del rachide nelle scoliosi evolutive precoci del bambino affetto da SMA II. Grado 4.
- Si raccomanda di dotare precocemente il paziente di ausili per gli spostamenti (carrozzina). Grado 4.
- Si raccomanda la prescrizione di carrozzina elettrica quando quella manuale permette solo spostamenti autonomi minimi. Grado 4.
- Si raccomanda l'inserimento/mantenimento del paziente in contesto socio-educativo-lavorativo stimolante. Grado 4.

Gruppo 2: Forme a lenta progressione

- Si raccomandano follow-up fisiatrici ad intervalli regolari (perlomeno bi-annuali), salvo complicazioni. Grado 4.
- Si raccomanda la cura delle posture in posizione seduta e a letto con un particolare attenzione alla comparsa delle asimmetrie che sono frequenti specie in alcune forme cliniche (FSO). Grado 4.
- Si raccomanda di valutare periodicamente l'indicazione di tutori AFO dinamici o di intervento di chirurgia funzionale per il piede cadente tipico di alcune forme (HMSN e FSO). Grado 4.
- Si raccomanda la consulenza specialistica prima di intraprendere programmi di rinforzo muscolare selettivo agli arti inferiori. Grado 5.
- Si raccomanda la consulenza specialistica per eventuale indicazione di fissazione chirurgica della scapola alata nella FSO. Grado 5.

Raccomandazioni di cosa NON fare

- Esercizi muscolari contro massima resistenza allo scopo di incrementare la forza assoluta. Grado 4.
- Interventi chirurgici tardivi (a distanza dalla perdita del cammino) di tenotomia agli arti inferiori. Grado 4.
- Interventi chirurgici di tenotomia agli arti inferiori o stabilizzazione del rachide in pazienti poco o non motivati con famiglie poco o non motivate che non garantiscano perciò un valido supporto alla prosecuzione del trattamento riabilitativo post-operatorio. Grado 4.
- Elettroterapia stimolante e altre terapie fisiche a scopo di rinforzo muscolare. Grado 4.

- **Interventi di fissazione chirurgica della scapole nei pazienti affetti da FSO in stadio di avanzato deterioramento della forza dei cingoli scapolari.**

Bibliografia

- Abramson AS, Rogoff J. Approach to rehabilitation of children with muscular dystrophy. Proceedings of the first and second medical conferences of MDAA, Inc., New York, muscular dystrophy associations of America, Inc., 1952.
- Aitkens SG et al. Moderate resistance exercise programme: its effect in slowly progressive neuromuscular disease. Arch Phys Med Rehabil 1993; 74:711-5.
- Allsop KG, Ziter FA. Loss of strength and functional decline in Duchenne's dystrophy. Arch Neurol 1981; 38: 406-411.
- Bach JR and McKeon J. Orthopedic surgery and rehabilitation for the prolongation of brace-free ambulation of patients with Duchenne muscular dystrophy. Am. J. Phys. Med. and Rehab. 1991; 70:323-31.
- Bakker JPJ et al. The effects of Knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. Clinical Rehabilitation 2000 ;14 :343-359.
- Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr 2001 Jan;138(1):45-50
- Bonifati MD et al A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve 2000 Sep;23(9):1344-7.
- Bridwell KH, Baldus C, Iffrig TM, Lenke LG, Blanke K. Process measures and patient/parent evaluation of surgical management of spinal deformities in patients with progressive flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy). Spine 1999 Jul 1;24(13):1300-9.
- Brooke MH et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy-II: Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. Muscle Nerve 1983; 6:91-102.
- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. Neurology 1989;39:475-481.
- Cunha MC et al. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander). Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. Arquivos Neuropsiquiatria 1996;54:402-406.
- De Lateur BJ et al. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med 1979 Feb;58(1):26-36.
- Demos J. Resultats du traitement de la myopathie de Duchenne de Boulogne par physiotherapie precoce. Etude comparative avec des sujets non traites. Arch Fr Pediatr 1983; 40: 609-13.
- Dubowitz V. Muscle Disorders in Childhood. Ed W.B. Saunders, London 1995.
- Ferrari A Cinesiologia Speciale in "Malattie neuromuscolari. Appunti di clinica e riabilitazione" ed. Libreria Scientifica già Ghedini srl. 1983; 85-115.
- Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 1999 May;9(3):176-81.
- Forst R, Forst J. Importance of lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. Arch Orthop Trauma Surg 1995; 114(2):106-11.
- Fowler WM Jr et al. Effect of exercise on serum enzymes. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1968; 49: 554-565.
- Fowler WM, Goodgold J. Rehabilitation management of neuromuscular diseases. In: Goodgold J, ed.: Rehabilitation Medicine. Mosby Company, 1988; 298-316.
- Galasko CS, Delaney C, Morris P. Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Br 1992 Mar;74(2):210-4.
- Granata C et al. Promotion of ambulation of patients with spinal muscular atrophy by early fitting of knee-ankle-foot orthoses. Dev Med Child Neurol 1987 ;29(2) :221-224.
- Granata et al. Early surgery in Duchenne muscular dystrophy. Experience at Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy. Neuromuscular Disord 1994;4:87-88.
- Granata C, Merlini L, Cervellati S, Ballestrazzi A, Giannini S, Corbascio M, Lari S. Long-term results of spine surgery in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 1996 Jan;6(1):61-8.
- Harris SE, Cherry DB. Childhood progressive muscular dystrophy and the role of physical therapy. Phys. Ther. 1974; 54: 4-12.
- Heckmatt JZ, Dubowitz V, Hyde SA, Florence J, Gabain AC and Thompson N. Prolongation of walking in Duchenne muscular dystrophy with lightweight orthoses: review of 57 cases. Dev Med Child Neurol 1985; 27: 149-154.
- Heller KD, Forst R, Forst J, Hengstler K. Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: aspects of orthotic treatment. Prosthet Orthot Int 1997 Dec;21(3):202-9.
- Miller F, Moseley CF, Koreska J, Levison H. Pulmonary function and scoliosis in Duchenne dystrophy. J Pediatr Orthop 1988 Mar-Apr;8(2):133-7.

- Hyde SA, Scott OM, Goddard CM and Dubowitz V. Prolongation of ambulation in Duchenne muscular dystrophy by appropriate orthoses. *Physiotherapy* 1982; 68: 105-108.
- Hyde SA et al. A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2000 Jun;10 (4-5):257-63.
- Johnson EW, Kennedy JH. Comprehensive management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1971; 52:110-114.
- Johnson EW. Patokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 4-7.
- Lindeman E et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995 Jul;76 (7):612-20.
- Lindeman E et al. Quadriceps strength and timed motor performances in myotonic dystrophy, Charcot-Marie-Tooth disease, and healthy subjects. *Clin Rehabil* 1998; 12:127-35.
- McCartney N, Moroz D, Garner SH, McComas AJ. The efforts of strength training in patients with selected neuromuscular disorders. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20:362-8.
- Manzur AY, Hyde SA, Rodillo E, Heckmatt JZ, Bentley G and Dubowitz V. A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc. Disord.* 1992; 2: 379-387.
- Mendell JR et al. Randomized double-blind six month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *New Engl J Med* 1989;320:1592-1597.
- Miller F, Moseley CF, Koreska J. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1992 Sep;34(9):775-86.
- Miller RG, Chalmers AC, Dao H, Filler-Katz A, Holman D, Bost F. The effect of spine fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991 Jan;41(1):38-40.
- Milner-Brown HS et al. Muscle strenghtening through high resistance weight training in patients with neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 14-19.
- Milner-Brown HS, Miller RG. Muscle strengthening through electric stimulation combined with low-resistance weights in patients with neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69:20-24.
- Pandya S, Florence JM, King WM, Robinson JD, Oxman M and Province MA. Reliability of goniometric measurements in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Phys Ther* 1985; 65:1339-1342.
- Rideau Y, Dupont G, Gayet LE, Renardel-Irani A, Delaubier A and Guilou C. Early treatment of Duchenne muscular dystrophy. Evidence of effectiveness. *Acta Cardiomiol* 1993; 5:191-209.
- Riccio V et al. Early treatment of lower limb deformities and preliminary muscular studies with ultrasound in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Cardiomiologica* 1991; 3:149-154.
- Scott OM et al. Effect of exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy* 1981a; 67: 174-6.
- Scott OM et al. Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy: a prospective study of passive stretching and splintage. *Physiotherapy* 1981b; 67:177-180.
- Scott OM et al Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1982; 5: 291-301.
- Scott OM et al. Therapeutic possibilities of chronic low frequency electrical stimulation in children with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurological Sciences* 1990; 95: 171-182.
- Seeger et al. Progression of equinus deformity in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1985a; 66:286-88.
- Shapiro F, Sethna N, Colan S, Wohl ME, Specht L. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: a multidisciplinary approach. *Muscle Nerve* 1992 May;15(5):604-14.
- Siegel IM. The management of muscular dystrophy: a review. *Muscle Nerve* 1978; 1: 453-460.
- Spencer GE Jr. Orthopaedic care of progresive muscular dystrophy. *J Bone and Joint Surg.* 1967; 49-A:1201-4.
- Tollback A et al. Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Rehabil Med* 1999;31:9-16.
- Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B and Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Bone and Joint Surg* 1996; 1844-1852.
- Vignos PJ, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA* 1966; 197: 121-126.
- Vignos PJ. Management of musculo-skeletal complications in neuromuscular disease: limb contractures and the role of stretching braces and surgery. *Phys Med Rehabil* 1988;2:509-36.
- Wong BL, Christopher C. Corticosteroids in duchenne muscular dystrophy: a reappraisal. *J Child Neurol* 2002 Mar;17(3):183-90.
- Zupan A. Long-term electrical stimulation of muscles in children with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1992; 15:362-7.

Area funzioni di sopravvivenza

Problemi respiratori

Risultati della letteratura

Il deficit della pompa ventilatoria (sistema nervoso, gabbia toracica, muscoli respiratori) costituisce la principale causa delle difficoltà respiratorie riscontrabili nelle patologie neuromuscolari (Estenne, 1991; Lissoni, 1986). Per mettere in atto un trattamento tempestivo e adeguato alla condizione patologica è indispensabile definire precisamente il grado della compromissione funzionale respiratoria avendo nel contempo chiara conoscenza della eventuale rapidità evolutiva del quadro di insufficienza respiratoria (Bach, 1996).

La valutazione funzionale riveste pertanto una particolare importanza non solo per definire le componenti della patologia, ma anche per scegliere il trattamento e verificarne l'efficacia nonché per seguire l'evoluzione clinica della insufficienza respiratoria (Chaussain, 1991).

La valutazione funzionale si basa sui seguenti esami: spirometria, emogasanalisi, saturimetria (pulsossimetria) e capnometria durante il sonno (Lissoni, 2001). In casi particolari potrà essere opportuno approfondire l'indagine con un esame polisonnografico.

L'indicazione più precisa del grado di disfunzione respiratoria e la guida più affidabile per la scelta del trattamento è fornita dall'alterazione dei valori dei gas respiratori nel sangue, secondaria ad alterazioni di frequenza e/o profondità del respiro che si verificano dapprima nel sonno, brevemente e poi in modo più esteso, per poi interessare anche le ore di veglia (Smith, 1988).

Supplementari elementi di valutazione sono costituiti dalla misurazione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori (Pimax e Pemax) (Lissoni, 1990) e dall'analisi, non necessariamente strumentale, dei movimenti toracici ed addominali (Aliverti, 1997) durante la respirazione tranquilla, in quella forzata e nella tosse.

I problemi respiratori, in questi pazienti, possono essere ricondotti essenzialmente a:

- ridotta ventilazione
- ridotta ventilazione e conseguente ridotta espansione toraco-polmonare
- ridotta ventilazione e conseguente minore efficacia della tosse
- tosse ipovalida e conseguente tendenza al ristagno di secrezioni nelle vie aeree
- ristagno di secrezioni e conseguente possibilità di focolai broncopneumonici e/o atelettasici.

La soluzione, in termini preventivi e terapeutici, consiste nell'incrementare la ventilazione; poiché il problema inizia nelle ore di sonno, è in questi periodi che va affrontato e risolto il problema dell'ipoventilazione che si è visto essere alla radice di tutte le complicazioni funzionali e cliniche (Bye, 1990).

Il trattamento respiratorio, nelle patologie neuromuscolari, è essenzialmente basato, a seconda dei problemi contingenti ed in funzione della fase evolutiva, su provvedimenti di fisioterapia respiratoria, sulla ventilazione meccanica per via nasale e, in casi selezionati, sulla ventilazione meccanica e sulla aspirazione delle secrezioni bronchiali attraverso una tracheostomia.

Trattamento

1. Fisioterapia respiratoria

Tra le diverse modalità di intervento che costituiscono l'insieme della fisioterapia respiratoria (rilasciamento, modificazioni di frequenza e profondità del respiro, ventilazione distrettuale diaframmatica o toracica, training dei muscoli inspiratori, accelerazione dei flussi, drenaggio posturale, diverse tecniche di mobilizzazione delle secrezioni, assistenza alla tosse...) sono giustificabili solo alcune tecniche "disostruttive" (aumento temporaneo della ventilazione e dei flussi -anche con ventilazione manuale o meccanica-, mobilizzazione delle secrezioni bronchiali mediante sollecitazioni dirette sul torace e variazioni posturali, drenaggio posturale nei rari casi in cui sia tollerato ed attuabile, assistenza manuale o meccanica all'accelerazione dei flussi espiratori, assistenza alla tosse) solo in presenza di complicanze ostruttive legate al ristagno di secrezioni bronchiali nelle vie aeree (Bach, 1996).

Poiché le complicanze ostruttive sono episodiche, il trattamento fisioterapico disostruttivo ha una giustificazione solo in corrispondenza di tali episodi e dovrebbe essere somministrabile in modo adeguato (per dosaggio, più volte al giorno, e per tecnica) da parte dei familiari che quindi dovrebbero essere addestrati in tal senso.

2. Ventilazione meccanica

E' possibile aumentare la ventilazione, anche durante il sonno, mediante l'ausilio di un supporto ventilatorio meccanico. La soluzione più comunemente proposta. Per motivi di efficacia e di praticità, è quella offerta da ventilatori a pressione positiva (Bach, 1991). Sono apparecchi affidabili, con possibilità di regolazione dei parametri ventilatori (flussi, volumi, frequenze, pressioni) e di selezione delle modalità di ventilazione (controllata dalla macchina, attuata dal paziente ed assistita dalla macchina, assistita/controllata). Il funzionamento del

ventilatore avviene mediante connessione con la rete elettrica, ma una buona parte di apparecchi sono dotati di una batteria che consente loro di funzionare per qualche ora anche in caso di black-out.

Questo tipo di trattamento presuppone:

- a) la definizione qualitativa e quantitativa dei sintomi respiratori e dei problemi secondari alla ipoventilazione;
- b) l'adattamento reciproco del ventilatore al paziente e del paziente al ventilatore (selezione del ventilatore, scelta del modo di ventilazione e dei parametri ventilatori, definizione della modalità di connessione);
- c) una verifica a breve termine dell'efficacia della ventilazione;
- d) un regolare follow-up.

Per i punti a), c), e d) bisogna riandare al problema della valutazione funzionale ed in particolare si dovrà fare riferimento ai dati emogasanalitici nelle ore diurne e a quelli di pulsossimetria e capnometria durante il sonno; in rare situazioni di particolare complessità diagnostica potrebbe essere utile uno studio polisonnografico.

Per il punto b), la scelta del ventilatore è facilitata dalla discreta varietà delle apparecchiature in commercio; un aspetto importante è rappresentato dalla rapidità ed efficienza nella riparazione di guasti e di funzioni (con la possibilità di avere nel frattempo una macchina sostitutiva); la scelta delle modalità di ventilazione e dei parametri dipende dalle esperienze del prescrittore e dalle risposte del paziente che deve essere in grado di dormire senza difficoltà in connessione con la macchina, non presentare complicanze locali (per es. decubiti causati dalla mascherina nasale) e vedere risolti i problemi derivanti dall'ipoventilazione nel sonno (Robert, 1993; Bach, 1993).

3) Tracheostomia

I problemi respiratori maggiori, nelle patologie neuromuscolari, sono dovuti alla grave ipoventilazione ed all'inefficacia della tosse con possibile ostruzione delle vie aeree. L'ipoventilazione dovrebbe essere contrastata dalla ventilazione meccanica: il punto critico del sistema si trova però nella connessione tra ventilatore e paziente e nelle fasi evolutive avanzate del decorso naturale, quando maggiori sono le necessità di supporto ventilatorio, il sistema di connessione con maschera nasale può presentare limiti di validità (minore tenuta della maschera quando si utilizzano pressioni più elevate, spazio morto elevato contro relativa riduzione di volume corrente). In questa situazione ed in alcuni casi attentamente selezionati ed adeguatamente informati, la tracheostomia può rappresentare una scelta terapeutica e di vita estremamente importante. I vantaggi essenziali sono costituiti da un più facile ed efficace collegamento tra ventilatore e paziente e dalla possibilità di aspirare direttamente tutte le secrezioni bronchiali, avviando all'insufficienza della tosse e minimizzando la possibilità di acuzie respiratorie ricorrenti (Lissoni, 1995).

I possibili inconvenienti della tracheotomia (Bach, 1996) in questi pazienti sono, oltre a quelli legati all'attuazione tecnica dell'intervento con relativa anestesia in un paziente in condizioni generali per lo più precarie, la necessità dei periodici cambi della cannula tracheostomica e di controlli clinici di stomia e trachea, la possibilità che aumentino le difficoltà nel parlare (che sono spesso già presenti per via della riduzione del volume corrente con aumento della frequenza respiratoria) e nel deglutire (anche in questo caso la presenza della cannula tracheostomica riduce la mobilità laringea e può ostacolare l'attuazione di compensi che in precedenza avevano mantenuto latente una condizione disfagia).

Raccomandazioni

- **Si raccomanda che la valutazione funzionale respiratoria sia attuata quando i problemi respiratori cominciano ad essere significativi (per esempio, non prima degli 11 anni nelle DMD ma anche prima nelle amiotrofie spinali I e II). Grado 4.**
- **Si raccomanda fisioterapia respiratoria disostruttiva solo in occasione di complicanze ostruttive (per es. nel corso di episodi infiammatori acuti delle vie aeree). Grado 4.**
- **Si raccomanda di effettuare la fisioterapia respiratoria, con lo scopo di mobilizzare e rimuovere le secrezioni catarrali, con intensità e frequenza sufficienti (anche più volte al giorno). Grado 4.**
- **Si raccomanda la ventilazione meccanica non invasiva in presenza di ipoventilazione notturna (con SaO₂ sotto 85% e incremento della PaCO₂) eccedente 30'-45'. Il trattamento è giustificato nelle ore di sonno e la validità dei parametri ventilatori deve essere controllata annualmente. Grado 3.**
- **Si raccomanda il ricorso alla tracheostomia solo in situazioni acute o avanzate di insufficienza respiratoria con particolari caratteri di gravità e non risolvibili con ventilazione meccanica non invasiva. Le controindicazioni per problemi di motivazione e di carenza assistenziale vanno attentamente valutate. Grado 4.**
- **Si raccomanda di evitare:**
 - valutazione solo in base a spirometria;
 - “cicli” di rieducazione respiratoria;
 - ventilazione meccanica non invasiva per tempi brevi o nelle ore diurne solamente. Grado 4

Bibliografia

- Aliverti A, Molteni F, Carnevali P, Pedotti A, Bach JR, Lissoni A. Thoracoabdominal kinematics in Duchenne Muscular Dystrophy. *Eur J Phys Med Rehabil* 1997;7:8-13
- Bach JR. Perspectives of nasal ventilation: indications, methods and complementary techniques for patients with neuromuscular diseases. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 243-4
- Bach JR. Pathophysiology of paralytic-restrictive pulmonary syndromes. In Bach JR (Ed) , *Pulmonary Rehabilitation*, Philadelphia, Hanley & Belfus, 1996
- Bach JR. Prevention of morbidity and mortality with the use of Physical Medicine aids. In Bach JR (Ed) , *Pulmonary Rehabilitation*, Philadelphia, Hanley & Belfus, 1996
- Bach JR. Case studies in respiratory management. In Bach JR (Ed) , *Pulmonary Rehabilitation*, Philadelphia, Hanley & Belfus, 1996
- Bach JR, Campagnolo DI, Hoeman S. Life satisfaction of individuals with Duchenne Muscular Dystrophy using long-term mechanical ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil* 1991;70: 129-35
- Bye PTP, Ellis ER, Issa FG, Donnelly PM, Sullivan CE. Respiratory failure and sleep in neuromuscular diseases. *Thorax* 1990; 45: 241-7
- Chaussain M. Les explorations fonctionnelles respiratoires dans les maladies neuromusculaires. *J Readapt Med* 1991; 11 (2bis): 99-101.
- Estenne M. Physiopathologie de l'insuffisance ventilatoire d'origine neuromusculaire. *J Reasapt Med* 1991;11 (2bis): 101-5
- Heller KD, Forst R, Forst J, Hengstler K. Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: aspects of orthotic treatment. *Prosthet Orthot Int* 1997 Dec;21(3):202-9 Miller F, Moseley CF, Koreska J, Levison H. Pulmonary function and scoliosis in Duchenne dystrophy. *J Pediatr Orthop* 1988 Mar-Apr;8(2):133-7.
- Lissoni A. Tracheostomy and mechanical ventilation in ventilatory failure of patients with neuromuscular diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 232-4
- Lissoni A. Assessment of the respiratory function in individuals with Duchenne Muscular Dystrophy. *Eur Med Phys* 2001;37: 71-81
- Lissoni A, Molteni F. Pathogenesis of respiratory failure in neuromuscular diseases: diagnosis and treatment. *It J Neurol Sci* 1986; 7: 499-504
- Lissoni A, Molteni F, Ugolini M. Respiratory muscles in neuromuscular diseases: physiopathological aspects, evaluation and treatment. *Report Int Workshop EAMDA, Baarn, 1990*
- Miller RG, Chalmers AC, Dao H, Filler-Katz A, Holman D, Bost F. The effect of spine fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991 Jan;41(1):38-40.
- Robert D, Willig TN, Leger P. Long-term nasal ventilation in neuromuscular disorders: report of a consensus conference. *Eur Respir J* 1993; 6: 599-606
- Smith PEM, Calverley PMA, Edwards RHT. Hypoxemia during sleep in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 884-8

Problemi cardiocircolatori

Risultati della letteratura e trattamento

L'interessamento cardiaco può essere considerato parte integrante nelle seguenti distrofie neuro-muscolari:

- distrofia muscolare X-linked, o distrofinopatie (distrofia muscolare di Duchenne e di Becker) e portatrici di DMD e BMD;
- distrofie muscolari autosomiche dominanti (distrofia miotonia di Steinert, dei cingoli, facioscapolomerale);
- distrofie muscolari autosomiche recessive (dei cingoli: da deficit dei sarcoglicani- sarcoglicanopatie).

Distrofinopatie

C'è una forte evidenza di frequente compromissione cardiaca, caratterizzata dapprima da anomalie regionali di contrazione a livello del ventricolo sinistro e del ventricolo destro e successivamente da cardiomiopatia dilatativa. La presenza di anomalie elettrocardiografiche o/e ecocardiografiche è più frequente della comparsa della sintomatologia. Sebbene non esistano studi randomizzati sul trattamento della cardiomiopatia dilatativa in tali distrofie, l'estrapolazione della terapia da altre cardiomiopatie dilatative che causano insufficienza cardiaca ci conduce a suggerire l'uso di Ace-inibitore e potenzialmente anche di beta-bloccanti in presenza di anomalie accertate e possibilmente prevenibili.

C'è una evidenza inequivocabile che circa il 10% delle portatrici di mutazioni della distrofina (DMD e BMD) possano manifestare un quadro di insufficienza cardiaca anche in assenza di evidente compromissione muscolare.

Distrofia Miotonica

C'è una forte evidenza di disturbi di conduzione nella distrofia miotonica.

In molti pazienti i difetti di conduzione progrediscono nel tempo. Pertanto può essere utile in taluni pazienti con disturbi di conduzione all'ECG lo studio elettrofisiologico endocavitario per valutare la riserva conduttiva. Inoltre, in taluni casi, sono state documentate aritmie ventricolari minacciose per la vita, tali da spiegare la morte improvvisa anche in pazienti con pacemaker ben funzionante.

Distrofia Muscolare di Emery Dreifuss (EDMD).

EDMD è una condizione geneticamente eterogenea. EDMD a trasmissione X-linked (XLEDMD) è dovuta a mutazioni nel gene che codifica la proteina detta emerina. EDMD a trasmissione autosomica dominante è dovuta a mutazioni nel gene della lamina A/C. Mutazioni della lamina A/C sono anche la causa di altre patologie quali EDMD a trasmissione autosomica recessiva, la distrofia muscolare dei cingoli tipo 1B, la cardiomiopatia dilatativa familiare, la lipodistrofia e la neuropatia periferica (AR HMSN II detta anche CMT2). Diversi fenotipi possono essere presenti nella stessa famiglia.

C'è una forte evidenza della presenza di interessamento cardiaco nella distrofia muscolare di Emery Dreifuss a trasmissione X-linked e in questa distrofia la prognosi è interamente dipendente dalla compromissione cardiaca. I disturbi di conduzione rappresentano il problema più importante, anche se sono descritti rari casi di cardiomiopatia dilatativa, insufficienza cardiaca congestizia o morte improvvisa anche dopo applicazione di pacemaker. Come per la distrofia muscolare di Duchenne, ci possono essere delle portatrici che manifestano la compromissione cardiaca.

Nella laminopatia c'è una forte evidenza della presenza di compromissione cardiaca, che progredisce con l'età. Come per la distrofia muscolare di Emery Dreifuss a trasmissione X-linked, la prognosi a lungo termine è legata alla cardiopatia e la valutazione cardiologica di questi pazienti dovrebbe essere condotta come precedentemente descritta. La cardiomiopatia dilatativa può essere associata a disturbi di conduzione e ad aritmie ipercinetiche ventricolari.

Pertanto il trattamento di questi pazienti è complesso. In questi pazienti deve essere raccomandato non solo l'impianto di pacemaker per la terapia dei disturbi di conduzione ma anche di defibrillatore per la terapia della tachicardia e fibrillazione ventricolare. Questi pazienti dovrebbero essere seguiti e trattati in centri specializzati.

Distrofie dei cingoli

Le distrofie dei cingoli sono un gruppo di distrofie molto eterogeneo con diverse anomalie genetiche sottostanti. La compromissione cardiaca può essere presente in ogni tipo di sarcoglicanopatia (LGMD2C-F). LGMD 2I dovuta a mutazioni nel gene FKRP sembra presentare una frequente associazione con la cardiomiopatia. Non c'è evidenza per frequente compromissione cardiaca nelle calpainopatie (LGMD 2A) o nelle disferlinopatie (LGMD2B). Altre distrofie muscolari dei cingoli (LGMD2B), LGMD2H (TRIM 32), LGMD2G (telethoninopatie), e LGMD2J (titina) sono state raramente descritte ma sembrano non essere associate a cardiopatia.

Le raccomandazioni per i controlli cardiologici in questo gruppo dipendono molto dal tipo di distrofia muscolare dei cingoli.

Distrofia Muscolare Facio Scapolo Omerale

La distrofia muscolare facio-scapolo-omerale (FSHD) non è probabilmente strettamente responsabile di malattia cardiaca. La precedente letteratura che riporta paralisi atriale in FSHD potrebbe rappresentare casi di probabile non diagnosticata distrofia muscolare di Emery Dreifuss. Vi sono pochi studi numerosi e con caratterizzazione genetica. Il coinvolgimento cardiaco severo è eccezionale (o non correlato con la distrofia muscolare facio-scapolo-omerale). Vi è una bassa incidenza di disturbi di conduzione e di aritmie atriali complicate da embolia. Poco si conosce sulla prevalenza dei disturbi cardiaci nei bambini con grave compromissione muscolare.

Distrofie Muscolari Congenite

Le distrofie muscolari congenite sono un gruppo eterogeneo di malattie ed il coinvolgimento cardiaco dipende dal tipo di distrofia. In tale gruppo è necessario definire la base genetica della malattia poiché il rischio di coinvolgimento cardiaco è legato al tipo di distrofia.

Vi sono segnalazioni di cardiomiopatia nel deficit primario di merosina.

I problemi circolatori periferici possono interessare il versante arterioso e quello venoso: la circolazione arteriosa e capillare può essere compromessa perifericamente, in particolare a livello di gambe, piedi e mani a causa della riduzione del letto vascolare muscolare, dovuta alle alterazioni strutturali e trofiche del muscolo. Estremità fredde, talora cianotiche, possibilità di problemi trofici locali, specie nella stagione fredda (geloni, ragadi, piaghe torpide), sono le conseguenze dell'insufficienza circolatoria. La diagnosi è basata sull'esame clinico ed il trattamento è solo preventivo-sintomatico: proteggere dal freddo, fare applicazioni caldo-umide e ripetute. Un rallentamento del circolo refluo, in particolare a livello delle estremità distali degli arti inferiori è in parte giustificato dalla posizione declive (in carrozzina) e dalla mancanza della pompa muscolare; la comparsa però di edemi a caviglie e piedi costituisce di solito un segnale preciso e a sfavorevole prognosi di un'insufficienza del cuore destro. In tale

direzione vanno indirizzati gli accertamenti diagnostici e l'eventuale attuazione di una terapia farmacologica di appoggio.

Raccomandazioni

Distrofia Muscolare di Duchenne

- I pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening cardiologico (ECG ed ecocardiogramma) alla diagnosi di malattia muscolare. Grado 4.
- I pazienti con DMD dovrebbero essere sottoposti a controllo cardiologico, ogni due anni, prima di 10 anni di età, e ogni anno, dopo i 10 anni di età. Grado 4.
- I pazienti dovrebbero essere trattati con Ace-inibitori in presenza di ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro e successivamente dovrebbe essere presa in considerazione l'associazione con beta-bloccanti, se non esistono controindicazioni. Grado 4.
- Le altre complicazioni, quali scoliosi ed insufficienza respiratoria, non permettono che questi pazienti siano candidati a trapianto cardiaco. Grado 4.

Distrofia Muscolare di Becker

- I pazienti affetti da BMD dovrebbero essere sottoposti a screening cardiologico (ECG ed ecocardiogramma) alla diagnosi di malattia muscolare. Grado 4.
- I pazienti con BMD dovrebbero essere sottoposti a controllo cardiologico almeno ogni 5 anni per la possibilità dell'evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa. Grado 4.
- I pazienti dovrebbero essere controllati più regolarmente e più frequentemente in presenza di cardiomiopatia dilatativa e, in tale evenienza, trattati con Ace-inibitori e beta bloccanti, se non controindicati. Grado 4.
- Il trapianto cardiaco può essere considerato attuabile in questi pazienti. Grado 4.

Portatrici di distrofia muscolare DMD,DMB

- Tutte le portatrici di DMD o di BMD dovrebbero avere un ECG e un ecocardiogramma alla diagnosi o dopo i 16 anni di età e, successivamente, almeno ogni 5 anni o con una maggior frequenza nelle pazienti con precedente documentazione di compromissione cardiaca. Grado 4.
- Le portatrici manifeste con gravi disturbi muscolari o cardiaci richiedono controlli cardiologici più frequenti. Grado 4.
- Qualora sia presente compromissione del VS e del VD con riduzione della FE, tali pazienti possono trarre beneficio dalla terapia con Ace inibitori e beta bloccanti come precedentemente descritto. Grado 4.
- Il trapianto cardiaco può essere indicato nello stadio "end-stage" della cardiomiopatia dilatativa. Grado 4.

Distrofia Miotonica

- Il controllo cardiologico in questi pazienti dovrebbe includere: ECG annuale dalla diagnosi muscolare, ECG dinamico sec Holter alla diagnosi, Ecocardiogramma alla diagnosi. Grado 4.
- Esami supplementari dovrebbero includere: ECG dinamico secondo Holter qualora ECG documentasse un prolungamento del tratto PR o altri segni di aumentato rischio di bradicardia. Lo studio invasivo con la misurazione dell'intervallo HV (disturbo di conduzione infranodale : HV > 70ms) può aiutare nella decisione per l'impianto di pacemaker nei casi borderline. Grado 4.
- Le tachiaritmie atriali (flutter e fibrillazione striali) sono frequenti in tale distrofia e, se sintomatiche, possono giustificare il trattamento antiaritmico. Alcuni farmaci antiaritmici possono aggravare i disturbi di conduzione ed essere proaritmici (aritmie ventricolari). Grado 4.
- Il trattamento con il pacemaker è indicato nei blocchi di III°, II° con evidenza di progressione del disturbo di conduzione anche prima della manifestazione dei sintomi. Grado 4.

Distrofia Muscolare di Emery Dreyfuss X-linked e laminopatia

- Follow up da parte di un cardiologo. Grado 4.
- ECG alla diagnosi e annualmente. Grado 4.
- ECG dinamico sec Holter annualmente. Grado 4.
- Ecocardiogramma annualmente. Grado 4.
- Quando l'ECG mostra anomalie del nodo del seno o del nodo AV anche se il paziente è asintomatico, il caso va discusso con l'elettrofisiologo per formulare l'indicazione all'impianto di pacemaker. Grado 4.
- Lo studio elettrofisiologico può essere utile per la valutazione della riserva conduttiva. Grado 4.

Distrofia Muscolare dei cingoli

- **Vi è evidenza che il controllo cardiologico non è indicato di routine in LGMD2A, 2B,2G, 2H, 2J, 1A, 1C. Un controllo cardiologico occasionale può essere utile, per esempio, alla diagnosi e quando i pazienti perdono la capacità di deambulazione autonoma. Grado 4.**
- **I pazienti con sarcoglicanopatie dovrebbero essere seguiti come i pazienti con DMD, BMD.Grado 4.**
- **I pazienti con LGMD2I sono a rischio di cardiomiopatia e dovrebbero essere seguiti come i pazienti con DMD,BMD. La severità della cardiomiopatia non necessariamente correla con l'entità del coinvolgimento muscolare scheletrico. Grado 4.**
- **ECG ed ecocardiogramma risultano essere metodiche appropriate per la valutazione clinica iniziale standard e per il follow-up. Grado 4.**
- **L'incidenza di tachi o bradiaritmia nei pazienti con sarcoglicanopatie sembrerebbe essere non elevata ma la questione non è ancora completamente risolta. Alcuni controlli per le aritmie risulterebbero essere giustificati. Grado 4.**
- **La terapia standard dovrebbe essere efficace in questi pazienti con evidenza di cardiomiopatia, ma sono necessari ulteriori trials. Grado 4.**
- **Il trapianto cardiaco può essere indicato in pazienti selezionati con progressivo scompenso cardiaco nonostante la terapia anti-scompenso. Grado 4.**

Distrofia Muscolare Facio Scapolo Omerale

- **Per la forma classica di FSHD, ECG ed ecocardiogramma dovrebbero essere eseguiti come valutazione di base alla diagnosi. Grado 4.**
- **Un ulteriore follow-up cardiaco dovrebbe essere dettato dalla situazione clinica. Grado 4.**

Distrofie Muscolari Congenite

- **La distrofia muscolare congenita 1C (dovuta alla mutazione FKRP) necessita di essere strettamente seguita, dato che l'interessamento cardiaco è comune. Grado 4.**
- **Negli altri tipi di distrofie muscolari congenite, ECG ed ecocardiogramma sono raccomandati alla diagnosi e quindi prima di interventi chirurgici o se clinicamente indicati. Grado 4.**

Bibliografia

- Gilroy J, Cahalan JL, Berman R, Newman M. Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1963;27:484-493.
- Perloff JK, Robert CW, DeLon AC Jr, O'Doherty D. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy: an electrocardiographic-pathologic correlative study. *Am J Med* 1967;42:179-188.
- Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Hum Pathol* 1976;7:375-386.
- Sanyal SK, Johnson WW, Thapar MK, Pitner SE. An ultrasructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1978;57:1122-1129.
- Perloff JK. Cardiac rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy: a prospective study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1984;5:1263 -1268.
- Perloff JK, Henze E, Shelbert HR. Alterations in regional metabolism, perfusion and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. *Circulation* 1984;69:33-42.
- Nigro G, Comi L, Politano L, Bain R. the incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271-277.
- Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Fasoli G, Villanova C, Angelini C, Vitiello L, Miorelli M, Buja GF, Mostacciolo ML, Pegoraro E, Dalla Volta S. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.*1993; 22: 1927-34.
- De Kermadec JM, Bécane HM, Chénard A, Tertrain F, Weiss Y. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1994;127:618-623.19.
- Melacini P, Vianello A, Villanova C, Fanin M, Miorin M, Angelini C, Dalla Volta S. cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1996;5:367-376.
- Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Villanova C, Martinello F, Miorin M, Freda MP, Miorelli M, Mostacciolo ML, Fasoli G, Angelini C, Dalla Volta S. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker muscular dystrophy. *Circulation* 1996;94: 3168-3175.
- Corrado G , Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, Tagliagambe LM, SpataM, Santarone, M, Prognostic value of electrocardiogram, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy *Am J Cardiol.* (in press) .

- Melacini P, Villanova C, Menegazzo E, Novelli G, Danieli GA, Rizzoli G, Fasoli G, Angelini C, Buja GF, Miorelli M, Dallapiccola B, Dalla Volta S. Correlation between cardiac involvement and CTG trinucleotide repeat length in myotonic dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.*1996; 25; 239-245.
- Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy *Cardiovasc Res* 1997;33:12-22.
- Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z, Junien C, Coste J et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation.* 1999 Mar 2;99(8):1041-6.
- Clarke NRA, Kelion AD, Noxon j, et al. Does cytosine-thymine-guanine (CTG) expansion size predict cardiac events and electrocardiographic progression in myotonic dystrophy? *Heart* 2001, 86.1-5.
- Finsterer J, Stollberger C, Blazek G, Spahits E. Cardiac involvement in myotonic dystrophy, Becker muscular dystrophy and mitochondrial myopathy: a five-year follow-up. *Can J Cardiol* 2001 Oct;17(10):1061-9
- Groh WJ, Miriam R, Lowe MS, et al. Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmias in myotonic dystrophy type I correlates with age and CTG repeat length. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002, 13:444-8.
- Brockington M, Blade DJ, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha-2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Gen* 2001; 69: 1189-209.
- Angelini C, Fanin M, Freda MP, Martinello F, Miorin M, Melacini P, Siciliano G, Pegoraro E, Rosa M, Danieli GA. Prognostic factors in mild dystrophinopathies. *J. Neurol. Sci.*1996: 142; 70-78.
- Melacini P, Fanin M, Duggan DJ, Freda MP, Berardinelli A, Danieli GA, Barchitta A, Hoffman EP, Dalla Volta S, Angelini C. Heart involvement in muscular dystrophies due to sarcoglycan gene mutations. *Muscle & Nerve*1999; 22: 473-479.
- Brockington M, Yuva Y, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb-girdle muscular dystrophy 21 as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Gen* 2001; 10: 2851-9.
- Van der Kooij AJ, De Voogt WG, Barth PG, et al. The heart in limb-girdle muscular dystrophy. *Heart* 1998 ; 79:73-77.
- Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff M, Porcu M, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1715-24.
- Stevenson WG, Perloff JK, Weiss J, Anderson T. Fascioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:292-9.
- Boucek M, Mathis C, Razzouk A, Gundry S, et al. Indications and contraindications for Heart transplantation in infancy. *J heart Lung Transplant* 1993; 12: S154-S8.
- Melacini P, Fanin M, Angelini A, Pegoraro E, Livi U, Danieli GA, Hoffman EP, Thiene G, Dalla Volta S, Angelini C. Cardiac transplantation in a Duchenne muscular dystrophy carrier. *Neuromusc. Disord* 1998; 8: 585-590.
- Melacini P., Gambino A, Caforio A, Barchitta A, Valente ML, Angelini A, Fanin M, Thiene G, Angelini C, Casarotto D, Danieli GA, Dalla Volta S. Heart transplantation in patients with inherited myopathies associated with end-stage cardiomyopathy : molecular and biochemical defects on cardiac and skeletal muscle. *Transplantation proceedings.*2001; 33:1596-1599.
- Melacini P, Fanin M, Dalla Volta S. Cuore, malattie neuromuscolari e malattie del sistema nervoso. In: "Malattie del cuore e dei vasi " di Sergio Dalla Volta, Mc Graw Hill II Ed. Milano 2001 p.705-713.

Problemi alimentari

Risultati della letteratura

La storia clinica evolutiva delle varie forme di malattie neuromuscolari può essere caratterizzata dall'insorgenza sia di problemi di deglutizione che gastroenterologici.

Nel primo caso si parla più comunemente di disfagia, intesa genericamente come difficoltà nel mangiare.

Nel secondo caso ci possono essere problemi della motilità gastrica ed intestinale con reflusso gastro esofageo (RGE) e stipsi.

Tutti questi disturbi possono insorgere o precocemente o tardivamente nel corso della vita a seconda delle varie forme cliniche (Willig 1991).

Disfagia

Disfagia oro-faringea

Deficit ed atteggiamenti posturali scorretti possono determinare una mal-occlusione dentaria (morso posteriore) che altera la fase orale dell'assunzione del bolo alimentare. Ne consegue una incoordinazione dell'atto volontario della deglutizione.

Deficit muscolari primitivi o del motoneurone tronco-encefalico possono interferire con la fase posteriore della deglutizione (fase faringea).

La conseguenza della disfagia oro-faringea, oltre all'alterata progressione del bolo alimentare, è quella di determinare le false vie tracheali (aspirazione in trachea di liquidi o particelle alimentari) con conseguenti

possibili complicanze broncopulmonari (Willig 1986; Jaffe 1990; Gilardeau 1993; Staiano 1992; Johnson 1993).

Disfagia esofagea

Il coinvolgimento della muscolatura liscia dell'esofago può determinare un progressivo rallentamento della peristalsi con difficoltà di transito esofago-gastrico.

Disturbi gastroenterologici

Sindrome da pseudo-occlusione intestinale

In alcune forme cliniche di distrofia muscolare infantile-giovanile è anche possibile il coinvolgimento della muscolatura liscia, gastrica ed intestinale.

La stipsi può interessare la maggior parte dei bambini e adulti affetti da una qualsiasi forma di miopatia. Alla base di questo problema ci sono anomalie primitive della motilità gastrointestinale a cui si associa un rallentato svuotamento dello stomaco. Le anomalie motorie gastroenterologiche possono complicarsi con situazioni estreme di distensione gastrica acuta, dal carattere intensamente doloroso definiti di "pseudo-occlusione intestinale" (Leon 1986; Rohira 1993; Bensen 1996).

Il reflusso gastro-esofageo (RGE)

Alterazioni primitive della motilità gastro-esofagea e della tonicità sfinterica cardiaca sono responsabili del fenomeno indesiderato dello svuotamento retrogrado del contenuto gastrico in esofago. Le deformità scoliotiche ed il conseguente alterato allineamento dei segmenti addominale e toracico, in posizione seduta, possono essere una concausa di tale fenomeno indesiderato. Accanto a problemi infiammatori dell'esofago (esofagiti), non va trascurato il potenziale rischio di risalite in esofago di quanto refluito con conseguente temibile ricaduta nell'albero respiratorio (broncopulmonite).

Controllo ponderale

Molte forme di malattie neuromuscolari sono interessate da problemi nutrizionali più o meno severi. Il caso paradigmatico è quello della distrofia muscolare di Duchenne che è caratterizzata dal frequente instaurarsi di obesità ingravescente dopo l'arresto del cammino. In stadi successivi, più o meno tardivi, diversi fattori possono contribuire a creare uno stato di malnutrizione (Willig 1993). Quest'ultima può essere responsabile dell'aumento della debolezza muscolare, conseguente a una limitazione delle capacità di gestione autonoma dell'alimentazione

Trattamento

La disfagia orofaringea può giovare di:

- modalità di compenso nell'introdurre gli alimenti, liquidi e solidi, per bocca che consentono di garantire la sicurezza nei confronti delle false vie tracheali;
- modalità di elaborazione dei cibi per consentirne una migliore progressione deglutitoria riducendo il rischio di false vie tracheali;
- proposte rieducative di stimolazioni del distretto bucco-linguale-faringeo e compensi posturali del capo per favorire una adeguata deglutizione possono valere in casi selezionati (es. deficit faringei asimmetrici) o patologie selezionate (es. dermatomiositi).

Le disfunzioni gastro-enterologiche possono giovare di:

- proposte dietetiche e farmacologiche che migliorino la cinetica viscerale;
- accorgimenti alimentari qualitativi e quantitativi per favorire una migliore digeribilità;
- accorgimenti posturali, soprattutto in senso antireflusso;
- gastrostomia (PEG) quando, nonostante tutte i provvedimenti, l'alimentazione per os diventa particolarmente difficoltosa (scarsa propulsione oro-faringea, episodi di soffocamento, tosse frequente ai pasti) e si determina un quadro di evidente deperimento organico e/o di disidratazione;
- massoterapia addominale.

I trattamenti indicati nel caso di problemi ponderali sono rappresentati da consigli dietetici in caso di eccesso ponderale e ricorso ad integratori alimentari in caso di stati di malnutrizione.

Raccomandazioni

- **E' indicato ricorrere all'esame Rx videofluoroscopico per lo studio dei disturbi di deglutizione, così come nel caso della disfagia oro-faringea. Grado 4.**
- **E' indicato ricorrere agli esami pHmetria e/o endoscopia esofago-gastrica (EGDS) per la diagnosi della sospetta patologia da reflusso gastro-esofageo. Grado 4.**

- **E' indicato ricorrere a un esame radiologico dell'intestino, con mezzo di contrasto (esame del tubo digerente), nel sospetto di una pseudoostruzione intestinale, al fine di escludere una ostruzione meccanica. Grado 4.**
- **Sono raccomandati i seguenti accorgimenti in caso di pseudoostruzione intestinale: a) ristabilire un adeguato apporto idratante e nutritivo (per via orale, enterale o parenterale), b) stimolare su base farmacologica una propulsione intestinale; c) contrastare su base farmacologica la crescita della flora batterica; d) contrastare la sintomatologia dolorosa associata alla dilatazione intestinale con decompressioni conservative o chirurgiche. Grado 4.**
- **Per i disturbi di deglutizione (disfagia oro-faringo-esofagea), sono raccomandati i seguenti accorgimenti: a) l'elaborazione di adeguate consistenze dei cibi solidi; b) l'uso di prodotti addensanti per i liquidi. Grado 4.**
- **Si raccomanda la nutrizione enterale mediante gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), in caso di importante compromissione della funzione deglutitiva o di sistematica aspirazione tracheale di cibi solidi o liquidi. Grado 4.**
- **Per la patologia da reflusso gastro-esofageo, si raccomandano accorgimenti posturali e dietetici antireflusso, complementari alla terapia farmacologica specifica. Grado 4.**

Bibliografia

- Anuras S, Mitros FA, Milano A, Kuminsky R, Decanio R, Green JB. A familial visceral myopathy with dilatation of entire gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1986; 90: 385-390.
- Camilleri M, Bharucha AE. Gastrointestinal dysfunction in neurologic disease. *Seminars in Neurology* 1996; 16:203-216.
- Gilardeau C. Troubles de la déglutition, de la mastication et maladie de Duchenne. *J Réadapt Méd*. 1993; 13: 45-5427.
- Jaffe KM, McDonald CM, Ingman E, Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990, 71: 742-744.
- Johnson E.R., Mckenzie S.W.: Kinematic pharyngeal transit times in myopathy: evaluation for dysphagia. *Dysphagia* 1993; 8: 35-40.
- Leon SH, Schuffler MD, Kettler M, Rohrmann CA. Chronic intestinal pseudoobstruction as a complication of Duchenne muscular dystrophy. *Gastroenterology*. 1986; 90: 455-459.
- Rohira SK, Bianco JA. Gastroparesis associated with muscular dystrophy. *Clinical Nuclear Medicine*. 1993; 18: 996.
- Simeone D, Miele E, Florimonte L, Stanco A, Marino A, Staiano A. Trattamento con procinetico del ritardato svuotamento gastrico in bambini affetti da distrofia muscolare progressiva. *Neurogastroenterologia*. 1995; 2: 2329.
- Willig TN., Carlier I.: Connaitre les localizations digestives des maladies neuromusculaires. *J. Readapt. Med.* 1991; 11-2 bis: 131-135.
- Willig TN., Paulus J., Lacau Saint Guily J., Beon C., Navarro J. : Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 1994 ; 75 : 1175-1181.
- Willig NT., Carlier L., Legrand M., Riviere H., Navarro J.: Nutritional assessment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 1074-1082.

Area cognitivo-comunicativa

Risultati della letteratura.

In alcune malattie neuromuscolari sono presenti turbe della sfera cognitiva che possono comprendere ritardi intellettivi di entità variabile (lieve-medio-grave) o deficit specifici di alcune funzioni corticali superiori a connotazione diversa (turbe del linguaggio, deficit specifici di alcune competenze come memoria, attenzione, capacità visuo-spaziali-costruttive etc.).

Questi disturbi sono caratteristici delle malattie neuromuscolari con coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (DM congenite con deficit di merosina, Encefalomiopatie Mitocondriali), ma si associano anche in modo conclamato ad altre forme ad espressione prevalentemente periferica come la DMD, le Sarcoglicanopatie e le Distrofie Miotoniche..

Nelle DM congenite sono descritti quadri di ritardo mentale anche profondo con impossibilità di accesso ai test cognitivi nelle forme con deficit di merosina a volte associate a displasie corticali oltre che ad anomalie nella sostanza bianca. Nelle forme con normale espressione di merosina invece sono descritti casi con ritardo contenuto (Mercuri 1999).

Il deficit cognitivo, fino ad arrivare alla demenza è presente nelle EM dove il coinvolgimento del SNC è stato analizzato da diversi studi di neuroimmagine. I pazienti presentano, anche in assenza di deterioramento mentale, dei deficit nelle abilità visuo-costruttive con corrispondenti disfunzioni, evidenziate dall'analisi SPECT, nei lobi parietali

e nei lobi temporali coinvolti nella processazione delle informazioni visive. Essi inoltre presentano deficit della memoria verbale a breve termine anch'essa correlata con disfunzione della corteccia temporale (Turconi 1999). La presenza di ritardo mentale nella DMD è ben conosciuta fin dalle prime descrizioni di Duchenne. Nel 1992 Emery dimostra in 1/3 dei pazienti una diminuzione del QI, associato a deficit specifici maggiormente nelle prove verbali che in quelle di performances. Il disturbo non è progressivo e non è correlato alla gravità della degenerazione muscolare. Poiché il disturbo muscolare è causato dall'assenza di distrofina, una proteina di 429kDA associata al sarcolemma nel muscolo scheletrico e liscio, e altre due isoforme di 427kDA sono espresse nella neocorteccia e nel cervelletto, risulta importante la loro assenza per il normale sviluppo encefalico. Alcuni studi dimostrano che il ritardo mentale è più elevato in pazienti che presentano delezioni nella parte distale del gene che include gli esoni 45-54 (Moizard 1998-2000). Un ipometabolismo cerebrale ma soprattutto cerebellare fu documentato con studio PET (Bresolin N.1994).

Studi sulle sarcoglicanopatie (Miladi 1999) in un gruppo di pazienti geneticamente eterogeneo (collegato sia col cromosoma 13 che col 17) mostrarono normali limiti nelle abilità cognitive mentre studi psicolinguistici indicano in questi pazienti turbe nell'articolazione del linguaggio, povertà nell'organizzazione strutturale delle frasi, problemi di comprensione che suggeriscono il coinvolgimento del beta sarcoglicano nello sviluppo del linguaggio come avviene nella DMD. L'analisi SPECT rivela un segnale asimmetrico con una ipoperfusione del lobo temporale e frontale sinistro che può spiegare i disturbi del linguaggio descritti.

Nella Distrofia Miotonica il disturbo è caratterizzato da una difficoltosa penetrazione del glucosio in molti tessuti, compreso il cervello (Fiorelli 1992, Annane 1998) in modo dipendente dalla ripetizione delle triplette. Studi seguenti tramite PET mostrarono come il glucosio corticale fosse ridotto del 20% e anche la SPECT dimostrò una diminuzione di perfusione, soprattutto nei lobi frontali e temporo-parietali. Anche la NMR fatta in pazienti MD mostrò sia atrofia corticale che alterazioni subcorticali (Censori 1994). Funzionalmente il disturbo si esprime con deficit di memoria, alterazioni visuo-spaziali e del linguaggio. (Portwood 1986, Perini 1999, Colombo 1992).

Un recente lavoro condotto sulle SMA dimostra invece abilità cognitive normali in una popolazione di 96 pazienti SMA I-III, con livelli di competenza paragonabili a quelli della popolazione di controllo (Gontard 2002).

I sistemi di valutazione utilizzati sono le scale di intelligenza standardizzate (WISC, WISC R, WAIS) di facile applicazione e test più complessi adatti a misurare competenze più specifiche e settoriali (MAS, Benton, Rey).

Trattamento

È importante che l'equipe riabilitativa identifichi la presenza di un possibile disturbo e che poi, in collaborazione con il neuropsicologo, ne approfondisca la gravità e la possibile disarmonia con appropriate e approfondite valutazioni. A ciò seguirà proposta idonea di programma di trattamento.

I programmi di trattamento devono essere diversificati rispetto alla gravità e alla natura del disturbo.

Nei ritardi mentali medio-lievi armonici possono essere effettuati programmi di apprendimento idoneo con il supporto di un insegnante di sostegno scolastico, operando quindi nel contesto sociale abituale del bambino.

Nei deficit specifici delle funzioni corticali superiori sono possibili trattamenti logopedico e/o con operatori dell'ambito neuropsicologico che favoriscano l'acquisizione-stabilizzazione dei pre-requisiti di base alle funzioni stesse o l'utilizzo di strategie di compenso alternative.

Sarà necessario un monitoraggio periodico della situazione cognitiva mentre i trattamenti dovranno essere sospesi ad obiettivo raggiunto o di fronte a immodificabilità della funzione.

Raccomandazioni

- **Si raccomanda la valutazione del soggetto affetto da malattia neuromuscolare in questo ambito specifico almeno prima dell'inizio della scuola dell'obbligo se non vengono segnalati problemi in precedenza. Grado 4.**
- **Si raccomanda la tempestiva valutazione su segnalazione specifica di ritardo-deficit di funzione (cognitivo, linguistica, etc). Grado 4.**
- **Si raccomanda l'utilizzo di scale standardizzate di valutazione. Grado 4.**
- **Si raccomanda l'approfondimento dell'eventuale disturbo evidenziato e la sua puntualizzazione anche attraverso l'impiego di batterie testologiche specifiche in ambito superspecialistico. Grado 4.**
- **Si raccomanda la collaborazione con lo specialista neuropsicologo che dovrà completare la valutazione emersa dai test. Grado 4.**
- **Si raccomanda di effettuare trattamento specifico nei deficit specifici di funzione. Grado 4.**
- **Si raccomandano trattamenti di supporto in ambito scolastico nei deficit medio-lievi armonici. Grado 4.**

- **Si raccomandano monitoraggi periodici di tali trattamenti da effettuarsi almeno una volta l'anno. Grado 4.**
- **Si raccomanda il follow up della situazione cognitiva-neuropsicologica dei pazienti non in trattamento che abbiano mostrato screzi o disfunzioni almeno ai passaggi scolastici (elementare-media –superiori). Grado 4.**
- **Si raccomanda la sospensione del trattamento a obiettivi raggiunti o laddove la funzione non sia più modificabile. Grado 4.**

Bibliografia

- Annane D,Fiorelli M,Mazoyer B,Pappata S,Eymard B,Radvanyi H,Junien C,Fardeau M,Merlet P,Gajdos P,Syrova A,Samson Y,Duboc C: Impaired cerebral glucose metabolism in myotonic dystrophy: a triplet-size dependent phenomenon. *Neuromuscul Disord* 1998 (1): 39-45
- Balasubramanyam A, Iyer D, Stringer JL, Beaulieu C, Potvin A, Neumeyer AM, Avruch J, Epstein HF: Developmental changes in expression of myotonic dystrophy protein kinase in the rat central nervous system *J Comp Neurol*. 1998 May 11;394(3):309-25.
- Bardoni A, Sironi M, Felisari G, Comi GP, Bresolin N: Absence of brain Dp140 isoform and cognitive impairment in Becker muscular dystrophy- *Lancet* 353(9156): 897-98; 1999.
- Blake DJ, Love DR, Tinsley J, Morris GE, Turley H, Gatter K, Dickson G, Edwards YH, Davies KD: Characterization of a 4.8 kb transcript from the Duchenne muscular dystrophy locus expressed in Schwannoma cells. *Hum Mol Genet* 1992, 1: 103-109
- Bresolin N, Castelli E, Comi GP, Felisari G, Bardoni A, Perani D, Grassi F, Turconi AC, Mazzucchelli F, Gallotti D, Moggio M, Prella A, Ausenda C, Fazio G and G, Scarlato: Cognitive impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromusc Disord* 1994, vol 4:359- 369
- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG et al: Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of trinucleotide (CGT) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member : *Cell*, 1992, 68: 799-808
- Cagliani R,Comi GP,Tancredi L,Sironi M,Fortunato F,Giorda R,Bardoni A,Moggio M,Prella A,Bresolin N,Scarlato G:Primary beta-sarcoglycanopathy manifesting as recurrent exercise induced myoglobinuria.*Neuromuscul Disord*.2001;11(4):389-94.
- Censori B,Provinciali L,Danni M,Chiaromonti L,maricotti M,FoschiN,Del Pesce M,Salvolini U,: Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. 1994 *Acta neurol Scand* (3): 211-17
- Colombo G,Perini GI,Miotti MV,Armani M,Angelini C,: Cognitive and psychiatric evaluation of 40 patients with myotonic dystrophy. 1992 *Ital J Neurol Sci* , 13 (1):53-8
- Comi GP, Bresolin N, Bardoni A: Absence of mental retardation in large DMD gene deletion involving brain dystrophin promoter. *Neurology* 1993, 43: S1:313
- Echenne B,Rivier F,Jellali AJ,Azais M,Mornet D,Pons F,:Merosin positive congenital muscular dystrophy with mental deficiency, epilepsy,and MRI changes in the cerebral white matter. *Neuromusc Disord* 1997,7:187-190.
- Emery AEH:Duchenne Muscular Dystrophy,2nd ed.Oxford University Press,1993:115-120.
- Felisari G, Martinelli Boneschi F, Bardoni A, Sironi M, Comi GP, Robotti M, Turconi AC, Lai M, Corrao G, Bresolin N: Loss of Dp140 dystrophin and intellectual impairment in Duchenne Dystrophy. *Neurology*, 2000
- Harper PS: Myotonic dystrophy, 2nd edn Saunders, 1989 Philadelphia USA
- Karagan NJ:Intellectual functioning in Duchenne Muscular Dystrophy: a review.*Psychological bulletin* 1978,86,250-259.
- Leibowitz D,Dubowitz V: Intellect and behavior in Duchenne Muscular Dystrophy.*Dev Med Child Neurol* 1981;23,577-590.
- Mercuri E,Gruter-andrew J,PhilpotJ,Sewry C,counsel S,Henderson S,Jensen A,Naom I,Bydder G
- ,Dubowitz V,Muntoni F,:Cognitive abilities in children with congenital muscular dystrophy: correlation with brain MRI and merosin status.*Neuromusc Disord* 1999;9:383-387.
- Miladi N, Bourguignon JP, Hentati F: Cognitive and psychological profile of a Tunisian population of limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1999, 9: 352-354
- Moizard MP; Billard C; Toutain A; Berret F; Marmin N; Moraine C: Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? *Am J Med Genet* 1998;80(1):32-41

- Moizard MP; Toutain A; Fournier D; Berret F; Raynaud M; Billard C; Andres C; Moraine: Severe cognitive impairment in DMD: obvious clinical indication for Dp71 isoform point mutation screening. *Eur J Hum Genet*;2000, 8(7):552-6
- Molnar MJ Valikovics A, Molnar S, Tron L, Dioszeghy P, Mechler F and Gulyas B: Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders *Neurology*, 2000, vol 55, 544-548
- Otten AD, Tapscott SJ: Triplet repeat expansion in myotonic dystrophy alters the adjacent chromatin structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Jun 6;92(12):5465-9.
- Perini GI ,Menegazzo E,Ermani M,Zara M,Gemma A,Ferruzza E,Gennarelli M,Angelini C,: Cognitive impairment and (CGT)_n expansion in myotonic dystrophy patients. 1999 *Biol Psychiatry* 1, 46 (3): 425-31
- Portwood M,Wicks J,Lieberman J,Duveneck M,: Intellectual and cognitive function in adults with myotonic muscular dystrophy. 1986 , 67 (5): 299-303
- Turconi AC, Benti R, Castelli E, Pochintesta S, Felisari G, Comi GP, Del Piccolo L, Bresolin N: Focal cognitive impairment in mitochondrial encephalomyopathies: neuropsychological and neuroimaging study. *J. Neurol. Sciences* 1999, 170:57-63
- Turnpenny P,Clark C,Kelly K,: Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy and progressive cognitive decline: a common condition or two separate problems? *Cortex* 1999, 35(1): 113-21
- Von Gontard A,Zerres K,Backes M,Laufersweiler-Plass c,wendland C,Melchers P,Lehmkuhl G, Rudnik_Schoneborn S, :Intelligence and cognitive function in children and adolescent with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2002 (12):130-136
- Whiting EJ, Waring JD, Tamai K, Somerville MJ, Hincke M, Staines WA, Ikeda JE, Korneluk RG.:Characterization of myotonic dystrophy kinase (DMK) protein in human and rodent muscle and central nervous tissue. *Hum Mol Genet*. 1995 Jun;4(6):1063-72.

Area psicologica

Risultati della letteratura

Problemi psicopatologici specifici sono segnalati in letteratura solo in alcuni casi di malattie neuromuscolari. La distrofia miotonica è la patologia dove troviamo maggiori evidenze di questi disturbi. Infatti oltre i disturbi compulsivi ossessivi osservati in alcuni pazienti adulti, anche nella popolazione infantile sono segnalati iperattività-deficit attentivo (ADHD), depressione, isolamento (Steyaert 1997).

Nella DMD sono stati segnalati problemi di ansia negli stadi precoci e depressione in fasi più avanzate senza però evidenza di problemi psicopatologici maggiori (Fitzpatrick 1986).

Anche nelle BMD e nelle distrofie dei cingoli è segnalata nel 30% dei casi la presenza di depressione e distimia (Melo 1995).

Peraltro risulta esservi una sorta di predisposizione a disturbi depressivi di diverso grado in tutte le distrofinopatie sicuramente giustificata dal carattere ereditario,invalidante, progressivo e degenerativo di queste malattie.

I sistemi di valutazione in uso sono costituiti dai test proiettivi che testano i livelli inconsci della struttura di personalità;vi sono poi altre tecniche che saggiavano a livello fenomenologico gli elementi integranti la struttura profonda (questionari,gioco semistrutturato, prove grafiche).

Trattamento

E' importante che un eventuale disturbo psichico sia evidenziato precocemente e che ne sia approfondita la natura con la collaborazione dello specialista (psicologo-psichiatra-neuropsichiatra infantile) allargando le indagini anche al nucleo familiare.

Il trattamento più specifico consiste nella psicoterapia e va riservato ai casi che presentano elevato disturbo, buone possibilità di aggancio, sufficienti capacità cognitive e buona compliance familiare.

Nei casi di minor compromissione può essere utile solo un sostegno psicoterapico nei momenti evolutivi più critici. Dove necessario anche la famiglia può essere seguita con counselling o con trattamento specifico a seconda del caso.Infatti il paziente e la sua famiglia devono,se lo desiderano,poter beneficiare di un supporto psichico e di un accompagnamento che affianchi alle informazioni essenziali e all'aiuto tecnico specialistico un supporto emotivo all'affronto dell'evolversi della patologia.

Un progetto riabilitativo non può prescindere dal grado di consapevolezza psichica del soggetto rispetto alla sua malattia o non considerare l'investimento emotivo legato al "fare riabilitazione" o al valore di contenimento dell'ansia e dell'angoscia del fare "terapia" in una patologia senza possibilità di cura. La presenza dello psicologo potrà supportare il paziente nell'elaborazione della sua immagine, aiutarlo a superare

momenti di ansia e di fragilità emotiva nell'accentuarsi delle difficoltà, ad accettare nuove modalità terapeutiche e di utilizzo di ausili per la sua autonomia e ad aiutarlo a contenere angosce. Il malato neuromuscolare potrà avere dallo psicologo un aiuto nell'elaborazione del lutto per un corpo che non corrisponde a quanto immaginato e la cui funzionalità viene continuamente messa in discussione.

Una presa in carico globale e multidisciplinare dal punto di vista psichico non può non riferirsi e prestare adeguata attenzione anche ai familiari o alle persone coinvolte sia da dinamiche affettive che sociali al malato neuromuscolare.

E' inoltre necessaria la cooperazione di tutti gli ambienti che costituiscono l'entourage del bambino(socio-educativo-riabilitativo-sanitario) rispetto alle modalità di relazione da mettere in atto nella interazione col soggetto.

Raccomandazioni

- **Si raccomanda la valutazione psicodiagnostica del bambino e della sua famiglia su problema segnalato. Grado 4.**
- **Si raccomanda trattamento psicoterapico specifico o sostegno del bambino o della sua famiglia come da indicazione dello specialista dopo valutazione. Grado 4.**
- **Si raccomanda monitoraggio del bambino e della sua famiglia per i casi non in trattamento. Grado 4.**
- **Si raccomanda il coinvolgimento di tutti gli ambienti in cui è inserito il bambino nell'impiego di idonee modalità di comunicazione-relazione col soggetto stesso. Grado 4.**

Bibliografia

- Bird TD, Follet C, Griep E, :Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1983;46.971-980.
- Brungener C, Jouvent R, Delaporte C: Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65.353-356.
- Bushby k, Raybould s, O'Donnel S, Steele JD: Social deprivation in Duchenne muscular dystrophy: population based study. BMJ 2001;323.1035-1036.
- Cuthill J, Gatterau A, Viguie F: Myotonic Dystrophy of Steinert: are Anxiety and Depression Necessarily concomitants? J Psychiatry 1988;33.203-206.
- Delaporte C: Personality pattern in patients with myotonic dystrophy. Arch Neurol 1998;55.635-640.
- Fava GA: Depression in medical setting. Handbook of Affective Disorders. 2nd Ed 1992.667-685.
- Fitzpatrick C, Barry C, Garvey C: Psychiatric disorders among goys with Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol 1986;28.589-595.
- Fitzpatrick C, Barry C: communication within families about duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol 1986;28.596-599.
- Goossens BE, Steyaert C, De Die Smulders C, Willekens D, Fryns JP: Emotional and behavioral profile and child psychiatric diagnosis in the childhood of myotonic dystrophy. Genetic Consel 2000;4.317-327.
- Melo M, Lauriano V, Gentil V, Eggers S, Santos Del Bianco S, Gimenez PR, Akiyama J, Okabaiashi H, Frota-Pessoa O, Passos-Bueno MR, Zatz M: Becker and Limb-Girdle Muscular Dystrophy: a psychiatric and intellectual level comparative study. Am J Med Genetics 199;60.33-38.
- Steyaert C, De Die-Smulders, Fryns JP: Behavioral Phenotype in Childhood Type of Dystrophia Myotonica. Am J Med Genetics 2000;96.888-889.
- Steyaert C, Umans S, Willekens D, Legius E, Pijkels E, De Die-Smulders, Van den Berghe H, Fryns JP: a study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. Clin Genet 1997;52.133-141.