



Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

**DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE – RFG080
DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER – RFG080**

Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi: www.malattierare.toscana.it

Il presente PDTA vale solo per le malattie afferenti sopra citate.

1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

Il PDTA è relativo alle seguenti distrofie muscolari comprese nel codice di esenzione RFG080: distrofia muscolare di Duchenne e distrofia muscolare di Becker.

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e la distrofia muscolare di Becker (BMD) sono le forme più frequenti di distrofie muscolari ereditarie (stimata prevalenza di circa 8 casi su 100.000 per la DMD e 7 casi su 100.000 per la BMD), dovute a mutazioni del gene DMD della distrofina, trasmesse come tratto recessivo legato al cromosoma X (posizione cromosomica Xp21.2-p21.1); la malattia colpisce pertanto soggetti di sesso maschile; sono riportati solo rari casi di femmine portatrici sintomatiche. A seconda della conservazione o meno del frame di lettura, la distrofina è completamente assente nella DMD o presente in una forma mutata o ridotta nella BMD. La distrofina è la principale proteina muscolare che collega il complesso contrattile costituito da actina, microtubuli e filamenti intermedi alla matrice extracellulare, un network proteico che garantisce l'integrità della membrana cellulare durante la contrazione muscolare.

La DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE (DMD) è una malattia muscolare degenerativa progressiva che si manifesta in età infantile. Sebbene alcuni, seppur sfumati, segni clinici possano manifestarsi più precocemente, la malattia presenta un esordio clinico in genere in bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, con ritardo delle acquisizioni motorie, disturbo della deambulazione (deambulazione anserina), difficoltà nei trasferimenti posturali e frequenti cadute. L'ipostenia coinvolge inizialmente i distretti muscolari prossimali, a livello assiale e del cingolo pelvico, con successivo progressivo coinvolgimento della muscolatura degli arti, anche a livello distale. L'evoluzione della malattia è rapida, la perdita della deambulazione autonoma avviene tra i 6 e i 13 anni, a un'età media di 9 anni e mezzo nei pazienti non trattati con gli steroidi. Dopo la perdita della deambulazione, si sviluppano rapidamente le contratture articolari e la scoliosi. La cardiomiopatia e/o l'insufficienza respiratoria sono le cause di morte dei pazienti all'inizio della vita adulta.

Possiamo identificare i seguenti stadi di malattia (Birnkranz et al., 2018):

- stadio 1: al momento della diagnosi
- stadio 2: fase deambulante precoce
- stadio 3 fase deambulante tardiva
- stadio 4: fase non deambulante precoce
- stadio 5: fase non deambulante tardiva

La DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER (BMD) è una miopatia meno grave della distrofia muscolare di Duchenne, della quale è una forma allelica, caratterizzata da grande eterogeneità per espressione clinica e storia naturale. La forma classica della BMD presenta un esordio giovanile, in genere a partire dalla seconda decade di vita, con ipostenia



prossimale prevalentemente a carico degli arti inferiori e pseudoipertrofia dei polpacci. La variabilità clinica include da forme più severe, con grave disabilità motoria e perdita della deambulazione, a forme più lievi con deficit stenico lieve-moderato fino a casi paucisintomatici. È molto frequente in questi pazienti lo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa.

CARRIER DUCHENNE

Situazione caratteristica della donna portatrice di un cromosoma X albergante il gene patologico e di un altro cromosoma indenne dalla mutazione. Possono essere asintomatiche o manifestare una miopia e/o una cardiopatia causate da un deficit parcellare di proteina dovuto presumibilmente a un fenomeno di inattivazione preferenziale del cromosoma X ("lyonizzazione" sbilanciata).

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

(non necessariamente tutti soddisfatti per applicare il codice di esenzione R99)

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

CRITERI CLINICI

Il PDTA in oggetto si intende applicabile in presenza di soggetti di sesso maschile in età pediatrica laddove ricorrono le seguenti condizioni:

- ritardo nell'acquisizione delle normali tappe motorie, cadute frequenti sin dall'inizio della deambulazione autonoma;
- segni di debolezza muscolare prossimale agli arti e al tronco, deambulazione anserina, sulle punte dei piedi, segno di Gowers positivo (manovre di arrampicamento nel passare dalla posizione supina a quella eretta);
- dolori muscolari e affaticamento precoce durante il cammino;
- ritardo del linguaggio anche se non associato con segni suddetti;
- eventuale familiarità.

CRITERI LABORATORISTICI

Riscontro confermato, nella fascia di età di malattia e in almeno due rilevazioni, di aumentati valori della creatinfosfochinasi (CPK) plasmatica (oltre 5 volte i v.n.) e, ove presenti, di altri enzimi muscolari, incluse transaminasi.

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

CRITERI CLINICI

Da applicare a soggetti di sesso maschile, di età variabile da quella pediatrica a giovane-adulta:

- ipotrofia ed ipostenia progressiva ad esordio prossimale a livello della muscolatura del tronco e dei cingoli
- crampi con o senza mioglobinuria
- pseudoipertrofia dei polpacci
- cardiomiopatia
- eventuale familiarità

CRITERI LABORATORISTICI

Riscontro confermato in almeno due rilevazioni di aumentati valori della creatinfosfochinasi (CPK) plasmatica e, ove presenti, di altri enzimi muscolari, incluse transaminasi.

CARRIER DISTROFINOPATIA

CRITERI CLINICI

- Cardiomiopatia di non definita diagnosi
- Dolori muscolari e affaticamento durante il cammino



- Ipostenia prossimale
- Eventuale familiarità

CRITERI LABORATORISTICI

- IperCKemia persistente

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

PREMESSA/INTRODUZIONE

Non tutti i seguenti elementi clinici devono necessariamente essere soddisfatti perché la certificazione (e la diagnosi) siano valide.

ELEMENTI CLINICI DELLA DMD

- esordio prima infanzia
- deambulazione anserina, sulle punte dei piedi
- segno di Gowers positivo
- ipostenia prossimale agli arti e al tronco
- iperlordosi lombare (debolezza dei muscoli paravertebrali ed addominali)
- pseudoipertrofia dei polpacci
- postura equino-vara del piede

ELEMENTI CLINICI DELLA BMD

- esordio nell'adolescenza/giovane età adulta
- deambulazione anserina, possibile fino all'età adulta
- iperlordosi lombare
- ipotrofia ed ipostenia prossimale progressiva
- pseudoipertrofia dei polpacci
- crampi con o senza mioglobinuria
- cardiomiopatia

ELEMENTI CLINICI NELLE FEMMINE PORTATRICI SINTOMATICHE

- Possibile familiarità per DMD o iperCKemia di tipo X-linked
- IperCKemia asintomatica o paucisintomatica (mialgie, ipostenia prossimale)
- Possibile evidenza di cardiomiopatia dilatativa

DATI LABORATORISTICI

Esami ematici: Persistente incremento degli enzimi muscolari (creatinfosfochinasi CPK totale o frazione muscolare CK-MM e, ove disponibili, latticodeidrogenasi LDH, livelli non epatici delle transaminasi aspartato amino transferasi AST e alanino amino transferasi ALT).

Il livello elevato nel sangue di CPK, anche se non specifico, è:

nella DMD (all'esordio): almeno 10-20 volte e per lo più oltre 25 volte superiore al normale;

nella BMD: per lo più maggiore di 5 volte i valori normali.

Nella femmine portatrici: iperCKemia persistente, anche di lieve entità.

ELEMENTI STRUMENTALI

Elettromiografia: tracciato miopatico, caratterizzato da potenziali di unità motoria di ridotta ampiezza e/o durata e reclutamento precoce alla contrazione volontaria.



ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La diagnosi è confermata dal test genetico; seppur dopo selezione del caso, la biopsia muscolare ha un ruolo di supporto diagnostico e per la diagnosi differenziale.

La biopsia muscolare permette in genere di osservare i segni istologici della distrofia muscolare, quali la degenerazione delle fibre muscolari, la rigenerazione muscolare, e l'aumento di tessuto connettivo e adiposo.

- istologia: pattern distrofico

- immunoistochimica della distrofina e Western Blot (WB) della distrofina vari domini della proteina: nella DMD assenza totale; nelle BMD deficit parziale.

In caso di DMD/BMD, le analisi di immunoistochimica e WB della distrofina effettuate sul campione di biopsia muscolare danno sempre risultati anormali, offrendo così uno strumento per la conferma della diagnosi genetica. La biopsia muscolare deve essere sempre associata alla conferma con diagnosi genetica.

Il test genetico di I livello permette di evidenziare nella DMD la presenza di delezioni o duplicazioni esoniche che alterano l'open reading frame determinando una mancata produzione della proteina; nella BMD si osservano invece delezioni esoniche in-frame o duplicazioni del gene che consentono ancora la produzione di una proteina parzialmente funzionante.

La delezione di uno o più esoni viene rilevata in circa il 65% dei soggetti con DMD (con un hotspot negli esoni da 45 a 52) e le duplicazioni esoniche in un ulteriore 6-10% dei soggetti; nella restante parte dei soggetti affetti da DMD si riscontrano mutazioni nonsense, varianti di splicing, piccole inserzioni/delezioni; mutazioni missenso determinano prevalentemente forme di BMD, ma quelle che interessano il dominio di binding con l'actina possono anche causare DMD. Complessivamente circa il 25% delle mutazioni è de novo mentre il restante è ereditato da madri portatrici. Anche se la mutazione non è presente nella madre, esiste tuttavia un rischio aumentato di avere un secondo figlio affetto per la possibile presenza di un mosaicismo della linea germinale (con una frequenza stimata intorno al 10%).

Poiché oltre il 70% dei soggetti con DMD/BMD presenta delezioni/duplicazioni esoniche del gene della Distrofina, il test genetico da effettuare per primo è l'MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) specifico per DMD/BMD che contiene sonde per ciascuno dei 79 esoni del gene e consente di determinarne il numero esatto di copie, individuando sia i soggetti affetti che quelli portatori.

Il test MLPA ha ormai da tempo sostituito le classiche PCR multiplex che consentivano di rilevare la delezione di uno o più dei 18 esoni analizzabili, ma non rilevavano le duplicazioni e non consentivano di individuare femmine portatrici.

Se l'analisi MLPA risulta normale è necessario procedere con l'analisi di sequenza di tutto il gene per la ricerca di mutazioni puntiformi o piccole inserzioni/delezioni, analisi che ad oggi è resa più rapida dalla tecnologia NGS (Next Generation Sequencing).

Se i test genetici non identificano la mutazione, è comunque necessario escludere il sospetto clinico ottenendo conferma dallo studio immunoistochimico e/o western blot su biopsia muscolare per valutare la presenza/assenza della proteina distrofina con un pannello di anticorpi diretti verso i diversi domini della proteina.

Riassumendo:

Il test genetico permette di evidenziare una alterazione del gene della distrofina tramite le seguenti metodiche:

- MLPA in grado di identificare le delezioni/duplicazioni esoniche del gene;
- sequenziamento NGS delle regioni codificanti del gene e delle regioni introniche fiancheggianti per identificare mutazioni puntiformi, piccole inserzioni/delezioni.

Il test genetico positivo conferma la diagnosi clinica di DMD/BMD e permette di offrire la caratterizzazione molecolare anche ai familiari, alle femmine portatrici viene offerta la possibilità della diagnosi prenatale per le future gravidanze.

È possibile inoltre valutare, per le coppie che ne facciano richiesta, l'esecuzione di una diagnosi preimpianto, secondo i medesimi presupposti di accesso alla diagnosi prenatale.

In casi particolari, come indagini di III livello, può essere indicato:

- analisi dell'mRNA per identificare mutazioni e riarrangiamenti complessi
- analisi di linkage con marcatori intragenici (nello screening del portatore in cui non sia stata identificata la mutazione)



Il test molecolare viene effettuato su DNA estratto da sangue periferico o da villi/amniociti; nel caso di analisi dell'RNA occorre avere disponibile una biopsia muscolare.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Ecocardiogramma/ ECG: possibile riscontro di cardiomiopatia dilatativa.

Test neuropsicologici: possibile riscontro di deficit cognitivo.

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) muscolare: riscontro di atrofia e sostituzione fibroadiposa.

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cardiaca: cardiomiopatia dilatativa.

Holter cardiaco.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

- cardiomiopatia
- ritardo cognitivo o ritardo del linguaggio
- insufficienza respiratoria di tipo restrittivo
- scoliosi e retrazioni articolari
- osteopenia/osteoporosi
- disturbi gastrointestinali, disfagia
- ritardo di accrescimento staturale

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Non sono attualmente disponibili terapie farmacologiche risolutive. Il trattamento con glucocorticoidi rimane il "gold standard" terapeutico dei pazienti con DMD, da effettuare nei centri di riferimento per la relativa complessità della presa in carico. I benefici della terapia a lungo termine con glucocorticoidi hanno dimostrato di posticipare la perdita di deambulazione in età più avanzata, di preservare più a lungo la forza muscolare dell'arto superiore e la funzione respiratoria e di evitare la chirurgia della scoliosi. In un sottogruppo di pazienti con mutazione nonsense è ad oggi disponibile la terapia con Ataluren.

Trials clinici e prospettive terapeutiche: L'offerta terapeutica patologia-specifica è inoltre sottoposta alla eventuale presentazione di terapie innovative genetico-molecolari in fase sperimentale. Le sfide terapeutiche riguardano approcci tra cui ripristino della distrofina, terapia genica, *gene editing*.

Con il termine "trattamenti molecolari" si indicano farmaci che aumentano l'espressione della proteina distrofina, modulando lo splicing dell'RNA ("exon skipping") o la traduzione dell'mRNA (lettura del codone di stop) in modo da correggere completamente o parzialmente l'effetto della mutazione patogena. Vi sono al momento in corso trials clinici.

Terapia patologia-specifica (TPS)			
Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Terapia steroidea *	Prednisone/prednisolone: 0,75 mg/Kg/die Deflazacort: 0,9 mg/Kg/die	Dopo parere dello specialista in malattie neuromuscolari, per pazienti di età 4-8 anni, con diagnosi genetica DMD e in pazienti selezionati, affetti da BMD, dopo parere dello	Dopo parere dello specialista in malattie neuromuscolari



		specialista in malattie neuromuscolari	
Ataluren **	Il trattamento deve essere somministrato per via orale ogni giorno in 3 dosi. La dose raccomandata è di 10 mg/kg di peso corporeo al mattino, 10 mg/kg di peso corporeo a mezzogiorno e 20 mg/kg di peso corporeo alla sera (per una dose giornaliera totale di 40 mg/kg di peso corporeo).	Trattamento della DMD causata da una mutazione nonsense del gene per la distrofina in pazienti deambulanti di età pari o superiore a 2 anni.	Secondo giudizio clinico
Terapia sintomatica e di danno d'organo (TSO)			
Terapia cardiologica - ACE-Inibitori - Beta-bloccanti - Diuretici - Antialdosteronico	Il farmaco e il dosaggio devono essere valutati caso per caso per il singolo paziente	Dopo parere dello specialista in malattie neuromuscolari sia come trattamento preventivo che come terapia per trattamento di cardiomiopatia/scompenso in DMD/BMD	Dopo parere specialista cardiologo
Terapia vitaminica (Vitamina D)	Il dosaggio e il tipo specifico di integratore vitaminico devono essere valutati caso per caso per il singolo paziente	In concomitanza con l'inizio della terapia steroidea nei pazienti con DMD	Secondo parere clinico
Bifosfonati per via endovenosa	Pamidronato: massimo 9 mg/kg/anno; Acido zoledronico: massimo 0,1 mg/kg/anno; Neridronato: massimo 6 mg/kg/anno (in dosi suddivise).	Riduzione della densità ossea, fragilità ossea clinicamente significativa (fratture vertebrali, fratture ossa lunghe per traumi di lieve entità)	Secondo parere clinico, in base alla stabilità clinica, il grado di fragilità ossea e eventuale terapia con steroidi in corso
Terapia gastroprotettiva	Il dosaggio e il tipo specifico di gastroprotettore devono essere valutati caso per caso per il singolo paziente	In concomitanza con l'inizio della terapia steroidea in DMD/BMD	Al termine della terapia steroidea
Terapia di supporto (TS)			
Supplementi nutrizionali orali	A cicli	Durante il decorso di malattia, sin dalle fasi iniziali	Secondo parere clinico
Raccomandazioni terapeutiche			
Immunizzazione vaccino antipneumococcico e antinfluenzale inattivato Vaccino anti Sars Cov2	Vaccino antinfluenzale con cadenza annuale. In accordo ai protocolli governativi	Durante il decorso di malattia, sin dalle fasi iniziali	//



***NOTA**

Per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne, la terapia steroidea è erogabile a totale carico del S.S.N. ai sensi della Legge 648/1996 (G.U. 16/01/2016 n. 12) .

Criteri di inclusione:

- diagnosi genetica per distrofia muscolare di Duchenne positiva;
- età compresa fra i 4 e gli 8 anni (l'età di inizio del trattamento deve essere valutata dallo specialista in base alle caratteristiche cliniche del paziente).

Prima di iniziare la somministrazione di steroidi deve essere garantita l'immunità contro la varicella (e la tubercolosi, in caso di popolazioni a rischio). Devono essere stati effettuati anche i richiami dei vaccini. Inoltre, se necessario, va presa in considerazione la possibilità di anticipare il richiamo generalmente programmato per i 6 anni.

****NOTA**

Ataluren è indicato per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne conseguente a una mutazione nonsense nel gene della distrofina nei pazienti deambulanti di età pari ad almeno 2 anni.

Il trattamento deve essere avviato solo da medici specialisti esperti nella gestione della distrofia muscolare di Duchenne/Becker. (in ossequio a delibera regionale su Determina AIFA n. 107 del 20 gennaio 2017; G.U. n. 34 del 10/02/2017 - Suppl. Ordinario n. 9)

INTERVENTI CHIRURGICI

PREMESSA/INTRODUZIONE

Si raccomandano le seguenti precauzioni per l'anestesia: utilizzo solo di alcuni farmaci anestetici (attenzione, per il seppur remoto rischio di ipertermia maligna, ad anestetici volatili alotano-fluotano, propofol, e bloccanti neuromuscolari tipo succinilcolina). Ove possibile, preferire le procedure anestesologiche loco-regionali.

Tipo di intervento	Indicazioni
Chirurgia ortopedica	Trattamento di retrazioni tendinee, deformità scheletriche, scoliosi
Trapianto cardiaco (Distrofia muscolare di Becker) o VAD (DMD)	Cardiomiopatia con grave insufficienza cardiaca
Gastrostomia Endoscopica Percutanea (PEG) o gastrostomia chirurgica	Severa disfagia e rischio di inalazione
Tracheostomia	Fallimento della ventilazione meccanica non invasiva (VMNI) Fallimento dei metodi non invasivi di assistenza alla tosse (per impegno bubare) Tre tentativi di estubazione falliti durante una malattia critica, nonostante l'ottimale utilizzo di VMNI e assistenza meccanica della tosse Scelta del paziente

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Commento su scoliosi

L'intervento chirurgico di correzione della scoliosi è indicato nei pazienti che hanno una curva vertebrale in posizione seduta superiore a 20-30°, che non hanno ancora raggiunto la pubertà e che non sono stati trattati con corticosteroidi. Sebbene i pazienti trattati con corticosteroidi possano ancora sviluppare la scoliosi, la progressione è meno prevedibile, quindi l'osservazione per una chiara evidenza di progressione è un approccio ragionevole prima di intervenire.

ALTRI INTERVENTI DI SUPPORTO E PIANO RIABILITATIVO

PREMESSA/INTRODUZIONE

La DMD è caratterizzata da modelli ben noti di degenerazione e debolezza muscolare progressiva, compensazioni



posturali, rischio di contratture e deformità, perdite funzionali progressive. Una migliore gestione della DMD ha comportato un prolungamento della deambulazione, diminuzione della prevalenza di grave contrattura e deformità, compresa la scoliosi, e prolungata funzione e partecipazione in tutte le aree della vita. Il personale di riabilitazione comprende medici, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, tecnici ortopedici e terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva. La valutazione riabilitativa multidisciplinare dovrebbe essere effettuata almeno ogni 6 mesi.

La presa in carico riabilitativa è centrale per queste malattie, il paziente deve sempre avere un riferimento riabilitativo ed essere seguito nel tempo e nelle varie fasi di malattia, mediante training, monitoraggio, counselling, secondo le fasi della malattia stessa. Il trattamento riabilitativo può avvenire in ambito ambulatoriale, domiciliare ed ospedaliero, quindi il paziente può essere seguito in tutti i setting di cura e modulato secondo quanto ritenuto necessario.

Lo strumento è il Piano Riabilitativo Individuale (PRI), dove a seguito della fase clinica e della valutazione funzionale, vengono identificati gli obiettivi e tempi per il trattamento, il setting di cura, la frequenza della stessa.

Il PRI deve essere condiviso con il team multidisciplinare che includa lo specialista Neurologo di riferimento per la malattia rara e il Fisiatra. È prescritto dal Fisiatra insieme al team riabilitativo, discusso ed approvato dal paziente e dal care giver. È auspicabile che la frequenza delle sedute riabilitative sia discussa dal team multidisciplinare (che includa Neurologo di riferimento e Fisiatra) e avvenga in accordo alle linee guida internazionali *Birnkrant et al. Lancet Neurol. 2018*.

Trattamento con fisioterapisti e terapisti occupazionali personalizzato sul paziente e sulle funzioni residue: stadio 1, stadio 2, stadio 3, stadio 4, stadio 5.

Assistenza nel limitare contratture, deformità, iperestensione, cadute; promuovere una appropriata attività fisica, fornire ortesi, supporto all'apprendimento: stadio 1, stadio 2.

Fornire strumenti per la disabilità (es. carrozzina manuale, elettrica): stadio 3, stadio 4, stadio 5.

Trattamento riabilitativo motorio, cognitivo, respiratorio, logopedia, con ausili di pertinenza.

Analoghe considerazioni sul piano riabilitativo sono applicabili, in relazione al quadro clinico, anche ai pazienti con BMD. Valutazione fisiatrica e fisioterapica presso il Centro di riferimento e successivi contatti con i Servizi Territoriali di fisioterapia per stesura e condivisione del piano abilitativo per il paziente. L'intervento fisioterapico deve essere finalizzato a promuovere la mobilità e l'attività fisica rispettando l'affaticabilità, contenere le contratture, alleviare eventuale dolore, favorire/sostenere la partecipazione sociale, scolastica e sportiva. Rivalutazione frequente del paziente e del programma riabilitativo, con eventuale prescrizione di ortesi/ausili.

Frequenza sedute riabilitative secondo indicazione dello specialista del Centro di riferimento per presa in carico "da almeno due volte a settimana/tre volte per DMD fino a frequenza quotidiana secondo giudizio clinico".

Tipo intervento	Indicazioni
Ausili informatici (Legge 104/1992)	Per letto-scrittura
Manovre di reclutamento volume polmonare (manuale con AMBU o meccanicamente assistito)	FVC (capacità vitale forzata) < 60% del predetto
Assistenza meccanica alla tosse	FVC < 50% del predetto PCF (picco della tosse) < 270 L/min MEP (massima pressione espiratoria) < 60 cm H ₂ O
Ventilazione meccanica non invasiva (VMNI) notturna In presenza di ipoventilazione diurna o notturna	Anche in assenza di sintomi significativi, quando: <ul style="list-style-type: none">• FVC < 50% del predetto• MIP (massima pressione inspiratoria) < 60 cm H₂O• pCO₂ > 45 mm Hg nella veglia• alterazioni dello studio del sonno (polisonnografia/saturimetria/capnografia)
VMNI diurna	Nonostante l'uso della VMNI durante il sonno: <ul style="list-style-type: none">• Sintomi di ipoventilazione/fatica respiratoria (ad es. dispnea durante la deglutizione, l'eloquio)• SpO₂ < 95% e pCO₂ > 45 mm Hg nella veglia Per facilitare estubazione dopo malattia critica o sedazione/anestesia per interventi



Carrozzina elettronica con adeguati sistemi di postura e comandi, possibilità di basculamento e di verticalizzazione	Mantenimento dell'autonomia in un paziente con grosse difficoltà deambulatorie; ausilio da modificare in base alla crescita statuto-ponderale del paziente ed al cambiamento delle condizioni cliniche
Carrozzina manuale	Mantenimento dell'autonomia in un paziente con grosse difficoltà deambulatorie; ausilio da modificare in base alla crescita statuto-ponderale del paziente ed al cambiamento delle condizioni cliniche
Ausili statica, spostamenti, autonomia domiciliare, sollevatori	Per cammino e per utilizzo standing (dagli 8-9 anni per pazienti con DMD), in base alle indicazioni cliniche per limitare/contenere le retrazioni a livello dei muscoli ischiocrurali e ileopsoas.
Casting di stivaletti gessati, docce notturne gamba-piede	Per limitare/contenere le retrazioni a livello di muscoli gastrocnemi e tibiale posteriore
Educazione terapeutica ai caregivers	L'educazione terapeutica e il counseling alla famiglia e ai caregiver sono parte fondamentale dell'intervento riabilitativo.

5. Aspetti assistenziali

5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

La "transizione" è processo di passaggio dall'età pediatrica a quella adulta, che coinvolge gli individui di età compresa tra i 13 e i 25 anni, e tutti coloro che gravitano intorno al soggetto, quali familiari e operatori sanitari. I pazienti DMD/BMD in età di transizione presentano bisogni d'assistenza specifici. La "transitional care" costituisce un passaggio delicato all'interno del percorso di cura che può influire sull'aderenza ai trattamenti e sulla salute globale del paziente, dagli aspetti clinici a quelli socio-relazionali.

È raccomandabile che i centri di riferimento pediatrici che hanno in carico i pazienti prendano contatto con le Neurologie dei Centri regionali di rete per la condivisione del caso clinico e la futura presa in carico.

5.2 Ulteriori aspetti assistenziali: percorso genere specifico (medicina di genere), supporto psicologico, cure palliative, etc.

Supporto psicologico: i pazienti e i loro familiari sono a maggior rischio di depressione e ansia, in particolare in alcune fasi, sia nel momento della diagnosi che durante la progressione della malattia e le complicanze secondarie alla compromissione funzionale. L'équipe neuromuscolare dovrebbe includere un clinico della salute mentale (cioè psicologo o psichiatra) che abbia una formazione specialistica ed esperienza nell'assistenza a famiglie e individui con condizioni mediche o di sviluppo neurologico croniche. Ad ogni valutazione presso il centro neuromuscolare, dovrebbero essere valutati la salute mentale e la qualità della vita.

- Prevista invalidità civile (età adulta)
- Prevista indennità integrativa (età pediatrica)
- Assistente sociale

Per le valutazioni ai fini di Invalidità Civile, della Condizione di Handicap e della Disabilità per il Collocamento Mirato, nonché per le attestazioni di cui all'Art. 4 del DL 9 Febbraio 2012 n.5, si rimanda alle Linee Guida sulle Distrofie emesse dall' INPS e pubblicate sul sito del Coordinamento Generale Medico Legale dell'Istituto.

Percorso genere specifico: Le donne portatrici di distrofinopatia necessitano di un percorso diagnostico e assistenziale dedicato e specifico, finalizzato principalmente al counseling genetico e al monitoraggio di eventuali manifestazioni di malattia, il cui esordio e decorso può essere molto variabile.



5.3 Gestione delle urgenze

Paziente con DMD nel corso di evoluzione di malattia va incontro ad un quadro di progressiva compromissione della funzione respiratoria, per cui necessita di supporto ventilatorio non invasivo, compromissione della funzione cardiaca e difficoltà deglutitorie. Tali complicanze diventano più frequenti a partire dalla terza decade di vita e rappresentano i principali fattori prognostici in termini di outcome di malattia. Il follow-up e la presa in carico multidisciplinare è finalizzata al monitoraggio e alla cura tempestiva con presidi terapeutici/ausili di supporto (es. VMNI, incentivatore alla tosse, supporto nutrizionale). Con l'evoluzione di malattia può essere indicato il ricorso a procedure di supporto invasive, quali la PEG o la tracheotomia, da valutare in elezione.

In questa fase di malattia è però possibile che il paziente vada incontro ad uno scompenso acuto, ad esempio per processo infettivo con crisi respiratoria, o inalazione con polmonite *ab ingestis*, che necessita in regime d'urgenza di una gestione specialistica multidisciplinare. È pertanto auspicabile che nei centri di riferimento e nei presidi territoriali venga identificato un team dedicato, che coinvolga le figure del neurologo di riferimento, rianimatore, pneumologo e cardiologo che possano essere contattati come esperti di supporto alla gestione dell'urgenza.

Pazienti con BMD possono andare incontro a situazioni critiche in urgenza come sopra descritte in genere presenza di quadri fenotipici più severi o in stadio avanzato di malattia.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Esame/procedura	Indicazioni
SE IN CORSO TERAPIA STEROIDEA: visita oculista, routine ematologica, profilo glicemico ed emoglobina glicata, dosaggio vitamina D, valutazione nutrizionale	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente
Valutazione neurocognitiva per i pazienti con DMD	
Dosaggio BNP, markers cardiaci, troponina I perché maggiormente specifica	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente
Esame spirometrico, MIP, MEP, emogas analisi, picco della tosse, saturimetria notturna	1 volta all'anno nei pazienti deambulanti (essenziale FVC), ogni 6 mesi nei pazienti non deambulanti
Holter-ECG	1 volta/anno dopo i 7 anni, salvo complicazioni
Elettrocardiogramma (ECG)	Almeno 1 volta /anno, salvo complicazioni e giudizio clinico
Ecocardiogramma	Almeno 1 volta/anno, salvo complicazioni e giudizio clinico
RMN cardiaca	Dopo i 7 anni di età, secondo giudizio clinico
Studio della deglutizione (FEES, videofluoroscopia)	Quando compaiono sintomi/segni di disfagia, nelle fasi avanzate con quadro di insufficienza respiratoria è indicato monitoraggio periodico (ogni 6-12 mesi) secondo giudizio clinico
Rx rachide	Per monitorare scoliosi, e valutare presenza di fratture vertebrali in pazienti DMD in terapia steroidea. Controllo periodico, secondo giudizio clinico: se in terapia con steroidi, ogni 1-2 anni, se non in terapia con steroidi ogni 2-3 anni, salvo diverso giudizio clinico
Mineralometria ossea computerizzata (MOC) DXA	In pazienti DMD in terapia steroidea, annualmente



ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Dopo la diagnosi, lo specialista Neuropsichiatra infantile/Pediatra neuromuscolare/Neurologo neuromuscolare rivestirà il ruolo di specialista di riferimento, assumendosi la responsabilità generale della cura del paziente con DMD/BMD e coordinando l'approccio multidisciplinare necessario per la gestione delle complicanze e co-morbilità legate alla patologia neuromuscolare e alla sua storia naturale, con il supporto e coinvolgimento del Medico di Famiglia.

Visita specialistica	Indicazioni
Neuropsichiatra Infantile/pediatra neuromuscolare	Frequenza variabile in base alle condizioni cliniche, secondo giudizio clinico
Neurologo	Frequenza variabile in base alle condizioni cliniche, almeno 1 volta ogni 6
Medico Genetista (counseling genetico)	Una volta fatta la diagnosi e prima e durante successive gravidanze.
Fisiatra	Ogni 6-12 mesi a seconda delle necessità e indicazioni cliniche
Nutrizionista e dietista	Una volta all'anno nelle fasi iniziali, monitoraggio più ristretto, secondo indicazione clinica, in caso di disfagia
Psicologo	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente
Ortopedico	In caso di complicanze ortopediche, frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente.
Cardiologo	Almeno 1 volta all'anno, salvo insorgenza di complicanze cardiologiche che possono richiedere, a seconda del giudizio clinico, un monitoraggio più frequente
Pneumologo	Frequenza variabile in base alle condizioni cliniche
Gastroenterologo	In base e necessità clinica
Otorinolaringoiatra	In caso di segni/sintomi di disfagia, in base a giudizio clinico
Fisioterapista, terapeuta occupazionale, logopedista, terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, educatore professionale	Preso in carico mediante training, monitoraggio, counselling, secondo le fasi della malattia stessa e in base a giudizio del neurologo e dell'équipe multidisciplinare
Anestesista	Al bisogno durante il decorso di malattia
Dentista/ortodontista	Secondo indicazione clinica
Oculista	Secondo indicazione clinica (p. in trattamento con steroidi)
Chirurgo generale/endoscopista	In caso di necessità di posizionamento di PEG



SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
<ul style="list-style-type: none">• Età d'esordio• Sintomi d'esordio• Esame genetico• Coinvolgimento cardiaco• Coinvolgimento respiratorio• Coinvolgimento cognitivo
Dati legati al singolo controllo clinico
<ul style="list-style-type: none">• Terapia farmacologica• Terapia chirurgica• Prescrizione di ausili• Coinvolgimento cardiaco• Coinvolgimento respiratorio• Coinvolgimento cognitivo

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Per ogni paziente in follow-up è necessario periodicamente raccogliere dati di decorso clinico almeno relativamente ai principali indicatori prognostici:

- Scale cliniche (valutazione forza muscolare MRC, Six Minute Walking test, NorthStar ambulatory assessment) PUL2.0
- Valutazione grado di insufficienza cardiaca
- Valutazione grado di insufficienza respiratoria
- Valutazione grado di disfagia

Caratteristica monitorata	Indicatore	Strumenti Rilevazione	Frequenza Rilevazione ed elaborazione
Pz. che accedono al percorso	N° paz. che accedono al percorso annualmente	ARS, Registro malattie rare	annuale

Caratteristica monitorata	Indicatore	Strumenti Rilevazione	Frequenza Rilevazione ed elaborazione
Prestazioni/tipologia di accertamenti	Erogazione di prestazioni/tipologia di accertamenti secondo quanto indicato dal PDTA	ARS, Registro malattie rare	annuale



7. Ulteriori informazioni

CRR specifici e Centri afferenti a Reti Europee ERN per la patologia presenti nelle Aziende

CCMR-MALATTIE NEUROMUSCOLARI - Neurologia Universitaria, AOU Pisana (DD n. 15302 del 28/07/2022).

<https://malattierare.toscana.it/percorso/presidio/345/>

Centro afferente e Centro Coordinatore Nazionale ERN Euro-NMD (<https://ern-euro-nmd.eu>) – Neurologia Universitaria, AOU Pisana

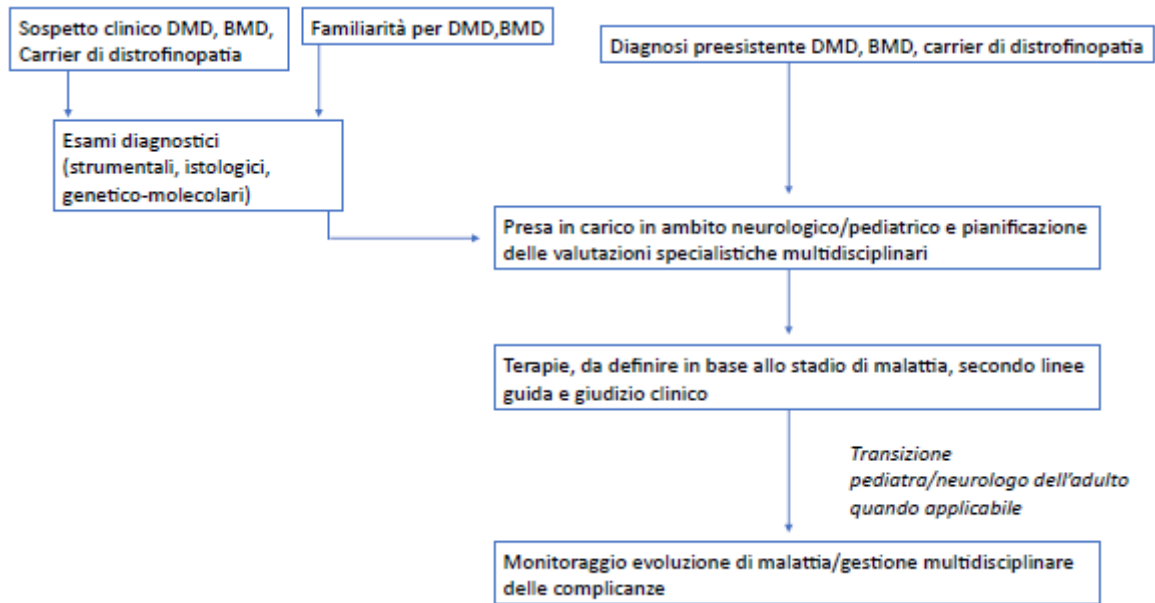
Centro afferente ERN Euro-NMD, Clinica Neurologica e Malattie Neurometaboliche e Neurologia e Neurofisiologia Clinica, AOU Senese

Modalità di Aggiornamento e sua periodicità

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che la revisione va effettuata almeno ogni 2 anni.



8. Algoritmo



Referenze:

- 1) Birnkrant et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management* *Lancet Neurol.* 2018 March ; 17(3): 251–267
- 2) Birnkrant et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management.* *Lancet Neurol.* 2018 April ; 17(4): 347–361.
- 3) Birnkrant et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan.* *Lancet Neurol.* 2018 May; 17(5): 445–455.
- 4) Ward LM, Konji V, Ma J. *The management of osteoporosis in children.* *Osteoporos Int.* 2016; 27:2147–79.