



Duchenne
Parent
Project
aps

WWW.PARENTPROJECT.IT

DIAGNOSI E GESTIONE DELLA DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

Guida per le famiglie

*Ideazione e organizzazione del progetto Parent Project aps
Coordinamento testi Elena Pegoraro*

aggiornato a febbraio 2021

QUESTO DOCUMENTO È STATO REALIZZATO GRAZIE AL CONTRIBUTO DI:

DOTT.SSA RACHELE ADORISIO

DIP. DI CARDIOCHIRURGIA, CARDIOLOGIA E TRAPIANTO CUORE POLMONE, U.O.C SCOMPENSO, TRAPIANTO E ASSISTENZA MECCANICA CARDIORESPIRATORIA – OSPEDALE PEDIATRICO “BAMBINO GESÙ”- IRCCS

DOTT. LUCA BELLO

DIP. DI NEUROSCIENZE – UNIVERSITÀ DI PADOVA

DOTT.SSA SIMONA BERTOLI

ICANS, DIP. DI SCIENZE PER GLI ALIMENTI, LA NUTRIZIONE E L’AMBIENTE – UNIVERSITA’ DEGLI STUDI DI MILANO E OBESITY UNIT – ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO, MILANO

DOTT.SSA MARIANNA CICENIA

DIP. DI CARDIOCHIRURGIA, CARDIOLOGIA E TRAPIANTO CUORE POLMONE, U.O.C CARDIOLOGIA E ARITMOLOGIA SAN PAOLO – OSPEDALE PEDIATRICO “BAMBINO GESÙ”- IRCCS

PROF. GIACOMO COMI

UOC DI NEUROLOGIA – FONDAZIONE IRCCS CA’ GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DOTT.SSA ADELE D’AMICO

UNITÀ DI MALATTIE NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE – OSPEDALE PEDIATRICO “BAMBINO GESÙ”

DOTT.SSA GRAZIA D’ANGELO

UNITÀ RIABILITAZIONE MALATTIE NEUROMUSCOLARI – ISTITUTO SCIENTIFICO IRCCS E. MEDEA, BOSISIO PARINI (LECCO)

PROF.SSA ALESSANDRA FERLINI

UNITA DI GENETICA MEDICA – UNIVERSITÀ DI FERRARA

DOTT.SSA FERNANDA FORTUNATO

UNITA DI GENETICA MEDICA – UNIVERSITÀ DI FERRARA

DOTT.SSA ESTER GIAQUINTO

REP. DIETETICA E NUTRIZIONE – OSPEDALE M. BUFALINI, CESENA

PROF. GIOVANNI IOLASCON

DIPARTIMENTO MULTIDISCIPLINARE DI SPECIALITÀ MEDICO – CHIRURGICHE E ODONTOIATRICHE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA “LUIGI VANVITELLI”

PROF.SSA ELENA PEGORARO

DIP. DI NEUROSCIENZE – UNIVERSITÀ DI PADOVA

PROF. FABRIZIO RACCA

REP. ANESTESIA E RIANIMAZIONE – AON SS ANTONIO BIAGIO E CESARE ARRIGO DI ALESSANDRIA

PROF. ANDREA VIANELLO

UOC FISIOPATOLOGIA RESPIRATORIA – OSPEDALE UNIVERSITÀ DI PADOVA

SI RINGRAZIANO PER AVER CONTRIBUITO ALLA STESURA DEL DOCUMENTO:

DOTT. GIOVANNI BARANELLO

DOTT.SSA MICHELA BASSANO

DOTT. CLAUDIO CURCI

DOTT.SSA RAMONA SILVANA DE AMICIS

DOTT.SSA ELEONORA DIELLA

DOTT. ANDREA FOPPIANI

DOTT.SSA SANDRA GANDOSSINI

DOTT.SSA FRANCESCA GUALANDI

DOTT.SSA SARA LIGUORI

DOTT. ANTIMO MORETTI

DOTT. MARCO PAOLETTA

DOTT. SIMONE RAVELLI

DOTT.SSA PAOLA RIMESSI

DOTT.SSA ANNAMARIA RUSSO

PAG. 05	1 INTRODUZIONE
PAG. 07	2 DIAGNOSTICARE LA BMD
PAG. 18	3 DIAGNOSI GENETICA
PAG. 26	4 GESTIONE NEUROMUSCOLARE
PAG. 31	5 SALUTE OSSEA
PAG. 36	6 RIABILITAZIONE NEUROMOTORIA
PAG. 42	7 GESTIONE RESPIRATORIA
PAG. 47	8 GESTIONE CARDIACA
PAG. 52	9 ANESTESIA E SEDAZIONE
PAG. 56	10 GESTIONE EMERGENZA
PAG. 60	11 GESTIONE NUTRIZIONALE
PAG. 64	12 ASPETTI PSICOLOGICI
PAG. 68	13 ASPETTI SOCIALI

Introduzione

Distrofia muscolare di Becker

Attualmente non esiste una vera e propria cura per la distrofia muscolare di Becker (BMD); esistono invece, ed è bene sottolinearlo, numerose terapie in grado di migliorare, anche notevolmente, le condizioni cliniche dei pazienti e la loro qualità di vita. Bisogna inoltre tenere presente che negli ultimi decenni la ricerca scientifica ha compiuto sostanziali passi in avanti ed è proprio per essere pronti ad utilizzare nel migliore dei modi le nuove terapie che assume fondamentale importanza ricevere una diagnosi tempestiva e cercare di preservare la forza e la funzione muscolare.

Storicamente, la BMD è stata spesso trattata come una “forma meno grave” della distrofia muscolare di Duchenne (DMD), utilizzando lo stesso approccio clinico. Col tempo si è manifestata la necessità di considerare la BMD come una patologia a sé stante per diverse ragioni. Da un lato per desiderio degli stessi pazienti e delle loro famiglie, ben consci delle differenze; dall’altro perché il numero crescente di nuove terapie permette ora di adottare approcci più specifici, mirati e diversi nella DMD e nella BMD.

Sulla base di queste necessità nasce questa guida, che si propone di fornire ai pazienti BMD ed alle loro famiglie uno strumento agile ma non per questo meno accurato, per ricevere informazioni sui vari aspetti della patologia: fisioterapici, psicologici, cardiologici e pneumologici, per menzionarne alcuni.

Le raccomandazioni cliniche esposte in queste linee guida sono aggiornate e sono frutto di un lavoro collaborativo tra specialisti nelle malattie neuromuscolari e Parent Project aps.

Antonio Bellon
Parent Project aps

2



DIAGNOSTICARE LA BMD

DIAGNOSTICARE LA BMD

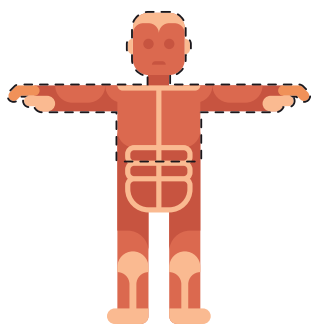
Il percorso che conduce alla diagnosi di una malattia neuromuscolare è sempre difficile e delicato, sia dal punto di vista del paziente e dei suoi familiari, sia da quello del medico e degli operatori sanitari. Infatti, la natura cronica e spesso invalidante delle malattie neuromuscolari conferisce un peso molto importante alle distinzioni diagnostiche, anche le più sottili, fra le diverse forme di malattia neuromuscolare. Tutto ciò si inserisce in un quadro di grande complessità, sia per l'enorme (e sempre crescente) numero di malattie muscolari descritte, sia per l'ampia variabilità nell'espressione clinica di ciascuna di queste forme (a volte anche in presenza di mutazioni genetiche simili o uguali), e anche all'interno della stessa famiglia.

Non stupisce quindi che questo percorso diagnostico sia spesso molto lungo, con una serie di pesanti ricadute sulla vita dei pazienti: ansia, incertezza, accertamenti a volte invasivi, investimenti di tempo e denaro in viaggi e visite. Raggiungere una diagnosi neuromuscolare precisa pone fine, da una parte, a questa "odissea diagnostica", dall'altra, apre a molte nuove domande: l'evolversi della patologia, la gestione clinica nel tempo, le possibili complicanze, la consulenza genetica per i familiari viventi e nascituri, gli approcci di cura e terapia.

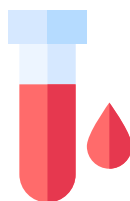
Se queste considerazioni valgono per le malattie neuromuscolari in generale, la BMD non fa eccezione. In questo capitolo rivedremo in base a quali sintomi o segni il medico esperto in malattie neuromuscolari (neurologo, neurologo pediatra, neuropsichiatra infantile o altro) ponga il sospetto clinico di BMD; con quali accertamenti confermi questo sospetto; e quali ricadute i risultati del percorso diagnostico abbiano su vari aspetti della vita quotidiana dei pazienti, con un'attenzione particolare al delicato momento della comunicazione della diagnosi.

SOSPETTO DI BMD

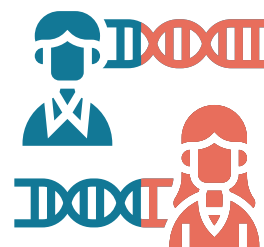
Il primo sospetto clinico di BMD può insorgere principalmente da tre tipi di osservazione clinica:



Un deficit di forza dei muscoli del bacino e femorali;



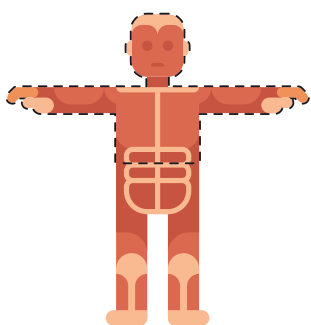
un riscontro occasionale di creatina chinasi (CK) elevata nel sangue;



una storia familiare positiva per BMD (o per patologia neuromuscolare ancora non caratterizzata).

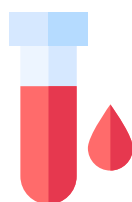
Prima di analizzare nel dettaglio queste diverse osservazioni e le loro implicazioni, è bene ricordare l'estrema variabilità fenotipica (cioè di manifestazioni cliniche) della BMD. All'interno della definizione diagnostica di BMD possono rientrare, infatti, persone di qualsiasi età e con uno stato funzionale molto diverso. I possibili quadri vanno da persone perfettamente normali o che presentano unicamente dolori muscolari o crampi dopo sforzo, ad altre che presentano un deficit di forza marcato con perdita della deambulazione e, nei casi più severi, anche con importante deficit funzionale agli arti superiori. Pertanto, è possibile che pazienti pediatrici o adulti giungano all'attenzione medica in quanto sintomatici per un deficit di forza, ma anche che la diagnosi venga posta in soggetti nei quali la sintomatologia non è ancora comparsa a causa della giovane età del paziente. La sintomatologia potrebbe addirittura non svilupparsi mai, trattandosi di una forma particolarmente mite di distrofinopatia.

DEFICIT DI FORZA



Il deficit di forza è il sintomo/segno cardine di tutte le malattie muscolari. Nelle distrofie muscolari, questo deficit è dovuto alla degenerazione delle fibre muscolari contrattili e alla loro progressiva sostituzione con tessuto fibroso (cicatrizziale) non contrattile. I muscoli più colpiti dal deficit di forza nella BMD sono quelli del distretto pelvico e femorale, nonché i muscoli assiali della colonna vertebrale, soprattutto a livello lombare. Il deficit di forza che ne deriva rende difficili e faticose soprattutto azioni come correre, salire gradini, e alzarsi da terra o da una sedia. Solitamente la BMD,

che, a differenza della DMD, ha un esordio più tardivo, consente di acquisire nei primi anni di vita la capacità di svolgere queste azioni in modo del tutto normale mentre le difficoltà motorie cominciano a comparire in età giovanile o adulta.



RISCONTRO OCCASIONALE DI CREATINA CHINASI CK ELEVATA

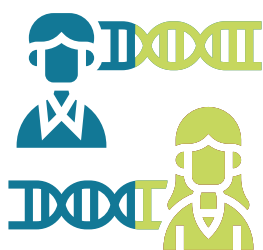
La CK (anche detta creatin-fosfo-chinasi, CPK) è un enzima muscolare i cui livelli elevati nel sangue sono un indice molto sensibile di un danno muscolare di qualsiasi natura. Nei pazienti affetti da BMD, la CK è spesso molto elevata: se i valori normali massimi indicati dai laboratori di analisi si aggirano attorno alle 200-300 unità per litro (U/L), nella maggior parte dei casi di BMD il valore di CK è nell'ordine delle migliaia. I pazienti affetti da DMD, nei quali il danno muscolare è più severo, solitamente presentano alla diagnosi (attorno ai 2-5 anni di vita) valori anche di 10.000-20.000 U/L, che poi tendono a diminuire nel tempo, pur mantenendosi molto variabili da una misurazione all'altra e incrementando notevolmente in caso di sforzi muscolari intensi. Nei pazienti DMD non deambulanti i valori di CK si riducono a poche centinaia o migliaia, fino a tornare normali nei pazienti con deficit di forza molto avanzato, espressione della grave atrofia muscolare e dell'immobilità. Nella BMD i valori di CK osservati sono in genere più bassi, anche se possono raggiungere gli stessi livelli della DMD, soprattutto nei bambini e dopo sforzo. Sono in genere anche più costanti nel corso della vita e la loro tendenza a diminuire negli stadi avanzati della patologia è meno spiccata dal momento che i pazienti BMD raramente raggiungono il livello di estrema atrofia muscolare che si ha nella DMD avanzata. Va però precisato che i valori di CK nei bambini e nei giovani con BMD sono scarsamente predittivi di un andamento più o meno benigno della patologia. Infine, anche se valori di CK nella norma in soggetti BMD deambulanti sono estremamente rari, non sono impossibili da osservare, soprattutto a riposo o nelle forme asintomatiche.

Dal momento che la BMD riconosce spesso una lunga fase pre-sintomatica, è alquanto frequente che la CK elevata sia il primo dato che fa nascere un sospetto di patologia neuromusco-

lare. Nei bambini in età prescolare (fino ai 5 anni) nei quali la CK presenti valori stabilmente elevatissimi (10.000 U/L o oltre) il sospetto di DMD è prioritario, e vi sono chiare linee guida che prescrivono la ricerca di delezioni e duplicazioni del gene per la distrofina come primo esame da richiedere, previa valutazione di un medico esperto di malattie neuromuscolari. Nei bambini oltre i 5 anni e nei ragazzi più grandi e/o con valori di CK non così elevati (1000-10.000 U/L) la BMD è certamente (nei maschi) fra le prime ipotesi da valutare, ma il percorso diagnostico, rispetto alla DMD, è meno definito e più individualizzato sul singolo paziente in base alle indicazioni del medico esperto di malattie neuromuscolari. L'analisi del gene per la distrofina potrebbe essere il primo esame da richiedere se le caratteristiche cliniche sono **indicative**: ad esempio ipertrofia dei polpacci, ipotrofia delle cosce, caratteristiche della marcia... Tuttavia, in altri casi, si potrebbe reputare più indicata una biopsia muscolare (vedi la sezione sulla diagnosi differenziale).

Il dato della CK elevata viene spesso riscontrato occasionalmente nel corso di accertamenti svolti per vari motivi: analisi di routine, ricoveri per infezioni, traumi, o altri eventi intercorrenti, esami preoperatori per interventi chirurgici, etc... È importante notare che quando il danno muscolare è rilevante e la CK supera approssimativamente le 1000 U/L, spesso risultano sensibilmente elevati anche gli enzimi aspartato e alanina transferasi (AST e ALT), che derivano sia dal tessuto muscolare sia dal tessuto epatico. In questi casi è importante riconoscere l'origine muscolare dell'aumento di AST e ALT, quando contemporaneo all'aumento del CK, per non sottoporre il paziente a inutili accertamenti a livello epatico, talora anche invasivi.

STORIA FAMILIARE



Fortunatamente è sempre più raro che donne che siano a conoscenza di fratelli, zii, o cugini nel ramo materno affetti da BMD, vadano incontro a una gravidanza senza prima consultare il genetista o almeno il medico curante. Tuttavia, nel caso in cui al primo presentarsi di un deficit di forza o al riscontro di una CK elevata, l'anamnesi evidenzia la presenza all'interno della famiglia di un caso di BMD con grado di parentela compatibile con una trasmissione per via materna, è corretto indirizzare le indagini molecolari direttamente alla specifica mutazione eventualmente nota nel familiare. Nel caso di soggetti maschi asintomatici, che scoprono di essere a rischio

genetico a causa della diagnosi in un familiare, una diagnosi presintomatica va perseguita solo con il consenso del soggetto, attendendo la maggiore età nel caso di minorenni. Uno screening cardiologico con ecocardiogramma, per escludere una misconosciuta cardiomiopatia, è comunque indicato.

Poiché le mutazioni nei pazienti BMD possono in alcuni casi risultare perfettamente asintomatiche, è possibile che la diagnosi sia posta in un bambino (spesso a causa del riscontro occasionale di CK elevata) mentre zii o nonni materni adulti, anch'essi asintomatici, siano ancora ignari della diagnosi. In questi casi, soprattutto per quelle mutazioni che si accompagnano a quadri lievi, lo screening dei familiari maschi asintomatici nel ramo materno, anche adulti, è indicato, a prescindere dal valore di CK.

ALTRE PRESENTAZIONI "ATIPICHE" DI BMD

Più raramente, il primo sintomo o segno clinico che porta al sospetto di BMD può essere di natura diversa. Ad esempio, il paziente può giungere all'attenzione medica per dolori muscolari (mialgie) e/o crampi muscolari, soprattutto dopo sforzi. Il tipo di sforzo che più di altri è causa di dolore muscolare (e fa elevare la CK) nelle distrofinopatie e in altre malattie muscolari, ma anche nelle persone sane, è il cosiddetto "esercizio eccentrico", cioè l'esercizio in cui il muscolo si contrae in condizione di allungamento. L'esempio classico è correre in discesa o scendere molti piani di scale: in questo tipo di attività il quadricipite femorale si contrae in allungamento per controllare la flessione del ginocchio durante la discesa. Se il danno muscolare dopo sforzo è particolarmente intenso, i livelli di CK nel sangue possono essere molto elevati (diverse decine o addirittura centinaia di migliaia di U/L), un evento definito "rabbdomiolisi" (letteralmente "rottura del muscolo striato"). In questo caso la mioglobina, liberata in grande quantità dal muscolo, può passare nelle urine, conferendo a esse un colore scuro, tipo coca-cola (mioglobinuria), con il rischio di un danno renale anche severo. Questo evento può verificarsi in tutti i pazienti affetti da distrofinopatia dopo sforzi importan-



DIAGNOSTICARE LA BMD

ti, oppure a causa di febbre alta, disidratazione, esposizione a temperature estreme, o una combinazione di questi fattori. Nei casi in cui la rabdomiolisi o mioglobinuria sia il sintomo di d'esordio della BMD, si parla di "presentazione pseudometabolica", in quanto questi eventi sono più comuni in malattie muscolari diverse dalla BMD, cosiddette "metaboliche", cioè malattie in cui il muscolo utilizza male i substrati energetici come zuccheri e grassi.

L'ipertrofia di alcuni gruppi muscolari, primariamente i polpacci, è spesso particolarmente marcata nella BMD, e potrebbe in alcuni casi essere la prima spia di un problema muscolare, ma a causa dell'ampia variabilità nella grandezza del muscolo anche nell'ambito della popolazione normale, è difficile che la semplice osservazione di alcuni gruppi muscolari ipertrofici induca il paziente a consultare il medico.

Il coinvolgimento cardiaco nella BMD è spesso "sproporzionato" rispetto alla severità del quadro muscolare. Esistono infatti famiglie in cui la distrofinopatia può manifestarsi principalmente o esclusivamente a livello cardiaco come cardiomiopatia dilatativa (in questi casi si parla di "cardiomiopatia legata al cromosoma X"). In questi pazienti, un riscontro casuale di dilatazione o deficit di funzione di pompa dei ventricoli cardiaci, oppure un episodio di vero e proprio scompenso cardiaco, con sintomi come edemi (gonfiore da ristagno di liquidi) agli arti inferiori e dispnea (mancanza di respiro) da sforzo, possono essere il primo segno della patologia. In questi casi, a un esame neuromuscolare attento, alcuni pazienti potrebbero presentare segni compatibili con la BMD, e altri risultare invece completamente normali. La diagnosi può risultare difficile qualora non vi sia una evidente familiarità, in quanto la cardiomiopatia può essere confusa con una miocardite virale o con altre cardiomiopatie dilatative (familiari e non). La CK, che risulta di solito elevata, anche se meno che nella BMD "tipica", fornisce un'importante indicazione diagnostica, indirizzando alla biopsia muscolare o al test genetico.

Infine la BMD, come tutte le distrofinopatie, si può accompagnare in alcuni casi a un interessamento del sistema nervoso centrale, determinando problematiche quali ritardo nell'acquisizione del linguaggio, disturbi dell'apprendimento, o patologie neuropsichiatriche. Queste saranno trattate in una sezione dedicata di questo documento, ma vogliamo qui ricordare anche questi disturbi che, seppure più raramente che i disturbi muscolari e cardiaci, possono rappresentare il primo segno della patologia. In questi casi ad esordio neuropsichiatrico e in assenza di debolezza muscolare, la diagnosi può risultare difficile e può essere d'aiuto, anche qui, il dosaggio della CK.

"DIAGNOSI DIFFERENZIALE" DELLA BMD

Nella medicina clinica il concetto di "diagnosi differenziale" indica l'insieme delle varie ipotesi diagnostiche che il medico dovrebbe prendere in considerazione di fronte a un paziente che presenta un certo disturbo, o anomalia riscontrata negli accertamenti diagnostici. Quindi, un po' come accade in un'indagine alla ricerca di un colpevole, il medico cerca di raccogliere informazioni (dall'esame clinico, dalla storia del paziente, da accertamenti mirati) per escludere o confermare ciascuna di queste ipotesi.

La "diagnosi differenziale" della DMD non è particolarmente ricca, essendo il quadro di presentazione della DMD relativamente tipico e condiviso solo da poche malattie muscolari estremamente rare (es. sarcoglicanopatie). Al contrario, le malattie muscolari che possono avere modalità di presentazione simili alla BMD sono più numerose e, pur trattandosi sempre di malattie rare, hanno un'incidenza collettivamente simile o superiore a quella della BMD. Queste comprendono principalmente le distrofie muscolari dei cingoli, pelvico e scapolare (limb-girdlemusculardystrophy, LGMD), l'atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 3 o 4, e le miopatie metaboliche. **La Tabella 1** riassume somiglianze e differenze di queste patologie rispetto alla BMD, e quali accertamenti siano utili per distinguerle.

TABELLA 1: DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA BMD

MALATTIA	ELEMENTI SIMILI	ELEMENTI DIFFERENZIAATIVI	ACCERTAMENTI UTILI PER LA DISTINZIONE DIAGNOSTICA
Distrofia muscolare di Duchenne (DMD)	Trasmissione X-linked, deficit di forza prossimale, ipertrofia dei polpacci e altri gruppi muscolari, retrazione delle tibio-tarsiche, possibile cardiomiopatia dilatativa, CK elevata	Esordio del deficit di forza entro i 5 anni, perdita della deambulazione entro i 13 o 16 anni (rispettivamente senza o con trattamento con glucocorticoidi), distrofina assente	Biopsia muscolare, genetica
Distrofia muscolare dei cingoli recessiva da mutazione della calpaina-3 (LGMD-R1)	Deficit di forza prossimale, scapola alata, retrazioni delle tibio-tarsiche, CK elevata	Trasmissione recessiva, rara ipertrofia dei polpacci, maggiore debolezza al cingolo scapolare, non cardiomiopatia; distrofina normale, deficit di calpaina-3 (non costante)	Risonanza magnetica muscolare, ecocardiogramma, biopsia muscolare con studio delle proteine muscolari, genetica
Distrofia muscolare dei cingoli recessiva da mutazione della disferlina (LGMD-R2)	Deficit di forza prossimale, CK (molto) elevata	Trasmissione recessiva, precoce deficit di forza distale, atrofia piuttosto che ipertrofia dei polpacci, non cardiomiopatia; distrofina normale, deficit di disferlina	Risonanza magnetica muscolare, ecocardiogramma, biopsia muscolare con studio delle proteine muscolari, genetica
Distrofia muscolare dei cingoli recessiva da mutazione dei sarcoglicani (LGMD-R3/R4/R5/R6)	Deficit di forza prossimale, CK elevata, ipertrofia dei polpacci e altri gruppi muscolari, possibile cardiomiopatia	Difficile differenziare sulla base della sola clinica; trasmissione recessiva; distrofina normale, deficit di uno o più sarcoglicani (che possono essere secondariamente ridotti nelle distrofinopatie)	Biopsia muscolare con studio delle proteine muscolari, genetica
Distrofia muscolare dei cingoli recessiva con difetti di glicosilazione dell'alfa distroglicano (LGMD-R9/R11/R20)	Deficit di forza prossimale, CK elevata, ipertrofia dei polpacci e altri gruppi muscolari, possibile cardiomiopatia	Difficile differenziare sulla base della sola clinica; trasmissione recessiva; distrofina normale, deficit di glicosilazione dell'alfa-distroglicano (incostante)	Biopsia muscolare con studio delle proteine muscolari, genetica

TABELLA 1: DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA BMD

MALATTIA	ELEMENTI SIMILI	ELEMENTI DIFFERENZIAATIVI	ACCERTAMENTI UTILI PER LA DISTINZIONE DIAGNOSTICA
Atrofia muscolare spinale di tipo 3 o 4 (SMA3, SMA4)	Deficit di forza prossimale, CK (modestamente) elevata, ipertrofia dei polpacci e relativa atrofia delle cosce	Trasmissione recessiva, tremore neurogeno, maggiore ipotonia, non cardiomiopatia; EMG neurogeno; distrofina normale	Elettromiografia, biopsiamuscolare, genetica
Malattia di Pompe a esordio tardivo (deficit di alfa-alglucosidasi, GAA)	Deficit di forza prossimale, CK elevata, scoliosi, mialgie	Trasmissione recessiva, non spiccata ipertrofia, cardiomiopatia (se presente) più restrittiva che dilatativa; attività enzimatica GAA ridotta; miopatia vacuolare, distrofina normale	Risonanza magnetica muscolare, biopsia muscolare, genetica, attività dell'enzima GAA su spot ematico
Disturbi del metabolismo degli acidi grassi (deficit di carnitina-palmitoil-transferasi, altre miopatie lipidiche)	Episodi di rabdomiolisi/ mioglobinuria, a volte deficit di forza prossimale	Trasmissione recessiva, solitamente non deficit di forza fisso, plurimi episodi di rabdomiolisi senza deficit di forza, livelli di CK normali o modestamente elevati fra gli episodi; profilo acil-carnitine alterato; accumulo di lipidi alla biopsia, distrofina normale	Risonanza magnetica muscolare, biopsia muscolare, genetica, profilo degli acidi grassi circolanti (acil-carnitine)
Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (EMD)	Trasmissione legata al cromosoma X, deficit di forza prossimale, cardiomiopatia dilatativa	Contratture articolari precoci, atrofia muscolare piuttosto che ipertrofia; distrofina normale	Risonanza magnetica muscolare, biopsia muscolare, genetica

Va sottolineato come al primo posto della Tabella che riassume la diagnosi differenziale della BMD vi sia proprio l'altra principale forma di distrofinopatia, ovvero la DMD. La distinzione fra le due forme non è sempre scontata ed esiste infatti, come entità clinica largamente riconosciuta, una forma di distrofinopatia intermedia fra DMD e BMD (anche detta "intermediate muscular dystrophy", IMD). D'altra parte, i confini esatti fra DMD, IMD, e BMD non sono mai stati definiti in maniera assoluta ed univoca. Questi confini possono essere ricercati almeno su tre piani diversi: clinico, biochimico (cioè riguardante la ricerca e quantificazione della proteina distrofina), e genetico. In linea di principio, la definizione di DMD comprende pazienti che dal punto

di vista clinico perdono la deambulazione entro i 13 anni di età (o 16, se trattati con glucocorticoidi), dal punto di vista biochimico hanno distrofina assente nel muscolo e dal punto di vista genetico sono portatori di mutazioni nel gene per la distrofina, incompatibili con la normale produzione della proteina. Al contrario, i pazienti con BMD, dal punto di vista clinico non perdono mai la deambulazione prima dei 13 anni, dal punto di vista biochimico hanno una certa quantità di distrofina nel muscolo seppure quantitativamente e qualitativamente alterata rispetto al normale e dal punto di vista genetico hanno mutazioni nel gene per la distrofina che consentono la produzione di una proteina distrofina alterata e parzialmente funzionante. Tuttavia, alcuni casi mettono in crisi queste distinzioni, soprattutto a causa di una discordanza fra i diversi piani clinico, biochimico, e genetico. Ad esempio, pazienti con mutazioni tipiche della DMD e distrofina assente possono deambulare autonomamente oltre i 16 anni. Inoltre, poiché livelli di distrofina molto bassi (in tracce) possono essere individuati solo con metodiche più sensibili e non con altre, possono verificarsi delle inesattezze nella definizione diagnostica. Questi aspetti di distinzione fra BMD e DMD vanno considerati con estrema attenzione soprattutto al momento di formulare una previsione sul possibile andamento della patologia in pazienti in età pediatrica.

CONFERMA O ESCLUSIONE DELLA DIAGNOSI DI BMD

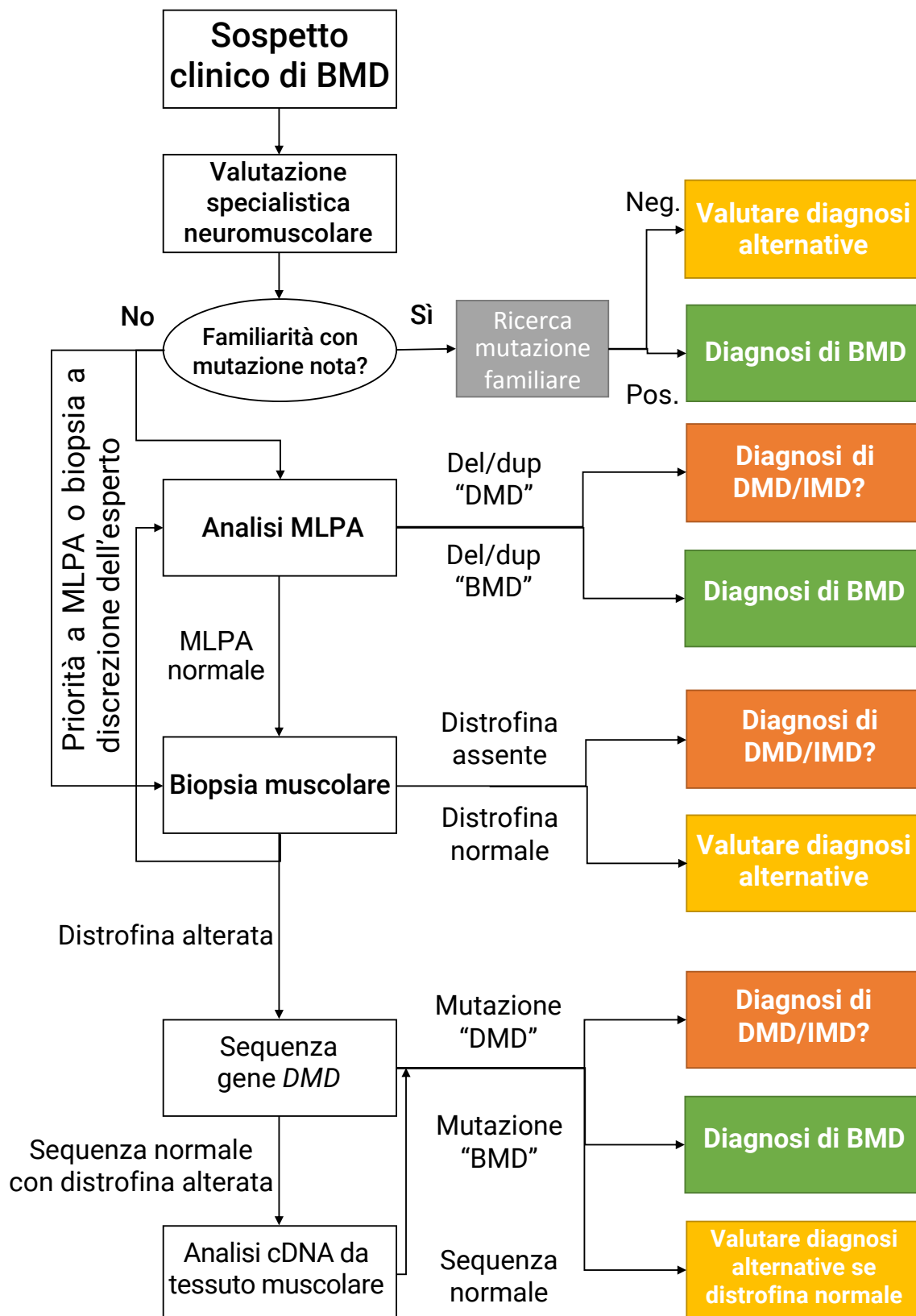
Davanti al sospetto clinico di BMD (vedi paragrafi precedenti), il medico deve programmare e prioritizzare gli accertamenti necessari a confermare o escludere la diagnosi. Il primo livello di accertamenti, che possono essere richiesti e inizialmente interpretati anche dal medico non specialista, comprendono il dosaggio della CK, che risulta elevato nella quasi totalità dei casi, e l'elettromiografia, che mostra un danno primitivamente muscolare o comunque esclude un danno derivante da sofferenza neurogena (cioè dei nervi periferici o dei neuroni motori del midollo spinale).

A questo punto, il paziente deve essere inviato allo specialista neuromuscolare, il quale, come sopra accennato, può decidere se avviare direttamente un'indagine genetica a livello del gene per la distrofina, solitamente un'analisi MLPA ("multiple ligation-dependent probe amplification"), atta a identificare delezioni e duplicazioni di intere sezioni del gene, che sono causa di circa l'80% dei casi di BMD; oppure programmare la biopsia muscolare. Qualora la MLPA mostri una delezione nel gene per la distrofina compatibile con la produzione di una certa quantità di proteina la diagnosi di BMD è conclusa. Va tuttavia tenuto presente che nei pazienti in età pediatrica, fino almeno ai 5 anni, è difficile differenziare clinicamente un fenotipo DMD da uno BMD. Pertanto, come sopra accennato, può rimanere il dubbio di una eccezione alla regola delle mutazioni tipiche DMD e BMD e raramente si può sviluppare un fenotipo severo nonostante la mutazione sia tipica della BMD. In questi casi può essere di aiuto la biopsia muscolare, in quanto la presenza di distrofina, soprattutto se in quantità discrete o abbondanti (al di sopra di 10%~30% al Western Blot) rende molto più solida la previsione di un fenotipo BMD.

La biopsia muscolare è consigliabile anche nei casi in cui l'indagine MLPA risulti negativa, in quanto l'analisi sul tessuto muscolare della distrofina o di altre proteine muscolari (sarcoglicani, calpaina, disferlina *in primis*) aiuta a indirizzare le analisi genetiche verso il gene più appropriato. La sempre più ampia disponibilità e accessibilità di pannelli di sequenza genica con tecnologia di nuova generazione ("Next Generation Sequencing", NGS) potrebbe costituire una soluzione alternativa a questo passaggio. Va però sempre tenuto presente che le metodiche NGS spesso identificano varianti di incerto significato, che a loro volta richiedono la correlazione con dati clinici, biochimici e perfino biotipici, per essere interpretate riguardo la loro potenziale patogenicità.

IL PROCESSO DIAGNOSTICO DELLA **BMD** È RIASSUNTO IN
FORMA DI **"DIAGRAMMA DI FLUSSO"** IN FIGURA 1.

Figura 1. Diagramma di flusso del processo diagnostico di BMD



DIAGNOSI DI PORTATRICE DI BMD

L'evenienza di una presentazione sintomatica in una donna portatrice di BMD è molto rara, se non eccezionale. La CK può talora risultare alterata, ma nella maggior parte dei casi è normale. Tuttavia, come specificato nel capitolo sulla diagnosi genetica, tutte le donne a rischio genetico andrebbero testate con MLPA o con sequenziamento per stabilire l'eventuale stato di portatrice.

COMUNICARE LA DIAGNOSI DI BMD

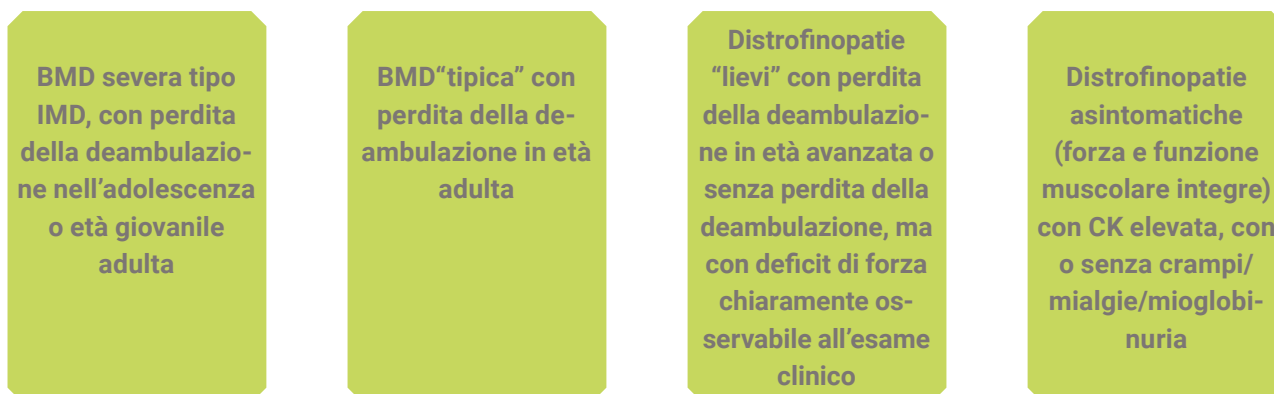
La comunicazione della diagnosi di malattia neuromuscolare è un momento delicatissimo, per le profonde ripercussioni psicologiche che può avere nel paziente e nei suoi familiari e/o "caregiver". Una buona comunicazione della diagnosi fa da fondamento alla costruzione di un'alleanza terapeutica fra il medico e il paziente. È pertanto consigliabile che essa si accompagni alla presa in carico assistenziale e multidisciplinare del paziente.

Come è intuitivo, la comunicazione di diagnosi di BMD, come in generale di tutte le altre malattie neuromuscolari, è un compito particolarmente difficile e delicato cui il medico deve far fronte. Tutte queste patologie hanno la caratteristica di essere progressive e portare a una disabilità che peggiora nel tempo. La severità estremamente variabile delle condizioni che rientrano nella definizione di BMD impone di personalizzare le modalità di comunicazione anche più di quanto non avvenga nella DMD. Per esempio, è chiaro che il colloquio di comunicazione della diagnosi sarà molto diverso a seconda che il paziente sia un giovane adulto con un deficit di forza ingravescente e una forma "tipica" di BMD, o un 60enne con funzione muscolare integra e un riscontro di iperCKemia, o ancora un bambino di tre anni ancora asintomatico.

Pertanto, è importante che il medico tenti di identificare con ragionevole precisione la severità della forma di BMD dalla quale il paziente è affetto e distingua le forme severe vicine al fenotipo IMD, le forme "tipiche", miti, o addirittura asintomatiche (vedi sotto), e che trasferisca queste informazioni al paziente o ai genitori, specificando i margini di dubbio e sottolineando gli elementi di speranza. Come per la DMD, è fondamentale il rispetto di una serie di norme di base per la comunicazione della diagnosi, ad esempio: tenere il colloquio di persona, con adeguato tempo a disposizione e in uno spazio tranquillo e riservato; accertarsi delle conoscenze ed aspettative del paziente/caregiver a inizio colloquio; accogliere le reazioni emotive e concedere tempo per esprimerle. Nel caso di bambini sarà opportuno tenere il colloquio iniziale con i soli genitori, mentre l'inclusione degli adolescenti nella comunicazione andrà valutata di caso in caso. Va al di là degli obiettivi di questo documento fornire un "manuale" completo per una buona comunicazione della diagnosi, ma è chiaro che questa necessita sempre delle doti professionali del medico (competenza specialistica ed esperienza) ma anche di aspetti più individuali quali sensibilità, umanità, empatia e disponibilità all'ascolto.

DALLA DIAGNOSI ALLA PROGNOSI E ALLA GESTIONE CLINICA

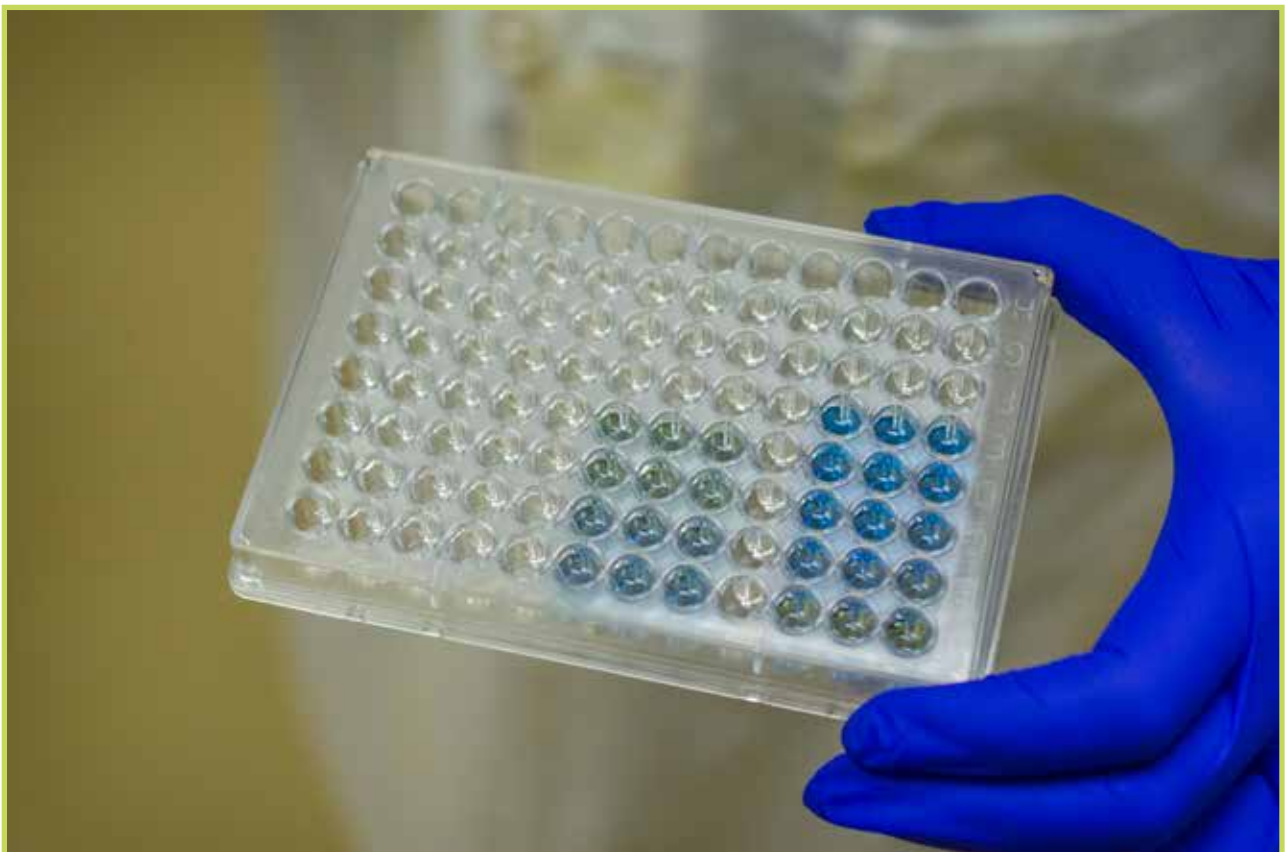
Come più volte accennato in altre sezioni di questo documento, entro la definizione di BMD si iscrivono quadri clinici anche molto diversi fra loro. Ricordiamo sinteticamente i principali:





DIAGNOSTICARE LA BMD

A complicare ulteriormente il quadro, ricordiamo che a ciascuna di queste forme si possono accompagnare o meno disturbi della sfera cognitiva/linguistica/psichiatrica e la cardiomiopatia dilatativa. Dal momento che vari studi hanno posto correlazioni genotipo/fenotipo (cioè correlazioni fra specifiche mutazioni del gene per la distrofina e specifici quadri clinici) piuttosto robuste, sebbene assolutamente non esenti da eccezioni, è corretto che il clinico esperto neuromuscolare accompagni al momento diagnostico anche la formulazione di una prognosi basata su queste correlazioni. È evidente che tanto maggiore sarà l'età del paziente al momento della diagnosi, tanto di più la prognosi dovrà basarsi sull'effettivo stato funzionale del paziente, piuttosto che sul dato molecolare. Dai 25-30 anni in poi, approssimativamente, l'esame clinico della forza muscolare riveste sicuramente un valore prognostico più alto di qualsiasi test biochimico e genetico. Molto più delicato è valutare la prognosi in pazienti in età pediatrica o addirittura prescolare, nei quali anche la completa asintomaticità non esclude che il fenotipo possa estrinsecarsi negli anni successivi. La valutazione di aspetti fenotipici più sfumati come atrofie, ipertrofie, retrazioni ha una particolare importanza; mentre il verificarsi di episodi rabdomiolitici o la presenza di mialgie in età pediatrica non necessariamente escludono una forma lieve di BMD, dal punto di vista del coinvolgimento muscoloscheletrico.



Le basi molecolari di queste correlazioni sono complesse, e comprendono diversi meccanismi: nel caso delle mutazioni nei primi esoni (approssimativamente i primi 10) può entrare in gioco la “reiniziazione” della traduzione proteica da parte del ribosoma (il macchinario che produce la proteina a partire dallo “stampo” derivante dal codice genetico, l’RNA messaggero), a valle della mutazione. In alcuni casi di IMD, specialmente nella delezione dell’esone 45, ha un ruolo lo “splicing alternativo”, cioè l’inclusione o esclusione di esoni contigui alla delezione nell’mRNA messaggero che può ripristinare la lettura corretta del gene nel contesto di una mutazione tipica DMD. Nel discriminare fra forme di BMD “tipiche” o lievi, infine, sono determinanti soprattutto la stabilità e le proprietà meccaniche della proteina derivante dall’RNA messaggero che porta la delezione. Ad esempio, la proteina mancante delle regioni codificate dagli esoni 45-47 risulta meno stabile ed efficiente di quella mancante delle regioni codificate dagli esoni 45-51, sebbene l’informazione genetica persa nel secondo caso sia maggiore.

Un utilizzo oculato e cauto di queste correlazioni potrà aiutare il clinico a gestire nel modo più corretto il follow-up clinico, assicurando il paziente e/o i genitori laddove indicato, e minimizzando l’ansia per gli sviluppi futuri della patologia; ma anche fornendo indicazioni obiettive, atte a programmare la messa in atto di provvedimenti per fronteggiare la disabilità, quando indicati, e a compiere in piena consapevolezza scelte riguardo la salute riproduttiva. Queste tematiche introducono i prossimi capitoli di questo documento, dedicati alla consulenza genetica e familiare e alla gestione neuromuscolare della BMD.

MUTAZIONI “DMD” E “BMD”



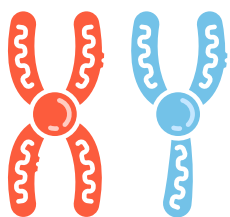
Nel testo abbiamo indicato per semplicità come “mutazioni DMD” le mutazioni cosiddette “*out of frame*”, letteralmente “fuori dalla cornice [di lettura]”. Queste sono le mutazioni in cui viene alterata, appunto, la cornice di lettura del codice genetico, e pertanto l’intera informazione contenuta nel gene risulta illeggibile e viene persa. Di conseguenza, la distrofina è assente. Al contrario, con le mutazioni che abbiamo per semplicità chiamato “BMD” (mutazioni “*in frame*”) la cornice di lettura viene rispettata, e, seppure vi sia un errore nel codice genetico, questo risulta leggibile, e viene prodotta una certa quantità di una distrofina più o meno funzionante. Nella gran parte dei casi, le mutazioni “*out of frame*” sono delezioni in cui viene perso un numero di nucleotidi (“lettere” del codice genetico) che non è 3 o un multiplo di 3; mentre se il numero di nucleotidi perso è 3 o multiplo di 3, la mutazione è “*in frame*”. Ciò proprio perché le “parole” del codice genetico (“codoni”) sono sempre composte di 3 “lettere” (nucleotidi).

3



DIAGNOSI GENETICA

3. DIAGNOSI GENETICA E CONSULENZA GENETICA



La distrofia muscolare di Becker (BMD) è causata da mutazioni nel gene della distrofina, localizzato sul cromosoma X. I cromosomi sessuali sono i cromosomi X ed Y. La femmina ha 2 cromosomi X (quindi XX) ed il maschio un cromosoma X ed un cromosoma Y (quindi XY), di conseguenza la BMD si manifesta solo nei maschi poiché hanno una sola copia (emizigoti) difettosa del gene della distrofina mentre le femmine (XX), grazie alla presenza della copia normale del gene della distrofina presente sul secondo cromosoma X, vengono definite “**portatrici**”, e sono quasi sempre asintomatiche (solo in rarissimi casi sintomatiche). Le mutazioni nel gene distrofina determinano sia una riduzione della quantità di distrofina nel muscolo sia alterazioni della proteina stessa, quindi cambiamenti sia quantitativi che qualitativi della proteina. A differenza della distrofia muscolare di Duchenne (DMD), nella quale la distrofina è assente, nella BMD la distrofina è, quindi, presente ma è ridotta e alterata e di conseguenza “funziona” male.

DIAGNOSI GENETICA NELLA BMD

Il sospetto di BMD in un paziente, formulato sulla base del quadro clinico o della storia familiare, deve essere sempre confermato da un test genetico, da un test cioè che studi il DNA. Questo test è generalmente effettuato sul sangue periferico dal quale si estrae il DNA. Il **test genetico** è sempre necessario, anche se la diagnosi di BMD è già stata fatta dal punto di vista clinico e/o confermata dallo studio della distrofina nella biopsia muscolare.

La conferma genetica della diagnosi si ottiene con l'individuazione di una mutazione, cioè di un'alterazione nel DNA del gene per la distrofina, che causa il mal funzionamento della proteina distrofina stessa.

La **diagnosi genetica** è importante per diversi motivi: per il paziente, poiché consente di ottenere una conferma genetica della diagnosi clinica; per la famiglia al fine di valutare le misure preventive (consapevolezza del rischio di ricorrenza della malattia nella famiglia, diagnosi di portatrici, oppure presenza di mutazioni “*de novo*” che quindi non sono familiari) e prendere decisioni relative a scelte riproduttive in future gravidanze (anche per eventuale diagnosi prenatale o diagnosi preimpianto) ed infine perché una diagnosi genetica è necessaria per accedere ai trial clinici e alle terapie personalizzate già approvate da EMA e AIFA. Per queste ragioni la consulenza di un genetista medico è necessaria al paziente e alla famiglia per pianificare ed effettuare il test genetico, interpretarlo e quindi comunicarne l'esito, gestendo il modo appropriato l'impatto della diagnosi sull'interessato e sul suo contesto familiare.

Dal punto di vista genetico, la tipologia delle mutazioni che si possono identificare nel gene per la distrofina nei pazienti BMD è molto ampio, proprio come accade per i pazienti DMD.

Le mutazioni più frequenti nei pazienti BMD (approssimativamente nell'87-89% dei casi) sono le **delezioni** (cioè “assenza di una parte del gene”) e le **uplicazioni** (cioè “ripetizioni di una parte del gene”). In circa l'11-13% dei pazienti BMD si identificano **piccole mutazioni**, mutazioni cioè che alterano uno o pochi nucleotidi (o “lettere”) del DNA. Fra queste si annoverano le “**mutazioni nonsenso**” cioè mutazioni in cui il cambiamento di un nucleotide (“lettera” del DNA) porta alla formazione di un segnale che viene interpretato come “stop alla produzione della distrofina” anche se in realtà la distrofina non è ancora “finita” (mutazione nonsenso). Infine, molto più raramente (meno dell'1%) possono essere causa di BMD anche le **mutazioni atipiche**, che agiscono con meccanismi più complessi. Pertanto, in considerazione dell'ampia variabilità delle mutazioni che si possono osservare nei pazienti BMD, la diagnosi genetica è un processo costituito da diversi passaggi e dall'utilizzo di diversi tipi di test genetici: un processo che gli addetti ai lavori definiscono “**multistep**” (“a più gradini”).

Nello specifico, considerato che le delezioni e le duplicazioni sono il tipo di mutazioni più frequenti nel gene della distrofina, il primo stadio dell'iter diagnostico prevede l'impiego di una metodica in grado di identificare questo tipo di mutazione: la metodica si chiama “**MLPA**” (dall'inglese Multiple Ligation-dependent Probe Amplification), rileva delezioni e duplicazioni, ed è quella più comunemente impiegata (**I livello di analisi**). Anche la tecnica CGH (Comparative Genomic Hybridization) identifica delezioni e duplicazioni, in modo anche più



preciso di MLPA, ma essendo costosa, è normalmente utilizzata come seconda scelta o in casi particolari.

Se non vengono identificate delezioni/duplicazioni e permane un forte sospetto clinico di distrofinopatia, è appropriato indagare se il paziente presenti una piccola mutazione. Questa tipologia di mutazione viene identificata sequenziando ("leggendo lettera per lettera") tutte le regioni del gene che codificano per la proteina ("esoni"), oggi prevalentemente attraverso le tecniche di **"Next Generation Sequencing"** (sequenziamento di nuova generazione) (**II livello di analisi**).

Infine, in una piccola percentuale di pazienti, impiegando le tecniche MLPA e sequenziamento si potrebbe non raggiungere la diagnosi. Si tratta, come anticipato, di una percentuale molto piccola di pazienti BMD (meno dell'1%) con mutazioni rare ed atipiche e la loro individuazione richiede l'impiego di metodiche di laboratorio più complesse (**array-CGH e/o analisi dell'RNA: III livello di analisi**).

Mediante questo approccio *"multistep"* possono essere identificate circa il 99% delle mutazioni nel gene distrofina.

Una volta identificata la mutazione che causa la BMD, è in alcuni casi possibile valutare la correlazione fra il tipo di mutazione identificata e il quadro clinico osservato nel paziente: le cosiddette **"correlazioni genotipo-fenotipo"**.

La differenza fra i quadri clinici della DMD (più severa) e della BMD (più mite) viene in gran parte spiegata, a livello molecolare, dal fatto che nei pazienti DMD, le mutazioni del gene per la distrofina impediscono la produzione della distrofina nel muscolo (distrofina assente) mentre le mutazioni presenti nei pazienti BMD consentono la produzione di una proteina generalmente più corta, ma parzialmente funzionante (si veda il Box esplicativo nel Capitolo 2).

La correlazione genotipo-fenotipo non è tuttavia sempre fattibile, per le note eccezioni alla regola del "frame". Nei casi in cui la correlazione è possibile, essa è importante soprattutto ai fini della prognosi e della gestione clinica della patologia.

Un'altra tipologia di correlazione genotipo-fenotipo è legata alla sede delle delezioni (più frequentemente). Infatti vi sono alcune delezioni nei pazienti BMD che sono spesso associate alla comparsa di una **cardiomiopatia precoce** e, in questo caso, l'identificazione di queste mutazioni consente di impostare precocemente nel bambino/ragazzo una prevenzione cardiologica. Altre mutazioni si associano ad una forma molto lieve di patologia e, in alcuni rari casi, anche di completa asintomaticità con mantenimento della capacità di deambulare per tutta la vita. La conoscenza della prognosi di malattia, quando possibile, è naturalmente rilevante per la pianificazione di vita dei pazienti.



CONSULENZA GENETICA NELLA BMD

La diagnosi genetica in un bambino/adulto BMD fornisce informazioni dettagliate sulla mutazione che causa la patologia.

Se in una famiglia si sono verificati dei casi di BMD, è possibile valutare il rischio di ricorrenza della malattia, valutare se altri familiari siano affetti da BMD o se vi siano femmine portatrici nella famiglia mediante una **consulenza genetica e test genetici mirati**. In pratica, una volta identificata la mutazione nel gene della distrofina che causa la BMD nel bambino/adulto, viene offerta un'indagine genetica mirata alla ricerca della mutazione specifica per prima cosa nella madre del paziente. Tale iter diagnostico è in genere rapido, proprio perché focalizzato sulla ricerca di una mutazione precisa e già nota nel gene della distrofina. La stessa analisi genetica può poi essere estesa anche ad altri membri femminili del ramo materno della famiglia (sorelle, figlie, zie, cugine): per tutte loro è appropriato offrire il test genetico per stabilire l'eventuale stato di portatrice.

Nel caso invece in cui non sia nota la mutazione che causa la patologia nella famiglia e il paziente BMD non sia più disponibile per la diagnosi genetica, è necessario effettuare nei familiari a rischio (madri, sorelle) una analisi completa del gene per la distrofina per identificare la mutazione seguendo il processo multistep già illustrato, quindi prima MLPA seguita da sequenziamento. In genere si offre questa diagnosi multistep al familiare più consanguineo al paziente (madre, sorella) e poi si estende eventualmente la indagine a tutte le femmine a rischio di essere portatrici nell'albero genealogico, come anche stabilito dalle recenti linee guida.

In Italia l'indagine genetica per stabilire lo stato di portatrice è appropriata per tutte le femmine maggiorenti a rischio, sia che presentino segni o sintomi anche lievi della patologia (come ad esempio un CK elevato confermato da almeno 3 diverse determinazioni a riposo, oppure sintomi come debolezza muscolare e stancabilità) sia per le femmine completamente asintomatiche e con CK normale. Nelle femmine minorenni asintomatiche il test genetico non è offerto di routine (linee guida internazionali della organizzazione Mondiale della Sanità, OMS, e linee guida per distrofinopatie). In caso invece di femmine che manifestano segni o sintomi di BMD (incluso un aumento del CK) il test genetico è appropriato e deve essere sempre preceduto da consulenza genetica e acquisizione di consenso informato da parte di entrambi i genitori o tutori equivalenti.

La diagnosi di portatrice nelle maggiorenti a rischio dovrebbe essere effettuata il più precocemente possibile, per una tempestiva prevenzione e pianificazione della procreazione.

Tutte le analisi genetiche per identificare uno stato di portatrice devono essere sempre precedute da una consulenza genetica ("**consulenza genetica pre-test**").

Paziente affetto da BMD

I pazienti affetti da BMD avranno figli maschi sempre sani (perché trasmettono ai maschi il cromosoma Y) e figlie femmine sempre portatrici obbligate (perché trasmettono a tutte le figlie femmine il loro unico cromosoma X con il gene per la distrofina mutato) come descritto a seguire.

Femmina portatrice BMD

Nel caso in cui il test genetico identifichi la mutazione nella femmina a rischio, quest'ultima verrà definita "**portatrice**". Le femmine portatrici, salvo rarissime eccezioni, sono asintomatiche; hanno tuttavia, ad ogni gravidanza, un rischio del 50% di trasmettere alla prole la mutazione: i figli maschi che ereditano la mutazione risulteranno affetti dalla BMD mentre le figlie femmine che ereditano la mutazione saranno portatrici asintomatiche.

Il risultato del test genetico dovrebbe essere restituito nel corso di una "**consulenza genetica post-test**": tale consulenza permetterà di discutere i risultati e le implicazioni del test, conoscere le probabilità di trasmettere la mutazione ai propri figli e, di conseguenza, poter pianificare le scelte riproduttive.

Molto raramente, le femmine portatrici possono sviluppare una sintomatologia clinica a carico soprattutto del muscolo scheletrico e del cuore, in genere lieve, eccezionalmente in forma più grave. Tuttavia, poiché tutte le portatrici hanno un rischio di sviluppare cardiopatia, soprattutto in età avanzata, la diagnosi di portatrice è importante anche per il follow up clinico e la prevenzione cardiologica.

Femmina non portatrice BMD

In circa il 30% dei casi la patologia nei pazienti BMD è causata da una mutazione “**de novo**” cioè, una mutazione che non è ereditata da una madre portatrice ma che si è verificata nella cellula uovo nelle primissime fasi di sviluppo dell’embrione dell’individuo BMD. In questo caso la mutazione è presente solo nel paziente BMD. Tuttavia, la presenza di una mutazione de novo, quindi assente nella madre del paziente a livello costituzionale, non esclude una possibile ricorrenza di patologia dovuta ad un “**mosaicismo germinale**”, cioè la presenza di più cellule uovo mutate nelle ovaie materne. Sebbene la precisa frequenza di questa evenienza non sia nota, si stima, in base ai pochi lavori pubblicati, che essa sia del 7%.

Le linee guida, quindi, raccomandano di effettuare una diagnosi prenatale “in tutte le madri di pazienti BMD”, anche se risultate non portatrici dopo test genetico, per la possibile presenza appunto di un mosaicismo germinale.

Nel caso in cui una femmina a rischio abbia un test genetico negativo e non sia madre di un paziente BMD, non è appropriata una diagnosi prenatale, perché il suo rischio di ricorrenza di BMD è sovrapponibile a quello della popolazione generale.

SCELTE RIPRODUTTIVE, DIAGNOSI PRENATALE, DIAGNOSI PRE-IMPIANTO

Come anticipato, la diagnosi di portatrice nelle maggiorenti a rischio dovrebbe essere effettuata il più precocemente possibile: infatti, conoscere l’eventuale stato di portatrice prima di pianificare una gravidanza permette di poter effettuare gli interventi prenatali disponibili in modo accurato e tempestivo aumentando il successo del test, che è legato ad un percorso prenatale non differibile.

Nel caso in cui non fosse stato possibile conoscere il genotipo della femmina prima della gravidanza, le moderne tecniche diagnostiche - in particolare di Next Generation Sequencing - consentono l’identificazione dello stato di portatrice anche con una gravidanza in corso.

Una volta accertata la presenza di una gravidanza, è possibile valutare se la mutazione genetica è presente nell’embrione/feto mediante varie indagini prenatali.

È importante sottolineare che, in accordo con le linee guida nazionali ed internazionali, si procede alla diagnosi molecolare di DMD/BMD solo nei feti di sesso maschile (tranne rare eccezioni, per ragioni di natura psichica-psicologica): questo perché, come già anticipato, le femmine sono asintomatiche, e la rarissima presenza di femmine con segni clinici non è in alcun modo prevedibile, nè legata alla mutazione per sè o alla sua trasmissione.

Le tecniche di diagnosi prenatale proponibili si differenziano sulla base del periodo gestazionale, del tipo di tecnica impiegata e delle informazioni che forniscono.

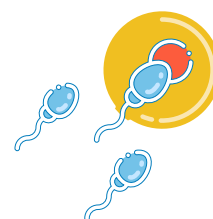
Ad oggi la femmina portatrice, al fine di comprendere se il nascituro abbia ereditato la mutazione che causa la patologia, può scegliere fra indagini prenatali invasive (offerte nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale, SSN) e non invasive (al momento in Italia accessibile solo tramite Centri privati o in alcune Regioni come Toscana e Emilia Romagna, in progetti pilota in corso).

Tecniche di diagnosi prenatale invasive

Le tecniche di diagnosi prenatale invasive comprendono la **villocentesi**, l’**amniocentesi** e la **funicolocentesi** o **cordocentesi**.

La **villocentesi** è una tecnica invasiva poiché prevede il prelievo di villi coriali che costituiscono la parte embrionale della placenta. È la tecnica di elezione (ad oggi, nell’ambito di diagnosi offerta dal SSN) per la diagnosi molecolare dei geni-malattia mendeliani (e quindi anche per la diagnosi di DMD/BMD) poiché è una tecnica molto precoce, in quanto viene eseguita preferibilmente fra la X e la XII settimana di gravidanza e consente di acquisire materiale biologico in quantità relativamente abbondanti. La diagnosi prenatale su villocentesi produce un referto in 10-15 gg.

In alternativa, è possibile effettuare un’**amniocentesi**, esame eseguibile nel secondo trimestre di gravidanza - preferibilmente fra la XV e la XVII settimana - che consiste nel prelievo di liquido amniotico. In questo caso



la diagnosi molecolare è più complessa e richiede tempi più lunghi (anche 3-4 settimane). Infine, la **funicolocentesi** o **cordocentesi** è la tecnica di diagnosi prenatale invasiva più tardiva, potendo essere eseguita fra la XVIII e la XX settimana di gravidanza. Quest'esame prevede il prelievo di sangue dal cordone ombelicale; tuttavia, essendo una metodica che è eseguita in un'epoca avanzata di gravidanza, non assicura una diagnosi molecolare nei tempi previsti per un'eventuale interruzione di gravidanza.

Tutte queste metodiche consentono di analizzare il DNA isolato dal feto e, dunque, permettono una diagnosi accurata e più o meno precoce della patologia tramite la identificazione della mutazione causale. Nel caso in cui una metodica di diagnosi prenatale identifichi una mutazione nel gene della distrofina, la coppia potrà decidere se proseguire o interrompere la gravidanza, secondo le tempistiche previste dalla legge italiana. Per questa ragione è di grande importanza effettuare il prima possibile una consulenza genetica in modo da poter avere l'accesso ad una tecnica di diagnosi prenatale precoce (possibilmente villocentesi).



Tecniche di diagnosi prenatale non invasive

Le tecniche descritte, in quanto invasive, sono associate ad un rischio (che va dallo 0.2% al 2%) di aborto spontaneo. Per questa ragione, negli ultimi anni, si stanno diffondendo tecniche di diagnosi prenatale non invasive, come ad esempio il **“Test prenatale non invasivo”** (**“Non-invasive prenatal testing- NIPT”**), al momento non offerte nell'ambito del SSN ma già offerte dalle Regioni Toscana e Emilia Romagna in progetti pilota. A differenza della villocentesi e dell'amniocentesi, questo test si esegue in maniera non invasiva: consiste, infatti, nell'analisi del DNA fetale presente nel sangue materno. È stato, infatti, dimostrato che, a partire dal primo trimestre di gravidanza, è presente nel sangue materno DNA libero di origine fetale che può essere recuperato in maniera semplice e non invasiva ed utilizzato per lo studio di alcune patologie fetali. Quest'esame, effettuabile a partire dalla IX settimana di gravidanza, permette quindi di stabilire, in maniera affidabile, accurata e non invasiva, **il sesso del nascituro**, e consente di effettuare lo screening delle più frequenti malattie legate ad anomalie cromosomiche (come la sindrome di Down o trisomia del cromosoma 21). La diagnosi della mutazione causale nel gene della distrofina non è al momento fattibile tramite NIPT, e necessita di ulteriore validazione tecnica al fine di essere utilizzata in ambito diagnostico.

Conoscere il sesso del nascituro, attraverso la NIPT, consente di indirizzare poi alle indagini molecolari mirate con metodiche invasive (villocentesi o amniocentesi) solo le gravidanze con feti di sesso maschile, evitando di effettuare procedure invasive se le gravidanze ospitano individui di sesso femminile.

Diagnosi genetica pre-impianto

Una procedura complementare alle tecniche di diagnosi prenatale - e resa di recente disponibile per le donne portatrici di una malattia genetica nell'ambito del SSN - è la **diagnosi genetica pre-impianto** (**“Preimplantation Genetic Diagnosis”- PGD**).





DIAGNOSI GENETICA

La PGD rappresenta una nuova metodologia, complementare alle tecniche di diagnosi prenatale, che permette di identificare la presenza di malattie genetiche o di alterazioni cromosomiche in embrioni generati in vitro in coppie ad alto rischio riproduttivo.

La PGD combina l'utilizzo di tecniche di **procreazione medicalmente assistita (PMA)** con le più innovative ricerche in ambito genetico.

Per PMA si intendono tutti quei procedimenti che comportano il trattamento di gameti maschili (spermatozoi), femminili (oociti) o embrioni nell'ambito di un progetto finalizzato a realizzare una gravidanza.

A seconda dei casi, la PMA può avvalersi di diverse tecniche che vanno da quelle meno invasive di I livello alle più complesse procedure di II e III livello.

Per effettuare una diagnosi pre-impianto per DMD/BMD è indicato ricorrere alle tecniche di II livello, cioè FIVET (in cui la fecondazione avviene all'esterno del corpo femminile e gli embrioni ottenuti vengono trasferiti in utero) e ICSI (in cui il singolo spermatozoo viene iniettato direttamente nell'oocita).

Le coppie che richiedono l'accesso alle tecniche di diagnosi pre-impianto inizieranno un percorso di PMA, che permetterà il recupero degli oociti da fertilizzare con gli spermatozoi paterni. Una volta ottenuta la fecondazione, si preleveranno una o due cellule (blastomeri) dagli embrioni ai primi stadi di sviluppo (3 giorni). Il DNA estratto da tali cellule sarà analizzato in maniera specifica, in relazione al tipo di malattia genetica o cromosomica da diagnosticare. Solo gli embrioni non affetti dalla patologia genetica verranno, dunque, trasferiti in utero.

In questo modo, la PGD (oggi proponibile e tecnicamente eseguibile anche per altre patologie genetiche oltre a DMD/BMD) permette di evitare il ricorso all'aborto terapeutico.

Per poter avere maggiori informazioni in merito ai centri (pubblici e privati) che effettuano la PMA e alle tecniche impiegate è possibile consultare il sito dell'Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it/rpma).

ASPETTI PRATICI E PRESCRIZIONE DEI TEST GENETICI CON SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

La BMD è una patologia rara come da decreto Ministeriale n. 279/2001 e successivo DPCM 12 gennaio 2017 (G.U. n.65 del 18.03.2017). La designazione di Malattia Rara comporta una serie di agevolazioni sanitarie estremamente importanti per i pazienti e la famiglia, sia in fase di accertamento diagnostico che a diagnosi acquisita. Ciò è molto rilevante anche vista la cronicità delle patologie e i numerosi interventi sanitari necessari alla gestione e cura del paziente BMD e della sua famiglia.

In fase pre-diagnosi, in tutte le prescrizioni necessarie per confermare o escludere il sospetto diagnostico, per accedere alla consulenza genetica e per effettuare il test genetico è possibile utilizzare il **codice esenzione R99** [Prestazioni richieste su sospetto diagnostico di malattia rara (ex art. 5 comma 2 del D.M. 18.05.2001 n. 279)].

Lo stesso **codice R99** dovrà essere usato per la codifica delle indagini genetiche sui familiari del paziente (femmine possibili portatrici). Il codice R99 può essere indicato esclusivamente dallo Specialista su ricettario pubblico. Una volta accertata la diagnosi, è necessario che un paziente con BMD venga **certificato paziente raro**. A tal fine, il paziente dovrebbe accedere al Registro Nazionale Malattie Rare in modo da ricevere il suo ORPHA code che gli consentirà di accedere **in modo gratuito a tutte le prestazioni sanitarie** legate alla sua patologia e con percorsi di eccellenza facilitati in ambito delle reti degli European Reference Networks (ERNs, <https://ern-euro-nmd.eu>). È pertanto fondamentale che il paziente venga registrato al momento della diagnosi nei registri Regionali che poi afferiscono al Registro Nazionale gestito dall'Istituto Superiore di Sanità (IIS). In tutte le Regioni italiane sono stati identificati Centri e Medici certificatori, e i pazienti stessi devono chiedere in modo specifico la loro certificazione al Medico e ottenere il loro codice e specifico certificato, che andrà poi esibito per ogni necessità sanitaria futura.

Le prescrizioni sanitarie (su ricetta del SSN) per accedere a una Consulenza Genetica possono essere effettuate dal Medico di Base o dal Medico Specialista (come neurologo o pediatra), mentre le richieste (sempre su ricetta SSN) per il test genetico possono essere effettuate solo al medico specialista (qualsiasi branca).

Nella prescrizione è necessario indicare il codice esenzione al fine di essere eleggibili di qualsiasi prestazione gratuita, il codice esenzione può essere applicato anche per il test di portatrice o per eventuali diagnostiche prenatali; che quindi risulta esente da pagamento.

Aspetti psicologici nella consulenza genetica e familiare

Aspetti psicologici nella consulenza genetica

Nei casi in cui la mamma risultasse portatrice della patologia e la coppia pianificasse di avere un'altra gravidanza, potrebbe essere di grande supporto uno spazio di accoglienza e condivisione dei vissuti che possono insorgere in questa fase. Il counselling pre-concezionale è uno strumento di cui la coppia può usufruire, con l'aiuto di uno psicologo, al fine di affrontare al meglio questo importante percorso.

Supporto psicologico durante la consulenza genetica

Il periodo delle indagini genetiche è sicuramente un tempo di attesa in cui la speranza di ricevere buone notizie si alterna al timore di essere portatrice. Spesso la persona che affronta il percorso diagnostico potrebbe manifestare reazioni emotive insolite rispetto al proprio funzionamento abituale, generando vissuti di ansia e inadeguatezza nella gestione del momento di attesa. Al fine di gestire lo stato emotivo sperimentato, può essere importante e di grande aiuto il supporto di un professionista psicologo con il quale condividere pensieri e vissuti, individuare strategie per gestire questo tempo di sospensione, e riconoscere il significato e valore delle emozioni provate.



Principali vissuti delle donne portatrici e supporto psicologico

Quando la madre scopre di essere portatrice della patologia, può sperimentare disorientamento, sentimenti di colpa, impotenza, rabbia e sconcerto. Insieme al partner, si trova a fronteggiare la disillusione rispetto al proprio progetto di vita.

Difficile definire quale sia il modo più appropriato per affrontare la situazione; è sicuramente importante prestare la giusta attenzione alle manifestazioni psicologiche che possono disturbare l'equilibrio personale e familiare:

**Ansia, insonnia,
tachicardia,
preoccupazione
eccessiva rispetto al
futuro del proprio figlio
e alla propria salute**

**Alterazioni
dell'umore: incapacità
di affrontare la
situazione, senso di
ingiustizia e impotenza
per quanto accaduto,
senso di colpa**

**Difficoltà di
concentrazione,
pensieri ripetitivi,
irritabilità, ritiro**

In questa fase delicata, è consigliabile avvalersi di un supporto psicologico, per valutare l'eventuale avvio di una terapia individuale, di coppia o familiare, che consentirà di elaborare i propri vissuti e di individuare le risorse necessarie per fronteggiare il carico emotivo della diagnosi e della riorganizzazione familiare che questa comporta.

4



GESTIONE NEUROMUSCOLARE

GESTIONE NEUROMUSCOLARE

Lo scopo principale della gestione neuromuscolare di un paziente BMD è preservare la forza e le funzionalità motorie.

QUALI VALUTAZIONI FARE E PERCHÈ

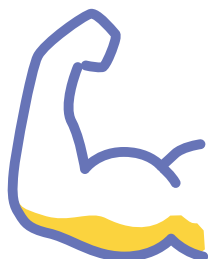
Un paziente affetto da BMD deve effettuare controlli clinici regolari con uno specialista che conosca la storia naturale della patologia e abbia le competenze necessarie a seguirne l'evoluzione. Lo specialista deve essere dunque in grado di attuare terapie di prevenzione e interventi precoci sulle diverse complicanze associate a questa patologia.

I segni e sintomi clinici della BMD sono molto variabili sia come età di esordio sia come modalità di evoluzione e quindi anche i controlli clinici potranno avere una tempistica diversa in base all'età del paziente e alle manifestazioni cliniche. Nelle fasi iniziali della patologia, prima e seconda decade, i ragazzi presentano spesso un isolato aumento delle CK o una intolleranza allo sforzo (comparsa di dolori durante l'attività fisica). In questa fase sono consigliati controlli clinici annuali per la valutazione motoria. Laddove compaiano i primi segni di debolezza muscolare o iniziali retrazioni articolari (tipica la tendenza a camminare sulle punte dei piedi espressione di iniziale tensione del tendine d'Achille) sarà importante che i controlli siano semestrali.



I test clinici da eseguire dovranno essere mirati alla valutazione di:

Forza muscolare: può essere misurata sia manualmente (utilizzando la convenzionale scala MRC della forza muscolare, che si basa sull'esecuzione di movimenti da parte del paziente contro la resistenza esercitata dall'operatore) o attraverso apparecchi (dinamometri, fissi o mobili) che permettono di misurare in modo più sensibile e quantitativo la forza di gruppi muscolari diversi. In base all'entità della debolezza muscolare riscontrata e in base alla rapidità di progressione si imposterà il progetto riabilitativo mirato alla mobilizzazione attiva, attiva assistita o passiva di diversi gruppi muscolari.



Movimenti articolari: nella valutazione di un paziente affetto da BMD è importante monitorare la comparsa o la progressione di rigidità articolari o retrazioni muscolo tendinee. Laddove si riscontri una retrazione o una rigidità articolare sarà importante impostare interventi riabilitativi come gli esercizi di stretching o l'uso di ortesi di posizionamento per contrastare le deformità delle estremità.



Velocità nelle funzioni motorie: molto utile è l'utilizzo di test temporizzati (tempo impiegato per alzarsi da terra, per compiere un percorso, per salire e scendere diversi gradini). Questo consente di avere informazioni importanti su come sta progredendo la patologia nel paziente e su come sta rispondendo ai trattamenti.



Scale di valutazione della funzione motoria: le scale di valutazione della funzione motoria permettono di attribuire un punteggio a singole abilità del paziente (per esempio saltare, stare su una gamba, alzarsi da terra, etc.) che richiedono l'impiego di muscoli diversi (a differenza della valutazione della forza muscolare con la scala MRC o dinamometro che valutano un singolo muscolo alla volta). Esistono numerose scale cliniche e alcune di queste utilizzate e validate a livello internazionale. Sono semplici da somministrare ma è importante che il valutatore sia stato istruito sulla modalità di somministrazione. L'utilizzo di queste scale permette di monitorare nel tempo i cambiamenti clinici del paziente e comprendere l'effetto di un trattamento riabilitativo, di un farmaco o più semplicemente l'andamento naturale della patologia.





Risonanza magnetica muscolare (RMN): la RMN è una metodica radiologica che, senza esposizione ai Raggi X, permette di studiare lo stato di salute del muscolo scheletrico. Le nuove metodiche radiologiche permettono, in un unico esame, di eseguire delle misure sia qualitative che quantitative dell'intera muscolatura scheletrica. Questo esame può essere eseguito senza necessità di sedazione e può essere proposto anche in età pediatrica dall'età di 9-10 anni. Questo esame, integrato alla valutazione clinica, permette di avere molte informazioni e di rilevare anche piccoli cambiamenti del tessuto muscolare.

Questionari di qualità della vita e di autonomie personali nella vita quotidiana: questi questionari permettono di esplorare quali siano le difficoltà del paziente nelle attività della vita quotidiana consentendo ai medici che seguono il paziente di fornire ausili per migliorare le autonomie.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER I MUSCOLI SCHELETRICI

Per la BMD non esistono ad oggi trattamenti farmacologici di dimostrata efficacia clinica e con linee guida codificate.

Nella DMD è riconosciuto l'effetto terapeutico dei glucocorticoidi o "steroidi" (GC). In particolare è stato dimostrato che l'uso cronico di GC aumenta la forza muscolare, ritarda la perdita della deambulazione, riduce il rischio di scoliosi e preserva la funzione respiratoria.

I GC rallentano la degenerazione muscolare attraverso un effetto anti-infiammatorio diretto sul muscolo e mitigando eventi dannosi per il muscolo che si innescano a seguito del difetto della distrofina e dell'infiammazione.

Nella BMD non sono mai stati condotti studi clinici controllati per dimostrare un possibile effetto positivo dei GC anche in considerazione della grande variabilità clinica (pazienti asintomatici e pazienti con deficit di forza severa) e biochimica della BMD (mutazioni diverse con diversi livelli di distrofina nel muscolo) che non permette di identificare facilmente un gruppo di pazienti omogenei e con le stesse caratteristiche.

Tuttavia, poiché i meccanismi biologici responsabili della degenerazione muscolare dei pazienti affetti da BMD sono analoghi, seppur più lievi, di quelli osservati nella DMD, è lecito considerare che i GC potrebbero avere un ruolo protettivo anche nella BMD. Nella letteratura scientifica sono infatti presenti diverse segnalazioni di pazienti affetti da BMD trattati con GC che hanno ricevuto un beneficio dalla terapia.

È dunque importante considerare i GC come una opzione terapeutica anche nei pazienti con BMD, ricordando che nella scelta terapeutica vanno considerate attentamente l'età di esordio dei sintomi, l'andamento clinico, eventualmente riservando questa terapia, su consiglio del neurologo/neuropsichiatra infantile di riferimento, solo ai pazienti che presentano debolezza muscolare e progressiva. Lo specialista dovrà considerare dunque questa opzione come una "terapia personalizzata". Una volta deciso di avviare la terapia con GC è necessario monitorare attentamente nel tempo gli effetti positivi e i possibili effetti collaterali degli steroidi.

Nel paziente BMD diagnosticato in età evolutiva e in terapia cronica con GC è importante controllare lo sviluppo puberale allo scopo di identificare eventuali carenze ormonali e provvedere ad una eventuale terapia sostitutiva.

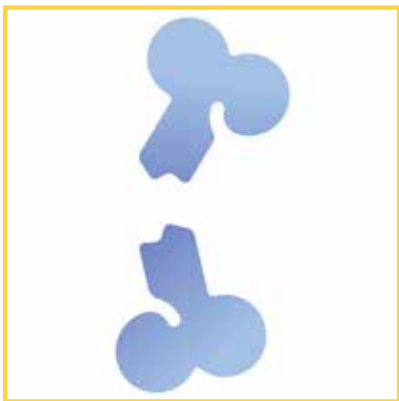
In questi pazienti si può assistere ad una condizione chiamata ipogonadismo che comporta una riduzione della produzione di ormoni coinvolti non solo nella maturazione sessuale, ma



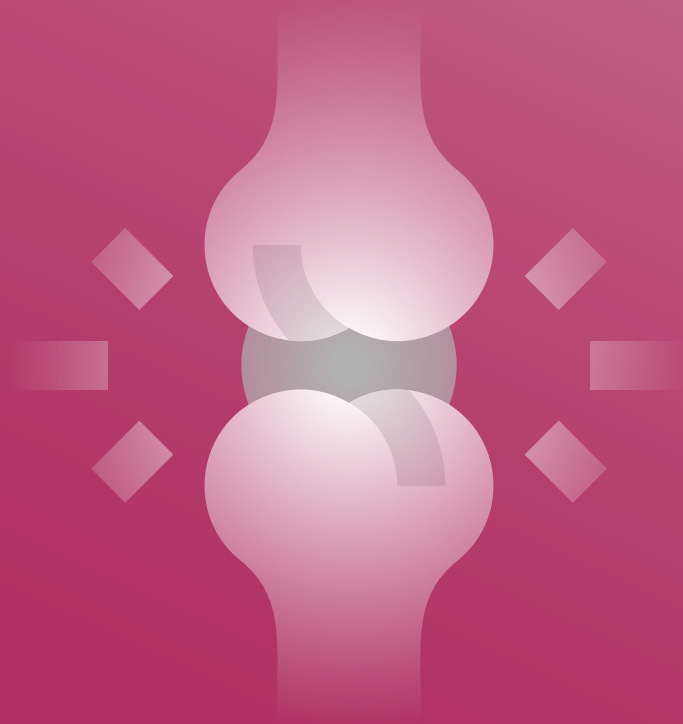
anche nell'accrescimento staturale. Si assiste, quindi, ad un ritardo di crescita anche in termini di statura oltre a diverse complicanze metaboliche. L'assunzione di GC può influenzare i livelli sierici (presenti nel sangue) di testosterone, riducendoli e contribuendo così sia al ritardo di crescita sia all'indebolimento delle ossa.

Il trattamento con testosterone, che rappresenta uno degli ormoni deficitari nell'ipogonadismo, può portare benefici rilevanti sull'apparato muscolo scheletrico, con un aumento della massa e della forza muscolare ed effetti positivi sulla salute ossea. Questo ormone può essere assunto attraverso iniezioni o cerotti e il dosaggio viene stabilito tenendo conto dei livelli sierici di partenza del paziente.

Tra i diversi effetti, positivi e negativi, indotti dal GC, vi è una temibile complicanza legata ad una brusca interruzione dell'assunzione di quest'ultimo: la cosiddetta "crisi surrenalica". Fisiologicamente il cortisolo è un ormone prodotto dal surrene utile a fronteggiare le situazioni di stress; quando viene assunto dall'esterno, come nel caso dei pazienti affetti da distrofia muscolare



in terapia cronica con GC, la produzione interna si riduce. In caso di brusche sospensioni dell'assunzione dei GC o in caso di aumentata necessità dell'organismo (in seguito ad una frattura o ad un intervento chirurgico per esempio), si può andare incontro alla crisi surrenalica. Questa è una vera e propria emergenza medica riconoscibile per la comparsa di disidratazione e stato confusionale, mal di testa, abbassamento pressorio improvviso, tachicardia, sudorazione e talvolta vomito. In questo caso è opportuno rivolgersi immediatamente al pronto soccorso.



SALUTE OSSEA

5



L'osso ha una principale funzione meccanica, di sostegno e di supporto alla postura e al movimento, mediata dall'inserzione dei tendini dei muscoli sull'osso stesso. Data questa funzione, è necessario che la struttura dell'osso si modifichi in base alle esigenze dell'individuo, per meglio rispondere alle differenti richieste che si propongono nella vita quotidiana. Ad esempio un soggetto magro e con poca massa muscolare avrà un osso più sottile e generalmente meno resistente, mentre un atleta muscoloso di solito avrà un osso più solido. Tale comportamento biologico dell'osso è regolato innanzitutto dai geni che si ereditano, ma anche dalla nutrizione e dall'esercizio fisico a cui sottoponiamo il nostro corpo. L'osso è capace di regolare la sua dimensione e la sua struttura, compresa la sua composizione, durante tutta la vita dell'individuo, dalla nascita fino alla morte, attraverso la produzione di sostanze secrete da organi distanti (ormoni endocrini) o dall'osso stesso (citochine) che vengono prodotte in base alle necessità a cui l'osso stesso deve rispondere.

L'attività muscolare è uno dei principali fattori regolatori di questo "metabolismo osseo", ed agisce sin dalle prime fasi dell'accrescimento scheletrico, permettendo all'osso di irrobustirsi progressivamente con il progredire della crescita, fino a raggiungere un "picco di massa ossea", che costituisce il patrimonio di osso che accompagnerà l'individuo per tutta la vita e che ineluttabilmente si assottiglierà durante l'età senile. Avere un picco di massa ossea elevato significa avere più riserva di osso quando l'età avanzata ci costringerà a spenderlo.

Le patologie muscolari influiscono sempre negativamente sulla salute dell'osso e quelle che si manifestano già in età prepuberale, come la BMD, rendono difficoltoso il raggiungimento di un buon livello di picco di massa ossea e ostacolano il mantenimento di una buona salute dell'osso. In sostanza nella persona affetta da BMD l'osso potrà essere più fragile rispetto a quello di un coetaneo sano, e quindi fratturarsi anche per traumi lievi.

Da ricordare, nel caso di pazienti che assumano glucocorticoidi (GC), che questi farmaci possano favorire la fragilità dell'osso attraverso una riduzione del contenuto minerale. Tutto questo porta ad una debolezza ossea precoce rispetto ai soggetti di pari età, con un aumento del rischio di fratturarsi per minimi traumi,

in particolare a livello delle vertebre e delle ossa lunghe, come il femore o la tibia. La frattura costituisce un evento molto negativo nella storia clinica della patologia perché ad essa può conseguire un'ulteriore limitazione della capacità di camminare e di svolgere le attività della vita quotidiana.

Per salvaguardare la salute dell'osso, la prima raccomandazione è favorire il movimento, nei limiti e nelle possibilità del paziente, ed eseguirlo all'aria aperta; l'esercizio fisico e la fisioterapia mirata consentono alla muscolatura di muoversi e permettono all'osso di essere stimolato. L'attività all'aria aperta è utile per una buona produzione da parte della cute di vitamina D. Inoltre è importante un'alimentazione sana ed equilibrata, che contenga il giusto apporto vitaminico e di calcio; è possibile integrare un eventuale deficit di queste sostanze con supplementazioni (di calcio e vitamina D) sotto forma di flaconcini o compresse da prendere secondo prescrizione medica, che devono essere sempre assunti in caso di uso cronico di GC.

Per meglio quantificare il deficit di queste sostanze, è utile eseguire annualmente un prelievo ematico per dosare i livelli di 25-idrossi vitamina D [25(OH)D] (che è il metabolita di riferimento per valutare i livelli di vitamina D nel sangue e, quindi, un'eventuale ipovitaminosi) e determinare l'introduzione nutrizionale di calcio con questionari facilmente disponibili in internet o tramite app, che permettano di calcolarne, in modo accurato e in pochi minuti, il quantitativo giornaliero assunto rispetto a quello raccomandato in base all'età del paziente (<https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>).

Infine è importante sottoporre periodicamente i pazienti affetti da BMD ad uno specifico esame che quantifichi la densità dell'osso (la cosiddetta densitometria ossea o MOC). Questa metodica permette di misurare la massa minerale e la densità ossea con scansioni della colonna vertebrale nel tratto delle vertebre lombari e del corpo intero ed è da praticare almeno ogni 24 mesi.

La tecnica utilizza i raggi X, ma ad un dosaggio molto basso rispetto alla radiografia comune. Nel caso, comunque, di un dolore persistente alla schiena, potrebbe essere utile sottoporre la persona ad un esame radiografico in proiezione laterale per valutare la colonna vertebrale e verificare se ci sono cedimenti nella struttura (fratture) delle vertebre.

Monitorare la densità e la struttura ossea in pazienti a rischio di frattura è utile per prevenire la comparsa di nuove fratture ed eventualmente iniziare una terapia con farmaci specifici per la salute dell'osso, come i bisfosfonati, che aumentano la resistenza dell'osso attraverso una loro attività di inibizione del riassorbimento osseo, che può risultare eccessivo in seguito al deficit di attività muscolare e all'uso cronico di cortisone.

GESTIONE ORTOPEDICA

La gestione ortopedica del paziente con BMD ha lo scopo principale di tenere sotto controllo e prolungare quanto più possibile la capacità di camminare e, in fase avanzata, di ottimizzare la postura in carrozzina.



Nella fase di deambulazione è opportuno che il paziente conservi il più possibile una buona articolare generale e una simmetria nell'appoggio dei piedi in modo da evitare l'instaurarsi di contratture/retrazioni che a lungo andare possono portare a deformità articolari, scarsamente correggibili con la fisioterapia. A tal proposito è consigliato, in questa fase, l'uso di ortesi gamba-piede notturne soprattutto quando l'articolazione della caviglia inizia a ridurre la sua capacità di movimento. Tali ortesi stabilizzano il piede in una posizione neutra e vengono prodotte su misura assecondando le





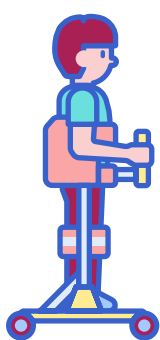
SALUTE OSSEA

caratteristiche del soggetto che le indossa. È da preferire il loro utilizzo di notte, per fare in modo che il soggetto sia più tollerante nell'indossarle e consentire alle ortesi di svolgere la loro funzione di prevenzione delle deformità articolari tramite stretching prolungato delle strutture articolari e muscolari a rischio di retrazioni.

Sempre al fine di ritardare la perdita della deambulazione, possono essere utilizzate le ortesi gamba-caviglia-piede: queste vengono indossate durante il cammino per la loro attività di supporto, consentendo al paziente di prolungare il mantenimento della stazione eretta e ritardando l'utilizzo della carrozzina.

Possono risultare utili in questa fase degli interventi di chirurgia definita "funzionale", in quanto si tratta di piccole operazioni che consentono di allungare un tendine accorciato (più comunemente un tendine d'Achille retratto che causa un piede equino, cioè il piede che tende ad appoggiarsi al suolo con le sole dita). Più raramente ed in casi particolari possono essere allungati anche altri tendini accorciati come quelli posteriori della coscia (che causano un ginocchio flesso) o tendini laterali della coscia (con conseguente abduzione forzata dell'anca) o trasporre un tendine su una superficie articolare differente affinché svolga la funzione non più assunta dal tendine che sostituisce (trasposizione del tibiale posteriore). Questi interventi sono presi in considerazione sul singolo paziente, valutando accuratamente la possibilità di una buona riuscita e la garanzia di un recupero funzionale.

Nella fase di non deambulazione, il paziente dovrà adattarsi all'utilizzo della carrozzina, la quale deve disporre di tutte le caratteristiche tecniche atte ad impedire un peggioramento posturale e a mantenere al meglio e per il maggior tempo possibile la capacità massima di interazione con il mondo circostante da parte del soggetto affetto. È importante la valutazione, da parte di un'équipe esperta, di eventuali sistemi di postura e cuscini che contengano il paziente impedendogli di assumere posizioni anomale e favorendone il corretto scarico di eventuali zone sottoposte a maggiore pressione sulla superficie



d'appoggio, ed allineare correttamente i supporti per poggiare braccia e piedi in termini di altezza e lunghezza adeguate. In questa fase possiamo utilizzare ortesi statiche anche diurne, purché siano ben tollerate dal paziente, sia per gli arti inferiori, allo scopo di impedire modifiche della struttura del piede, sia agli arti superiori, per il mantenimento di una buona presa manuale e permettere al paziente di interagire con l'ambiente circostante. Un utile supporto è rappresentato dall'utilizzo di tavole di statica: questi ausili consentono il mantenimento della stazione eretta in sicurezza e possono essere utilizzati anche a domicilio.



Importante in questa fase è l'introduzione di assi di trasferimento e scivoli per consentire i trasferimenti in casa dalla carrozzina alle diverse superfici di appoggio.

Il mantenimento della deambulazione e di una corretta postura è fondamentale per scongiurare una temibile complicanza: la scoliosi.

La scoliosi è una deformità della colonna vertebrale (che tende a curvarsi lateralmente) che in questi pazienti si verifica per una debolezza dei muscoli che servono a mantenere dritta e allineata la schiena. A lungo andare e col peggioramento della deformità della colonna, la scoliosi può portare complicanze anche respiratorie.

È importante monitorare preventivamente l'assetto della colonna attraverso radiografie da eseguire in piedi, ogni anno per curve scoliotiche $<20^\circ$ e almeno ogni sei mesi quando $>20^\circ$ (i gradi di una curva vengono

misurati su una radiografia in proiezione antero-posteriore della colonna vertebrale da parte di un medico esperto).

Ad oggi l'utilizzo di un corsetto nelle prime fasi, per favorire il corretto allineamento della colonna vertebrale, non è generalmente consigliato; in alcuni casi dopo un'accurata valutazione del grado di flessibilità della scoliosi fatta da un medico esperto, può essere utilizzato un corsetto allo scopo di prevenire il peggioramento della curva. Se il paziente è in carrozzina, può essere utile l'introduzione di un sistema di postura su misura per garantire un appoggio corretto e simmetrico in posizione seduta.

Se presente grave scoliosi può essere raccomandato un intervento chirurgico che, attraverso l'utilizzo di barre e viti, consenta di allineare quanto più possibile la colonna ed evitare il peggiorare della deformità.

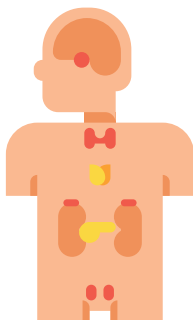


In caso di fratture delle ossa lunghe, comuni in questi soggetti, l'intervento ortopedico si baserà sui bisogni e le possibilità del paziente. Ad esempio per fratture di coscia o gamba, se il paziente è deambulante, si preferirà operare attraverso fissatori interni, in modo da intraprendere una rapida riabilitazione. In pazienti non deambulant, invece, si preferisce ricorrere all'immobilizzazione con apparecchi gessati o tutori, volti a facilitare la saldatura dell'osso in pazienti che non potrebbero comunque successivamente caricare il peso sull'arto fratturato.

La gestione del paziente con BMD che ha subito una frattura non può prescindere dal confronto con i familiari e dai bisogni del paziente stesso.



Una temibile complicanza della frattura è l'**embolia adiposa o grassosa**, ovvero un frammento di tessuto grasso che dal sito di frattura entra in circolo potendo fermarsi a livello dei polmoni e creare una crisi respiratoria. **Questa è un'emergenza medica, pertanto quando un paziente con BMD cade e/o si frattura è sempre opportuno portarlo al Pronto Soccorso per un'adeguata gestione della condizione, che includa la prevenzione di questa complicanza.**



GESTIONE ENDOCRINOLOGICA

Nel paziente BMD, con diagnosi in età evolutiva, è importante monitorare i parametri di crescita (altezza e peso) e lo sviluppo puberale, allo scopo di identificare eventuali carenze ormonali e provvedere ad una eventuale terapia sostitutiva.

Alterazioni metaboliche possono essere anche conseguenza della malnutrizione, soprattutto in fase avanzata, quando le complicanze legate alla respirazione richiedono un maggior apporto calorico. Inoltre può essere frequente una predisposizione al diabete ed una condizione

di obesità, favorita sia dalla riduzione di movimento sia dall'eventuale confinamento in carrozzina. L'obesità deve essere contrastata attraverso un'alimentazione bilanciata, tenendo conto del livello di attività fisica residuo, riducendo l'apporto calorico in caso di aumento del peso corporeo e perdita della deambulazione, e con il giusto apporto di micronutrienti, in particolare calcio e vitamina D.

6



GESTIONE DELLA RIABILITAZIONE NEURO-MOTORIA



GESTIONE DELLA RIABILITAZIONE NEURO-MOTORIA

L'ottimizzazione della gestione clinica multidisciplinare, includendo la componente muscolare, la funzionalità cardiaca e respiratoria, gli aspetti nutrizionali e gastrointestinali, la fisioterapia, ed il supporto psicologico, hanno portato negli ultimi 30 anni ad un allungamento dell'aspettativa di vita sia nella DMD che nella BMD, ad un generale maggiore benessere cardiorespiratorio, alla riduzione delle ospedalizzazioni e pertanto ad un importante miglioramento della qualità di vita.

Per un efficace riabilitazione neuro-motoria i pazienti affetti da BMD necessitano di un'équipe multidisciplinare che li guidi a trattamenti riabilitativi, "abilitativi" e di educazione a corretto esercizio fisico in base alla condizione clinica muscolare e cardiologica. L'équipe deve comprendere il neurologo/neuropsichiatra infantile, il cardiologo, lo pneumologo, il fisiatra, il fisioterapista ed il terapeuta esperto di ausili, il terapeuta occupazionale, il logopedista e l'ortopedico. Le suddette figure professionali interverranno in base alla forma clinica presentata dal paziente.



TEMPI DELLA VALUTAZIONE ED OBIETTIVI

La valutazione multidisciplinare deve essere effettuata ogni 10-12 mesi o con maggior frequenza se il paziente ha perso il cammino o presenta cardiomiopatia.

Gli obiettivi della riabilitazione nella BMD sono quelli di:

preservare l'autonomia

ritardare l'evoluzione dei sintomi

prevenire le complicanze

L'intervento riabilitativo pertanto può essere:

preventivo

curativo

compensativo

GLI INTERVENTI

Esercizio fisico

L'esercizio è definito come un'attività fisica pianificata e strutturata, praticata regolarmente con l'obiettivo di migliorare o mantenere una buona forma fisica. È ben documentato che l'esercizio ha effetti benefici sul muscolo con aumento della forza e della resistenza muscolare. Va ricordato tuttavia che l'esercizio non controllato può avere effetti controproducenti a livello del muscolo distrofico.

È invece stato dimostrato che l'esercizio muscolare a bassa intensità ed aerobico migliora lo stato di benessere fisico dei pazienti con BMD e la forza muscolare in specifici distretti, senza indurre danno muscolare (non modificazioni né dei livelli di CK né della morfologia muscolare alla biopsia) e/o cardiaco e con benefici che perdurano nel tempo e si associano ad un globale miglioramento delle condizioni di salute e di benessere psicofisico.

GESTIONE DELLA RIABILITAZIONE NEURO-MOTORIA



FIGURA 2: CAMBIAMENTI NEL MUSCOLO SCHELETRICO LEGATI AL “NON USO”.

È noto anche che l'atrofia da non uso (assenza di esercizio), legata al mancato carico meccanico muscolare, causa una riduzione della massa muscolare e conseguentemente del numero di fibre muscolari.

Nella BMD (come in altre distrofie muscolari) è possibile che la debolezza muscolare porti ad una vita sedentaria, la vita sedentaria induce riduzione della massa muscolare e cambiamenti nel metabolismo e un possibile incremento di peso corporeo con ulteriore riduzione dell'attività motoria e riduzione della forza che il muscolo può generare, con ulteriore aggravamento della debolezza muscolare.

In sintesi:

- La risposta all'esercizio è specifica, legata a due fattori: tipo di esercizio (intensità, durata e frequenza) e condizione clinica del paziente.
- L'esercizio aerobico è ben tollerato, sicuro, migliora il benessere del paziente e la resistenza; il suo effetto è duraturo. Attività aerobiche consigliate sono il nuoto ed in genere attività in acqua.
- Esercizi condotti con l'ausilio di dispositivi robotici ed esoscheletri (strutture mobili esterne) possono essere utili in pazienti motorialmente molto compromessi.
- Tutte le attività devono essere monitorate da un fisioterapista esperto in malattie neuromuscolari.



Mobilizzazioni e stretching

Il mantenimento di una buona escursione articolare e della simmetria a livello di diverse articolazioni contribuisce a preservare una buona funzionalità e previene lo sviluppo di retrazioni. Per la prevenzione delle retrazioni muscolo-tendinee è essenziale:

- stretching muscolare quotidiano anche autogestito, previa “educazione” all’esercizio da parte di un fisioterapista esperto;
- uso di ortesi, tutori e altri ausili (in particolar modo per i non deambulanti): per esempio tutori gamba-piede per lo stretching notturno a livello della caviglia; dispositivi di statica manuale e motorizzata (per garantire la postura eretta, se le retrazioni non sono tanto severe da compromettere la tolleranza alla postura)



Prevenzione delle cadute-fratture

È fondamentale minimizzare il rischio di cadute sia in ambiente domiciliare che lavorativo sia nel paziente ancora deambulante che nel non deambulante. **Pertanto è raccomandabile:**

- ➔ in ambiente domestico: rimuovere tappeti, fili e dislivelli;
- ➔ valutare la scivolosità delle superfici di appoggio;
- ➔ posizionare tappetini antiscivolo nella doccia e nella vasca da bagno;
- ➔ posizionare maniglie d'appoggio;
- ➔ posizionare corrimano, laddove presenti scale e gradini.

Per il paziente in carrozzina è fondamentale:

- ➔ educare paziente e familiari all'uso in sicurezza della carrozzina;
- ➔ aumentare la consapevolezza del rischio di cadute dalla carrozzina sia in ambiente domestico sia in ambiente esterno;
- ➔ istruire i familiari alle modalità con cui effettuare i cambi di posizione, utilizzare i sollevatori e le pedane.

Carrozze ed altri ausili

È consigliabile considerare in anticipo i vari ausili che possano garantire sicurezza negli spostamenti (sollevatore), autonomie (ad esempio maniglioni per il bagno, rialzo per WC per i pazienti deambulanti; carrozzina elettronica per i pazienti con importante debolezza muscolare) e la partecipazione ad attività gratificanti (carrozzina manuale o elettronica o sistemi motorizzati quali scooter).

Utile adeguare letto e materasso, in particolare nei soggetti più compromessi a livello motorio, al fine di prevenire le lesioni da compressione e facilitare i cambi di posizione autonomi durante la notte (letto elettronico).

È raccomandabile utilizzare sistemi di statica manuali ed elettrici che garantiscano la possibilità di mantenimento della posizione eretta (ortostatismo) in soggetti con riduzione della forza muscolare (ipostenia) moderato-severa agli arti inferiori ma con quadro retrazionale tale da garantire adeguata postura e buona tolleranza alla stessa.

Esistono in commercio dispositivi semplici per facilitare le autonomie nel pasto, come vassoi da grembo sopraelevati, posate ricurve e cannuccie adattate.

Negli ultimi anni sono state messe a disposizione tecnologie avanzate quali sistemi robotici/bluetooth di controllo ambientale, sistemi di riconoscimento vocale per uso di PC, telefono, citofoni, apertura/chiusura porte all'interno del domicilio.



Controllo del dolore

L'identificazione del motivo del dolore è essenziale per un intervento adeguato. Molti dolori sono attribuibili ad assunzione di posture scorrette: ad esempio a livello della colonna vertebrale si può presentare lombo-sciatalgia nei pazienti deambulanti con importante iperlordosi lombare. Il tentativo di controllare il dolore a livello della colonna evitando la stazione eretta o la deambulazione può incrementare il rischio di sedentarietà. Il dolore a livello della colonna può derivare anche da una scorretta postura in carrozzina o da una importante osteoporosi (situazione possibile in caso di pazienti da lungo tempo confinati in carrozzina e non trattati dal punto di vista riabilitativo). In questi casi il trattamento può essere sintomatico, utilizzando antinfiammatori non steroidei, o in rari casi steroidei, sempre su indicazione del medico. L'uso di analgesici oppioidi deve essere effettuato con estrema cautela.

Per controllare il dolore anche la correzione della postura e l'utilizzo di ortesi adeguate sono parte essenziale del trattamento.

Mialgie e crampi sono frequenti nella BMD: possono essere trattati con massoterapia, allungamenti muscolari ed integratori minerali.

INDICAZIONI GENERALI IN BASE ALLA SITUAZIONE CLINICA

Paziente con buone autonomie di movimento, livelli di forza muscolare buoni in tutti i distretti, assenza di cardiopatia ed assenza di elevato rischio di cardiomiopatia

- Esercizio fisico di bassa intensità, aerobico, quotidiano.
- Prevenzione delle retrazioni tendinee e mantenimento di adeguata escursione articolare con stretching e manipolazioni.

Paziente con buone o lievemente ridotte autonomie e cardiomiopatia

- Esercizio fisico limitato con supporti adeguati.
- Attività in acqua solo se presenti facilitazioni di ingresso/uscita dalla vasca.
- Prevenzione delle retrazioni con stretching mirato ed uso di tutori gamba-piede leggeri durante la notte.
- Attenzione alla situazione ambientale sia al domicilio sia in ambiente lavorativo per la prevenzione di cadute.
- Attenzione alle condizioni metaboliche ossee e generali.
- Monitoraggio del peso corporeo.

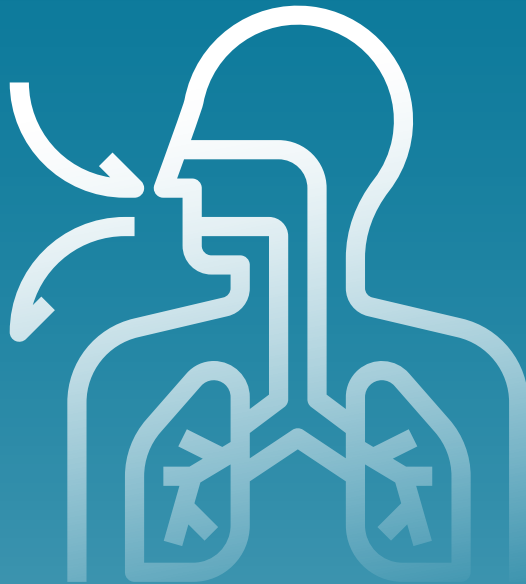
Paziente con ridotte autonomie di spostamento, riduzione dei livelli di forza muscolare soprattutto nei distretti prossimali dell'arto inferiore, assenza di cardiopatia

- Esercizio fisico limitato con supporti adeguati.
- Attività in acqua solo se presenti facilitazioni di ingresso/uscita dalla vasca.
- Prevenzione delle retrazioni con stretching mirato ed uso di tutori gamba-piede leggeri durante la notte.
- Uso di sistemi di statica.
- Attenzione alla situazione ambientale sia al domicilio sia in ambiente lavorativo per la prevenzione di cadute.
- Attenzione a condizioni metaboliche ossee e generali.
- Monitoraggio del peso corporeo.

Paziente non deambulante

- Esercizio fisico limitato con supporti adeguati.
- Attività in acqua solo se presenti facilitazioni di ingresso/uscita dalla vasca.
- Prevenzione delle retrazioni con stretching mirato ed uso di tutori gamba-piede leggeri durante la notte.
- Attenzione alla situazione ambientale sia al domicilio sia in ambiente lavorativo, per la prevenzione di cadute.
- Facilitazione delle autonomie (carrozzine, sistemi domotici, facilitazioni per il pasto etc.)
- Attenzione a condizioni metaboliche ossee e generali.
- Monitoraggio del peso corporeo.

7



GESTIONE RESPIRATORIA

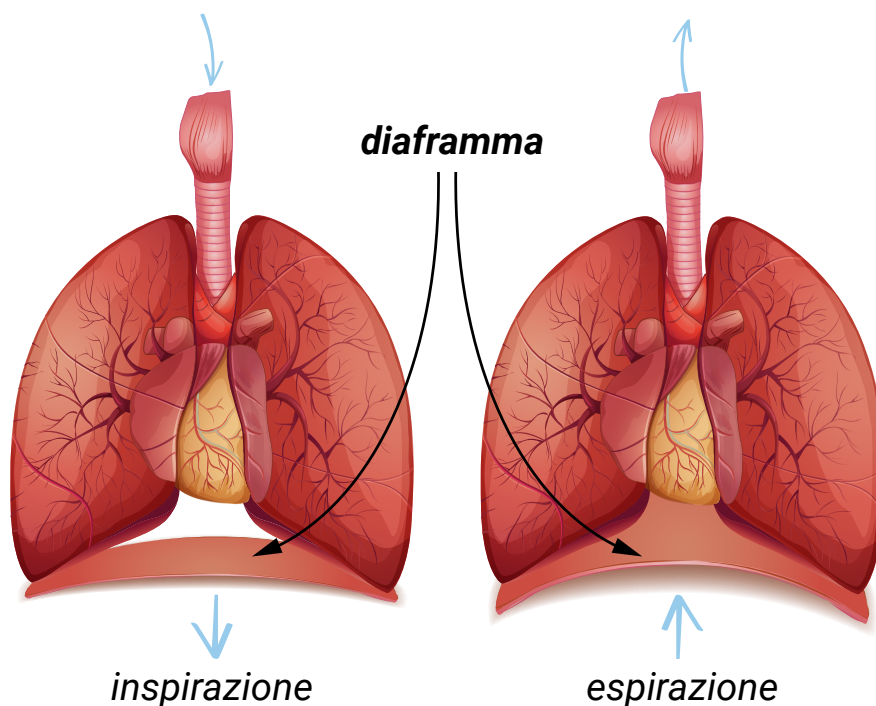
GESTIONE RESPIRATORIA

LA COMPARSA DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Le malattie neuromuscolari, inclusa la BMD, possono avere un impatto rilevante sulla funzione respiratoria, in seguito all'interessamento della cosiddetta **"pompa ventilatoria"**, ovvero le strutture, inclusi i muscoli respiratori, che garantiscono il trasporto ai polmoni di aria atmosferica che verrà utilizzata per gli scambi gassosi (ventilazione alveolare).

Nella BMD il coinvolgimento del **muscolo diaframma** (parte integrante della "pompa ventilatoria") può provocare una riduzione della ventilazione polmonare, che a sua volta può diminuire fino alla comparsa dell'Insufficienza Respiratoria (IR) vera e propria, con riduzione dell'ossigenazione e ritenzione di anidride carbonica (CO_2). L'evoluzione verso l'IR nella BMD è caratterizzata da un duplice andamento: più frequentemente l'insorgenza è di tipo cronico e tardivo, sostenuta da una cosiddetta ipoventilazione globale progressiva (Insufficienza Respiratoria Cronica, IRC). Tuttavia, non è raro il riscontro di un'IR ad esordio acuto (IRA), che può manifestarsi in fase di relativo benessere respiratorio (IR "a cielo sereno"): questa è generalmente scatenata da un'infezione delle vie respiratorie a cui consegue un ingombro secretivo bronchiale dovuto alla scarsa efficacia del meccanismo della tosse.

Anatomia dei Polmoni e funzioni



Designed by brgfx / Freepik

Alla base dell'IRC progressiva nella BMD vi è la debolezza dei muscoli inspiratori, intesa come riduzione della capacità di generare normali livelli di pressione e flusso aereo durante l'inspirazione. La debolezza dei muscoli inspiratori inizialmente altera i volumi polmonari, provocando un cosiddetto deficit ventilatorio di tipo restrittivo valutabile tramite la spirometria; successivamente conduce all'IR conclamata, con ritenzione di CO_2 . La severità della ritenzione di CO_2 risulta strettamente legata al grado di debolezza muscolare respiratoria.

Un ruolo importante nella comparsa dell'IRC rivestono i cambiamenti della respirazione durante il sonno: questi infatti inducono variazioni modeste nell'andamento degli scambi gassosi nel soggetto sano, che divengono tuttavia più accentuate nei pazienti con debolezza muscolare respiratoria, specie quando il diaframma sia significativamente coinvolto. Nei pazienti BMD è possibile che le modificazioni della ventilazione durante il sonno provochino la comparsa di un'IR solo notturna, mentre l'andamento della ventilazione in fase di veglia rimane soddisfacente. A lungo andare, l'ipoventilazione notturna predispone alla ritenzione di CO_2 stabile, anche diurna. La coesistenza di una sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (ostruzione delle vie aeree a livello del collo, favorita dalla debolezza dei muscoli faringo-laringei, che determina a sua volta l'insorgenza di un'apnea ostruttiva con peggioramento degli scambi respiratori; OSA) è possibile nei pazienti BMD, soprattutto quando siano presenti russamento ed un eccesso ponderale.

Nell'insorgenza dell'IRA gioca un ruolo determinante la perdita di integrità del meccanismo della tosse; in occasione di un'infezione respiratoria, tale deficit favorisce l'accumulo di secrezioni bronchiali, a seguito del quale risultano compromessi gli scambi gassosi e si determina un'alterazione della capacità di ossigenazione polmonare, con conseguente "ipossiemia" e ridotta disponibilità di ossigeno ai tessuti.

Tra le altre possibili cause di IRA nella BMD va ricordato anche l'instaurarsi di un'insufficienza cardiaca congestizia con insorgenza di edema polmonare.

LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RESPIRATORIA

Nella BMD la compromissione respiratoria riguarda solo una parte dei pazienti (circa il 50% dei casi) e la severità è variabile. La frequenza dei controlli clinici e funzionali respiratori è legata alla rapidità di progressione della patologia nel singolo paziente; nel caso di lenta progressione, si può ritenere ragionevole una cadenza semestrale o annuale.

Dati clinici

La progressione del deficit ventilatorio e lo sviluppo di IR sono spesso insidiosi nei pazienti con BMD. Sintomi non specifici come l'affaticamento, la sonnolenza e la difficoltà di concentrazione possono essere i primi indicatori di IR. La dispnea, ovvero la sensazione di respirazione difficoltosa o di affanno, è spesso assente, talora è presente ortopnea (difficoltà a dormire in posizione supina) con necessità di rimanere semiseduti durante il sonno. Sintomi quali risvegli notturni, incubi, sonnolenza diurna e cefalea mattutina possono riflettere alterazioni respiratorie legate al sonno, con abnorme ritenzione di CO_2 .



Dati strumentali

Misura della forza dei muscoli respiratori

La forza dei muscoli respiratori può essere valutata misurando la Pressione Inspiratoria Massima (MIP) ed Espiratoria Massima (MEP) alla bocca mediante un semplice apparecchio (trasduttore di pressione) nel corso di sforzi respiratori massimali. La ritenzione di CO_2 si instaura generalmente quando il valore di MIP risulta inferiore al 40% del teorico; pur tuttavia, la riduzione di MIP e MEP non consente di predire con precisione la severità dell'IR.

Misura dei volumi polmonari

Si valutano mediante la spirometria. Il parametro di riferimento è la misura della Capacità Vitale Forzata (CVF; volume totale di aria che si riesce ad espellere in espirazione forzata, dopo aver eseguito un'inspirazione massimale). Poiché la forza dei muscoli inspiratori si riduce notevolmente (almeno del 50%) prima che si instauri un significativo



calo di CVF, la spirometria non risulta utile nella diagnosi precoce del deficit muscolare respiratorio, che invece può essere evidenziato utilizzando parametri più sensibili, quali la misura di MIP e MEP. Nella BMD vi è una progressiva riduzione di CVF, preceduta da una significativa diminuzione di MIP e MEP.

Valutazione dell'efficacia della tosse



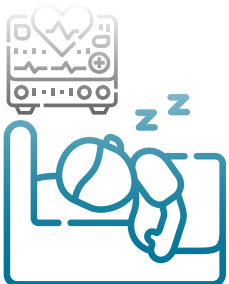
L'efficacia della tosse può essere valutata semplicemente mediante la misura del cosiddetto Flusso Espiratorio di Picco durante Tosse, PCEF (anche detto picco della tosse): PCEF rappresenta il flusso espiratorio massimo che può essere generato in corso di tosse e fornisce un'informazione diretta sulla capacità di disostruire le vie aeree. Un valore minimo compreso tra i 160 ed i 270 L/min consente di tossire efficacemente; al di sotto di tale livello è indicata l'applicazione di tecniche di assistenza alla tosse. La misura di PCEF durante la compressione sincrona toracica e addominale permette di determinare quanto tali manovre incrementino l'efficacia della tosse.

Emogasanalisi



La misura della Pressione Parziale di Ossigeno (PaO_2) e di Anidride Carbonica (PaCO_2) nel sangue arterioso rappresenta il parametro più importante per stabilire l'efficienza degli scambi gassosi ed è indispensabile per la diagnosi di IR. Un anormale incremento di PaCO_2 (> 45 mmHg) identifica un'ipoventilazione alveolare, che a sua volta rappresenta l'effetto finale della progressiva perdita di capacità ventilatoria.

Monitoraggio cardio-respiratorio notturno



È un'indagine indicata in tutti i casi in cui si sospetti un'ipoventilazione legata al sonno sulla base dei dati clinici; essa viene effettuata allo scopo di diagnosticare precocemente un'insufficienza ventilatoria ancora latente in fase di veglia, che tende a manifestarsi solo nelle ore notturne. L'indagine consiste nella rilevazione e registrazione simultanea durante il sonno di una serie di parametri: flusso aereo oro-nasale, motilità separata toracica e addominale, ECG, SaO_2 .

IL TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE RESPIRATORIE

Assistenza ventilatoria a lungo termine

Allo scopo di ritardare e contrastare l'IRC secondaria ad ipoventilazione progressiva, i pazienti affetti da BMD possono essere avviati alla **Ventilazione Non Invasiva (NIV)**: un ventilatore meccanico assiste la ventilazione del paziente rilasciando volumi aerei attraverso una maschera nasale o oro-nasale, oppure un boccaglio, senza che si debba ricorrere alla tracheostomia. Tale trattamento viene applicato a lungo termine a domicilio, generalmente nelle ore notturne.

L'indicazione alla NIV nel paziente stabile è definita dalle seguenti condizioni:

- ipercapnia diurna ($\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg);
- ipercapnia notturna ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg) associata a sintomi attribuibili ad ipoventilazione (astenia, dispnea, cefalea mattutina);
- CVF $< 50\%$ predetto, nel caso di malattia rapidamente progressiva.

Il ricorso alla NIV induce una serie di effetti favorevoli: a) MIP e CVF si stabilizzano o migliorano transitoriamente; gli scambi gassosi in fase di veglia tendono rapidamente a normalizzarsi; b) diminuisce il rischio di complicanze respiratorie e la necessità di ospedalizzazione; c) si riducono i sintomi indotti dalla ritenzione di CO_2 , migliorano la percezione del proprio stato di salute ed il grado di integrazione sociale; d) aumenta l'aspettativa di vita.



GESTIONE RESPIRATORIA

Assistenza alla tosse

Le manovre di assistenza manuale e/o meccanica possono incrementare l'efficacia della tosse. L'assistenza manuale alla tosse, basata prevalentemente su manovre di compressione toracica ed addominale, richiede la collaborazione del paziente, una buona coordinazione paziente-operatore, nonché un notevole impegno fisico da parte di quest'ultimo, a causa della necessità di frequenti sedute.



Studi clinici documentano la maggiore efficacia della combinazione di iperinsufflazione polmonare [che si attua comprimendo un pallone (pallone di Ambu) che spinge aria nei polmoni] + assistenza manuale alla tosse, rispetto alla semplice assistenza manuale; è noto inoltre che l'iperinsufflazione polmonare contribuisce a migliorare la capacità del polmone di espandersi riducendo il rischio di complicanze respiratorie.



Quando l'assistenza manuale risulta inadeguata, un'alternativa efficace è rappresentata dal ricorso all'assistenza meccanica: questa è attuabile mediante apparecchi che forniscono profonde insufflazioni (immissione forzata d'aria nei polmoni) seguite immediatamente da altrettanto ampie esufflazioni (flusso espiratorio indotto dalla macchina abbastanza forte da spingere le secrezioni verso le vie aeree facilitandone così l'espulsione o l'aspirazione). Le pressioni di insufflazione ed esufflazione ed i tempi di erogazione sono regolabili indipendentemente. Pressioni di insufflazione ed esufflazione comprese tra +40 e -40 cm H₂O sono generalmente efficaci e tollerate dalla maggior parte dei pazienti; ulteriore vantaggio può derivare dall'applicazione di una pressione addominale sincrona all'esufflazione.

L'insufflazione-esufflazione meccanica può essere erogata tramite maschera oro-nasale, boccaglio oppure cannula tracheostomica. Il ciclaggio di fase (passaggio inspirio-espirio) può essere avviato manualmente o automaticamente: nel primo caso risulta facilitata la coordinazione paziente-operatore-strumento.



Un cenno a parte merita la somministrazione di ossigenoterapia allo scopo di correggere l'ipossiemia associata ad ingombro secretivo bronchiale dovuto a tosse inefficace: tale procedura può risultare pericolosa e condurre ad un'errata interpretazione dell'evoluzione clinica del paziente: l'ossigenoterapia, infatti, corregge il valore di ossigeno nel sangue senza che sia stata rimossa la causa che ha generato l'ipossiemia, ovvero il ristagno di secrezioni; in tal modo è possibile una progressione inavvertita, "mascherata", verso complicanze più severe (atelectasia, cioè mancata espansione del polmone, polmonite).

L'utilizzo di mucolitici, infine, può accrescere il volume e la fluidità del muco: in caso di tosse scarsamente efficace, quindi, la somministrazione di tali farmaci può favorire l'insorgenza di crisi asfittiche. Essi vanno pertanto utilizzati nell'ambito di un programma che includa anche il ricorso a tecniche di disostruzione bronchiale; in particolare, ne va privilegiata la somministrazione per via aerosolica, caratterizzata da un effetto immediato, breve e meglio controllabile, mentre la somministrazione orale, per l'effetto prolungato e tardivo, va generalmente evitata.

8



GESTIONE CARDIACA



GESTIONE CARDIACA

Per molte malattie neuromuscolari, la compromissione cardiaca rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità. L'ampia eterogeneità esistente tra le varie malattie neuromuscolari e le limitate conoscenze circa i meccanismi specifici di insorgenza della patologia cardiaca, rendono la diagnosi e il trattamento una sfida complessa.

I pazienti affetti da BMD hanno una probabilità del 50% di sviluppare un coinvolgimento cardiaco indipendentemente dalla compromissione muscolare.

Il ruolo della distrofina nel muscolo cardiaco così come in quello scheletrico è quello di proteggere il muscolo dal danno indotto dalla contrazione stessa. Una distrofina ridotta o anomala porta alla morte delle cellule cardiache indotta dall'esercizio con rilascio di proteine specifiche del cuore (troponine) nel circolo sanguigno.

Il paziente affetto da BMD, specialmente nelle forme lievi, non avendo la limitazione funzionale motoria presente nel paziente affetto da DMD, è in grado di effettuare sforzi muscolari anche importanti, causando un sovraccarico di lavoro a livello cardiaco che potrebbe essere deleterio.

Nel muscolo cardiaco, come nel muscolo scheletrico, le cellule cardiache possono andare incontro a morte cellulare. La conseguente sostituzione fibroadiposa genera un tessuto cicatriziale che inizia dalla zona esterna del cuore (zona epicardica) per proseguire fino a quella interna (zona endocardica). La fibrosi miocardica porta all'assottigliamento della parete cardiaca, perdita di contrattilità ed evoluzione in cardiomiopatia dilatativa.

Talora, sebbene molto più di rado, è stata osservata una evoluzione verso la cardiomiopatia ipertrofica.

Le donne portatrici sono a rischio di sviluppare un coinvolgimento cardiaco che ha una prevalenza del 15% sotto i 16 anni e raggiunge il 45% sopra i 16 anni.

LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA

L'obiettivo di una corretta gestione cardiologica è quello di individuare precocemente e trattare il danno cardiaco, attraverso una valutazione di base da effettuarsi annualmente a partire dalla diagnosi di BMD ed ogni 3-5 anni nelle donne portatrici, con frequenza maggiore in base al quadro clinico.

La valutazione cardiologica di base deve prevedere esami ematochimici (comprensivi di CK e troponina), elettrocardiogramma (ECG) di base, Holter ECG delle 24 ore, ed ecocardiogramma transtoracico.

Gli esami ematochimici possono rilevare il danno cardiaco attraverso un aumento delle troponine che andrà poi seguito nel tempo, e dosando alcune altre proteine (peptidi natriuretici) che aumentano in caso di sovraccarico pressorio ventricolare e quindi di cardiomiopatia.

L'ECG di base può mostrare segni di cardiomiopatia in fase ancora subclinica così come l'ECG secondo Holter che può rilevare aritmie ancor prima della franca comparsa della cardiomiopatia.

L'ecocardiogramma transtoracico è un esame che valuta le dimensioni, le caratteristiche anatomiche del cuore ed è di fondamentale importanza per valutarne la funzionalità. Durante un ecocardiogramma vengono valutati molteplici parametri: le dimensioni delle cavità cardiache, la forma, gli spessori delle pareti cardiache, gli apparati valvolari, le caratteristiche morfologiche nonché la frazione di eiezione (quantità di sangue che il cuore pompa dal ventricolo sinistro a ogni battito cardiaco), lo strain (indice di contrattilità miocardica), la funzione diastolica (alterazione della capacità di rilasciamento del ventricolo e quindi della sua capacità di essere riempito dal sangue).

La RMN cardiaca è un esame di terzo livello che valuta con maggior accuratezza i parametri precedentemente menzionati e che ha una notevole sensibilità diagnostica per caratterizzare il tessuto miocardico, attraverso l'identificazione della fibrosi. L'esame prevede l'utilizzo di un mezzo di contrasto necessario per identificare eventuali zone di fibrosi, ed attraverso tecniche più avanzate, permette di esprimere una valutazione su un coinvolgimento del muscolo cardiaco nelle fasi più precoci.



LA TERAPIA FARMACOLOGICA PER IL CUORE:

ACE INIBITORI (ACEI; enalapril, captopril, ramipril, perindopril, etc): gli ACEI sono farmaci antipertensivi che hanno dimostrato di ritardare la progressione della disfunzione ventricolare sinistra nella DMD anche in pazienti con funzione cardiaca normale, conferendo benefici anche in termini di allungamento della sopravvivenza. Purtroppo, per la BMD la sola indicazione condivisa per l'avvio della terapia con ACEI è la presenza di una riduzione della frazione d'eiezione, mentre non ci sono linee guida di riferimento che suggeriscano quando iniziare la terapia nel paziente asintomatico. Nella DMD dopo i 9 anni è consigliato l'utilizzo di perindopril per prevenire la progressione verso la forma dilatativa.

BETA-BLOCCANTI (farmaci che riducono la frequenza cardiaca; bisoprololo, carvedilolo, metoprololo, etc.): vengono utilizzati per ridurre la frequenza cardiaca, che è spesso elevata nella BMD, ridurre la pressione sanguigna e per migliorare la funzione del ventricolo sinistro. Purtroppo la frequente presenza di ipotensione nei BMD ne limita l'utilizzo. Questa classe di farmaci ha dimostrato di migliorare la funzione ventricolare quando questa risulti almeno moderatamente compromessa e non rispondente al resto della terapia.

SARTANI (farmaci antipertensivi; losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, etc.): non vi sono studi specifici sull'utilizzo dei sartani nella BMD.

DIURETICI (farmaci che aumentano la produzione di urina): i diuretici vanno utilizzati in caso di congestione epatica e/o polmonare.

Tra i diuretici sono utilizzati anche gli antialdosteronici (farmaci diuretici; spironolattone, canrenone, eplerenone, etc.): questi farmaci vanno aggiunti, secondo linee guida, agli ACEI e ai Beta-bloccanti in caso di insuccesso terapeutico e persistenza dei sintomi. Studi recenti suggeriscono, però, un possibile ruolo dell'eplerenone in aggiunta agli ACEI nel ridurre il declino della funzione ventricolare nella BMD. L'esatto meccanismo non è noto, ma si suppone sia secondario ad un effetto anti-infiammatorio dell'eplerenone.

IVABRADINA: è un farmaco che rallenta la frequenza cardiaca senza causare ipotensione, diversamente dai beta-bloccanti, e può avere un effetto di miglioramento della funzione del cuore, sebbene servano studi clinici per dimostrarlo.

SACUBITRIL/VALSARTAN: è un'associazione di due farmaci antipertensivi che potrebbe avere un ruolo rilevante nel ridurre il rischio di scompenso cardiaco nei pazienti con disfunzione ventricolare moderata e rialzo di alcune proteine, utilizzate come marcatori di scompenso, che indicano sofferenza del cuore (NT pro-BNP). Al momento non esistono dati per l'utilizzo di questo farmaco nella BMD.

FARMACI ANTIARITMICI: in presenza di aritmie sono da utilizzare farmaci antiaritmici che non differiscono da quelli utilizzati nella comune pratica clinica.

LA TERAPIA NON FARMACOLOGICA:

DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI ICD: l'ICD è un piccolo dispositivo elettronico che registra costantemente tutti i battiti del cuore ed interviene quando rileva un'aritmia grave. L'impianto dell'ICD è da considerare in caso di elevato rischio aritmico e severa riduzione della frazione d'eiezione (frazione di eiezione $< 35\%$ e presenza di tachicardia ventricolare), al fine di prevenire la morte cardiaca improvvisa.

ASSISTENZA MECCANICA VENTRICOLARE VAD: si tratta di una pompa meccanica che viene impiantata nel torace e che aiuta il cuore a pompare sangue in quantità sufficiente. Nello scompenso cardiaco refrattario e quindi quando il cuore non riesce a pompare una quantità adeguata di sangue il VAD è considerato una possibile strategia terapeutica, sempre tenendo conto delle possibili complicanze in corso di anestesia, delle possibili difficoltà di svezzamento dalla ventilazione invasiva e delle complicanze correlate all'immunosoppressione. Può essere utilizzato come soluzione ponte durante il tempo di attesa per il trapianto cardiaco.

TRAPIANTO CARDIACO: il trapianto cardiaco è un'opzione terapeutica in quei pazienti BMD nei quali la terapia medica non è più in grado di mantenere un'adeguata funzione cardiaca.

In tutti i pazienti BMD è, quindi, importante eseguire controlli periodici nel tempo della funzione cardiaca per monitorare l'andamento della cardiomiopatia e la risposta alla terapia.

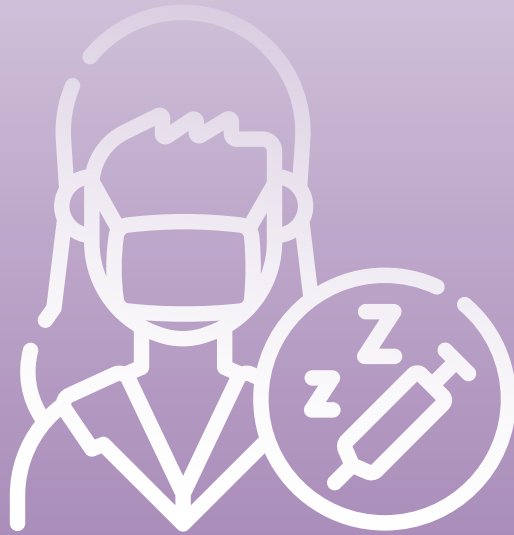


TABELLA 2. GESTIONE CARDIACA NEI PAZIENTI AFFETTI DA BMD

Screening di I livello - visita cardiologica +ECG
Screening di II livello - ecocardiogramma, ECG holter delle 24 ore, biomarcatori cardiaci (troponina, NT pro-BNP), test cardiopolmonare*.
Prevenzione dell'evoluzione della cardiomiopatia - ACEI - eplerenone
Trattamento dello scompenso cardiaco e delle aritmie - beta-bloccanti - Ivabradina - altri farmaci antiaritmici - diuretici
Terapie avanzate dello scompenso e delle aritmie - sacubitril/valsartan - ICD - VAD - trapianto cardiaco

* Il test cardiopolmonare permette l'analisi integrata delle risposte cardiovascolari, respiratorie e metaboliche all'esercizio.





ANESTESIA E SEDAZIONE **IN CASO DI INTERVENTI** **CHIRURGICI**

9

ANESTESIA E SEDAZIONE IN CASO DI INTERVENTI CHIRURGICI

Se un paziente affetto da BMD deve affrontare un intervento chirurgico in anestesia o sedazione, occorre tenere in considerazione le seguenti problematiche, che sono anche riassunte in **Tabella 3**.

✓ I pazienti con BMD sono frequentemente affetti da cardiopatia dilatativa che può comportare il *rischio di scompenso cardiaco* durante l'anestesia e nel periodo post-operatorio. Pertanto, prima di sottoporre il paziente ad un'anestesia o sedazione, **va consultato il cardiologo**. Verrà anche effettuato un'ecocardiogramma, a meno che questo esame sia già stato recentemente eseguito (sei mesi prima dell'intervento, a seconda della gravità della cardiopatia). È importante conoscere il grado di compromissione cardiaca perché questa informazione indirizza l'anestesista non solo sul tipo di anestesia, ma anche sul tipo di monitoraggio emodinamico da mettere in atto durante l'intervento chirurgico e nel post-operatorio.

✓ I pazienti affetti da BMD possono anche essere a *rischio di complicanze respiratorie post-operatorie*. Pertanto, prima di effettuare qualsiasi procedura chirurgica in anestesia generale o sedazione, **va consultato lo pneumologo**. Nel preoperatorio verrà anche eseguita una spirometria per misurare la Capacità Vitale Forzata, CVF e verrà valutata l'efficacia della tosse attraverso la misura del picco della tosse (Flusso Espiratorio di Picco durante Tosse - PCEF). Questi esami non vanno ripetuti se sono già stati eseguiti recentemente (sei mesi prima dell'intervento). In caso di CVF inferiore al 50% del valore predetto deve essere effettuato prima dell'intervento l'addestramento all'utilizzo della Ventilazione Non Invasiva (NIV). In questi casi la NIV potrà essere applicata nell'immediato post-operatorio al fine di ridurre il rischio di complicanze respiratorie. In caso di picco della tosse inferiore a 270 l/minuto verrà effettuato prima dell'intervento anche l'addestramento alle tecniche di assistenza alla tosse. Potrà essere necessario utilizzare tali tecniche al termine dell'anestesia generale per facilitare l'espettorazione delle secrezioni bronchiali.

✓ Nel caso sia necessario effettuare in un paziente affetto da BMD un'anestesia generale devono essere somministrati solo **anestetici per via endovenosa** sia nell'induzione che nel mantenimento dell'anestesia. Il farmaco più comunemente utilizzato per l'induzione ed il mantenimento nei pazienti con BMD è il propofol (farmaco anestetico a breve durata d'azione). **Vanno, invece, assolutamente evitati gli anestetici alogenati per via inalatoria** (come ad esempio il sevoflurane ed il desflurane). Infatti l'utilizzo degli alogenati in questi pazienti comporta un elevato rischio di **rabdomiolisi**. La rabdomiolisi è una grave complicanza pericolosa per la vita, caratterizzata da un danno massiccio delle fibre muscolari, che determina il rilascio delle proteine e degli ioni del muscolo (mioglobina e potassio) nella circolazione sanguigna. La mioglobina è pericolosa per i reni perché può causare insufficienza renale; il potassio, invece, è pericoloso per il cuore, potendo determinare gravi aritmie pericolose per la vita.

✓ Se durante l'anestesia generale è necessario bloccare completamente l'attività muscolare o per il tipo di intervento chirurgico (ad esempio per un intervento in laparoscopia, esame endoscopico della cavità addominale praticato per mezzo di piccole incisioni delle pareti addominali, o laparatomia, apertura chirurgica dell'addome) o per l'intubazione della trachea, **non si deve mai impiegare la succinilcolina** (farmaco che serve a rilassare i muscoli). Infatti anche la succinilcolina può determinare rabdomiolisi. In questi casi si devono utilizzare i curari non depolarizzanti (altra classe di farmaci che rilassano i muscoli), come ad esempio il rocuronio. È inoltre importante che l'anestesista tenga presente che l'effetto dei curari non depolarizzanti nei soggetti affetti da distrofinopatie insorge più lentamente e dura più a lungo rispetto ai pazienti sani. Pertanto, a termine anestesia, è necessario antagonizzare completamente l'azione dei curari, utilizzando i farmaci antagonisti. Il sugammadex è il più efficace tra gli antagonisti.

✓ Nei pazienti affetti da BMD anche **gli oppiacei**, ad esempio la morfina, **devono essere impiegati con cautela sia durante l'anestesia che nel post-operatorio**. Questi farmaci, infatti, possono rallentare pericolosamente sia la frequenza che la profondità del respiro.



ANESTESIA E SEDAZIONE IN CASO DI INTERVENTI CHIRURGICI

✓ Se il paziente assume abitualmente glucocorticoidi (GC) devono essere somministrate dosi aggiuntive di steroidi da stress (idrocortisone) per via endovenosa durante l'intervento chirurgico e nel postoperatorio. Le linee guida per le dosi di idrocortisone endovena per coprire lo stress chirurgico sono consultabili nel PJ Nicholoff Steroid Protocol al seguente link: www.parentprojectmd.org/PJ.

Pertanto se un paziente affetto da BMD necessita di un intervento chirurgico programmato che richiede anestesia o sedazione, la procedura dovrebbe essere eseguita in un ospedale nel quale il personale coinvolto nell'intervento e nella gestione della fase post-operatoria conosca bene le problematiche specifiche della patologia e sia in grado di fronteggiarle.



TABELLA 3 GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA BMD IN CASO DI ANESTESIA O SEDAZIONE

1 È necessario che prima dell'intervento il paziente sia sottoposto ad una **valutazione cardiologica** con un'ecocardiogramma ed un'ECG recente (non più di sei mesi prima dell'intervento). In caso di compromissione cardiaca severa è fondamentale un monitoraggio più intensivo.

2 È utile che prima dell'intervento il paziente sia sottoposto ad una **valutazione pneumologica** con una recente (non più di sei mesi prima dell'intervento) misura della capacità vitale forzata CVF e del picco della tosse. In caso di CVF < 50% del valore predetto il paziente, prima dell'intervento, dovrebbe essere addestrato ad utilizzare la NIV. In caso di picco della tosse inferiore a 270 l/minuto il paziente, prima dell'intervento, dovrebbe essere addestrato ad utilizzare le tecniche di assistenza alla tosse. Infatti in questi casi **è possibile che al termine dell'anestesia generale sia necessario utilizzare la NIV e/o le tecniche di assistenza alla tosse**.

3 Nel caso sia necessaria un'anestesia generale vanno utilizzati solo **anestetici somministrati per via endovenosa** (ad esempio il propofol) sia per l'induzione che per il mantenimento dell'anestesia, evitando nel modo più assoluto di usare gli anestetici inalatori alogenati (ad esempio il sevoflurane e il desflurane).

4 Se è necessario bloccare completamente l'attività muscolare, non si deve mai usare la succinilcolina; si possono invece usare i **curari non depolarizzanti**, come ad esempio il rocuronio. A termine anestesia è necessario antagonizzarne completamente l'azione, utilizzando i farmaci antagonisti, come il **sugammadex**.

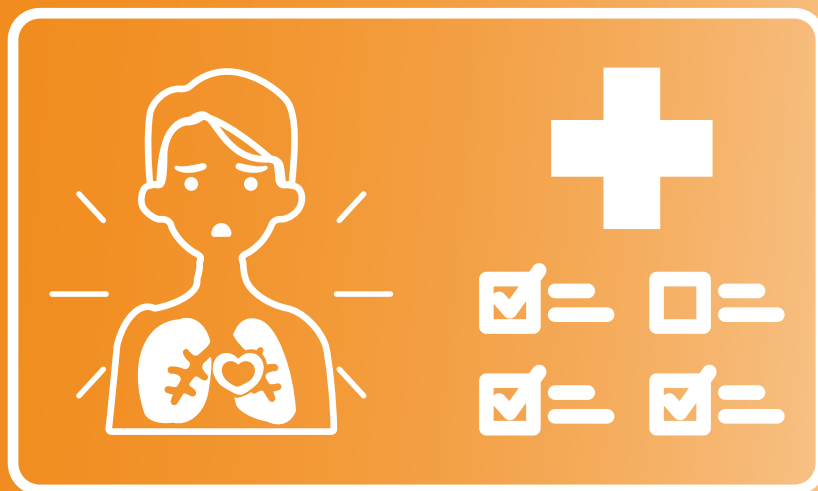
5 È necessario impiegare con cautela gli **oppiacei** sia nell'intra che nel post-operatorio.

6 Se il paziente assume abitualmente glucocorticoidi deve essere presa in considerazione l'eventualità di somministrare dosi aggiuntive di idrocortisone endovena.

7 In caso di intervento chirurgico programmato che richiede anestesia o sedazione, la procedura dovrebbe essere eseguita da un'**équipe esperta** in grado di fronteggiare le problematiche specifiche della patologia.

LEGENDA: **ECG**, elettrocardiogramma; **CVF**, capacità vitale forzata; **NIV**, ventilazione non invasiva.

10



**GESTIONE DELL'EMERGENZA
ED EMERGENCY CARD**

GESTIONE DELL'EMERGENZA ED EMERGENCY CARD

La distrofia muscolare di Becker (BMD) espone al rischio di complicanze cardiache e respiratorie, che possono determinare situazioni pericolose per la vita. La gestione delle emergenze nei pazienti affetti da BMD è riassunta nella **Tabella 4**.

✓ Le alterazioni cardiache tipiche dei pazienti BMD, vale a dire la cardiomiopatia dilatativa con alterazioni della contrattilità del cuore, le aritmie e le alterazioni della conduzione intra-cardiaca possono determinare le seguenti complicanze: scompenso cardiaco acuto, ipotensione o insufficienza respiratoria acuta (IRA) da edema polmonare cardiogeno, aritmie maligne (sia ipocinetiche che ipercinetiche).

Nel sospetto di una di queste complicanze è fondamentale eseguire una valutazione cardiologica accurata comprensiva di elettrocardiogramma, RX torace, ecocardiogramma e valutare i livelli ematici di alcune proteine che potrebbero essere aumentati (peptide natriuretico) e il grado di ossigenazione del sangue con un saturimetro o emogasanalisi.

In caso di scompenso cardiaco acuto è necessario valutare in urgenza la funzione del cuore per avviare la terapia più appropriata (inotropi, diuretici, vasodilatatori, etc) in accordo con le correnti Linee Guida.

In caso di aritmie, all'ECG è necessario riconoscere il tipo di aritmia in modo da poter effettuare la terapia farmacologica più adeguata o considerare l'utilizzazione di un pace maker (PM) o defibrillatore (ICD) (vedi Capitolo 8).

In caso di fallimento di tutte queste terapie è possibile considerare il trapianto cardiaco. È possibile utilizzare i dispositivi di assistenza ventricolare meccanica in attesa del trapianto (vedi Capitolo 8) soprattutto come strategie salvavita come ponte fino al trapianto cardiaco.

In presenza di edema polmonare acuto (eccesso di liquidi nei polmoni) è importante associare la ventilazione non invasiva (NIV) e l'ossigenoterapia.

✓ Nei pazienti affetti da BMD è possibile che si sviluppino alterazioni dei muscoli respiratori che possono determinare una riduzione della capacità di respirare in modo adeguato, un significativo deficit della tosse con ridotta capacità di espettorare le secrezioni bronchiali ed una maggiore predisposizione alle apnee ostruttive. Pertanto, soprattutto in caso di infezioni delle vie aeree o dopo un'anestesia, è possibile





GESTIONE DELL'EMERGENZA ED EMERGENCY CARD

che si sviluppi un'insufficienza respiratoria acuta (IRA), caratterizzata da un deficit dell'ossigenazione e da un accumulo di anidride carbonica.

In caso di IRA è fondamentale associare alla NIV l'assistenza meccanica alla tosse, utilizzando la macchina della tosse o le tecniche manuali di assistenza alla tosse. Appena possibile va effettuato una RX torace ed una valutazione del livello di ossigenazione e di anidride carbonica nel sangue arterioso attraverso un esame emogasanalitico.

Se si sospetta un'infezione delle vie aeree ed il valore di pulsossimetria è $< 95\%$ in aria ambiente va iniziata precocemente una terapia antibiotica ad ampio spettro.

In caso di emergenze chirurgiche che richiedono un'anestesia generale in urgenza è fondamentale seguire le raccomandazioni relative all'anestesia (vedi Capitolo 9).

✓ È esperienza comune constatare che i medici che si occupano dell'emergenza spesso non abbiano sufficienti conoscenze ed esperienze cliniche sul trattamento dei pazienti affetti da malattie neuromuscolari, in quanto malattie rare. Il problema è ancora più accentuato se consideriamo il trattamento in emergenza di un numero adeguato di pazienti con BMD, tale da consentire il necessario bagaglio di esperienza e di conoscenze necessarie per trattare questi pazienti in modo adeguato.

Le recenti raccomandazioni internazionali pubblicate su Lancet propongono per i pazienti affetti da DMD l'introduzione di una Emergency Card in grado di fornire ai medici che si trovano a gestire questi pazienti in condizione di emergenza informazioni sintetiche sulle più frequenti complicanze della patologia e sul loro trattamento in situazioni di urgenza/emergenza. È nostra opinione che tali raccomandazioni possano anche essere estese ai pazienti affetti da BMD.



TABELLA 4. GESTIONE DELLE EMERGENZE NEI PAZIENTI AFFETTI DA BMD

1 **COMPLICANZE CARDIOLOGICHE:**

La BMD può portare allo sviluppo di una cardiomiopatia con alterazioni della contrattilità del cuore dilatativa, di aritmie od alterazione della conduzione. Queste patologie possono determinare le seguenti emergenze: arresto cardiaco, scompenso cardiaco acuto, ipotensione o edema polmonare acuto, aritmie ipo o ipercinetiche (il battito cardiaco è troppo lento o troppo veloce).

In questi casi è fondamentale:

- eseguire subito una valutazione cardiologica con ECG, un'RX torace, un ecocardiogramma e valutare i livelli ematici del peptide natriuretico e il grado di ossigenazione del sangue utilizzando un saturimetro o emogasanalisi;
- iniziare subito una terapia cardiologica appropriata [inotropi (farmaci che aiutano il cuore a contrarsi meglio), diuretici, vasodilatatori, antiaritmici, etc.];
- associare in presenza di edema polmonare acuto la NIV;
- in caso di una grave alterazione della conduzione cardiaca considerare il posizionamento di un pace-maker o in caso di aritmia ventricolare considerare impianto di defibrillatore;
- in caso di grave scompenso cardiaco resistente alla terapia farmacologica considerare l'impianto di VAD in attesa di trapianto cardiaco.

2 **COMPLICANZE RESPIRATORIE:**

La BMD può determinare una significativa riduzione della capacità di respirare e della capacità di espettorare le secrezioni bronchiali oltre che una maggiore predisposizione alle apnee ostruttive. Pertanto soprattutto in caso infezioni delle vie aeree o dopo un'anestesia è possibile che si sviluppi un'insufficienza respiratoria acuta (IRA).

In caso di IRA è fondamentale:

- eseguire subito un'emogasanalisi del sangue arterioso;
- considerare l'utilizzo della NIV e dell'assistenza meccanica alla tosse;
- effettuare un'RX torace;
- escludere che l'IRA sia causata da un edema polmonare cardiogeno effettuando un ecocardiogramma;
- se si sospetta un'infezione delle vie aeree ed il valore di pulso-ossimetria è < 95% in aria ambiente va iniziata precocemente una terapia antibiotica ad ampio spettro.

3 In caso di **EMERGENZE CHIRURGICHE** che richiedono un'anestesia in urgenza è fondamentale seguire le raccomandazioni relative all'anestesia.

4 Sarebbe auspicabile l'introduzione di una **EMERGENCY CARD** per i pazienti affetti da BMD, in grado di fornire ai medici che si trovano a gestire questi pazienti in condizione di emergenza informazioni sintetiche sulle più frequenti complicanze della patologia e sul loro trattamento in situazioni di urgenza/emergenza.

LEGENDA: **ECG**, elettrocardiogramma; **NIV**, ventilazione non invasiva; **VAD**, dispositivo di assistenza ventricolare; **IRA**, insufficienza respiratoria acuta

11



GESTIONE e RIABILITAZIONE NUTRIZIONALE

GESTIONE e RIABILITAZIONE NUTRIZIONALE

La mancanza di linee guida internazionali specifiche per soggetti affetti da distrofia muscolare di Becker (BMD) porta inevitabilmente al consulto e all'adattamento di quelle relative alla distrofia muscolare di Duchenne (DMD).

QUALI VALUTAZIONI FARE E PERCHÈ

L'obiettivo del supporto nutrizionale nella BMD è prevenire la malnutrizione per difetto e per eccesso (sovrappeso e obesità) che deve essere svolta attraverso una valutazione regolare della crescita staturale e del peso; mira inoltre a promuovere una dieta sana ed equilibrata, con un apporto ottimale di calorie, proteine, liquidi e micronutrienti, in particolare calcio e vitamina D. In merito alle specifiche caratteristiche dietetiche, va sottolineato, inoltre, che l'assenza di solide ricerche nutrizionali basate sull'evidenza specifiche per la BMD rimanda all'utilizzo di quelle per la popolazione generale.



VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE: in età evolutiva, ad ogni visita medica, idealmente ogni 6 mesi, si dovrebbe valutare lo stato nutrizionale, registrando i valori di peso e altezza, composizione corporea e distribuzione del tessuto adiposo e dei consumi alimentari.

Peso e altezza devono essere misurati da personale formato per l'acquisizione di queste misure nel paziente neurologico, perché per le caratteristiche specifiche di malattia, questi pazienti presentano talora, scoliosi, contratture muscolari ecc. In età evolutiva, il peso e l'altezza viene interpretato grazie a curve di crescita, che esistono per la DMD ma non per la BMD. La loro interpretazione va pertanto attuata con cautela e solo un continuo monitoraggio può permettere la comprensione dell'andamento dello stato nutrizionale. Nell'adulto, la misurazione del peso e dell'altezza viene utilizzata per calcolare l'indice di massa corporea (peso in Kg/altezza in m², BMI), ed interpretato secondo le classi riportate nella tabella sottostante.

BMI	CONDIZIONE
< 18.5	SOTTOPESO
18.5 - 25	NORMOPESO
25 - 30	SOVRAPPESO
30 - 40	OBESITÀ DI MEDIO GRADO
> 40	OBESITÀ DI ALTO GRADO

Va ricordato che queste classi di valori di BMI a cui corrisponde una condizione di stato nutrizionale, sono state definite per la popolazione generale sana e pertanto vanno interpretate con attenzione e grazie ad un monitoraggio continuo del peso.

Composizione corporea: studiare la composizione corporea significa analizzare il peso corporeo in termini di massa magra, di cui i muscoli sono una delle componenti principali, la massa grassa, di cui il tessuto adiposo e la sede più rilevante di accumulo, e il contenuto minerale osseo da cui si può ricavare la densità minerale ossea, necessaria per la diagnosi di osteopenia (condizione in cui le ossa sono più fragili del normale) e osteoporosi (condizione in cui le ossa sono più fragili del normale e soggette a frattura). Nella BMD e più in generale nelle patologie neuromuscolari si assiste a una progressiva perdita di massa magra, ad un aumento di massa grassa e a una riduzione delle densità minerale ossea. Il monitoraggio di queste componenti è pertanto di estrema utilità per capire come si sta modificando lo stato nutrizionale. La valutazione della massa grassa e della massa magra può essere eseguita con metodiche semplici come la plicometrica (metodo di misurazione del grasso corporeo attraverso uno strumento, chiamato plicometro, che permette di rilevare lo spessore delle pliche cutanee) e la misura delle circonferenze corporee oppure con metodi più complessi e naturalmente più precisi, tra cui esami strumentali non invasivi quali la bioimpedenziometria (BIA), e la Dual X-Ray Energy Absorptiometry (DXA) per la stima di massa magra e massa grassa. La BIA misura l'impeden-



za del corpo ("bioimpedenza") ovvero la resistenza che il corpo oppone al passaggio di una corrente elettrica a bassa potenza e alta frequenza per la determinazione della composizione corporea (massa grassa, massa magra, acqua totale). Viene incorporata nella pratica clinica grazie alla sua velocità e facilità d'uso, oltre a essere economica, portatile, e non invasiva. Tuttavia, i risultati vanno interpretati con attenzione poiché non è stata testata specificamente per la BMD. La DXA è considerato un metodo di riferimento per la valutazione della composizione poiché è in grado di distinguere i tessuti ossei da quelli non ossei e di fornire una misurazione della quantità di osso utilizzando piccole dosi di raggi X. Dall'indagine DXA si ottengono dati relativi ai kg di massa magra, massa grassa e massa minerale ossea del corpo intero e dei segmenti (arti superiori, arti inferiori e tronco). Benché sia una tecnica radiologica, la dose di radiazione per ogni singolo esame è molto bassa con conseguente ridotta esposizione per il paziente. Ciò rende possibile effettuare l'esame anche su soggetti in crescita ed è ripetibile a breve distanza di tempo.

Consumi alimentari: stimare i consumi alimentari significa determinare il consumo calorico giornaliero e il consumo di macro (proteine, grassi, e zuccheri) e micronutrienti (vitamine e minerali). La stima dei consumi alimentari viene eseguita utilizzando un **diario alimentare** di 3 o 7 giorni successivamente analizzato mediante software specifici. I risultati ottenuti devono poi essere confrontati con i fabbisogni raccomandati. Attualmente non sono disponibili raccomandazioni specifiche per i pazienti affetti da BMD e pertanto si fa riferimento ai Livelli di Assunzione raccomandati per la Popolazione Generale Italiana (LARN). Per la stima del dispendio energetico a riposo (REE), dato indispensabile per il calcolo del fabbisogno calorico giornaliero, possono essere utilizzate formule specifiche. In casi particolari di alterazione dello stato di nutrizione è indicato l'utilizzo della calorimetria indiretta un esame strumentale che misura accuratamente il REE. La **calorimetria** consente la misurazione del metabolismo basale, cioè la quantità di energia che l'organismo investe per mantenere le funzioni vitali quando è completamente a riposo.

VALUTAZIONE DELLE PROBLEMATICHE LEGATE ALL'APPARATO GASTROINTESTINALE: Disfagia, costipazione, reflusso gastroesofageo e gastroparesi sono comuni e spesso progressive nei pazienti con BMD con grave deficit di forza. La valutazione preventiva della disfagia è importante e deve essere eseguita regolarmente: le domande di screening, mediante questionari semestrali, dovrebbero concentrarsi sulla difficoltà percepita nella deglutizione di liquidi e solidi, sulla percezione del cibo che si "attacca alla gola", sul tempo necessario per mangiare un pasto medio e sull'impatto del mangiare sulla qualità della vita. Un gastroenterologo deve essere consultato per la gestione di costipazione, reflusso gastroesofageo e problemi di motilità gastrointestinale e, quando necessario, per il posizionamento di PEG (una sonda che viene inserita direttamente nello stomaco e che fuoriesce da un foro praticato sull'addome) e/o per un trattamento quotidiano con lassativi. Dal punto di vista dietetico deve sempre essere valutata l'adeguatezza dell'apporto giornaliero di fibre e di liquidi.

Valutazione della salute ossea: Gli individui con BMD possono presentare tessuto osseo fragile a causa della cronica perdita di calcio indotta dalla ridotta motilità. Il monitoraggio della salute ossea richiede una valutazione annuale dell'assunzione di calcio nella dieta e della concentrazione sierica di 25-idrossivitamina D. Se queste risultano essere, rispettivamente, inferiore a quella raccomandata per l'età e meno di 30 ng/mL, devono essere fornite un'assunzione dietetica adeguata e un'integrazione secondo le linee guida vigenti.

CONSEGUENZE NUTRIZIONALI DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Le esacerbazioni della patologia, la ridotta attività fisica e il disuso dei muscoli possono ridurre ulteriormente la massa magra, portando a una ridotta capacità funzionale e gravi conseguenze per la morbilità e la mortalità.

Anche i pazienti con BMD possono talora essere trattati con glucocorticoidi (GC). Sebbene sia ormai noto l'effetto benefico dei GC nell'aumentare la forza muscolare, ritardare la perdita della deambulazione, preservare la funzione respiratoria e rallentare la degenerazione muscolare, attraverso un effetto antinfiammatorio diretto sul muscolo, la sorveglianza medica e nutrizionale è resa necessaria per i loro effetti indesiderati. Tra questi osteoporosi, iperglicemia, diabete mellito, malattie cardiovascolari e infezioni rappresentano gli effetti avversi più frequenti e preoccupanti della terapia. I GC favoriscono, inoltre, l'insorgenza di sovrappeso e obesità mediante un aumento dell'appetito e, conseguentemente, dell'apporto calorico e un aumento di ritenzione di sodio e di liquidi, sottolineando quanto la nutrizione sia parte fondamentale della gestione clinica della patologia.



12



**ASPETTI PSICOLOGICI,
NEUROCOGNITIVI
E PSICHIATRICI DELLA BMD**

ASPETTI PSICOLOGICI, NEUROCOGNITIVI E PSICHIATRICI DELLA BMD

CON-VIVERE CON LA BMD

Una diagnosi di BMD è un evento che può avere un impatto significativo nella vita delle persone e delle loro famiglie. Impatto che riguarda non soltanto gli aspetti fisici e clinici della patologia, ma anche l'area psicologica e relazionale dell'individuo. Al pari, infatti, di altre patologie croniche, anche la BMD può essere considerata una malattia del sistema famiglia, proprio perché coinvolge sia la persona che per prima la affronta, che i suoi familiari (genitori, partner, figli...). Ognuno dovrà impegnarsi a ripristinare nuovi equilibri non soltanto dopo la diagnosi ma anche nel corso di altri cambiamenti durante il ciclo di vita.

Sempre più di frequente, la presa in carico del paziente BMD e della sua famiglia nei centri clinici prevede un approccio multidisciplinare, nel quale gli aspetti medici si interfacciano con quelli psicologici, completandosi.

Con-vivere con la BMD significa accedere alle proprie risorse interne, quali ad esempio la consapevolezza, la speranza, la capacità di vivere giorno per giorno, una visione realistica e orientata al presente della propria condizione ed alle risorse esterne rappresentate dalla famiglia, dai professionisti sanitari (neurologi, psicologi, assistenti sociali...), dall'ambiente lavorativo e scolastico.

Talvolta si potrebbe fare fatica nella gestione non soltanto "pratica" della patologia ma anche dei relativi vissuti psicologici.

Proprio per questo potrebbero manifestarsi:

difficoltà ad accettare la malattia e le sue ripercussioni



difficoltà di concentrazione, attenzione



ansia, irrequietezza, presenza di pensieri intrusivi, attacchi di panico

tristezza, sbalzi d'umore, rabbia, senso di impotenza e di colpa



isolamento dalle relazioni, solitudine, vergogna



preoccupazione eccessiva per la propria condizione corporea



dolore fisico alterato a causa della patologia e della condizione psicologica

Tali sintomi psicologici potrebbero presentarsi sia nella persona affetta da BMD, sia nei componenti della sua famiglia.

LA DIAGNOSI PRENATALE

Per i neo-genitori scoprire durante la gravidanza che il proprio bambino ha una diagnosi di BMD può avere un effetto molto significativo sul piano psicologico. Per questo l'équipe di presa in carico, ed in particolare lo psicologo, deve prestare particolare attenzione all'impatto che la notizia ha sulla coppia per favorire il processo di elaborazione e contenere le possibili reazioni emotive.

LA DIAGNOSI NELL'INFANZIA E ADOLESCENZA

Considerando la variabilità della patologia, è difficile stabilire con precisione l'insorgenza dei primi sintomi e quindi definire il momento preciso in cui può essere fatta la diagnosi di BMD. In questo paragrafo esploreremo i vissuti relativi all'impatto della diagnosi e dei sintomi in relazione alla fase di sviluppo della persona.

Infanzia: la presenza di sintomi fisici, laddove si dovessero manifestare in una fase così precoce, porta il bambino a sperimentare in prima persona la diagnosi talvolta prima ancora di conoscerla. In questa fase il bambino potrebbe manifestare irrequietezza, oppositività, passività e competitività. Tali vissuti sperimentati rispetto ai propri limiti fisici dovrebbero essere accolti e contenuti da parte della famiglia attraverso una comunicazione adeguata.

È altresì possibile, sebbene in misura minore rispetto ai bambini con DMD, che si presentino anche problematiche nell'area neuropsicologica, quali difficoltà di attenzione, memoria o percezione o nell'area comportamentale come un disturbo da deficit di attenzione/iperattività e disturbo dello spettro autistico. La differenza nel quadro cognitivo tra Duchenne e Becker può dipendere dalle alterazioni qualitative e quantitative della distrofina che, nel caso della BMD, è presente in misura parziale e variabile.

Adolescenza: in questa fase della vita il corpo è in costante cambiamento. Se il corpo viene vissuto come danneggiato a causa della patologia, diventa un ostacolo alla costruzione di una buona immagine di sé, lasciando il posto al senso di inferiorità e di inadeguatezza. Inoltre, in questa fase i coetanei crescono e acquisiscono maggiori abilità, mentre nei ragazzi BMD il processo di sviluppo emotivo ed affettivo viene in qualche modo arrestato dalle difficoltà funzionali, le quali che determinano una regressione che colpisce soprattutto la sfera dell'autonomia, le relazioni sociali e affettive.

Tra le reazioni psicologiche più comuni si possono riscontrare crisi di rabbia, oppositività, sentimenti di solitudine e isolamento.

Età adulta: Scoprire la BMD in età adulta può portare a sperimentare vissuti ambivalenti; se da un lato pensare di non aver avuto sintomi significativi nella prima parte della propria vita può essere un elemento positivo, dall'altro la necessità di considerare di dover riadattare il proprio stile di vita e le proprie abitudini in una fase della vita in cui si è già definita l'identità personale può essere molto faticoso. Fattori di rischio o di protezione possono essere la severità della patologia, la presenza di sintomi importanti, la presenza in famiglia di altri casi di patologia neuromuscolare e il supporto della rete sociale.

La prospettiva della famiglia: il momento in cui i genitori ricevono la diagnosi è sicuramente molto delicato; le aspettative sino ad ora nutrite nei confronti del futuro del proprio figlio vengono inevitabilmente deluse. Potrebbe essere importante per la coppia un sostegno che faciliti l'elaborazione dei vissuti e un accompagnamento che favorisca il processo di consapevolezza. Inoltre, per i genitori può essere molto complesso accettare le difficoltà del bambino e aiutarlo a tollerare la frustrazione nello sperimentare i propri limiti.

Anche per i fratelli può essere difficile integrare nella propria esperienza la diagnosi del fratello con BMD. Talvolta questa può alimentare vissuti di colpa, gelosia, vergogna, iper-responsabilizzazione o al contrario, evitamento e comportamenti di regressione.

VARIABILITÀ E IMPREVEDIBILITÀ DELLA BMD

Nel considerare gli aspetti psicologici relativi alla BMD è importante tener conto del grado di severità della patologia sul piano clinico; diversi saranno, infatti, i vissuti associati a un quadro severo rispetto ad un quadro asintomatico.

Inoltre, i pazienti sintomatici presentano una enorme variabilità, sia per quanto riguarda l'età di esordio della patologia sia per l'età di manifestazione dei sintomi e di perdita della deambulazione, pertanto è davvero difficile poter prevedere l'evoluzione della patologia. Tale imprevedibilità ostacola l'investimento sul futuro del paziente e della sua famiglia.

È molto importante, nella presa in carico della persona e della sua famiglia, considerare l'importanza del sostegno all'autonomia, sia da un punto di vista pratico e quindi legato alla vita quotidiana della persona, sia da un punto di vista della realizzazione di progetti di vita personali.

INTERVENTI DI SUPPORTO PSICOLOGICO

Gli interventi psicologici che si possono attuare variano in relazione alla fase di sviluppo in cui è avvenuta la diagnosi e allo stato di evoluzione della patologia. Potrebbe risultare necessario:

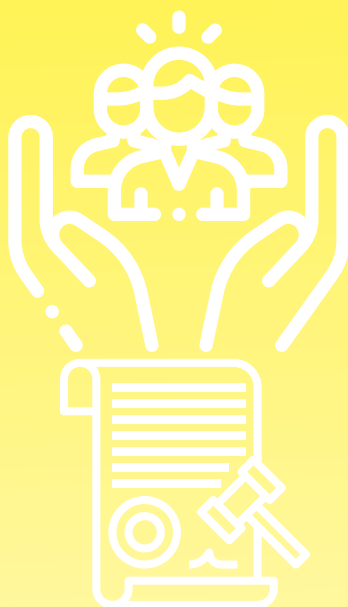
- *sostegno psicologico individuale e di coppia durante le indagini genetiche, pre e post - natali;*
- *psicoterapia individuale, familiare e di coppia: facilitare la consapevolezza e l'accettazione della malattia; aumentare le capacità di adattamento della persona; promuovere le risorse personali sviluppandone di nuove; prevenire, gestire e supportare disturbi emotivi che potrebbero insorgere;*
- *screening per problematiche neuropsicologiche, dell'apprendimento e comportamentali;*
- *supportare l'integrazione del paziente all'interno del contesto scolastico, educativo e sociale.*



ASPETTI PSICOLOGICI, NEUROCOGNITIVI E PSICHIATRICI



13



**ASPETTI SOCIALI,
LAVORATIVI ED
AMMINISTRATIVI**

ASPETTI SOCIALI, LAVORATIVI ED AMMINISTRATIVI

La vita dei pazienti affetti da BMD può essere molto complessa a causa del deficit di forza e per questa ragione, oltre a una presa in carico di tipo clinico-sanitario, sarebbe opportuno associare un sostegno a livello psicosociale.

Il trattamento delle problematiche di tipo psicosociale costituisce un aspetto fondamentale del benessere del paziente BMD e contribuisce allo sviluppo dell'indipendenza, al miglioramento della qualità della vita, potenziando le risorse personali e di relazione con il gruppo primario, la famiglia, e quello secondario, la comunità sociale.

Le aree di intervento variano a seconda della fascia d'età, delle condizioni di salute, delle esigenze, degli interessi e desideri del paziente. La capacità di raggiungere il massimo livello possibile di indipendenza richiede, solitamente, una pianificazione accurata.

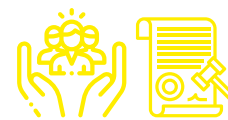
GLI ASPETTI FONDAMENTALI SU CUI PUNTARE SONO:



- LA PROMOZIONE DELL'INDIPENDENZA E DELL'AUTONOMIA;
- LE RISORSE PERSONALI, FAMILIARI, COMUNITARIE, SOCIALI E FINANZIARIE;

- LE NECESSITÀ, LE ESIGENZE E LE ASPIRAZIONI DELL'INDIVIDUO;
- L'IDEAZIONE E LA REALIZZAZIONE DI OBIETTIVI FUTURI RIGUARDANTI ISTRUZIONE, LAVORO, ALLOGGIO E ASSISTENZA.





ASPETTI SOCIALI, LAVORATIVI ED AMMINISTRATIVI



INFANZIA

A partire dal momento della diagnosi, è possibile richiedere l'attivazione di alcuni servizi e il riconoscimento di benefici utili a rendere la vita del paziente e dei suoi familiari più semplice.

È possibile richiedere, presso il centro clinico nel quale si è seguiti, il certificato di malattia rara (Decreto ministeriale n. 279/2001) per poi effettuare un passaggio presso il servizio del territorio che rilascerà al paziente il tesserino di malattia rara.

Il tesserino riporta il codice identificativo utile ad attivare l'esenzione per tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. Inoltre, è possibile richiedere sia il riconoscimento dell'invalidità civile (Legge 118/1971) che dell'handicap (**Legge 104/92**), accedendo personalmente al portale web dell'INPS oppure rivolgendosi ad un CAF o Patronato che seguirà la pratica.

Una volta ottenute le certificazioni relative all'invalidità e all'handicap, si potranno richiedere contributi economici ed agevolazioni fiscali, lavorative e scolastiche.

A partire dalla diagnosi, il medico del centro clinico di riferimento indica al paziente di effettuare la fisioterapia, la psicomotricità e/o l'idrokinesiterapia, in base alla fase di evoluzione della patologia. Il medico effettua la prescrizione e definisce l'attività più adeguata alle necessità del paziente. Per usufruirne è necessario rivolgersi ai servizi territoriali.



PERIODO SCOLASTICO

Il percorso scolastico è una fase fondamentale per la costruzione della personalità e dell'autonomia del bambino e del ragazzo. È utile rivolgersi ai servizi del territorio per richiedere una Diagnosi Funzionale con l'obiettivo di fornire un quadro clinico in grado di orientare interventi di tipo riabilitativo, terapeutico ed educativo-didattico, che sia condiviso dalle diverse figure professionali coinvolte.

PERIODO DELL'ADOLESCENZA E TRANSIZIONE ALL'ETÀ ADULTA

La BMD ha un decorso molto eterogeneo e questo rende gli interventi da effettuare molto variabili. Potrebbe emergere la necessità di:

- ➔ ***richiedere ausili presso i servizi territoriali;***
- ➔ ***richiedere, presso il Comune di residenza, il servizio di assistenza domiciliare;***
- ➔ ***lavorare sulle relazioni personali e sull'inserimento del ragazzo all'interno della comunità sociale, attivando una rete informale di supporto o lo sviluppo di frequentazioni, amicizie e gruppi di sostegno;***
- ➔ ***valutare i punti di forza, le capacità e le attitudini del ragazzo per pianificare in modo adeguato le necessità future;***
- ➔ ***sviluppare l'autonomia e l'indipendenza progettando un alloggio adeguato, un piano di coabitazione o di vita indipendente, un'assistenza domiciliare;***
- ➔ ***favorire e pianificare momenti ludico-ricreativi valutando spazi, tempi e modalità (attività, incarichi, sport accessibili, centri diurni, comunità, centri socio-educativi e servizi educativi domiciliari).***

L'attività lavorativa per i pazienti con BMD rappresenta un aspetto importante nella costruzione della propria vita. È necessario partire da un'attenta valutazione delle attitudini, dei desideri e delle potenzialità dell'individuo per pianificare un percorso di formazione e orientamento lavorativo.

In Italia esiste da tempo un sistema che stabilisce le norme per l'accesso delle persone con disabilità al mondo del lavoro, regolato principalmente dalla **legge 68/1999**, che prevede l'individuazione delle capacità per l'inserimento nelle cosiddette **"categorie protette"**. Inoltre, è possibile accedere a: tirocini formativi, bandi di concorso, corsi di formazione e corsi universitari. È utile, in questa fase, pensare agli ausili ed ai sussidi che possono aiutare la persona nello svolgimento delle attività quotidiane specifiche. Tutti gli interventi descritti sono realizzabili rivolgendosi al servizio sociale di riferimento. L'assistente sociale, tenendo conto dei bisogni, delle necessità del ragazzo, ma anche delle risorse disponibili sul territorio, elaborerà un progetto volto allo sviluppo delle competenze sociali.





Contatti

Via Pietro de Francisci, 36

00165 - Roma

06 66182811

associazione@parentproject.it



Progetto InformaRARE.
Iniziativa finanziata dal Forum
Toscano Associazioni Malattie Rare