REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

DELIBERAZIONE N. 5/39 DEL 23.02.2024

Oggetto: Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per le malattie neuromuscolari nella Regione Sardegna.

L'Assessore dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale riferisce che, con il decreto assessoriale n. 7 del 8 giugno 2020, è stato ricostituito il Comitato tecnico-scientifico per le malattie rare, tra le cui funzioni è prevista la predisposizione di linee guida su percorsi assistenziali omogenei e di protocolli diagnostici per malattie o per gruppi di malattie.

L'Assessore rappresenta che, nell'ambito del suindicato Comitato tecnico-scientifico, è stato costituito un Gruppo di lavoro allo scopo di definire il Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) in materia di malattie neuromuscolari (MNM).

L'Assessore fa presente che le malattie neuromuscolari, benché rare, sono malattie croniche che possono comportare livelli rilevanti di disabilità motoria permanente e, talora, l'exitus in giovane età. Inoltre, per la loro eterogeneità clinica (malattie del motoneurone, del sistema nervoso periferico, del muscolo e della sinapsi neuromuscolare), per le loro caratteristiche di precocità e cronicità, le malattie neuromuscolari necessitano di soluzioni multidisciplinari e di una forte integrazione sociosanitaria.

L'Assessore evidenzia che, in seno al citato Gruppo di lavoro, si è provveduto alla definizione di un PDTA specifico per le MNM, capace di fornire concrete indicazioni per garantire percorsi personalizzati e integrati di presa in carico della persona, in tutte le fasi di vita e di evoluzione della malattia.

La Regione Sardegna, attraverso l'individuazione e applicazione del PDTA, intende fornire una risposta organizzativa in grado di porre in essere, sotto un'unica regia, l'integrazione, l'uniformità e la modulazione personalizzata delle prestazioni socio-sanitarie territoriali e ospedaliere in ambito regionale, coordinando le numerose figure professionali impegnate nei diversi stadi delle malattie e nei diversi setting.

L'Assessore dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale, tutto ciò premesso, propone di:

- approvare il documento “Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per le malattie neuromuscolari nella Regione Sardegna”, così come definito nell'allegato che costituisce parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;

- dare mandato alla Direzione generale della Sanità, con il supporto del Gruppo di lavoro, di garantire l'applicazione nelle Aziende sanitarie e condurre gli interventi di monitoraggio in grado di valutare l'adozione omogenea in tutto il territorio regionale.

La Giunta regionale, udita la proposta dell'Assessore dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale, visto il parere favorevole di legittimità del Direttore generale della Sanità sulla proposta in esame

DELIBERA

- di approvare il documento “Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per le malattie neuromuscolari nella Regione Sardegna”, così come definito nell'allegato che costituisce parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;
- di dare mandato alla Direzione generale della Sanità, con il supporto del Gruppo di lavoro, di garantire l'applicazione nelle Aziende sanitarie e condurre gli interventi di monitoraggio in grado di valutare l'adozione omogenea in tutto il territorio regionale.

Letto, confermato e sottoscritto.

Il Direttore Generale	Il Presidente
Giovanna Medde	Christian Solinas

REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

Allegato alla Delib.G.R. n. 5/39 del 23.2.2024

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER LE MALATTIE NEUROMUSCOLARI NELLA REGIONE SARDEGNA

REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Sommario

1. Premessa 4
2. Le malattie neuromuscolari (MNM) 4
   2.1 Epidemiologia delle MNM 5
3. Obiettivi e metodologia 6
4. Percorso diagnostico 7
5 Comunicazione della diagnosi delle MNM genetiche, presa in carico e follow up 12
6 Diagnosi e decorso delle principali forme di MNM 13
   6.1 Le atrofie muscolari spinali (SMA) 13
   6.2 Le Miopatie 15
   6.3 Le distrofie muscolari 16
   6.4 Le Miopatie metaboliche e la Malattia di Pompe 21
   6.5 Le Neuropatie ereditarie 23
   6.6 Cenni su altre rare forme di MNM 25
7 Terapie innovative per DMD, SMA e Malattia di Pompe 27
   7.1 Terapia della DMD 27
   7.2 Terapie della SMA 28
   7.3 Terapia della Malattia di Pompe 30
8 La riabilitazione nelle MNM 30
   8.1 Il trattamento riabilitativo della SMA 43
   8.2 Il trattamento riabilitativo della CMT 51
9 Integrazione Ospedale-Territorio 53
10 Processo di valutazione. 58
   10.1 Il Nuovo Sistema di Garanzia (DM 12.3.2019) 58
   10.2 Monitoraggio del PDTA/Verifica dell'applicazione del PDTA 59
   10.3. Ruolo delle Associazioni 61
Fonti di riferimento e bibliografia 63
Allegato 1 67
Allegato 2 69

Allegato 3 80
Allegato 4 83
Allegato 5 86

1. Premessa

L'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Sardegna ha costituito un gruppo di lavoro nell'ambito del tavolo tecnico per le malattie rare per la definizione di un «Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale» (PDTA) specifico per le malattie neuromuscolari (MNM). Ciò nasce dall'evidenza che, benché rare, le MNM sono malattie croniche che possono comportare livelli rilevanti di disabilità motoria permanente e, talora, l'exitus in giovane età. Per la loro eterogeneità clinica (malattie del motoneurone, del sistema nervoso periferico, del muscolo e della sinapsi neuro-muscolare), per le loro caratteristiche di precocità e cronicità, le MNM necessitano di soluzioni multi-disciplinari e di una forte integrazione sociosanitaria life-time.

Il PDTA è una risposta organizzativa in grado di porre in essere, sotto un'unica regia, l'integrazione, l'uniformità e la modulazione personalizzata delle prestazioni socio-sanitarie territoriali e ospedaliere in ambito regionale, coordinando le numerose figure professionali impegnate nei diversi stadi delle malattie e nei diversi setting assistenziali).

2. Le malattie neuromuscolari (MNM)

Le MNM rappresentano un ambito di particolare interesse. In generale, le MNM sono entità cliniche caratterizzate da alterazioni strutturali e funzionali a livello dell'unità motoria formata da quattro componenti funzionali: il corpo cellulare dell'alfa-motoneurone (o secondo neurone di moto), il suo assone, che decorre nel nervo periferico, la giunzione neuromuscolare e, infine, il muscolo (figura 1).

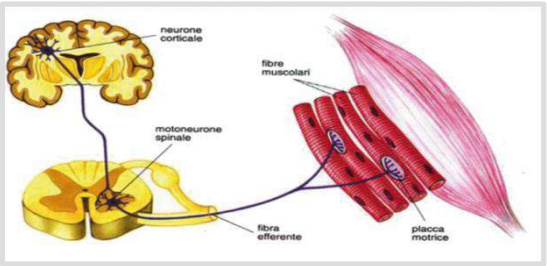


Figura 1 Unità motoria

Il pediatra di libera scelta ed il neuropsichiatra infantile sono spesso chiamati ad una prima valutazione neuromotoria del bambino nell'ambito del percorso di neurosviluppo all'interno delle attività cliniche previste dai bilanci di salute. Il riconoscimento precoce di tali disturbi è importantissimo; così com' è importante la figura del neurologo dell'adulto che accoglie i pazienti nel passaggio transizionale e che valuta i pazienti con esordio tardivo di malattia neuromuscolare.

2.1 Epidemiologia delle MNM

Le caratteristiche distintive di queste malattie dipendono da quale delle quattro componenti citate viene primariamente colpita; vi sono infatti forme che interessano i corpi cellulari dell'alfa-motoneurone (malattie del motoneurone), le fibre nervose (Neuropatie periferiche), la giunzione neuromuscolare (miastenia e sindromi miasteniformi) e il muscolo (tabella seguente)

Malattie dell'alfa motoneurone	**Neuropatie**	**Sindromi Miasteniche**	**Miopatie**
• Atrofia muscolare spinale (SMA 5q tipo 1-4, altre) • Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) se comorbidità con il primo motoneurone.	• Neuropatie ereditarie (es. Charcot-Marie-Tooth, Déjerine-Sotas, etc) • Neuropatie acquisite	• Miastenia oculare • Miastenia generalizzata • Miastenie congenite • Sindromi miasteniformi acquisite	• Neuropatie muscolari • Miopatie congenite • Miopatie infiammatorie • Miopatie metaboliche

Le MNM sono causa comune di disabilità neurologica in tutte le età e si presentano eterogenee sul piano eziologico, patogenetico, di esordio e decorso, di opzioni terapeutiche e di prognosi. L'età di esordio e/o alla diagnosi risulta variabile da quella neonatale a quella adulta. Il decorso si caratterizza per deficit muscolari in differenti distretti muscolari (turbe della marcia, nel salire le scale, nella

prensione degli oggetti, nella respirazione e nella funzione cardiaca) e talora conduce più o meno rapidamente all'exitus.

Nelle MNM l'impegno diagnostico-assistenziale deve essere specifico e diversificato, anche in relazione ad un possibile interessamento di altri organi. Alcune MNM determinano criticità funzionali maggiori, e, con l'esclusione della SLA (oggetto di un PDTA specifico) tra queste si annoverano le Amiotrofie Spinali (SMA), le distrofie Muscolari, le gravi forme di neuropatia periferica e di miastenia.

In Italia sono circa 4 milioni le persone colpite, nel loro insieme, da una MNM. Dati Italiani stratificati per le diverse entità nosografiche indicano, tra le malattie genetiche del muscolo, prevalenze che vanno da 1.7/100.000 abitanti per la distrofia di Duchenne a 2.4/100.000 per la distrofia di Becker [Siciliano *et al.,* 1999], 9/100.000 per la distrofia miotonica [Siciliano *et al.,* 2001], e 0.9/100.000 per la distrofia dei cingoli [Fanin *et al.,* 2005].

Tra le miopatie acquisite, vengono riportate incidenze variabili da 1/100.000 per le poli/dermatomiositi [Flachnecker P, 2006] a 69/100.000 per le forme secondarie a farmaci ipo-colesterolemizzanti [Molokhia *et al.,* 2008].

Per quanto riguarda le SMA, l'incidenza di tutte le diverse forme è pari a circa 1 su 6.000-10.000 nati. La prevalenza delle SMA di tipo 2 e 3 è stimata intorno a 4 casi/100.000 nati. Questi dati pongono le SMA al secondo posto tra le malattie recessive più frequenti nei bambini, dopo la fibrosi cistica, dovuto anche all'alta frequenza dei portatori asintomatici, stimata intorno a 1/35-1/50 nella popolazione generale [D'Amico, *et al.,* 2011].

3. Obiettivi e metodologia

Il PDTA è un processo di erogazione dei servizi che promuove forme di integrazione clinica, organizzativa e logistica al fine di garantire la migliore presa in carico possibile delle persone. Il PDTA descritto nel documento rappresenta il riferimento per garantire un modello assistenziale omogeneo nel territorio regionale al quale i diversi professionisti, le aziende sanitarie (pubbliche e private) e i cittadini sono chiamati a riferirsi per avviare processi di miglioramento continuo della qualità delle cure. La raccolta delle informazioni necessarie alla definizione del PDTA è stata svolta mediante una specifica tecnica di indagine qualitativa: il focus group, che fonda la propria efficacia sulla ricchezza informativa derivante dalla discussione che si genera all'interno del gruppo di portatori di interessi che

rappresentano, sia i diversi saperi professionali coinvolti nella gestione del paziente nelle diverse fasi di malattia, sia le associazioni dei pazienti, sia la direzione regionale e le aziende sanitarie. Questo metodo si fonda sul presupposto che l'interazione sociale, che si crea durante la realizzazione del focus group, costituisca una risorsa cruciale nella raccolta di dati, poiché la discussione di gruppo facilita l'espressione di opinioni e la raccolta di informazioni, focalizzando l'attenzione sulla dimensione qualitativa delle informazioni da raccogliere.

I documenti prodotti sono stati regolarmente condivisi con i partecipanti in modo da raccogliere le osservazioni. La raccolta delle osservazioni è stata organizzata in modo da mettere in evidenza:

- le attività che dovrebbero essere eliminate;
- le attività che dovrebbero essere aggiunte;
- le attività che sebbene presenti dovrebbero essere migliorate e/o implementate.

4. Percorso diagnostico

1) sospetto diagnostico;
2) visita neurologica, pediatrica o NPI (a seconda dell'età di esordio);
3) esami di laboratorio di primo e secondo livello;
4) accertamenti strumentali.

La visita neurologica sia nel paziente pediatrico che adulto è centrale per evidenziare segni di sospetto di patologia in pazienti con debolezza muscolare e/o alterazione degli enzimi muscolari. La diagnosi di MNM è sospettata dopo il riscontro di alterazioni di tono, forza e/o trofismo muscolare, di un peculiare pattern di diffusione dell'interessamento muscolare, delle alterazioni della de-contrazione muscolare (nelle forme miotoniche), della riduzione dei riflessi osteo-tendinei, e della presenza di fascicolazioni (assenti nelle Miopatie).

La visita neurologica si completa spesso con la ricerca di altri segni clinici di sospetto come dismorfismi, facies allungata, palato ogivale, ed il rilievo di eventuali deformità scheletriche come iperlordosi lombare, scoliosi, piede cavo o piede piatto, petto incavato, scapola alata o retrazioni muscolo-tendinee. A seconda del tipo di MNM, il sospetto diagnostico è rinforzato dall'anamnesi familiare e personale. In particolare vengono considerati l'eventuale modalità di trasmissione ereditaria (recessiva, dominante, X-linked), l'età e la modalità d'esordio dei disturbi, la sede

interessata, l'andamento nel tempo, la presenza di fascicolazioni, contratture e crampi, rigidità e difficoltà nel rilasciamento muscolare, emissione di urine scure e/o il rilievo di iperCKemia agli esami ematochimici.

Esami di Laboratorio

Primo livello: CPK, GOT/GPT, LDH: CPK caratteristicamente aumentate in molte forme di MNM (altri enzimi muscolari come aldolasi, transaminasi e LDH spesso aumentati).
Secondo livello: Esami metabolici e esami Genetici.

Esami Strumentali

- **Elettromiografia (EMG)**

Lo studio EMG è fortemente indicato nelle forme adulte di sospetta malattia neuromuscolare [Izzo, et al. 1990]. L'EMG è utile nel differenziare se l'ipostenia del paziente ha causa neurogena, della giunzione neuro-muscolare o miogena. Lo studio EMG è la più comune procedura di screening vista la sua alta sensibilità (87%). Talora serve ad inquadrare la miopatia dal preciso punto di vista nosografico, come, ad esempio, nelle forme miotoniche o nelle patologie di placca utilizzando EMG a singola fibra [Liguori, et al. 1997]. L'EMG è uno strumento, a torto o a ragione, in progressivo abbandono nell'età evolutiva, nelle forme ad esordio in età pediatrica perché traumatico e, spesso, potenzialmente sostituibile dalle indagini genetiche e di RM muscolare.

- **Elettroneurografia (ENG)**

Nelle forme di sospetta neuropatia acquisita o genetica (ad es. la malattia di Charcot-Marie-Tooth), si esegue lo studio ENG con l'analisi delle velocità di conduzione motoria (VCM), sensitiva (VCS) e delle onde riflesse H e F importanti per l'esplorazione della via motoria e sensitiva e, spesso, decisive per la conferma o confutazione del sospetto clinico di neuropatia.

- **Biopsia muscolare**

La biopsia muscolare è indicata in pazienti con miopatia primitiva sospettata clinicamente (debolezza, mialgie, crampi) e/o laboratoristicamente (CPK ematica elevata), e per individuare patologie muscolari di natura infiammatoria (es. polimiosite, dermatomiosite e miosite a corpi inclusi). Come per la EMG,

a causa della traumaticità dell'esame, nelle forme pediatriche di sospetta miopatia l'esecuzione della biopsia muscolare si è progressivamente ridotta, a vantaggio dei test genetici, della RM muscolare ove indicato [Engel and Franzini-Amstrong, *et al*. 2007].

La biopsia muscolare è una exeresi di un piccolo frammento di tessuto per le successive analisi morfologiche e funzionali. Anche se comunemente considerata un esame "invasivo", restano ancora numerosi i tipi di malattie muscolari (le Miopatie infiammatorie e congenite, numerosi tipi di distrofia) la cui diagnosi dipende dal risultato bioptico. L'esame istopatologico su campioni di muscolo congelato viene opportunamente differenziato a seconda del sospetto clinico, e dei risultati morfologici preliminari. Si valuta il profilo morfologico ed istoenzimatico di base. Le tecniche di immunoistochimica e/o immunofluorescenza consentono di valutare l'espressione di proteine il cui deficit, la ridotta espressione o l'accumulo si traduce in una patologia muscolare primitiva. Le tecniche di Western Blot consentono di confermare i dati ottenuti con l'immunoistochimica e di fornire informazioni quantitative e qualitative su una specifica proteina [Fuglsang-Frederiksen, 2006].

- **Microscopia Elettronica**

L'utilizzo della microscopia elettronica è di ricercare anomalie strutturali a livello degli organuli cellulari o di analizzare morfologicamente le anomalie osservate in microscopia ottica. Le indicazioni per questo studio sono notevolmente diminuite, in particolare con lo sviluppo delle tecniche immunoistochimiche e molecolari. Attraverso sezioni sottili, realizzate con un ultramicrotomo, è localizzabile l'anomalia della struttura delle fibre. Gli ingrandimenti dell'ordine di 20.000-100.000 volte permettono di arrivare sino ad una definizione in nanometri, utile per ricercare anormalità ultrastrutturali della rete miofibrillare o alterazioni morfo-strutturali degli organuli intracellulari.

- **Risonanza Magnetica (RM) muscolare**

In base al quadro clinico, lo studio morfologico di RM, con l'utilizzo di opportune sequenze (FSE-T2 multi echo; STIR) ha l'obiettivo di individuare il pattern di diffusione dell'interessamento muscolare per indirizzare l'indagine genetica, soprattutto nell'ambito delle diverse forme di distrofia muscolare, nonché di individuare alterazioni muscolari di natura degenerativa o infiammatoria indirizzando

l'orientamento diagnostico e, eventualmente, la sede del prelievo bioptico [Mercuri, *et al.* 2007). L'esame morfologico di RM, eseguito con sezioni assiali a livello del cingolo pelvico, coscia e gamba, fornisce, attraverso sequenze T2-pesate, informazioni sull'entità della sostituzione fibro-adiposa dei singoli muscoli e, attraverso sequenze STIR, informazioni sullo stato di flogosi muscolare [Lodi, *et al.* 2002].

Dato che alcune Miopatie presentano un co-interessamento del sistema nervoso centrale alla RM encefalica standard (es. distrofie congenite, distrofie miotoniche, encefalomiopatie mitocondriali), una RM-Spettroscopica potrà individuare alterazioni microstrutturali e metaboliche che forniscono informazioni quantitative su processi neurodegenerativi (N-acetilaspartato), proliferativi (colina), di attivazione gliale (mio-inositolo) e del metabolismo ossidativo (lattato), utili a indirizzare l'indagine genetica. I risultati degli esami RM possono contribuire non solo all'orientamento diagnostico ma a fornire indicatori di prognosi e, nell'eventuale follow-up longitudinale, di progressione di malattia e di risposta terapeutica.

Consulenze:

- **reumatologica**

Può rendersi necessaria per confutare o confermare un sospetto diagnostico nell'ambito di una miopatia acquisita, secondaria a malattia reumatologica quale la polimiosite (PM), la dermatomiosite (DM) e la poli/dermatomiosite (PDM) [Dalakas, *et al.* 1991].

- **cardiologica**

Le conseguenze del coinvolgimento della muscolatura cardiaca nelle patologie muscolari primitive includono la cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatie ipertrofiche, le anomalie di conduzione e le aritmie. La valutazione da parte del cardiologo deve comprendere:

- visita cardiologica;
- ECG (disturbi di conduzione, aritmie, Flutter e Fibrillazione atriale);
- Ecocardiogramma Color- Doppler e Tissue-Doppler (cardiomiopatia dilatativa);
- ECG-Holter (individuare alterazioni del ritmo cardiaco nell'arco delle 24 ore o più);
- RM cardiaca.

- **pneumologica**

La raccolta dei dati anamnestici nel paziente affetto da malattie neuromuscolari dovrà essere concentrata sui disturbi respiratori nonché sulle modalità e tempi di insorgenza degli stessi. La valutazione strumentale la possiamo dividere, schematicamente, nella:

a) valutazione dell'efficienza della pompa ventilatoria (massima pressione inspiratoria, e spirometria);
b) valutazione della efficacia della tosse (massima pressione espiratoria e picco di flusso espiratorio (PEF);
c) valutazione dello scambio gassoso (pulsossimetria ed emogasanalisi arteriosa);
d) valutazione della funzione respiratoria durante il sonno.

- **genetica**

Nel percorso diagnostico la diagnosi genetica delle MNM costituisce una parte essenziale. La classificazione delle MNM è in continua evoluzione in relazione alle continue scoperte della genetica molecolare che hanno rivoluzionato negli ultimi anni le conoscenze su eziologia e fisiopatologia. Ciò ha consentito, in molti casi, di isolare il gene, identificare la proteina da questo codificata e ricercare una mutazione del primo e/o un deficit quantitativo o funzionale della seconda. I progressi della genetica delle MNM hanno migliorato la classificazione e la conoscenza dell'evoluzione delle complicanze legate alle singole forme, consentendo una diagnosi precoce e una migliore pianificazione degli approcci di trattamento e di prevenzione. Grazie alle nuove terapie geniche e di exon-skipping è variata la storia naturale di molte MNM, con un miglioramento della sopravvivenza.
L'utilizzo dei test genetici si basa su un sospetto clinico che consente di utilizzare il test più appropriato e giungere in tempi ragionevoli a una diagnosi accurata:

- MLPA per ricerca delezioni/duplicazioni (distrofinopatie);
- ricerca mutazioni puntiformi con tecniche di sequenziamento;
- aCGH;
- sequenziamento di geni (pannelli NGS);
- sequenziamento dell'esoma.

Il sequenziamento dell'esoma, la porzione codificante del genoma, è ormai ampiamente utilizzato nel percorso diagnostico di pazienti affetti da MNM e orfane di diagnosi. In ambito di ricerca, l'approccio "agnostico" di questa tecnologia ha permesso di delineare in pochi anni le basi molecolari di numerose malattie rare particolarmente refrattarie alle strategie della "genetica tradizionale". Nonostante tale successo, una quota significativa dei pazienti analizzati (fino al 60%) rimane senza diagnosi. Questo dipende, in parte, da limiti tecnici della metodica che non consentono di caratterizzare efficacemente variazioni strutturali o a carico delle regioni non codificanti del genoma.

5 Comunicazione della diagnosi delle MNM genetiche, presa in carico e follow up

Una volta posta la diagnosi si pone il problema della prognosi e del rischio di ricorrenza che, per la valenza dei temi trattati (procreazione, qualità e aspettative di vita), ha forti connotazioni psicologiche ed etiche. Il medico in questo processo deve sostenere l'individuo o la famiglia e fornire correttamente tutte le informazioni inerenti la diagnosi, la prognosi, e il trattamento disponibile, spiegando il modello di trasmissione e il rischio di ricorrenza della malattia nei familiari.

I pazienti ed i familiari devono altresì essere informati su tutte le alternative disponibili per affrontare il rischio di ricorrenza e sulle nuove terapie come la terapia enzimatica sostitutiva nei pazienti con Miopatie metaboliche (es. malattia di Pompe) e dei nuovi farmaci per la SMA e la distrofia di Duchenne. La corretta comprensione delle informazioni fornite è essenziale per il soggetto affetto, o i suoi genitori in caso di minore, ai fini di decisioni appropriate su situazioni di vita personali. I pazienti con MNM genetica presentano spesso alta complessità assistenziale e estrema necessità di un approccio multidisciplinare in considerazione del coinvolgimento multiorgano e delle diverse complicanze possibili. Fondamentale è la collaborazione con i seguenti specialisti in ambito pediatrico e in seguito nell'età adulta (ortopedico, oculista, cardiologo, pneumologo, psicologo, neuropsichiatra infantile, fisiatra, anestesista, etc.).

E' altresì necessario assicurare la continuità socio-assistenziale e l'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con MNM in età pediatrica, durante la fase di transizione e in età adulta attraverso reti che facilitino le attività cliniche e di presa in carico, garantendo inoltre l'integrazione tra il centro di riferimento, le strutture territoriali (ospedale, distretto), il PLS, il MMG e le altre agenzie del territorio

coinvolte nella presa in carico globale; l'integrazione facilita il percorso di transizione delle cure dall'età pediatrica all'età adulta.

6 Diagnosi e decorso delle principali forme di MNM

6.1 Le atrofie muscolari spinali (SMA)

Sono patologie ereditarie causate dalla degenerazione degli alfa-motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale, e conseguente perdita della forza e atrofia muscolare. La gravità clinica è variabile, da gravissime forme infantili ad altre ad esordio in età adulta e con deficit muscolare lieve. Le SMA erano definite come la prima causa genetica di mortalità infantile. Fortunatamente, la loro storia naturale è stata profondamente rivoluzionata dalla recente introduzione di trattamenti efficaci che hanno aumentato le prospettive di vita e consentono l'acquisizione di uno sviluppo motorio sovrapponibile ai soggetti non affetti, se il trattamento viene instaurato in fase pre-sintomatica grazie allo screening neonatale. Le forme più comuni di SMA sono legate alla delezione del gene SMN1 sul cromosoma 5 (le cosiddette SMA 5q).

Dati clinici

Le SMA 5q vengono identificate in tre forme infantili (SMA 1-3) e una forma dell'adulto (SMA 4) in base all'età di esordio dei sintomi e alla massima acquisizione motoria. Vi è una ulteriore forma a esordio pre/connatale, generalmente indicata come SMA 0. Tale classificazione è utile nell'impostazione dei nuovi programmi terapeutici, riabilitativi, di follow-up e nella focalizzazione delle esigenze assistenziali principali [Mercuri, *et al.* 2018]. Le caratteristiche comuni a tutte le forme SMA 5q sono: ipotonia, ipostenia, ipotrofia muscolare a distribuzione prevalentemente prossimale e simmetrica, con ROT ridotti o assenti, e fascicolazioni.

TIPO	**ESORDIO**	**MASSIMA ABILITA' MOTORIA**	**SOPRAVVIVENZA**
Tipo 0 (extrem. severo)	neonatale	Nessuna acquisizione	-
Tipo 1 (severo)	0-6 mesi	Mai acquisita la stazione seduta	< 2 anni

TIPO	**ESORDIO**	**MASSIMA ABILITA' MOTORIA**	**SOPRAVVIVENZA**
Tipo 2 (intermedio)	7-18 mesi	Mai acquisite stazione eretta/deambulazione autonome	> 2 anni
Tipo 3 (lieve)	> 18 mesi	Deambulazione/stazione eretta autonome	Età adulta
Tipo 4 (forma adulta)	II/III decade	Deambulazione autonoma fino all'età adulta	Età adulta

Percorso Diagnostico

Valutare i seguenti dati strumentali (non tutti i criteri devono essere soddisfatti):

- per SMA 5q è indispensabile l'analisi del gene SMN1, e la conferma della diagnosi clinica attraverso la rilevazione della delezione in omozigosi degli esoni 7 ed 8 del gene SMN1 (screening di I livello);
- è necessario anche lo studio del numero di copie del prodotto da parte del gene SMN2, questa analisi quantitativa del gene SMN2 potrà essere utile nel monitoraggio di future terapie;
- EMG: tipica di una forma neurogena, neuropatia assonale;
- ecografia muscolare per la forma di SMA tipo 1 (non obbligatoria);
- biopsia muscolare (se analisi genetica negativa e nella forma adulta).

Dati laboratoristici

- Analisi del liquor nella norma
- CPK normali o poco elevate.

E' disponibile lo *screening neonatale* che ha permesso di rivoluzionare la storia naturale della malattia consentendo, grazie alle innovative e precoci terapie, l'acquisizione di uno sviluppo motorio sovrapponibile ai soggetti non affetti.

6.2 Le Miopatie

A questo gruppo appartengono, sinteticamente, le:

- distrofie muscolari da difetto della distrofina: DMD, BMD;
- distrofie muscolari dei cingoli AR, AD e X linked;
- distrofia muscolare facio-scapolo omerale;
- distrofie miotoniche, miotonie non distrofiche, paralisi periodiche, canalopatie;
- Miopatie congenite;
- Miopatie metaboliche.

Percorso diagnostico:

- Valutazione neurologica. Visita clinica periodica da parte dello specialista che funge da case manager. Indipendentemente dall'età di insorgenza, la valutazione clinica da parte di neurologo, del pediatra o neuropsichiatra infantile esperto è fondamentale: storia familiare, anamnesi, età d'esordio e sede dei primi sintomi, obiettività neurologica e generale, distribuzione del deficit muscolare e fattori scatenanti, scale di valutazione. Eventuale videoregistrazione;
- dosaggio CK, LDH, AST, ALT, creatinina sieriche, lattato; analisi urine per mioglobinuria;
- EMG;
- biopsia muscolare con studio istologico e immunoistochimico. Sarà il neuropatologo che deciderà se procedere con Western-Blot e/o studio del muscolo in microscopia elettronica;
- test genetico;
- valutazione cardiologica;
- valutazione pneumologica;
- valutazione fisiatrica;
- valutazione ortopedica;
- test neuropsicologici per riscontro di deficit cognitivo;
- RM muscolare e RM encefalo.

Elenco degli specialisti da coinvolgere con frequenza variabile a seconda dell'età del paziente, della terapia effettuata e delle condizioni cliniche. Almeno una volta all'anno sino all'età adulta:

- genetista (counseling genetico);
- anestesista (nel caso di biopsia, di allungamenti muscolo-tendinei o per artrodesi vertebrale posteriore per scoliosi);
- cardiologo;
- fisiatra;
- ortopedico;
- nutrizionista;
- psicologo;
- neuropsichiatra infantile;
- neurologo;
- pneumologo;
- terapisti della riabilitazione;
- logopedista;
- pediatra;
- oculista (cataratta congenita nella DM1);
- neonatologo (nella DM1 congenita);
- rianimatore (nella DM1 congenita; nelle altre, al bisogno, in caso di interventi chirurgici);
- chirurgo ortopedico/chirurgo pediatrico.

6.3 Le distrofie muscolari

A questo gruppo di Miopatie appartengono numerosissime forme. Di seguito tratteremo solo le principali:

- **La distrofia muscolare di Duchenne (DMD)**

  Miopatia degenerativa dell'infanzia legata ad alterazioni a carico del gene della Distrofina sul cromosoma X, responsabili di marcata riduzione od assenza della proteina distrofina. La DMD è la miopatia più frequente nel bambino; dal punto di vista clinico, è caratterizzata da una progressiva perdita di forza e integrità del muscolo con debolezza muscolare, perdita della

deambulazione e, nella progressione della malattia, involuzione cardiologica con cardiomiopatia e sindrome disventilatoria restrittiva. La distrofia muscolare di Becker (DMB), miopatia meno grave della DMD, della quale è una forma allelica [Birnkrant, *et al.* 2018a].

- **La donna "carrier" della DMD**
  Donna portatrice di un cromosoma X che ospita il gene patogenetico e di un altro cromosoma X indenne dalla mutazione. Possono essere asintomatiche o manifestare una miopatia o una cardiomiopatia causate da un deficit parziale di distrofina.

- **Le distrofie dei cingoli (LGMD)**
  Gruppo eterogeneo di Miopatie, accomunate dal deficit di forza progressivo dei muscoli prossimali (cingoli scapolare e pelvico), correlate all'alterazione di proteine muscolari strutturali diverse dalla distrofina [Nigro, *et al.* 2014]. In base all'ereditarietà, le forme con mutazione nota sono classificate in due gruppi: LGMD1 (forme autosomiche dominanti) e LGMD2 (forme autosomiche recessive). La variabilità clinica tra i sottotipi genetici e tra gli individui affetti è elevata [Narayanaswami, *et al.* 2014].

- **Le distrofie miotoniche**
  Di particolare interesse è la distrofia miotonica di tipo 1 (DM1 o malattia di Steinert). La forma congenita di DM1 può avere un esordio neonatale o comunque estremamente precoce, associato ad un elevato grado di espansione delle triplette CTG. La forma neonatale è più grave di quella infantile, con comparsa dei sintomi in utero (polidramnios, idrope fetale, movimenti fetali ridotti) o alla nascita (ipostenia facciale, difficoltà nella suzione, ipotono e iporeflessia, talismo ed altre contratture) e, nei casi più severi, grave distress respiratorio. La mortalità in questi casi è stimata attorno al 30-40%. Nei pazienti che sopravvivono, il quadro clinico è caratterizzato da tipico dismorfismo facciale dovuto all'ipostenia facciale, ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie, disabilità intellettiva moderata, debolezza, ipotrofia ed ipostenia [Di Costanzo, *et al.* 2002].

- **Altre forme di distrofia muscolare**

  Sono la FSHD (distrofia facio-scapolo-omerale, la terza in ordine di frequenza dopo la DMD/DMB e la DM1) e altre più rare quali le Miopatie da patologie del rivestimento nucleare (nuclearenvelope) e le distrofie muscolari congenite, di seguito brevemente trattate.

- **Le laminopatie**

  Associate ad alterazioni a carico dei geni che codificano per le proteine del rivestimento nucleare e comprendono un gruppo eterogeneo di disordini che interessano il sistema nervoso periferico, il muscolo scheletrico e cardiaco ed il metabolismo. Il gene più frequentemente responsabile di tali disordini è il gene LMNA, responsabile di una forma di distrofia muscolare congenita (L-CMD), di varianti di distrofia di EmeryDreifuss (EDMD 2 e EDMD3), di distrofia dei cingoli (LGMD 1B), di cardiomiopatia dilatativa con difetti di conduzione, della forma di lipodistrofia familiare parziale di Dunnigan, di vari tipi di progeria e di una neuropatia assonale. Alterazioni a carico di altri geni quali STA, Syne 1 e Syne 2 sono associati a diverse forme di distrofia di EmeryDreifuss.

- **Le distrofie muscolari congenite**

  Sono un gruppo eterogeneo di patologie muscolari ad esordio congenito o nei primi mesi di vita [Gilhuis, *et al.* 2008]; la presentazione clinica è in genere caratterizzata da severa ipotonia, debolezza muscolare e severe, precoci contratture. Le caratteristiche cliniche, la progressione e la severità sono variabili nelle diverse entità cliniche, in particolare in relazione al grado di coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Le distrofie muscolari congenite includono le forme associate a difetto di alcuni geni che codificano per l'integrina alfa7, la laminina alfa2, il collagene VI (proteine che giocano importanti ruoli a livello del sarcolemma), le forme associate a difetto di geni che codificano per le proteine implicate nella glicosilazionedell'α-distroglicano e la forma associata ad alterazione a carico del gene che codifica per la selenoproteina.

  La severità clinica nelle distrofie muscolari congenite varia da casi con morte nel periodo neonatale a casi con esordio tardivo e lieve deficit muscolare [Blake, *et al.* 2002]. Le forme gravi neonatali si possono presentare con artrogriposi congenita. Spesso alla nascita e nei

primi mesi di vita è presente ipotonia muscolare con un quadro di “floppy baby”, difficoltà alla suzione e insufficienza respiratoria [Echenne, *et al.* 2008]. Con l’accrescimento è presente un ritardo nell’acquisizione delle tappe motorie e possono comparire deformazioni osteoarticolari o il quadro della cosiddetta spina rigida. Altri aspetti caratteristici sono il palato ogivale, la micrognazia, il pectuscarinatum o excavatum, ptosi palpebrale o strabismo.

Aspetti clinici più comuni (tabelle sintetiche)

DMD:

- esordio: maschi 3-4 anni;
- riscontro occasionale di CK o transaminasi elevate;
- ritardo nell’acquisizione delle normali tappe motorie, cadute frequenti, deambulazione anserina, sulle punte dei piedi;
- manovra di Gowers positiva (manovre di arrampicamento nel passare dalla posizione supina a quella eretta);
- ipostenia prossimale progressiva;
- dolori muscolari crampiformi e affaticamento precoce durante il cammino.

Nel proseguo della patologia si osserveranno:

- pseudo-ipertrofia dei polpacci;
- iperlordosi lombare;
- deambulazione autonoma impossibile intorno ai 10 anni;
- disturbi cognitivi e/o del linguaggio;
- cardiomiopatia;
- deficit respiratorio restrittivo progressivo.

DMB [Birnkrant, *et al.* 2018a]**:**

- esordio in maschi tra i 5-45 anni (media 12-14);
- IperCKemia;
- normale acquisizione delle tappe motorie (non sempre);

- ipotrofia ed Ipostenia progressiva di cingoli e arti, con esordio prossimale;
- deambulazione anserina, sulle punte, possibile fino all'età adulta;
- cardiomiopatia;
- deficit respiratorio restrittivo;
- crampi con o senza mioglobinuria;
- segno di Gowers;
- iperlordosi lombare (debolezza dei muscoli paravertebrali ed addominali);
- postura equino-vara del piede;
- pseudoipertrofia dei polpacci.

Donna "carrier":

- IperCKemia;
- cardiomiopatia di n.d.d.;
- familiarità;
- nel caso di carrier manifesta: ipostenia prossimale dei cingoli.

LGMD:

- esordio insidioso dalla prima infanzia alla tarda età adulta;
- deambulazione anserina, o sulle punte dei piedi;
- segno di Gowers;
- ipostenia prossimale progressiva, difficoltà a salire le scale o correre, a sollevare le braccia o pesi;
- familiarità eventuale (AR o AD o X-L);
- iperCKemia da 1 (LGMD1) a 100 (LGMD2) volte i valori normali;
- EMG: patternmiogeno;
- biopsia muscolare: istopatologia: pattern distrofico; immunoistochimica e Western blot delle proteine coinvolte nei sottotipi di LGMD sospettati: accumulo di specifiche proteine (miotilina, desmina, etc), assenza di specifiche proteine (caveolina 3, calpaina 3, disferlina, sarcoglicani, etc);

- valutazione Cardiologica: ECG: disturbi del ritmo cardiaco; EcoCG: cardiomiopatia;
- valutazione pneumologica: deficit respiratorio restrittivo; ipoventilazione notturna;
- RM muscolare: eventuale riscontro di atrofia in gruppi muscolari sottotipo-specifici.

DM1:

- tipico dismorfismo facciale causato dalla ipostenia muscolare;
- ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie e disabilità intellettiva moderata (70%);
- disturbo dello spettro autistico;
- complicanze ortopediche (scoliosi e cifoscoliosi, equino-varismo dei piedi, retrazioni muscolo-tendinee di anche e ginocchia);
- miotonia clinica (in età adulta; EMG normale fino a 10 anni circa);
- compromissione cardio-vascolare (es. aritmie, cardiomiopatia), a volte anche in epoca molto precoce;
- ernia inguinale, ritenzione testicolare, torcicollo, idronefrosi, cataratta congenita;
- ipersonnia diurna.

6.4 Le Miopatie metaboliche e la Malattia di Pompe

La Malattia di Pompe o Glicogenosi di tipo II è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazione del gene GAA sul cromosoma 17 (17q23) cui consegue deficit parziale o totale dell'enzima alfa-glucosidasi (Maltasi Acida). La sua funzione è quella di degradare il glicogeno principalmente nel tessuto muscolare scheletrico, cardiaco e respiratorio; perciò il suo deficit porta all'accumulo del glicogeno. E' una delle malattie lisosomiali per le quali esiste la terapia enzimatica sostitutiva (ERT), e il cui screening diagnostico neonatale è realisticamente attuabile.

Presentazione clinica

La presentazione clinica si caratterizza per un continuum di gravità e varia dalle gravi forme precoci (prenatale, neonatale e infantile) alle forme tardo-infantile, adolescenziale e adulta. La gravità è correlata al tipo di mutazione genetica da cui dipende la quantità residua dell'enzima alfa glucosidasi: completa deficienza (inferiore all'1%) nella forma classica, parziale deficienza (2-40%) nelle forme ad

esordio più tardivo. I sintomi derivano dall'interessamento, principalmente, di quattro apparati: muscoloscheletrico, respiratorio, cardiaco e gastrointestinale.
La forma infantile classica, rapidamente progressiva, si manifesta entro i primi 3 mesi di vita con grave ipotonia generalizzata (floppy infant), respiro diaframmatico, difficoltà di suzione e deglutizione, epatomegalia, cardiomiopatia infiltrativa e morte entro il primo anno per progressiva insufficienza cardiorespiratoria.
La forma giovanile-adulta si presenta, con progressiva debolezza muscolare, prevalentemente dei cingoli, insufficienza respiratoria e assenza di coinvolgimento cardiaco.
Con il peggioramento della debolezza muscolare, i pazienti di ogni età, perdono la deambulazione e richiedono la ventilazione assistita. L'insufficienza cardio-respiratoria è di solito causa di significativa morbilità e mortalità.

Il sospetto diagnostico e la diagnosi

Il sospetto diagnostico si pone per tutti i bambini che manifestano grave ipotonia e debolezza muscolare, cardiomiopatia, ritardo motorio e per gli adulti che presentano mialgia da sforzo, affaticamento, inspiegabile deficit respiratorio, debolezza muscolare ai cingoli, elevazione degli enzimi muscolari sierici. La diagnosi sarà confermata con la determinazione dell'attività enzimatica su spot (esame veloce), su fibroblasti, linfociti o muscolo e con l'analisi molecolare. La diagnosi è importante per la prognosi e per fornire alla famiglia il consiglio genetico, la diagnosi prenatale e neonatale.
La diagnosi tempestiva è fondamentale per una corretta ed efficace impostazione del piano terapeutico (ERT e terapie sintomatiche) e riabilitativo.

Il decorso

L'introduzione della ERT ha migliorato il decorso della malattia e la qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, non essendo un trattamento curativo, i pazienti esperiscono ancora un importante carico di morbilità. Inoltre i bambini ad esordio infantile, che in assenza di ERT sarebbero deceduti nell'infanzia, mostrano un nuovo fenotipo, non correlato all'interessamento del muscolo scheletrico, caratterizzato da disturbi della conduzione e del ritmo cardiaco, interessamento della muscolatura bulbare, disfunzione della muscolatura liscia e coinvolgimento osseo.

I pazienti e i loro familiari necessitano per tutto l'arco della vita della presa in carico e delle cure di un team multi-specialistico e multidisciplinare esperto nella malattia.

Lo Screening neonatale

E' disponibile per la malattia di Pompe lo screening neonatale. Esso permette l'identificazione precoce dei malati e l'inizio tempestivo della ERT nei bambini con la forma ad inizio infantile ma, per i pazienti che presenteranno la malattia nelle forme più tardive, pone problemi difficili da risolvere nello stabilire i tempi di inizio della ERT.

6.5 Le Neuropatie ereditarie

A questo gruppo di MNM appartengono, tra le innumerevoli, alcune principali forme: la malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) e la neuropatia tomaculare o neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione (HNPP) [Jani.Acsadi, *et al.* 2008].

Diagnosi delle principali Neuropatie ereditarie

Per la CMT: si pone diagnosi clinica in presenza di:

- polineuropatia motoria o sensitivo-motoria a predominante o esclusiva localizzazione alla muscolatura distale degli arti, prevalentemente inferiori;
- decorso cronico lentamente progressivo con deformazioni scheletriche (piede cavo o piatto, dita a martello, raramente scoliosi) e/o familiarità positiva.

Per la HNPP: si pone diagnosi clinica in presenza di:

- uno o più episodi acuti di mononeuropatia focale o plessopatia brachiale non dolorose;
- parestesie prolungate da compressione.

Diagnosi elettrofisiologica

<u>Per la CMT, evidenza elettrofisiologica di:</u>

- neuropatia demielinizzante o assonale sensitivo-motoria, o
- neuropatia assonale o neuronopatia motoria con le seguenti caratteristiche: relativa simmetria e prevalenza distale.

Per la HNPP, evidenza elettrofisiologica di:

- alterazioni della conduzione ad almeno due siti di entrapment in nervi diversi con o senza evidenza di neuropatia diffusa.

Diagnosi neuropatologica (biopsia di nervo)

La biopsia del nervo non è essenziale per la diagnosi di CMT o HNPP e può risultare utile solo in casi selezionati quando l'insieme del quadro clinico, elettrofisiologico e genetico non sia dirimente. In particolare può essere effettuata se le prime indagini genetiche hanno escluso le forme più frequenti di CMT e la delezione HNPP (ed eventualmente le mutazioni di PMP22) o se vi sono forti sospetti di una sovrapposizione di una forma infiammatoria. La biopsia è finalizzata a:

1) diagnosi differenziale con Neuropatie acquisite (es. disimmuni) e altre Neuropatie genetiche;
2) ricerca di alterazioni che potrebbero orientare la ricerca genetica verso forme specifiche di CMT (onionbulbs, myelinoutfolding, tomacula, scompattamento della mielina, assoni giganti);
3) confermare la diagnosi di HNPP se la genetica è negativa.

Diagnosi genetica

In presenza di diagnosi clinica ed elettrofisiologica di CMT o HNPP il paziente deve però avere la possibilità di accedere all'analisi genetica per conferma diagnostica.

Condizioni associate e elenco degli specialisti da coinvolgere

Il management richiede una sorveglianza e presa in carico multidisciplinare con terapia motoria (nuoto- esercizi di stretching, esercizi di prevenzione della scoliosi e delle deformità dei piedi), trattamenti ortopedici (ortesi, trattamenti chirurgici delle anche e dei piedi),trattamento del dolore.

Inoltre, possono essere associate alla CMT svariate condizioni cliniche che da sole non bastano a far la diagnosi: atrofia ottica, ipoacusia neurosensoriale, paraparesi spastica, insufficienza respiratoria, coinvolgimento transitorio del sistema nervoso centrale (specie per la CMTX), scoliosi, ulcere

cutanee, acromutilazioni, paralisi delle corde vocali e diaframmatica. Conseguentemente possono essere indicati, nell'accertamento diagnostico e nel follow-up, esami e visite con i seguenti specialisti:

- fisiatra;
- ortopedico;
- genetista ;
- cardiologo;
- psichiatra;
- psicologo;
- pneumologo;
- otorinolaringoiatra;
- oculista;
- dermatologo.

6.6 Cenni su altre rare forme di MNM

Patologie di placca neuromuscolare

Ampio gruppo di disordini che possono avere una trasmissione genetica (miastenie congenite, LGMD-myastheniasetc) o acquisita (miastenia gravis, sindromi miasteniformi paraneoplastiche, etc), caratterizzati da severo coinvolgimento muscolare con debolezza, facile faticabilità, frequente compromissione della fonazione, masticazione, deglutizione. Spesso tali disturbi sono associati a compromissione respiratoria. Classicamente i disturbi tendono ad essere fluttuanti e la sintomatologia è esacerbata dall'affaticamento.

La più frequente delle patologie di placca è senza dubbio la forma acquisita di Miastenia Gravis; nella maggior parte dei casi, tale patologia è sostenuta dalla presenza nel sangue di anticorpi circolanti diretti contro il recettore acetilcolinergico della fibra muscolare striata scheletrica; in casi più rari anticorpi specifici sono diretti contro componenti della placca motoria diversi dal recettore acetilcolinergico, quale la proteina MUSK. La Miastenia Gravis, in particolare la forma in cui sono presenti Ab-anti recettore acetilcolinergico, è molto spesso associata ad alterazioni a carico del timo (iperplasia e neoplasia). Come è tipico per le patologie immunomediate, anche nella Miastenia Gravis la predisposizione genetica esercita con ogni probabilità un ruolo nello sviluppare il disturbo.

Miopatie miofibrillari

Gruppo di rare ed eterogenee Miopatie associate ad alterazioni a carico delle proteine della linea Z o di proteine che interagiscono con la linea Z; alcune forme di Miopatie miofibrillari possono essere associate anche ad alterazioni a carico di proteine sarcomeriche, quale ad esempio la miosina. Nella maggior parte dei casi l'ereditarietà è AD e i geni più comunemente coinvolti includono i geni per la miosina, la desmina, e altri. Dal punto di vista clinico la maggior parte dei pazienti manifesta i primi segni in età adulta; rari casi, spesso associati a mutazioni a carico di MYHC2A, possono avere un esordio molto precoce. Il coinvolgimento muscolare è prossimo-distale, associato spesso a dolori muscolari, rigidità, crampi. Numerosi pazienti possono sviluppare anche neuropatia periferica; spesso, la cardiomiopatia può essere preponderante e particolarmente severa.

Altre Miopatie metaboliche

Vasto ed eterogeneo gruppo di patologie a carico del sistema muscolo scheletrico e cardiaco associate a difetti di processi del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi, dell'attività mitocondriale. Tra di esse annoveriamo le Glicogenosi con la Malattia di Pompe, la Malattia di Cori, la Malattia di McArdle, e altre. Le Miopatie legate a disordini del metabolismo lipidico sono responsabili di un gruppo eterogeneo di alterazioni muscolo scheletriche scatenate da attività fisica prolungata, digiuno prolungato o dieta povera in carboidrati; le manifestazioni cliniche spesso comprendono crampi, dolori muscolari, mioglobinuria, debolezza generalizzata, spesso i disturbi muscolari si manifestano tempo dopo lo sforzo fisico, addirittura ore. Esempi sono il "deficit di carnitina" ed il "deficit di carnitina palmitoil transferasi".

Infine citiamo brevemente le Encefalomiopatie mitocondriali [Di Mauro, *et al.* 2001], un gruppo eterogeneo di patologie neuromuscolari associate ad alterazioni a carico della funzione e della struttura dei mitocondri legati ad alterazioni a carico del DNA mitocondriale e dei geni nucleari coinvolti nella sintesi dei complessi proteici implicati nella fosforilazione ossidativa e nelle molecole coinvolte nel suo corretto funzionamento. Il quadro clinico delle malattie mitocondriali è complesso ed eterogeneo: l'età d'esordio può variare dalla nascita all'età adulta; i pazienti possono manifestare debolezza, prevalentemente prossimale, intolleranza allo sforzo, elevati valori di CPK ed acido lattico; la muscolatura del volto può essere coinvolta con particolare interessamento della motilità oculare; la

compromissione muscolare è sovente associata ad alterazioni a carico dell'encefalo, epilessia, ipoacusia, alterazioni gastroenteriche. Tra le tante forme di malattie mitocondriali si citano le forme più note: Oftalmoplegia mitocondriale progressiva (PEO), la Sindrome di Kearns-Sayre (KSS), la Epilessia mioclonica con ragged red fibers (MERRF), in cui concomitano epilessia mioclonica, miopatia e atassia cerebellare e, infine la Sindrome damiopatia mitocondriale, encefalopatia, con acidosi lattica e ictus (MELAS), caratterizzata da epilessia mioclonica ed episodi "stroke-like", variamente associati a debolezza muscolare in particolare prossimale, episodi ricorrenti di cefalea simil-emicranica, ipoacusia, retinite pigmentosa, atassia, diabete e bassa statura. La maggior parte dei pazienti ha anche elevati livelli di acido lattico, in particolare dopo sforzi fisici, anche lievi.

7 Terapie innovative per DMD, SMA e Malattia di Pompe

7.1 Terapia della DMD

La cura ideale della DMD dovrebbe arrestare o ridurre significativamente la degenerazione muscolare geneticamente determinata [Bushby, *et al.* 2009a]. Al momento, la terapia più largamente usata si basa sull'utilizzo degli steroidi [Manzur, *et al.* 2004], i quali agiscono riducendo le reazioni infiammatorie e immunitarie secondarie alla degenerazione delle fibre muscolari. Gli steroidi determinano un buon miglioramento della performance fisica del paziente ma solo se iniziati nel periodo in cui il bambino raggiunge il plateau delle sue capacità motorie, verso i 4-6 anni [Brooke, *et al.* 1989]. Tuttavia, sono gravati da una serie di effetti collaterali quali riduzione della crescita, obesità, osteoporosi, intolleranza al glucosio, cataratta e perfino turbe comportamentali.

Una terapia che arresti definitivamente e universalmente la DMD e la DMB non è ancora conosciuta ma la ricerca internazionale ha sviluppato diversi approcci in merito. Alcuni studi sono stati conclusi e approvati, molti altri sono ancora in corso di sperimentazione pre-clinica e di fase I e II. Le strategie più innovative sono quelle cosiddette "personalizzate" che correggono le mutazioni genetiche come la terapia genica, l'editing genomico, l'exonskipping o micromolecole che permettono di mascherare le mutazioni [Reinig, *et al.* 2017].

Nell'ambito delle strategie utilizzate per ripristinare l'espressione della distrofina nel sarcolemma, si annovera l'utilizzo di micromolecole e oligonucleotidi antisenso, ed approcci di terapia genica con virus adeno-associati.

Un altro approccio terapeutico è indirizzato alle mutazioni non-senso. Ataluren, una micromolecola assunta per via orale, riesce a "coprire" la mutazione e consente al ribosoma la rilettura di mutazioni non-senso, ripristinando parzialmente la produzione di distrofina. Sulla base di questi risultati e del buon profilo di tollerabilità, l'EMA ha deliberato un'approvazione condizionale del farmaco in attesa di ulteriori trial.

Una strategia alternativa per le delezioni "out-of-frame" è rappresentata dagli oligonucleotidi antisenso, somministrati ogni settimana per correggere il processo di splicing del pre-mRNA nei pazienti eleggibili e per generare un messaggio in-frame rimuovendo un esone adiacente alla delezione patogena. Questo è un approccio "mutazione-specifico" e fra questi, lo skipping dell'esone 51 è applicabile a circa il 13% di tutti i ragazzi DMD con delezioni. Infine, la terapia genica con vettore adenovirale (AAV) è un'altra opzione terapeutica per la DMD ma ancora in fase sperimentale perché la grandezza del gene DMD non consente di includere l'intero cDNA nei vettori AAV. Perciò sono state sviluppate delle microdistrofine che possono essere accolte dai vettori AAV. L'insieme dei nuovi standard di cura rendono il campo della DMD estremamente promettente. L'arrivo di nuovi farmaci come Ataluren, disponibile in Italia ed in Europa, sembra determinare un importante rallentamento della progressione della malattia. I dati preliminari delle nuove terapie, come la terapia genica, sembrano indicare un ulteriore trend di stabilità che, se confermato dal follow-up a lungo temine, potrebbe garantire una sostanziale modifica della storia naturale della malattia.

7.2 Terapie della SMA

La SMA è dovuta nella maggior parte dei casi a mutazioni (delezioni o mutazioni puntiformi) nel gene SMN1 (survival of motor neuron 1 gene) nel locus cromosomico 5q13. Il gene codifica per la proteina di sopravvivenza del motoneurone, una proteina chaperon implicata nella biogenesi dei RNPs (ribonuclear protein complex) cioè i complessi di RNA e RBP (RNA binding protein), necessari per i meccanismi di splicing, nei meccanismi di maturazione e riparazione neuronale, nella dinamica della actina e nel rilascio delle vescicole a livello delle sinapsi. Il gene SMN1 ha un suo back up, una copia

praticamente identica situata in regione centromerica che differisce da SMN1 per una sostituzione nucleotidica CT in una regione splicing causando come risultato l'esclusione dell'esone 7 in approssimativamente il 90% del trascritto con produzione di una proteina non funzionale più corta che viene degradata e solo il 10% di proteina full-length. Tutti i pazienti SMA perdono il gene SMN1 funzionante e dipendono dal gene SMN2 che non è in grado di produrre da solo la quantità di proteina necessaria per la sopravvivenza dei motoneuroni che quindi pian piano muoiono. La presentazione e la severità clinica della SMA è quindi in parte correlata la numero di copie SMN2 [Kaufmann, *et al.* 2007].

Nel 2016 negli USA e nel 2017 in Europa è stato approvato il primo farmaco, somministrato intra-rachide (tramite una puntura lombare), in grado di modificare il quadro clinico e la storia naturale della SMA di tipo 1 e tipo 2. I risultati ottenuti con questo farmaco, chiamato Nusinersen (Spinraza) sono altamente significativi, soprattutto se la somministrazione è precoce. Addirittura, la somministrazione in pazienti pre-sintomatici (diagnosticati con screening pre-natale in quanto fratelli/sorelle di affetti da SMA) riesce a posticipare di diversi anni l'inizio della degenerazione del pool alfa-motoneuronale cambiando per sempre l'aspetto di questa terribile malattia. Nusinersen è un oligonucleotide antisenso in grado di alterare il meccanismo di splicing del mRNA di SMN2, portando alla produzione, nel SNC, di una proteina SMN con un discreto grado di funzionalità.

Nel 2019 negli USA e nel 2020 in Europa è stata approvata la prima terapia genica per la SMA (Zolgensma), in grado di correggere il gene "difettoso". Il farmaco contiene un vettore adeno-virale veicolante una copia funzionante del gene SMN1. Zolgensma è somministrato in singola infusione endovenosa (una sola volta nella vita) previo trattamento corticosteroideo per ridurre il rischio di eventuali effetti indesiderati. Una volta iniettato fornisce il gene corretto al fine di produrre una quantità sufficiente di SMN, ristabilendo quindi la funzione dell'alfa-motoneurone. Infine, nel 2021 è stato approvato in Europa (nel 2022 anche in Italia) un terzo farmaco, il Risdiplam (Evrysdi), il primo per via orale, dunque a domicilio, indicato per le SMA 5q di tipo 1, 2 e 3. Anche il Risdiplam (una micromolecola) agisce con meccanismo analogo al Nusinersen.

Ognuna di queste terapie è tanto più efficace quanto prima viene somministrata. Perciò questo ha aperto la strada per la messa a punto di strumenti di diagnosi precoce. Nel 2021, le regioni Lazio e

Toscana hanno infatti introdotto lo screening neonatale anche per la SMA. L'auspicio è che il test venga al più presto esteso sull'intero territorio nazionale.

7.3 Terapia della Malattia di Pompe

Per il trattamento specifico della Malattia di Pompe, dal 2006 è disponibile un'efficace terapia enzimatica sostituiva (Enzyme Replacement Therapy: ERT) che consiste nella somministrazione per via endovenosa dell'enzima mancante (alfa-glucosidasi acida ricombinante, rh-GAA) sintetizzato in laboratorio. La terapia viene somministrata ogni 2 settimane mediante fleboclisi lenta.

Attualmente, la terapia enzimatica sostitutiva con GAA è il primo e unico trattamento disponibile per la Malattia di Pompe ed ha prolungato in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti con forma infantile, con netti miglioramenti della sintomatologia. Nella forma ad esordio tardivo, tuttavia, risultava efficace solamente nel rallentare la progressione della malattia.

Dopo lunghe controversie nella valutazione dei risultati dei trial clinici, nel Luglio 2022 l'EMA ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di Avalglucosidasi alfa, una ERT per il trattamento a lungo termine della forma a insorgenza sia infantile che tardiva. Avalglucosidasi alfa è il primo e unico farmaco di nuova approvazione per la Malattia di Pompe in Europa dal 2006 ed è specificamente studiato per legare il recettore del mannosio-6-fosfato (M6P), l'elemento chiave per l'assorbimento delle ERT a livello delle cellule e il suo trasporto al lisosoma. Il farmaco determina un livello medio di M6P di 15 volte superiore rispetto al trattamento classico con alglucosidasi alfa. La sua efficacia sembra essere quindi superiore.

8 La riabilitazione nelle MNM

Il trattamento riabilitativo è parte fondamentale dell'approccio assistenziale multidisciplinare e ha permesso di raggiungere importanti risultati quando attuato in modo corretto ed esperto. L'efficacia non dipende soltanto dalla quantità dell'impegno profuso sul paziente, ma anche dalla scelta del tipo di "intervento terapeutico", dal momento idoneo per proporlo, e soprattutto dal modo con cui questa scelta riesce ad entrare a far parte della vita quotidiana del paziente diventando una pratica corrente e normale. La complessità delle MNM richiede un intervento specializzato e polifunzionale (Allegato

1). L'offerta riabilitativa deve rispondere ad una vasta serie di bisogni, differenziati nei singoli casi. Caratteristiche della presa in carico riabilitativa sono:

- la connotazione interdisciplinare, infatti, le problematiche cliniche non si verificano isolatamente, ma interagiscono in maniera complessa rendendo necessaria la presenza di più figure professionali al fine di garantire adeguate risposte. Di conseguenza la composizione del team può variare in base alla natura della condizione morbosa e in base alla tipologia di struttura, quindi ai problemi clinici o funzionali da affrontare. Il modello di team interdisciplinare e multiprofessionale assume perciò un ruolo centrale nell'organizzazione del lavoro. L' unità interdisciplinare deve soddisfare una serie di necessità che cambiano nel tempo durante le varie fasi di malattia, deve gestire una disabilità che va peggiorando (a volte sino all'exitus), e offrire supporto per l'autonomia mantenendo quanto più possibile il paziente nella propria comunità e riducendo il bisogno di ricoveri ospedalieri.
- la precocita' è importante in quanto, sin dalle prime fasi, si possono individuare alterazioni dei sistemi funzionali che causano adattamenti patologici condizionando progressivamente la qualità di vita;
- la globalita' è fondamentale poiché per formulare un corretto ed appropriato Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) bisogna tenere in considerazione l'interazione tra le menomazioni, le limitazioni d'attività e partecipazione, i fattori personali e contestuali che insieme condizionano lo stato di salute della persona secondo i criteri guida della Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF).
- Il follow-up programmato al fine di adeguare il PRI all'evoluzione della patologia. Il PRI prevede programmi, obiettivi e tempi di realizzazione relativi alle aree individuate. Il progetto deve integrarsi con quelli di ambito rieducativo, educativo ed assistenziale. Al fine di formulare un corretto PRI occorre delineare:
  - *a)* il profilo clinico: specificità della malattia; fase di malattia, età del paziente, fattori contestuali ed ambientali;
  - *b)* il profilo funzionale relativo alle aree: funzionale sensitivo-motoria, delle funzioni vitali, funzionale sfinterica, cognitiva e psicologica.

I Centri di Riabilitazione (CdR) devono possedere caratteristiche interdisciplinari con un team interdisciplinare composto da: fisiatra, neuropsichiatra infantile, genetista, pneumologo, cardiologo, dietologo, ortopedico, endocrinologo, terapista motorio, terapista respiratorio, nutrizionista, logopedista, terapista occupazionale, psicologo e assistente sociale. Devono altresì garantire integrazione fra di loro e unitarietà e globalità di intervento rispetto alle esigenze della persona con MNM svolgendo un percorso personalizzato ed assicurando continuità della presa in carico dalle fasi di ricovero, integrazione e supporto ai servizi territoriali. In particolare i CDR ricadono su due principali tipologie:

1) *CdR di primo livello:* attuano la presa in carico di pazienti a livello ambulatoriale, e/o in regime di ricovero o di assistenza domiciliare; coordinano l'attività delle differenti figure professionali, attraverso una programmazione dei vari interventi che vengono effettuati presso sedi direttamente correlate, ma site in altro luogo del territorio di competenza; erogano interventi di riabilitazione finalizzati a:
    i. elaborare o completare il Piano Riabilitativo Individuale avviato precedentemente per favorire il recupero o la stabilizzazione del massimo livello funzionale possibile;
    ii. inquadrare i soggetti dal punto di vista diagnostico funzionale con valutazioni anche domiciliari e aggiornare il PRI;
    iii. favorire il reinserimento del soggetto nel proprio domicilio.
2) *CdR di secondo livello* devono:
    i. essere ubicati all'interno di un presidio ospedaliero dove siano presenti le competenze specialistiche di supporto alla gestione della complessità della patologia;
    ii. avere un'area intensiva e sub-intensiva ad alta valenza internistica e riabilitativa;
    iii. erogare interventi ad alta complessità assistenziale e riabilitativa in regime di degenza ordinaria, Day Hospital e ambulatoriale;

iv. prevedere la presenza in sede di tutte le figure professionali necessarie.

Gli obiettivi del progetto riabilitativo delle MNM, devono anche riferirsi allo stato funzionale del singolo paziente. Pertanto il progetto/programma riabilitativo deve essere elaborato sulla base della classificazione ICF che descrive il profilo funzionale di disabilità individuale, tenendo conto non solo della patologia di base, ma anche del contesto sociale, familiare e lavorativo, al fine di cogliere quelle variabili che possono influire sulla qualità di vita e sulle condizioni di salute. Il profilo funzionale può cambiare in relazione a variabili legate al contesto di vita, oltre che alla patologia di base. 87.1 Il trattamento riabilitativo della DMD

Area Motoria.

La valutazione dei deficit motori consentirà l'adeguata formulazione del Progetto Assistenziale Individuale (PAI) che, a livello del territorio attraverso la Funzione Distrettuale di Care Manager, deve provvedere all'attivazione dei trattamenti motori e alla fornitura degli ausili necessari [Birnkrant, *et al.* 2018a].

Valutazione:

- raccomandate almeno ogni 4-6 mesi per tutta la vita;
- più frequente in caso di problema clinico, un cambiamento di stato o esigenze specifiche.

Follow-up:

- costante, multidisciplinare, effettuato da personale esperto e formato nelle patologie neuromuscolari;
- 3 volte all'anno con accesso diretto e con programmazione

Valutazione funzionale specializzata:

- analisi dei modelli di movimento;
- valutazioni standardizzate specifiche per la DMD e altri disturbi neuromuscolari (allegato 2);
- valutazioni programmate in relazione alla fase clinica (deambulazione, perdita deambulazione precoce, perdita completa della deambulazione) allegato 2;

- valutazione funzionale delle capacità adattive e delle attività della vita quotidiana: include la valutazione delle attività della vita quotidiana e la necessità di attrezzature adattive o tecnologie assistive (allegato 2).

RX del rachide e dell'articolazione coxo-femorale:

- alla diagnosi o ai 3 anni se la diagnosi è stata fatta alla nascita, una volta all'anno;
- dopo la maturità ossea la frequenza del controllo radiografico viene valutata su base clinica in ragione dell'evoluzione della deformità e in relazione alla presenza di fratture vertebrali. Raccomandato anche il DEXA Scan.

Trattamento

La terapia fisica, occupazionale e logopedica deve essere fornita in ambito ambulatoriale e scolastico e continuare per tutta l'età adulta, aumentata da terapie fornite durante i ricoveri ospedalieri e a domicilio.

Trattamento riabilitativo e Stretching e gestione della mobilità articolare **(**allegato 3).

Ortesi/Ausili fin dai pazienti di età > 18/24 mesi che sono in grado di mantenere la posizione seduta. (allegato 3).

Obiettivi

Prevenire o minimizzare la contrattura e la deformità; mantenere il ROM passivo; estensibilità muscolare; mantenere la mobilità della parete toracica e la simmetria; ottimizzare il movimento e il posizionamento funzionale; mantenere la deambulazione; prevenire contratture fisse e deformità; ottimizzare la funzione respiratoria; mantenere l'integrità della cute.

Aspetti ortopedici della DMD

Sebbene l'utilizzo della terapia farmacologica e di un corretto approccio preventivo mediante esercizi di stretching o con ausili mirati abbia reso meno frequente la necessità di un trattamento chirurgico,

vi sono alcuni casi nei quali la chirurgia deve essere ancora tenuta in considerazione. In questi casi l'approccio deve essere strettamente personalizzato (allegato 3).

Fase iniziale di deambulazione

Le procedure di correzione delle retrazioni in fase precoce sono raramente auspicabili e grande attenzione deve essere posta nella valutazione funzionale al fine di evitare la correzione dei compensi atti a consentire il cammino, favorendo la propulsione.

Fase intermedia di deambulazione

Gli interventi in questa fase si propongono di prolungare la deambulazione visto che un'articolazione retratta può limitare la marcia, anche se la forza muscolare degli arti inferiori è conservata.

Fase tardiva di deambulazione

Gli interventi chirurgici nella fase tardiva di deambulazione risultano generalmente inefficaci.

Fase tardiva dopo la perdita della deambulazione

Questo approccio è consigliato solo per problemi specifici di tipo sintomatico, generalmente per alleviare la sintomatologia algica e contenere la comparsa di lesioni cutanee da decubito causate dal non corretto posizionamento dei piedi sulla pedana della carrozzina.

Gestione della Scoliosi nella DMD

La gestione della scoliosi utilizza il supporto della simmetria della colonna e della pelvi ed il corretto posizionamento della colonna con sistemi di postura della seduta della carrozzina.

- contenimento della scoliosi: utilizzo di terapia farmacologica; prolungamento della deambulazione autonoma mediante tutori AFO e KAFOs; ortesi per il tronco: busto statico-equilibrato;
- rischi in pazienti che fanno uso di terapia con corticosteroidi: fratture vertebrali dolorose. Il monitoraggio della scoliosi va effettuato con l'osservazione clinica ambulatoriale e radiografie della colonna;

- trattamento chirurgico della scoliosi: ha l'obiettivo di sostegno del rachide, contenimento dell'evoluzione della curva e protezione dalla compromissione respiratoria determinata dalla deformità del torace, eliminazione del dolore dovuto alle fratture successive ad osteoporosi, e rallentamento del declino respiratorio.

Gestione delle Fratture nella DMD

Il rischio di fratture, da alcuni considerato alto nella DMD, è sicuramente aumentato nel paziente DMD che assume steroidi.

- **Pazienti deambulanti:** la fissazione interna è consigliata in caso di fratture gravi agli arti inferiori in pazienti deambulanti in modo da permettere una rapida riabilitazione e di aumentare le possibilità di mantenere la deambulazione.
- **Pazienti non deambulanti**: il bisogno di una fissazione interna è meno pressante. L'utilizzo di tutori o gessi è necessario per i pazienti non deambulanti, ed è appropriato nei pazienti deambulanti se è il modo più rapido e sicuro per promuovere la risoluzione della frattura e per non compromettere la deambulazione durante la guarigione.

Area della nutrizione, deglutizione e funzioni gastrointestinali

Ridotta o inadeguata capacità nutritiva: perché obesi o per un ridotto apporto di calorie, proteine, vitamine, minerali e liquidi [Birnkrant, *et al.* 2018b].

Stadi avanzati della malattia: disfagia.

I problemi nutrizionali e la progressiva riduzione della forza dei muscoli respiratori in combinazione con un ridotto apporto alimentare possono portare ad un peggioramento della capacità deglutitoria, provocare una marcata perdita di peso e la necessità di una nutrizione parenterale.

La stipsi è presente nei pazienti con maggiore durata di malattia o dopo interventi chirurgici. La prolungata sopravvivenza ha evidenziato altre problematiche legate ad una eccessiva dilatazione gastrointestinale, causata da abnorme ingestione di aria dovuta all'uso prolungato di apparecchi per la ventilazione assistita o, più raramente, ad un rallentato svuotamento intestinale.

Obiettivi: mantenere un livello nutrizionale sufficiente a prevenire la denutrizione o l'obesità (eventualmente anche sondino o via parenterale); monitorare e trattare i problemi della deglutizione, prevenire aspirazione e perdita di peso e trattare i problemi del linguaggio; trattare i problemi di stipsi e reflusso gastroesofageo con terapie farmacologiche e non.
Il Team è composto da dietologo o un nutrizionista, logoterapista/disfagista, otorinolaringoiatra e gastroenterologo.

A) Valutazione:

esame clinico:

- perdita di peso superiore al 10%, anche in relazione all'età;
- segni di disfagia;
- tosse persistente;
- senso di soffocamento;
- conati di vomito o "voce gorgogliante" durante l'ingestione di solidi o liquidi;
- episodio di polmonite da aspirazione o un'inspiegabile alterazione della funzione polmonare possono essere segnali di una deglutizione a rischio che necessita uno studio specifico.

valutazione strumentale:

- videofluoroscopia (VFS);
- FEES (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing);
- valutazione endoscopica: prima scelta diagnostica per la semplicità di esecuzione e la non esposizione a radiazioni ionizzanti.

valutazione foniatrica e logopedica:

- comunicazione e linguaggio;
- prassie bucco-facciali;

- prove di diadococinesia e di sequenzialità orale;
- valutazione della disartria, con particolare attenzione a intelligibilità dell'eloquio e variazione di qualità di voce e linguaggio nel tempo;
- esame fonemico.

B) Follow-Up:

Ai 4 e 8 mesi dalla prima valutazione Bilanci Logopedici:

- ridefinizione degli obiettivi e delle modalità dell'intervento;
- se l'alimentazione e l'idratazione per via orale diventano difficoltose: sondino naso-gastrico o PEG.

Area della comunicazione e dell'articolazione del linguaggio

Età pediatrica: una terapia con esercizi riguardanti l'articolazione della parola e la motricità è consigliabile nei bambini con DMD che mostrano ipotonia ed anche nei pazienti di maggiore età che hanno un deterioramento della forza dei muscoli mimici e/o una alterata capacità di espressione verbale.

Età adulta: strategie compensatorie, esercizi vocali ed amplificazione della parola appaiono tecniche appropriate di intervento riabilitativo in caso di peggioramento della capacità di espressione

Deficit completo della funzione fonatoria: solitamente è un evento tardivo del corso della malattia; si deve provvedere al monitoraggio della funzione comunicativa e all'individuazione dell'ausilio di comunicazione aumentativa più adeguato, attivando le procedure di prescrizione necessarie.

Area respiratoria

Fase Deambulatoria Precoce: chinesi respiratoria per il mantenimento della funzione espiratoria e della mobilità della gabbia toracica.

Fase deambulatoria tardiva e della precoce perdita della deambulazione con FVC uguale o inferiore al 60%: insufflazione manuale o meccanica.

Fase della perdita della deambulazione: assistenza alla tosse se SpO2 è inferiore al 95%; ventilazione assistita notturna: FVC inferiore al 50%; MIP inferiore a 60 cm H2O. Insufflatore-essufflatore

meccanico (MI-E); tosse assistita manualmente (MAC). LVR o "breathstacking": può essere utilizzato da solo o in combinazione con MAC per aumentare il flusso.
Quasi tutti gli individui con DMD saranno in supporto ventilatorio notturno prima della transizione alle cure per adulti. L'iperinflazione del polmone tramite LVR può invertire la progressiva perdita della forma e dell'elasticità della parete polmonare e toracica nell'individuo con DMD, fornire miglioramenti a breve e lungo termine nella compliance polmonare e nella capacità vitale (VC), e può migliorare il flusso di picco della tosse per la clearance della secrezione. LVR deve essere iniziato quando la FVC scende al di sotto del 60% previsto ed essere eseguito 2 o 3 volte al giorno. La ventilazione del boccaglio (MPV), nota anche come ventilazione "sip and puff", è un metodo che utilizza un sistema di boccaglio aperto che consente di erogare un respiro su richiesta quando il paziente "sorseggia" dall'interfaccia del boccaglio [Birnkrant, *et al.* 2018b].

Area cognitiva

Il profilo neuropsicologico nei pazienti con DMD può essere compromesso, con difficoltà nel funzionamento cognitivo, nel linguaggio, negli apprendimenti e nelle funzioni esecutive (tabella 1). Tali deficit potrebbero giustificare alcuni disturbi dell'apprendimento spesso presenti nei bambini con DMD quali rapidità e correttezza di lettura e comprensione di un testo scritto, abilità di scrittura e matematico/numeriche [Anderson, *et al.* 2002; Birnkrant, *et al.* 201ca]

Tabella 2: profilo neuropsicologico della DMD

Area problematica	Conseguenze
Memoria a breve termine o memoria di lavoro	Difficoltà nel ripetere quanto è stato esposto, soprattutto se le informazioni sono di tipo verbale. Gli individui che presentano carenze in quest'ambito possono presentare maggiori difficoltà a seguire le istruzioni e nell'automatizzazione degli apprendimenti.

Inibizione	Difficoltà nell' inibire deliberatamente un atto, un comportamento o una risposta quando queste azioni non sono desiderate. Possono presentare difficoltà nel concentrarsi sulle attività rilevanti, venendo distratti dagli stimoli di disturbo.
Pianificazione e Problem Solving	Possono essere presenti alcune difficoltà nelle situazioni in cui è importante analizzare e selezionare le attività necessarie per il raggiungimento di un obiettivo, deciderne l'ordine e creare un piano per la risoluzione di un problema.
Attenzione selettiva (Multi tasking)	Può risultare complicato suddividere l'attenzione tra compiti differenti, ciò comporta delle difficoltà nello svolgere contemporaneamente due attività differenti.

Valutazione

Il livello di sviluppo dei bambini in età prescolare viene valutato prevalentemente attraverso scale psicometriche (Griffiths o Bayley). Il livello cognitivo, già a partire dai 2,5 anni è valutabile attraverso le Scale Wechsler.Le competenze adattive possono essere valutate tramite le Scale Vineland e/o ABAS.

Timing della valutazione:

Età	Valutazione
12 mesi	Valutazione dello sviluppo psicomotorio
36 mesi	Follow up ogni 6 mesi: valutazione dello sviluppo psicomotorio/sviluppo cognitivo e valutazione delle abilità di funzionamento adattivo

72 mesi	Follow up 1 volta all'anno: valutazione dello sviluppo cognitivo, delle funzioni esecutive, degli aspetti comunicativo/linguistici, delle abilità di funzionamento adattivo e degli aspetti comportamentali/psicopatologici
11 anni	Follow up 1 volta all'anno: valutazione dello sviluppo cognitivo, delle funzioni esecutive, degli aspetti comunicativo/linguistici, delle abilità di funzionamento adattivo e degli aspetti comportamentali/psicopatologici e delle competenze accademiche
Dopo i 12 anni	Follow up 1 volta all'anno: valutazione dello sviluppo cognitivo, delle funzioni esecutive, degli aspetti comunicativo/linguistici, delle abilità di funzionamento adattivo e degli aspetti comportamentali/psicopatologici e delle competenze accademiche

Area psicologica e psicosociale

Nella letteratura viene riportato un discreto rischio di disturbi comportamentali e del neurosviluppo nei bambini con DMD. Le difficoltà attentive descritte nei bambini con DMD ed in parte anche nei bambini con BMD, possono essere inquadrate all'interno di quadri di comorbidità con ADHD. Il profilo compatibile con l'ADHD emerge in pazienti con una deambulazione maggiormente preservata, ma anche in quegli individui che non deambulano più. I profili patologici più frequenti riguardano:

- comportamento di chiusura e ritiro;
- ristretto livello di interessi condivisi;
- difficoltà nella reciprocità sociale ed emotiva;
- problemi di adattamento e depressione;
- disturbi di tipo ansioso, amplificati da un possibile deficit cognitivo che impatta spesso su flessibilità ed adattabilità (struttura iper-rigida).

La DMD pertanto necessita di una presa in carico tempestiva, con attenzione non solo agli aspetti motori, cognitivi e neuropsicologici, ma anche alle altre problematiche comportamentali che sono spesso associate a questa condizione [Bushby, *et al.* 2009b].

Trattamento

Necessaria adeguata presa in carico degli aspetti neuropsicologici e comportamentali e pianificazione del trattamento e della riabilitazione sul territorio, sin dall'età pediatrica.

L'elevata frequenza di disturbi depressivi nei genitori rende necessario garantire la valutazione e il supporto specifico al nucleo familiare. Le strategie di intervento dovranno essere individualizzate per garantire un adeguato supporto:

- individuare un Coordinatore assistenziale o "Care manager" che deve diventare punto di riferimento per le famiglie e possedere una adeguata conoscenza ed esperienza specifica nell'ambito delle MNM.
- fornire un aiuto attivo alle famiglie al fine di superare i problemi sociali e il possibile isolamento che si può verificare, soprattutto in età adulta.
- stabilire un Piano Educativo Individuale (PEI) che preveda la differenziazione degli obiettivi in accordo con i genitori e gli insegnanti, rivolto a potenziali specifici disturbi di apprendimento, prevedendo modifiche per quelle attività che potrebbero altrimenti risultare dannose per il bambino.

Durante l'attività scolastica il bambino può partecipare, senza tuttavia affaticarsi eccessivamente né mettere in pericolo la propria incolumità, ad attività motorie collettive (giochi, educazione fisica), studiando ruoli idonei alle sue abilità motorie e tuttavia in modo che non si senta escluso né discriminato per le sue ridotte abilità motorie. E' anche importante che possa partecipare alle gite scolastiche come i suoi compagni, prevedendo tuttavia insieme agli insegnanti e alla classe percorsi che consentano soste,se necessarie per la stanchezza, senza impedire ai coetanei di portare a termine la gita. Utile inoltre prevedere, in simili manifestazioni, la presenza di un accompagnatore in più che possa staccarsi dal gruppo se necessario e dedicarsi al bambino. Tutto ciò richiede particolare

attenzione affinché la scuola provveda all'uso di bus che consentano la salita per disabili e dei percorsi senza barriere architettoniche.

8.1 Il trattamento riabilitativo della SMA

Area Motoria

L'ipostenia muscolare può portare allo sviluppo di retrazioni tendinee e deformità della colonna vertebrale, che aumentano il rischio di sintomatologia dolorosa, articolare e muscolare, osteopenia e fratture [Bertini, *et al.* 2005]. Le principali procedure valutative variano a seconda della capacità o meno di mantenere la posizione seduta autonoma [Han, *et al.* 2008].

Pazienti che non mantengono la posizione seduta autonoma

Valutazione funzionale attraverso terapia fisica e occupazionale;

Valutazione logopedica, se l'apparato deglutitorio, il linguaggio o il tono della voce sono compromessi a causa di retrazioni o malposizionamento mandibolari.

Interventi:

- supporto nutrizionale;
- supporto e correzione della postura: la postura del paziente dovrebbe essere supportata e corretta al fine di migliorare lo stato funzionale del paziente;
- gestione delle contratture muscolari e delle retrazioni tendinee: l'utilizzo di tutori può essere indicato al fine di mantenere una buona mobilità articolare e prevenire la sintomatologia dolorosa;
- gestione del dolore;
- strumenti adattati alle necessità del paziente: adeguati supporti per il gioco e le attività occupazionali dovrebbero includere giochi leggeri per peso, sistemi di attivazione e tecnologie di assistenza a controllo variabile;
- carrozzina: deve garantire una corretta postura e una maggior indipendenza del paziente;

- ortesi: adeguate ortesi per gli arti superiori, quali supporti mobili o bende elastiche, possono agevolare il paziente nelle attività quotidiane, aumentando il range dei movimenti ed incrementando la funzionalità degli arti superiori;
- modificazioni adattative del domicilio al fine di garantirne una sicura accessibilità e aumentare l'indipendenza del paziente.

Pazienti che mantengono la posizione seduta autonoma

Valutazione:

- scale di valutazione funzionale (allegato 2);
- misura quantitativa delle retrazioni tendinee con goniometro;
- misura della forza muscolare mediante valutazione manuale (scala MRC) o miometro;
- valutazione della postura, della mobilità e dell'autonomia;
- studio radiologico (Rx) della colonna vertebrale e delle anche.

Interventi:

la prevenzione e la gestione delle retrazioni tendinee costituiscono il principale obiettivo del trattamento riabilitativo (esercizi di stretching e programmi di supporto al fine di preservare una buona mobilità articolare):

- carrozzina: deve garantire una corretta postura e una maggior indipendenza del paziente; appropriati sistemi per la postura e la mobilità, manuali od elettrici, dovrebbero essere considerati per i bambini di età superiore ai 18-24 mesi;
- modificazioni adattative del domicilio al fine di garantirne una sicura accessibilità e aumentare l'indipendenza del paziente;
- ortesi per gli arti superiori con supporti mobili o bende elastiche; tutori tipo AFO; tutori KAFOo ortesi di supporto per il mantenimento della posizione eretta o la deambulazione

assistita dovrebbero essere forniti ai pazienti con adeguata forza muscolare; tutori per la colonna vertebrale.

- regolare attività motoria, quale il nuoto o attività sportive adattate alle esigenze del paziente, dovrebbe essere incoraggiata al fine di mantenere una buona mobilità e un certo grado di resistenza nelle prestazioni motorie. Il mantenimento della posizione eretta deve essere incoraggiato.

Pazienti deambulanti

Valutazioni:

- Esame della deambulazione e dell'equilibrio;
- Valutazione della mobilità articolare e dell'allineamento della colonna vertebrale;
- Valutazione da parte di un fisioterapista e di un terapista occupazionale al fine di individuare la necessità di opportuni supporti, che facilitino la mobilità e la funzionalità, e di adattamenti nell'ambiente domiciliare, lavorativo o di studio, che ne garantiscano l'accessibilità;
- Rx di specifici distretti e DEXA scan possono essere considerati in caso di eventi traumatici acuti a carico dell'apparato muscolo scheletrico, conseguenti a cadute, incidenti o sovra-uso.

Interventi finalizzati alla maggior indipendenza e autonomia:

- Gestione delle retrazioni tendinee ed educazione alla loro prevenzione e al mantenimento di una buona mobilità articolare;
- Fisioterapia e terapia occupazionale;
- Educazione alla guida di un'autovettura;
- Modificazioni adattative del domicilio;

- Ortesi e ausili per la colonna vertebrale e gli arti se il paziente sviluppa scoliosi e retrazioni tendinee;
- Carrozzina per lunghi spostamenti.

Interventi chirurgici ortopedici

Sub-lussazione dell'anca e retrazioni tendinee: la sublussazione dell'anca è raramente dolorosa nei pazienti affetti da SMA. Nella maggior parte dei casi, tale intervento non è indicato.

Deformità del piede e della caviglia, conseguenti a severe retrazioni tendinee, possono rendere difficoltoso l'utilizzo di normali calzature e possono rappresentare un'indicazione all'intervento di allungamento tendineo.

Intervento correttivo per la scoliosi: ha benefici sulla postura e sull'equilibrio in posizione seduta, sulle performance motorie oltre che dal punto di vista estetico. Migliori risultati sembrano ottenersi quando l'intervento viene eseguito precocemente. Dev'essere eseguito quando la funzionalità respiratoria è adeguata a sopportare l'intervento e l'anestesia.

Problemi nutrizionali e gastroenterici

Le difficoltà di alimentazione e di deglutizione sono comuni nei bambini che non mantengono la posizione seduta, e possono presentarsi anche nei pazienti che non raggiungono la posizione eretta e la deambulazione autonoma. I pazienti deambulanti solo raramente sviluppano tali problematiche.

Valutazione

Esame clinico:

- perdita di peso superiore al 10%, anche in relazione all'età.
- segni di disfagia,
- tosse persistente
- senso di soffocamento
- conati di vomito o "voce gorgogliante" durante l'ingestione di solidi o liquidi
- episodio di polmonite da aspirazione o un'inspiegabile alterazione della funzione polmonare.

Valutazione foniatrica e logopedica:

- comunicazione e linguaggio;
- prassie bucco-facciali;
- prove di diadococinesia e di sequenzialità orale;
- valutazione della disartria, con particolare attenzione a intelligibilità dell'eloquio e variazione di qualità di voce e linguaggio nel tempo;
- esame fonemico.

Esame della funzione deglutitoria:

- Valutazione clinica e logopedica: inquadramento generale del paziente, con particolare riguardo alla raccolta dei dati anamnestici ed eventuali deficit associati (controllo del capo); osservazione degli organi direttamente esplorabili; studio delle funzionalità orali e delle sensibilità. Counselling, rivolto ai pazienti ed ai loro familiari, relativamente all'informazione ed alla conoscenza delle strategie preventive, ai comportamenti facilitanti o da evitare in merito alle singole problematiche; intervento riabilitativo sia diretto che indiretto

- Valutazione strumentale: videofluoroscopia VFS; FEES (fiberopticendoscopic evaluation of swallowing); valutazione endoscopica.

Interventi

I trattamenti specifici dovrebbero essere finalizzati a ridurre il rischio di *ab ingestis*, ad ottimizzare l'efficienza della nutrizione e a rendere più piacevole il momento del pasto.

- la dieta semi-solida può compensare le difficoltà di masticazione e ridurre il tempo necessario per terminare il pasto;

- utilizzo di addensanti per i liquidi;

- sondino naso-gastrico dovrebbe essere considerato in attesa della gastrostomia. E' preferibile nei casi in cui si sospetti o sia stato accertato un reflusso gastro-esofageo con *ab ingestis*, specialmente se il paziente è in ventilazione assistita;
- gastrostomia è la soluzione ottimale nei casi in cui non sia possibile garantire un'adeguata alimentazione per via orale o il rischio di *ab ingestis* sia elevato. Essa riduce la morbidità e le difficoltà di utilizzo della ventilazione non invasiva assistita (per scarsa aderenza della maschera) associate all'utilizzo del sondino naso-gastrico o naso-digiunale.

Il Reflusso gastro-esofageo: gioca un ruolo importante nel determinare la morbidità e la mortalità nei pazienti con SMA. Cibi ricchi di grassi dovrebbero essere evitati in quanto ritardano lo svuotamento gastrico e aumentano il rischio di reflusso gastro-esofageo.

Valutazione:

- ricerca dei segni precoci di reflusso gastro-esofageo (emesi, rigurgito, eruttazione dopo i pasti);
- studio radiografico funzionale nella valutazione pre-chirurgica per la gastrostomia;
- studio della motilità gastrointestinale mediante scintigrafia.

Problemi di crescita e di sotto/sovra-peso. I bambini affetti da SMA possono avere problemi di ridotta crescita o di sovrappeso. Una ridotta crescita ponderale è comune nei bambini che non acquisiscono la posizione seduta autonoma. Problemi di sovrappeso o obesità tendono a verificarsi più frequentemente nei pazienti che raggiungono la posizione seduta autonoma e nei pazienti deambulanti.

La valutazione dello stato nutrizionale è raccomandata ad ogni visita. Il diario alimentare dei 3 giorni precedenti alla visita è un metodo semplice ed accurato per valutare l'alimentazione.

Aspetti psicologici e psicosociali.

La maggior parte degli studi sulle capacità intellettive nella SMA sono stati inizialmente condotti su pazienti affetti da SMA di tipo 2 e 3. Tali studi hanno dimostrato che questi pazienti hanno punteggi di

QI e abilità linguistiche da normali a superiori rispetto ai loro coetanei: nello specifico presentano abilità lessicali, morfosintattiche e semantiche superiori alla media, nonché livelli significativamente più alti di abilità visuo-spaziali e di memoria. Anche le abilità accademiche sono maggiormente sviluppate nei pazienti con SMA, suggerendo che questi bambini sviluppano strategie efficaci e utili per compensare il loro handicap fisico attraverso l'acquisizione di abilità cognitive e di coping [Finked, *et al.* 2018].

Si è riscontrata anche una differenza nelle prestazioni cognitive tra i due sessi, a parità di disabilità motoria: nei maschi, infatti, la prestazione ai test cognitivi è influenzata maggiormente dal grado di compromissione motoria, rispetto alle femmine.

Rispetto ai bambini con SMA tipo 1, sono ancora in corso studi a lungo termine. Ciò è dovuto principalmente alla gravità clinica della malattia e all'elevato tasso di mortalità entro i 2 anni di età dei pazienti non trattati per la SMA di tipo 1, che non erano in grado di fornire risposte verbali o gestuali durante le valutazioni.

Dagli studi finora effettuati, sono emerse prestazioni inferiori rispetto ai pari, nelle funzioni esecutive e nello sviluppo del linguaggio. Raramente questi bambini sono in grado di raggiungere un livello di linguaggio sufficientemente intellegibile, con conseguente limitata interazione con l'ambiente, che peggiora ulteriormente lo sviluppo cognitivo. Si raccomanda pertanto l'utilizzo tempestivo di metodi alternativi di comunicazione (ad es. la comunicazione aumentativa e alternativa o CAA).

Sono inoltre stati osservati comportamenti stereotipati e ripetitivi, in presenza di difficoltà comunicativo-relazionali, all'interno di un ritardo globale dello sviluppo.

Nel continuum dello spettro, le atrofie muscolari spinali progressive ad esordio nell'adulto possono presentare una disfunzione cognitiva simile a quelle riscontrate in pazienti con malattia dei motoneuroni con coinvolgimento dei motoneuroni superiori, come la SLA.

Nella Malattia di Kennedy è stato recentemente riscontrato un lieve disturbo cognitivo nella memoria di lavoro (in particolare nei compiti di digitazione all'indietro), nella categoria di fluenza verbale, e nella capacità di immagazzinamento della memoria (digit span in avanti).

In alcune forme di SMA, legate a mutazioni di DYNC1H1, un terzo dei pazienti presenta deterioramento cognitivo da lieve a moderato e/o comorbilità comportamentali coerenti con i tratti dell'ADHD, non correlati alla gravità del deficit motorio.

Rispetto alla comorbidità psichiatrica, i bambini con malattie croniche e disabilità fisica hanno un rischio tre volte maggiore di sviluppare patologie psichiatriche rispetto ai controlli sani.
In particolare nei bambini con SMA le diagnosi psichiatriche più comuni sono:

- disturbo d'ansia da separazione;
- disturbo depressivo;
- disturbo oppositivo provocatorio;
- fobie specifiche e sociali;
- enuresi notturna e/o diurna.

Vari studi hanno dimostrato che l'insorgenza di ansia e depressione nei pazienti SMA, non è correlata al sesso, all'età e al tipo di malattia. Lo sviluppo di tali complicanze psichiatriche sono strettamente connesse con il livello di compromissione funzionale e di disfunzione organica: le problematiche del sistema respiratorio, del sistema digestivo, le deformità scheletrica, la mancata presa in carico riabilitativa, le difficoltà in ambito scolastico, il livello socioeconomico familiare, le aspettative elevate da parte della famiglia in merito alle terapie possibili, sono tutti fattori strettamente connessi con lo sviluppo di ansia e depressione. Viceversa, la presenza di adeguate strategie di coping e di resilienza, sia del paziente che del suo nucleo familiare, possono ridurre l'insorgenza delle comorbidità psichiatriche.

E' necessaria la presa in carico da parte di un team multi-specialistico che accompagni il paziente e la sua famiglia nelle decisioni riguardanti le diverse opzioni di trattamento e dei loro effetti, con particolare riferimento a:

- gastrostomia;
- intubazione endotracheale;
- interruzione delle cure.

I genitori o parenti devono essere consapevoli, preparati ed informati in merito a queste possibilità al fine di non ritardare la scelta ed evitare di imporla aggressivamente e inaspettatamente in un momento particolarmente difficile e traumatico, quale può essere l'emergenza acuta. Nella situazione in cui si decida di non intervenire con supporto ventilatorio meccanico in caso di necessità, un'adeguata preparazione alla gestione della dispnea nella fase terminale può essere di conforto

per il paziente e i familiari [Bach, *et al.* 2000]. L'uso di narcotici per nebulizzazione può ridurre la sofferenza del paziente.

8.2 Il trattamento riabilitativo della CMT

Presa in carico riabilitativa.

Le tecniche di conservazione dell'energia e le modifiche dello stile di vita sono concetti educativi chiave per il paziente con CMT e devono essere specifiche per ogni paziente [Pareyson, *et al.* 2009]. La valutazione del paziente con CMT necessita un approccio clinico globale sia con valutazioni segmentarie specifiche a carico degli arti superiori e degli arti inferiori (forza muscolare, ROM e esame articolare), sia con analisi degli aspetti funzionali e dell'autonomia nelle ADL che possono essere effettuate mediante scale di valutazione (allegato 5 Tabella 2).

Gli obiettivi:

- mantenimento della deambulazione autonoma;
- mantenimento di un corretto schema del passo;
- mantenimento delle lunghezze muscolari;
- prevenzione delle retrazioni tendinee;
- mantenimento della forza muscolare;
- contenimento e ritardo della comparsa delle deformità;
- mantenimento delle autonomie nelle ADL primarie e secondarie;
- prevenzione delle cadute.

Gli interventi riabilitativi:

- training deambulatorio;
- condizionamento cardiologico e degli arti inferiori per la gestione della fatica;
- stretching;
- facilitazione dell'equilibrio e la stabilità posturale;
- trasmissione delle strategie di prevenzione del rischio di caduta;

- idrochinesiterapia;
- tecniche di risparmio energetico (*es: interval training, es. a bassa intensità);*
- tutorizzazione e ortesi;
- fornitura di dispositivi di movimento: carrozzine elettroniche.

La terapia occupazionale dovrebbe essere integrata nella gestione delle menomazioni, sia in fase iniziale che avanzata nei pazienti con forza e ROM del polso e della mano limitati, così come nei bambini con ridotta funzionalità della mano.

Le ortesi: inserti per calzature; ortesi piede; ortesi gamba/piede tipo AFO: statici e dinamici (prevalentemente dinamici).

La chirurgia funzionale: la strategia chirurgica viene valutata in equipe con bilanciamento delle esigenze strutturali e funzionali con accordo su dosatura dell'intervento tra fisiatra e ortopedico. Obiettivi chirurgici: riallineare le articolazioni; correggere le deformità ossee; bilanciare i gruppi muscolari.

La CMT in età evolutiva.

L'ipostenia nella CMT è evidente fin dalla prima infanzia e la disabilità aumenta durante l'infanzia e l'adolescenza. Pertanto, è possibile che i bambini con CMT siano meno attivi rispetto ai loro coetanei a sviluppo tipico. Per la gestione degli aspetti motori della CMT si rimanda alle apposite tabelle. Allegato 4-Tabella 1

Aspetti nutrizionali: nei bambini e negli adolescenti con CMT in sovrappeso, l'aumento del carico sui muscoli già indeboliti, associato ad uno stile di vita sedentario, può contribuire all'aumento della disabilità e all'aumentato rischio di disturbi cardiovascolari e metabolici, durante l'adolescenza e la vita adulta. Una cattiva alimentazione nei bambini sottopeso e in sovrappeso potrebbe anche contribuire a carenze di nutrienti specifici (tra cui le vitamine B6, B12 e D) che influenzano la funzione muscolare e nervosa.

La valutazione del BMI dovrebbe, quindi, far parte dei valori da valutare nella presa in carico dei bambini con CMT.

E' pertanto consigliato uno stile alimentare adeguato ed il mantenimento del BMI entro i limiti normali.

Valutazione della funzione respiratoria:

i test di funzionalità polmonare di base devono essere eseguiti nei bambini quando sono in grado di completarli in modo affidabile (di solito dall'età di 5-6 anni). Sono considerati ad alto rischio di deficit respiratorio i bambini con:

- sintomi di disturbi respiratori del sonno (ad es. mal di testa inspiegabili, sonnolenza diurna o sintomi di apnea ostruttiva del sonno);
- infezioni ricorrenti del tratto respiratorio inferiore (definite come: >2 cicli di antibiotici in 4 mesi o >2 ricoveri ospedalieri per un'infezione del tratto respiratorio in 12 mesi);
- scoliosi, con angolo di Cobb>40°;
- perdita della deambulazione.

La gestione delle malattie respiratorie acute dovrebbe includere una soglia bassa per iniziare gli antibiotici.

La fisioterapia toracica deve essere utilizzata in caso di malessere acuto con un'infezione del tratto respiratorio inferiore. Uno pneumologo dovrebbe essere coinvolto per prendere in considerazione misure aggiuntive (p. es., assistenza meccanica per la tosse o aumento del supporto respiratorio) in presenza di malessere acuto con un'infezione del tratto respiratorio inferiore.

Valutazione della funzione deglutitoria:

dovrebbe essere intrapresa nei bambini con malattie ricorrenti del tratto respiratorio o anamnesi di aspirazione.

9 Integrazione Ospedale-Territorio

La complessità clinica delle MNM insieme alla necessità di attivare interventi mirati e rispondenti alle esigenze dei pazienti, ha come diretta conseguenza la creazione di percorsi riabilitativi integrati tra CdR di primo e secondo livello e territorio, a livello ambulatoriale e domiciliare, tale da realizzare la presa in carico globale della persona con MNM.

E' importante passare da un'attività di tipo prestazionale all'attuazione di una presa in carico globale della persona con MNM, con la realizzazione di progetti riabilitativi personalizzati in relazione al tipo di patologia, all'età, al grado di disabilità e al coinvolgimento delle diverse funzioni.
L'obiettivo è quello di offrire una modalità di trattamento che sia la più uniforme possibile e con continuità dal CdR al territorio. E' necessario attuare delle strategie volte a promuovere la cooperazione degli specialisti appartenenti ai CdR con i medici del territorio. Risulta pertanto importante l'attuazione di programmi di formazione integrata (coinvolgenti operatori ospedalieri e territoriali) mirati ad implementare la conoscenza delle diverse MNM e delle criticità ad esse connesse.
La complessità e varietà dei quadri clinici delle MNM e dei conseguenti bisogni assistenziali impone una presa in carico personalizzata e differenziata sulla base dei bisogni individuali ed il livello di disabilità. Pertanto, al fine di garantire una corretta continuità assistenziale sono necessari:

- un'integrazione degli interventi, tali da non risultare frammentati e incongruenti fra loro, ma flussi di un processo unitario e condiviso di presa in carico fra i vari operatori coinvolti;
- il coordinamento fra soggetti, strutture e servizi, secondo la modalità di rete integrata e di presa in carico globale, multidisciplinare e multidimensionale della persona, sia a livello orizzontale (territorio) che verticale (ospedale - territorio).

Questa integrazione e organizzazione porterebbe alla costituzione di due tipologie di CdR:

1) CdR di primo livello presentano le seguenti caratteristiche:

- attuano la presa in carico di pazienti a livello ambulatoriale, e/o in regime di ricovero o di assistenza domiciliare;
- coordinano le attività delle differenti figure professionali, attraverso una programmazione dei vari interventi che vengono effettuati presso sedi direttamente correlate, ma site in altro luogo del territorio di competenza;
- erogano interventi di riabilitazione finalizzati a:

- elaborare o completare il Piano Riabilitativo Individuale avviato precedentemente per favorire il recupero o la stabilizzazione del massimo livello funzionale possibile;
- inquadrare i soggetti dal punto di vista diagnostico funzionale con valutazioni anche domiciliari e aggiornare il PRI;
- favorire il reinserimento del soggetto nel proprio domicilio.

2) CdR di secondo livello presentano le seguenti caratteristiche:

- devono essere ubicati all'interno di un presidio ospedaliero dove siano presenti le competenze specialistiche di supporto alla gestione della complessità della patologia;
- devono avere un'area intensiva e sub-intensiva ad alta valenza internistica e riabilitativa;
- devono erogare interventi ad alta complessità assistenziale e riabilitativa in regime di degenza ordinaria, Day Hospital e ambulatoriale;
- prevedono la presenza in sede di tutte le figure professionali necessarie.

<u>All'interno della rete di assistenza, è possibile individuare</u>:

- **centro clinico di riferimento per le malattie rare che includono le MNM**. Rappresenta il referente specializzato nella diagnosi e cura della MNM per tutti i livelli della disabilità. L'équipe di base è generalmente composta dal neuropsichiatra infantile/neurologo e da un infermiere specializzato. Il centro clinico, inteso come polo specialistico, è chiamato a svolgere la funzione di integrazione con gli altri attori della presa in carico sul territorio e alla diagnosi e gestione dell'acuzie;
- **servizio territoriale ASL**. Rappresenta l'ente deputato ad un approccio globale ai bisogni sanitari e sociosanitari della persona anche a livello territoriale con lo sviluppo del processo di integrazione fra ambito sociale ed ambito sanitario. E' deputato all'erogazione dei servizi territoriali, in ambito sociosanitario, attraverso la collaborazione con il sistema degli Enti Locali

per l'attuazione dell'integrazione sociosanitaria, la promozione e sostegno alla partecipazione da parte dei soggetti singoli e associati per lo sviluppo di "welfare comunitario". Inoltre, il servizio ASL territoriale persegue la continuità dei percorsi di cura, nell'ottica innanzitutto di una presa in carico globale della persona, favorendo l'integrazione dei percorsi di cura e di assistenza in tutte le varie fasi del decorso della malattia, in particolare di quelle croniche. Il distretto Sociosanitario rappresenta il primo livello nel quale si realizza concretamente l'integrazione fra l'assistenza sanitaria e gli interventi di natura sociale, sulla base delle indicazioni dell'Area Sociosanitaria di riferimento, che rappresenta l'articolazione organizzativa sovraordinata;

- **rete riabilitativa.** Assicura attraverso un team interdisciplinare ed il collegamento con il Centro Clinico, il territorio, le strutture residenziali, la risposta riabilitativa attraverso progetti riabilitativi individuali;

- **comuni e Piani Unitari dei Servizi alla Persona (PLUS).** I comuni rappresentano sul territorio gli enti titolari delle funzioni amministrative concernenti la programmazione, realizzazione e valutazione del sistema integrato. Negli Ambiti territoriali le ASL, il Distretto Socio Sanitario e gli Enti Locali collaborano al fine di assicurare la sistematica applicazione della Legge Regionale n. 23/2005 "Sistema integrato dei servizi alla persona" mediante la gestione integrata, sia a livello economico- finanziario che operativo, dei programmi socio assistenziali. La Conferenza dei Servizi con l'Azienda Socio Sanitaria Locale, i Comuni e l'Ufficio di Piano adottano protocolli operativi, attivano e gestiscono i tavoli tematici permanenti, per dare attuazione ai piani regionali, ministeriali ed europei prestando particolare attenzione alle specificità del territorio di riferimento e dei suoi bisogni, nell'attuazione di progetti personalizzati e nella gestione associata degli interventi integrati (es: Ritornare a casa PLUS, Piano personalizzato L162/98, Dopo di Noi etc.);

- **medici di medicina generale e pediatri di libera scelta (MMG/PLS)**. Parte integrante del sistema sanitario, rappresentano la principale forma di assistenza extra ospedaliera. Essi hanno funzione di filtro nel determinare l'accesso alle cure specialistiche erogate dalle strutture del SSN. Il MMG e il PLS sono indicati nello Schema di Piano Sanitario Nazionale come

"coordinatori" del percorso di continuità delle cure ospedale-territorio. Svolgono un ruolo primario nell'avviare il processo di accertamento medico legale;

- **strutture residenziali:** nei casi in cui non possa essere garantita la permanenza a domicilio in condizioni adeguate, vengono attivate soluzioni residenziali nel rispetto dei principi della Convenzione ONU per i diritti delle persone con disabilità (L. 18/2009);
- **familiari e *caregivers*:** nel percorso di presa in carico della persona con MNM la famiglia svolge sempre un ruolo cruciale in tutte le fasi di malattia, assumendo la funzione di *caregiver*, anche quando la malattia determina un grado di disabilità lieve e la persona è autosufficiente. La famiglia, insieme alla persona, deve essere supportata e guidata nella gestione della malattia in ogni sua fase, facilitando l'accesso ai percorsi sociosanitari e non deve essere intesa come elemento sostitutivo del sistema pubblico di assistenza sociosanitaria. In tal senso, devono essere attivati i percorsi di formazione dedicati, nei quali le associazioni dei malati svolgono un ruolo strategico, nonché le strategie di sostegno psicologico per prevenire lo stress psicofisico;
- **terzo settore e associazione di pazienti**. Il terzo settore concorre in modo complementare alla gestione dei servizi e degli interventi sociosanitari territoriali. Fanno parte del terzo settore operatori del sistema sanitario-assistenziale, operatori del sistema sociale, operatori del sistema educativo, Organismi di volontariato e cooperazione, Associazioni di promozione sociale, Autorità civili, militari e religiose. In questo contesto viene riconosciuto e valorizzato il ruolo delle Associazioni di pazienti per le funzioni di rappresentanza, *advocacy*, sostegno, affiancamento alla partecipazione dell'individuo a processi che lo coinvolgono e contribuzione all'elaborazione di linee guida per la gestione della malattia e relativo monitoraggio e valutazione, anche promuovendo percorsi come i PDTA che assicurino livelli essenziali di assistenza riferiti alla specificità delle malattie neuromuscolari.

10 Processo di valutazione.

10.1 Il Nuovo Sistema di Garanzia (DM 12.3.2019)

La metodologia del Nuovo Sistema di Garanzia si articola in un insieme di indicatori relativi ai tre macro livelli di assistenza e prevede il monitoraggio e la valutazione dei PDTA per specifiche categorie di bisogni o condizioni di salute. Gli obiettivi specifici riguardano la definizione degli indicatori condivisi, da utilizzare nel monitoraggio e nella valutazione dell'assistenza a livello regionale e nazionale, la messa a disposizione delle regioni di una nuova piattaforma metodologica per il calcolo degli indicatori e per la progettazione di studi per generare evidenze scientifiche di supporto al governo della salute. Con la metodologia individuata il Gruppo di lavoro "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in materia di malattie neuromuscolari" nell'ambito del Comitato Tecnico – Scientifico per le malattie rare designato con Determinazione n. 196/2022 del Direttore del Servizio Promozione e Governo delle reti di cure produce e aggiorna per ciascun PDTA un protocollo che contiene la prevalenza e l'incidenza della malattia; gli indicatori di processo di cura, quelli di esito, e quelli di efficienza; le fonti dei dati; i metodi per correggere i dati in base all'indice di complessità clinica; i metodi per validare gli indicatori di processo attraverso l'associazione di processo e di esito. Nella definizione della metodologia di monitoraggio e valutazione vengono considerati in prima applicazione quei PDTA per cui sono disponibili linee guida documentate; la stessa metodologia potrà essere applicata per produrre evidenze scientifiche a supporto del monitoraggio e valutazione per i PDTA per cui non sono ancora definite e condivise linee guida.

Gli indicatori di processo, sono misura dell'appropriatezza del processo assistenziale in relazione a standard di riferimento, così come definiti in linee guida per l'assistenza alla patologia.

Gli indicatori di esito, sono misura del risultato clinico dell'applicazione di uno o più interventi assistenziali durante il PDTA. Sono influenzati da diverse varianti (prima di tutte la complessità clinica) che sono da considerare nel calcolo e nell'interpretazione dei valori ottenuti.

In questo PDTA sono considerati, anche gli indicatori di struttura in modo da misurare le risorse di cui dispone il SSR da dedicare alle MNM. Questi ci indicano le risorse di cui Il SSR dispone:

- numero di strutture specialistiche presenti nella regione per l'assistenza alla MNM (= valore osservato/valore atteso);

- numero di presidi della rete delle Malattie rare presenti in regione;
- numero posti letto per l'età evolutiva e per quella adulta dedicati;
- numero posti letto per l'età evolutiva e per quella adulta in DH;
- numero di operatori esperti nella presa in carico del paziente;
- dotazioni tecnologiche laboratoristiche per la diagnosi completa;
- numero di sportelli in regione per le Malattie rare;
- dotazione di *Hospice* per cure palliative (DGR 33/32 del 2013).

10.2 Monitoraggio del PDTA/Verifica dell'applicazione del PDTA

La Regione Autonoma della Sardegna si impegna a garantire un'adeguata diffusione del PDTA presso le strutture sanitarie e gli operatori, e a predisporre e sostenere adeguati programmi di informazione e formazione degli operatori. Il risultato principale che si vuole ottenere con l'applicazione del PDTA è la riduzione delle difformità diagnostiche, terapeutiche, assistenziali e riabilitative presenti nel territorio regionale.

La Regione affida il mandato alle Direzioni delle strutture preposte per l'assunzione dei conseguenti atti di programmazione e organizzazione e provvede a monitorarne il livello di attuazione ed a valutare i risultati a partire dagli indicatori definiti. In tale processo viene assicurata adeguata partecipazione delle Associazioni di rappresentanza delle persone con SLA.

L'attuale gruppo di lavoro rappresenta il comitato tecnico deputato a monitorare l'applicazione del PDTA attraverso gli indicatori di seguito indicati e l'aggiornamento continuo dello stesso.

In considerazione della fase iniziale di applicazione del PDTA, mirata alla verifica del PDTA stesso, per l'anno pilota di riferimento (quello in cui sarà deliberato il PDTA) si valuteranno:

- il numero dei pazienti entrati nel PDTA sul totale dei pazienti con codice esenzione di MNM;
- il miglioramento dell'accesso alla presa in carico;
- il miglioramento dell'accesso alla diagnosi;
- il miglioramento dell'accesso alla riabilitazione.

Il monitoraggio della corretta applicazione del PDTA, in fase preliminare, si attuerà attraverso l'uso di uno dei seguenti indicatori al fine di raggiungere una precoce individuazione dei punti critici del percorso ed ottenere indicazioni di miglioramento del processo diagnostico-terapeutico-assistenziale. Gli indicatori scelti, misurano gli effetti attesi in termini di appropriatezza e tempistica delle prestazioni, dell'esito clinico, di equità e di impatto economico.

Per la valutazione dell'accesso alla presa in carico e al follow-up si monitorano due indicatori:

- il numero dei pazienti presi in carico dal presidio di riferimento sul totale dei pazienti con codice di MNM.
- il numero dei pazienti che esegue il numero delle visite/anno previste da questo PDTA sul totale dei pazienti con codice di MNM. Si considerano in questa fase iniziale solo:
  - la visita Neurologica: 2 per anno;
  - la visita NPI: 2 per anno;
  - la visita Fisiatrica: 2 per anno.

Per la valutazione dell'accesso alla diagnosi si monitorano due indicatori:

- Il numero dei pazienti che raggiunge la diagnosi sul totale dei pazienti ricoverati con sospetta MNM (adeguatezza del processo di diagnosi) nell'anno di riferimento. Tale numero dovrebbe essere pari o superiore allo standard clinico (12 mesi) e genetico-molecolare (fino a 36 mesi) di riferimento;
- Il numero dei pazienti con tempo di attesa diagnosi inferiore a 36 mesi sul totale dei pazienti ricoverati con codice di MNM.

Per la valutazione dell'accesso alla riabilitazione si monitorano due indicatori:

- Il numero dei pazienti che accede al servizio riabilitativo sul totale dei pazienti dimessi con codice di MNM nell'anno di riferimento;
- Il numero dei pazienti che accede alla fornitura di ausili sul totale di pazienti con codice MNM di pari bisogno e con pari prescrizione.

10.3. Ruolo delle Associazioni

Per mettere al primo posto il bisogno, per fare partecipare i cittadini al loro diritto-dovere di progettare e realizzare l'assistenza sanitaria di cui hanno necessità, per fare diventare i PDTA anche PDTA sociali (PDTAS) è necessaria la stretta collaborazione con e tra le Associazioni dei pazienti.
In Sardegna è presente la Consulta delle Associazioni delle Malattie neuromuscolari e malattie affini per alta complessità assistenziale.
Le Associazioni svolgono un ruolo fondamentale in termini di sostegno, rappresentanza, advocacy. Partecipano alla promozione, co-progettazione, facilitazione e verifica di adeguatezza dei percorsi clinico diagnostici-terapeutici. Curano programmi di formazione e informazione continua sulla malattia e l'assistenza ai pazienti, rivolti agli operatori e alle famiglie, anche attraverso l'accesso al proprio sito web. Organizzano iniziative di informazione, solidarietà, auto-aiuto, eventi culturali e momenti di interscambio di esperienze tra pazienti e familiari, contribuendo a migliorarne la qualità di vita.

- Il ruolo delle Associazioni è ormai molto cambiato negli anni. Le associazioni hanno, fra i loro rappresentanti pazienti, non più solo portatori di interesse, ma pazienti molto documentati, "pazienti esperti" ovvero pazienti che hanno conseguito tale expertise con corsi specifici proposti da varie agenzie e federazioni di Associazioni (UNIAMO; EURORDIS, EUPATI e, nella nostra Regione, TRAMAS). Forse proprio in virtù di questo, emerge che in gran parte d'Italia le associazioni rivestono sempre più un ruolo partecipativo nei tavoli "decisionali" per esempio come quelli dei PDTA.

- Rappresentano, quindi, con "professionalità" le esigenze e i bisogni delle persone affette da ciascuna MNM. Insieme agli specialisti partecipano attivamente allo studio dei PDTA facendo emergere gli intenti comuni dei partecipanti al Tavolo di lavoro, esprimendo le esigenze dei pazienti in materia di diagnosi, follow-up e soprattutto di presa in carico all'interno del presidio di riferimento.

- Svolgono un ruolo propositivo nell'articolazione del PDTA, prestano attenzione all'organizzazione del percorso nelle sue articolazioni (temporali, logistiche, strutturali etc). Suggeriscono anche di porre attenzione alla disabilità che tali malattie comportano. Invitano

quindi il gruppo di lavoro a prestare attenzione, maggiormente che in passato, ai problemi socio-assistenziali e a individuare i migliori percorsi.

- Sorvegliano sulla corretta accoglienza da parte del SSR del paziente con MNM e sulla sua presa in carico, sull'adeguatezza dei percorsi riabilitativi, sull'accesso facilitato alle disposizioni stabilite dalla normativa di legge e a qualsivoglia ausilio che possa rendere sempre più indipendente la vita della persona con disabilità.

Fonti di riferimento e bibliografia

- Anderson JL, et al. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. Brain. 2002; 125:4-13.
- Bach JR, Niranjan V, Weaver B. Spinal Muscular Atrophy type 1: a noninvasive respiratory management approach. Chest 2000; 117:1100-05.
- Bertini E, et al. 134th ENMC International Workshop: outcome measures and treatment of Spinal Muscular Atrophy. NeuromusculDisord 2005; 15:802-816.
- Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol 2018a; 17: 251–67.
- Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management Lancet Neurol 2018b; 17: 347–61
- Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurology 2018c; 17(5):445-455.
- Blake DJ, et al. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol Rev. 2002 Apr; 82(2):291-329.
- Brooke MH et al. Duchenne Muscular Distrophy: pattern of clinical progression and effects of supportive therapy. Neurology 1989;39: 475-481.
- Bushby K, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management; for the DMD Care Considerations Working Group. Lancet Neurol. 2009a Nov 27.
- Bushby K, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2009 Nov 27.

- Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med 1991; 325(21):1487-1498.
- [D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F.D. *et al.* Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* **6**, 71 (2011)].
- Di Costanzo A, et al. Brain MRI features of congenital- and adult- form myotonic dystrophy type 1: case-control study. Neuromuscul Disord. 2002;12(5):476-83.
- Di Mauro S and Schon EA. Mithocondrial DNA mutations in human disease. Am J Med Genet 2001;106: 18-26.
- Echenne B, et al. Myotonic dystrophy type I in childhood Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. Eur J Paediatr Neurol. 2008;12(3):210-23.
- Engel and Franzini-Amstrong: Muscle biopsy. A practical Approach. Dubowitz, Sewry, Third Edition, 2007 Myology.
- Fanin M, et al. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. Neuromuscul Disord 2005;15(3):218-224.
- Finked RS, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 197–207.
- Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases. J Neurol. 2006 Sep;253 Suppl 5:V2-8. doi: 10.1007/s00415-006-5001-3. Erratum in: J Neurol. 2008 Feb;255(2):308.
- Fuglsang-Frederiksen A. The role of different EMG methods in evaluating myopathy. Clin Neurophysiol 2006;117/6):1173-1189.
- Gilhuis HJ, et al. Non-muscolar involvement in merosine-negative congenital muscolar Han JJ, McDonald CM. Diagnosis and Clinical Management of Spinal Muscular Atrophy. Phys Med Rehabil Clin N Am 2008 Aug; 19(3):661-80.

- Han JJ, McDonald CM. Diagnosis and Clinical Management of Spinal Muscular Atrophy. Phys Med Rehabil Clin N Am 2008 Aug; 19(3):661-80.
- Kaufmann P, Muntoni F. Issues in SMA clinical trial design. Neuromuscul Disord 2007 Jun; 17(6):499-505.
- Jani-Acsadi A, Krajewski K, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: diagnosis and management. Semin Neurol. 2008 Apr;28(2):185-94.
- Izzo KL, Aravabhumi S. Clinical electromyography. Principles and practice. Clin Pediatr Med Surg 1990;7(1):179-194.
- Liguori R, et al. Electromyography in myopathy. Neurophysiol Clin 1997;27(33):200-203.
- Lodi R and Taivassalo T. Phosphorus MR spectroscopy in the clinical investigation of muscle disorders. In: Clinical evaluation and diagnostic tests for neuromuscular disorders. Bertorini T Ed. Butterworth-Heinemann Publishers 2002:503-534.
- Manzur AY, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003725. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1):CD003725.
- Mercuri E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115
- Mercuri E, et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. J MagnReson Imaging. 2007; 25:433-40.
- Molokhia M, et al. Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991-2006. PLoS One. 2008 Jun 25;3(6):e2522. doi: 10.1371/journal.pone.0002522.

- Narayanaswami P, et al; Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies. Neurology, 2014, 83(16):1453-63.
- Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. Acta Myol. 2014; 33(1):1-12.
- Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth.
- Reinig AM, et al. Advances in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: New and Emerging Pharmacotherapies. Pharmacotherapy. 2017 Apr;37(4):492-499.
- Siciliano G, et al. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis. Clin Genet 2001; 59:344-349.
- Siciliano G, et al. Epidemiology of dystrophynopathy in North-West Tuscany: a molecular genetics-based revisitation. Clin Gent.1999;56:51-58.

Allegato 1

INTERVENTI RIABILITATIVI	CHI FA	QUANDO FARE	DOVE FARE
PROGRAMMAZIONE DEL PIANO RIABILITATIVO INDIVIDUALIZZATO	FISIATRA/NPI	ALLA DIAGNOSI-CONTROLLO	STRUTTURA OSPEDALIERA-STRUTTURA TERRITORIALE
VALUTAZIONE PERIODICA DEL PRI	FISIATRA/NPI	OGNI 6 MESI	STRUTTURA OSPEDALIERA-STRUTTURA TERRITORIALE
RIABILITAZIONE MOTORIA	FIOSIOTERAPISTA-TNPEE	PRESA IN CARICO SECONDO LE FASI DELLA MALATTIA, IN BASE ALLA VALUTAZIONE DELL'EQUIPE MULTIDISCIPLINARE	UONPIA STRUTTURE RIABILITATIVE PER ADULTI CENTRI PRIVATI CONVENZIONATI
ORTESI	FISIATRA (PRESCRIZIONE) FISIOTERAPISTA (PROPOSTA TERAPEUTICA)	IN RELAZIONE AL DEFICIT FUNZIONALE	UONPIA STRUTTURE RIABILITATIVE PER ADULTI
AUSILI: CARROZZINA	FISIATRA (PRESCRIZIONE) FISIOTERAPISTA (PROPOSTA TERAPEUTICA)	NELLA FASE DELLA PERDITA DEL CAMMINO	UONPIA STRUTTURE RIABILITATIVE PER ADULTI
INTERVENTI ORTOPEDICI	ORTOPEDICO RADIOLOGO	IN RELAZIONE ALLA DEFORMITÀ-FRATTURA O MENOMAZIONE	STRUTTURE OSPEDALIERE
TERAPIA OCCUPAZIONALE	TERAPISTA OCCUPAZIONALE	PRECOCEMENTE RISPETTO ALLA PERDITA DELLA FUNZIONE	STRUTTURE RIABILITATIVE PER ADULTI CENTRI PRIVATI CONVENZIONATI
RIABILITAZIONE COGNITIVA/BISOGNI EDUCATIVI SPECIALI/ PIANO EDUCATIVO INDIVIDUALIZZATO	PSICOLOGO E PER L'ETÀ EVOLUTIVA CON LA COLLABORAZIONE DELLE FIGURE DI RIFERIMENTO IN AMBITO SCOLASTICO	ALL'ESORDIO DEL DEFICIT	UONPIA

AUSILI INFORMATICI	FISIATRI E NPI SCUOLA E PSICOLOGO	IN BASE AL PROBLEMA E ALL'ETÀ DEL PAZIENTE	STRUTTURE OSPEDALIERE E TERRITORIALI
LOGOPEDIA PER COMUNICAZIONE	LOGOPEDISTI		UONPIA STRUTTURE RIABILITATIVE PER ADULTI CENTRI PRIVATI CONVENZIONATI
INTERVENTO PSICOLOGICO DI SOTEGNO	PSICOLOGO	ALL'ESORDIO	STRUTTURE OSPEDALIERE E TERRITORIALI
VALUTAZIONE PNEUMOLOGICA	PNEUMOLOGO	PRECOCEMENTE RISPETTO ALLA PERDITA DELLA FUNZIONE	STRUTTURE OSPEDALIERE
ASSISTENZA RESPIRATORIA E ASSISTENZA ALLA TOSSE	TH SPECIALIZZATO IN MNM	PRECOCEMENTE RISPETTO ALLA PERDITA DELLA FUNZIONE	STRUTTURE RIABILITATIVE PER ADULTI CENTRI PRIVATI CONVENZIONATI
ASSISTENZA ALLA NUTRIZIONE	GASTROENTEROLOGO E NUTRIZIONISTA ESPERTO	NELLE FASI INIZIALI PIU' FREQUENTI SE DISFAGIA POI 1/ANNO	
ASSISTENZA ALLA DEGLUTIZIONE	ORL + LOGOPEDISTA ESPERTO IN DISFAGIA	IN BASE ALLA COMPARSA DI DISFAGIA E NELLE FASI AVANZATE OGNI 6 MESI	STRUTTURA OSPEDALIERA O ADEGUATAMENTE ATTREZZATA PER EMERGENZA
ASSISTENZA ALLA FAMIGLIA/CAREGIVER	NEUROLOGO-NPI-PSICOLOGO-ASSITENTE SOCIALE	DIAGNOSI E DURANTE IL DECORSO SECONDO LE NECESSITA'	UONPIA STRUTTURA OSPEDALIERA E TERRITORIALE
ASSISTENZA ASPETTI LEGISLATIVI	ASSSITENTE SOCIALE	DIAGNOSI E DURANTE IL DECORSO SECONDO LE NECESSITA'	UONPIA STRUTTURA OSPEDALIERA E TERRITORIALE

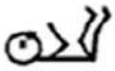
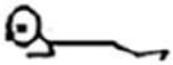
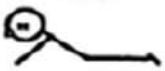
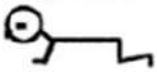
Allegato 2

Scale di valutazione Duchenne/Becker/SMA

Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)

- Età >2 mesi - <2 anni
- Valutazione globale dello sviluppo neuromuscolare
- 26 items, ciascuno con punteggio da 0 a 3 (punteggio totale di 78)
- 8 items relativi alle tappe fondamentali dello sviluppo motorio:
  - grasp;
  - abilità di calciare in posizione supina;
  - controllo del cap;
  - rotolamento;
  - posizione seduta;
  - strisciamento;
  - stazione eretta;
  - cammino.

SECTION 2: MOTOR MILESTONES

Head Control	unable to maintain head upright)	wobbles	all the time maintained upright		
Sitting	cannot sit	sits with support at hips	props	stable sit	pivots (rotates)
Voluntary grasp	no grasp	uses whole hand	index finger and thumb but immature grasp	pincer grasp	
Ability to kick (in supine)	no kicking	kicks horizontally legs do not lift	upward (vertically) 	touches leg	touches toes
Rolling	no rolling	rolling to side	prone to supine	supine to prone	
Crawling	does not lift head	on elbow 	on outstretched hand 	crawling flat on abdomen	crawling on hands and knees 
Standing	does not support weight	supports weight	stands with support	stands unaided	
Walking	no walking	bouncing	cruising (walks holding on)	walking independently	

2) Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (Hfmse)

- Validata per le SMA
- 33 items, ciascuno con punteggio da 0 a 2:

Score 2: movimento possibile senza compensi

Score 1: movimento possibile con compenso

Score 0: movimento non possibile

- aggiunge 13 elementi clinicamente rilevanti tratti dal sistema di classificazione quantitativo Gross Motor FunctionMeasure (GMFM) relativi a postura supina o prona/rotolamento, camminare a carponi/in ginocchio, postura eretta e deambulazione/corsa/salto
- Vengono valutate:
    - stazione seduta;
    - rotolo;
    - gattonamento;
    - stazione eretta;
    - passaggi posturali;
    - squat/salto;
    - salita e discesa delle scale.

..

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded per SMA (HFMSE)							
ID Data valutazione Data intervento colonna			Data nascita Durata valutazione Valutatore				
Cerchiare massimo abilità funzionale raggiunta Nessuna Rotola striscia su sedere striscia su pancia cammina con ausili cammina con ortesi Cammina autonomamente Commenti:							
Test	Istruzioni	2	1	0	LDR NV	S	Commenti
1. Seduto su lettino/sedia Seduto su bordo del lettino o su lettino/tappeto Non in carrozzina	*Riesci a star seduto senza usare le mani per tenerti e per un conteggio di 3?*	Seduto senza sostegno delle mani per conteggio di 3 secondi. Braccia sollevate da superficie e corpo.	Capace di mantenere posizione con sostegno di una mano per conteggio di 3	Mantenere posizione seduta solo con sostegno delle mani			Schiena
2. Seduto con gambe allungate Gambe estese e ginocchia rivolte verso il soffitto., caviglie <10cm	*Riesci a star seduto senza usare le mani per tenerti, con le gambe dritte e per un conteggio di 3 ?*	Seduto con gambe allungate senza sostegno delle mani per conteggio di 3 secondi. Braccia sollevate da superficie e corpo.	Capace di mantenere posizione con gambe allungate con sostegno di una mano per conteggio di 3	Mantenere posizione seduta solo con sostegno delle mani			Gambe
3.Una mano alla testa da seduto Mano al di sopra dell'orecchio	*Riesci a portare la mano alla testa?*	Porta una mano alla testa. Testa e tronco fermi D/S	Porta mano alla testa flettendo testa e/o tronco D/S	Non porta mano alla testa			
4. Due mani alla testa da seduto Mani al di sopra dell'orecchio e insieme	*Riesci a portare entrambe le mani insieme alla testa?*	Porta entrambe le mani alla testa contemporaneamente. Testa e tronco rimangono fermi	Porta entrambe le mani alla testa contemporaneamente ma flettendo testa e/o tronco	Non porta mani alla testa			
5. Mezzo rotolo	*Riesci a rotolare sul fianco in entrambe le direzioni?*	Mezzo rotolo da supino in entrambi i lati	Mezzo rotolo da un solo lato D/S	Non rotola sul fianco			
6. Prono a supino sulla destra	*Riesci a rotolare da pancia in giù a pancia in su?*	Rotola supino senza aiuto delle mani	Rotola spingendosi /tirandosi con una braccio	Non rotola completamente			
7. Prono a supino sulla sinistra	*Riesci a rotolare da pancia in giù a pancia in su?*	Rotola supino senza aiuto delle mani	Rotola spingendosi /tirandosi con una braccio	Non rotola completamente			
8. Supino a prono sulla destra	*Riesci a rotolare a pancia in giù?*	Rotola prono senza aiuto delle braccia	Rotola prono usando le braccia	Non rotola prono			
9. Supino a prono sulla sinistra	*Riesci a rotolare a pancia in giù?*	Rotola prono senza aiuto delle braccia	Rotola prono usando le braccia	Non rotola prono			
10. Seduto a Sdraiato	*Riesci a sdraiarti in maniera controllata?*	Si sdraia in maniera controllata passando direttamente sul fianco o usando i vestiti	Si sdraia flettendosi sulle gambe e poi passando sul fianco	Non riesce o si butta			

3) chop intend scale

Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

- bambini con malattie neuromuscolari, che si manifestano nel primo anno di vita;
- 16 items, ciascuno con punteggio da 0 a 4 (totale 64);
- include movimenti attivi e movimenti riflessi, tutti i distretti;
- il punteggio tiene conto dei movimenti effettuati in assenza di gravità (lowerscores) e dei movimenti antigravitari (higherscores);

REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

ID paziente: _ _ _ _ / _ _ _ _ Data della valutazione: _____ / _____/_____ Ora della valutazione: _____

Giorno dello studio: _____ Tempo trascorso dall'ultima pappa: _____ Nome del valutatore: _____

Item	Posizione	Procedura del test	Risposta con valutazione		Punteggio	
1 Movimento spontaneo (estremità superiori)	Supino	Osservazione durante tutto il test È possibile togliere il carico del peso dall'arto o stimolare il bambino per facilitare la risposta.	Movimento antigravitario della spalla (riesce a sollevare il gomito dalla superficie)	4	Sx	Punteggio migliore:
			Movimento antigravitario del gomito (riesce a sollevare la mano e l'avambraccio dalla superficie)	3		
			Movimento del polso	2		
			Movimento del dito	1	Dx	Stato:
			Nessun movimento degli arti	0		
2 Movimento spontaneo (estremità inferiori)	Supino	Osservazione durante tutto il test È possibile togliere il carico del peso dall'arto o stimolare il bambino per facilitare la risposta.	Movimento antigravitario dell'anca (riesce a sollevare il piede e le ginocchia dalla superficie)	4	Sx	Punteggio migliore:
			Adduzione/rotazione interna antigravitaria dell'anca (riesce a sollevare le ginocchia dalla superficie)	3		
			Movimento attivo del ginocchio in assenza di gravità	2		
			Movimento della caviglia	1	Dx	Stato:
			Nessun movimento degli arti	0		
3 Presa della mano	Supino	Forza della presa: posizionare il dito nel palmo e sollevarlo fino a quando la spalla si solleva dalla superficie e osservare il momento in cui il bambino perde la presa. Per i bambini più grandi è possibile usare un giocattolo con un diametro simile.	Mantiene la presa, con la spalla sollevata dal letto	4	Sx	Punteggio migliore:
			Mantiene la presa, con il gomito sollevato dal letto (riesce a sollevare le spalle dalla superficie)	3		
			Mantiene la presa, con l'avambraccio sollevato dal letto (il gomito è supportato sulla superficie)	2		
			Mantiene la presa, ma non c'è trazione	1		Stato:
			Nessun tentativo di mantenere la presa	0	Dx	
4 Testa sulla linea mediana con sollecitazione visiva*	Posizione supina e testa sulla linea mediana	Per la sollecitazione visiva si usa un giocattolo. ***Se la testa è mantenuta sulla linea mediana per 5 secondi:*** fare ruotare la testa al massimo delle sue capacità e fornire una sollecitazione visiva per incoraggiare il ritorno alla linea mediana	Ruota dalla posizione di rotazione massima alla linea mediana	4	Sx>Dx	Punteggio migliore:
			Gira la testa parzialmente verso la linea mediana	3		
			Mantiene la linea mediana per almeno 5 secondi	2		Stato:
			Mantiene la linea mediana per meno di 5 secondi	1	Dx>Sx	
			La testa si adagia da un lato e non vengono fatti tentativi di tornare sulla linea mediana	0		
5 Adduttori delle anche	Supino, senza pannolino	Anche flesse e in adduzione. Piedi distanti come l'apertura delle anche e cosce parallele, ginocchia leggermente divaricate	Solleva le ginocchia dalla superficie per >5 secondi oppure solleva il piede dalla superficie	4	Sx	Punteggio migliore:
			Solleva le ginocchia dalla superficie del letto per 1-5 secondi	2		
			Nessun tentativo di sollevare le ginocchia dalla superficie	0	Dx	Stato:
6 Rotazione: a partire dalle gambe*	Supino (braccia ai lati) Il lato valutato rimane posizionato verso l'alto; effettuare la rotazione con il lato valutato	**1.** Tenendo la parte bassa della coscia del bambino, flettere l'anca e il ginocchio e addurre verso la linea mediana del corpo, portando la pelvi in posizione verticale e mantenendo la trazione, quindi ***fermarsi in questa posizione*** **2.** Se il bambino ruota sul lato, continuare ad applicare la trazione a 45° in senso diagonale al corpo e fermarsi per consentire al bambino di fare un tentativo di controrotazione del corpo	Quando si applica la trazione alla fine della manovra, il bambino ruota in posizione prona e alza la testa lateralmente	4	Verso dx	Punteggio migliore:
			Ruota sul fianco e finisce in posizione prona senza alzare la testa lateralmente, ma libera completamente il braccio che sostiene il peso per completare la rotazione	3		
			Pelvi, tronco e braccio si alzano dalla superficie di supporto, la testa si gira e il bambino ruota sul fianco; il braccio finisce davanti al corpo	2		
			Pelvi e tronco si alzano dalla superficie di supporto e la testa si gira di fianco. Il braccio rimane dietro il tronco	1	Verso sx	Stato:
			La pelvi si solleva passivamente dalla superficie di supporto.	0		
7 Rotazione: a partire dalle braccia*	Supino (braccia ai lati) Il lato valutato rimane posizionato verso l'alto; effettuare la rotazione con il lato valutato	**1.** Tenere il gomito del bambino e spingerlo in direzione della spalla opposta, mantenere la trazione sull'arto ***e fare una pausa quando le spalle si trovano in posizione verticale*** per consentire al bambino di effettuare la controrotazione **2.** se la pelvi raggiunge la posizione verticale, continuare ad applicare una trazione	Ruota in posizione prona e alza la testa lateralmente	4	Verso dx	Punteggio migliore:
			Ruota nella posizione prona senza alzare la testa lateralmente; deve liberare completamente il braccio che sostiene il peso per completare la rotazione	3		
			Ruota da un lato, la gamba passa ed esegue il movimento di adduzione portando la pelvi in posizione verticale	2		
			La testa si gira su un lato e la spalla e il tronco si sollevano dalla superficie	1		Stato:
			La testa si gira su un lato; il corpo rimane debole o la spalla si alza passivamente	0	Verso sx	

4) **north star assessment**

- Validata dai 5 anni in su
- 17 items
- Punteggio 0-1-2
- La scala viene generalmente completata in massimo 15 minuti
- i bambini si sottopongono volentieri alle attività previste
- Include anche prove temporizzate

	North Star Ambulatory Assessment	Score 2,1,0	Tempo (00.0s)	Commenti
1	Stare in piedi			
2	Camminare(10m)			
3	Alzarsi da sedia			
4	Stare su 1 gamba - D			
5	Stare su 1 gamba - S			
6	Salire gradino - D			
7	Salire gradino - S			
8	Scendere gradino - D			
9	Scendere gradino - S			
10	Supino a seduto			
11	Si alza da terra			No Prono: Cavalier servente senza mani ☐ Cavalier servente mani ginocchio Prono: Mani terra☐ 1mano ginocchio☐ 2 mani ginocchio☐
12	Solleva capo			
13	Sta sui talloni			
14	Salta			
15	Saltella su gamba - D			
16	Saltella su gamba - S			
17	Correre			Corre☐ DMD jog ☐ Cammina veloce☐ Cammina ☐ Cammina con tutori ☐ Non cammina☐
	TOTALE NSAA			

5) **MFM Motor Function Measure**

- 3 dimensioni, 32 items (dai 6 ai 60 anni) /20 items (bambino sotto i 7 anni)
    - D1: in piedi e trasferimenti: 13 items
    - D2: motricità assiale e prossimale: 12 items
    - D3: motricità distale arti: 7 items
- Scala a 4 punti: 0-3; punteggio dato dalla somma delle 3 dimensioni/tot per 100
- Difficoltà con pz gravi e obesi

- 3 dimensioni, 32 items (dai 6 ai 60 anni) /20 items (bambino sotto i 7 anni)
    - D1: in piedi e trasferimenti: 13 items
    - D2: motricità assiale e prossimale: 12 items
    - D3: motricità distale arti: 7 items
- Scala a 4 punti: 0-3; punteggio dato dalla somma delle 3 dimensioni/tot per 100
- Difficoltà con pz gravi e obesi.

Items: MFM 32 (da 6 a 60 anni). ◎ Items: MFM 20 (bambino sotto i 7 anni)

		D1	D2	D3
1.	◎SDRAIATO SUL DORSO, TESTA IN ASSE: mantiene la testa in asse poi la gira completamente da una parte e dall'altra. *commenti* :		☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	
2.	SDRAIATO SUL DORSO: solleva la testa e la mantiene sollevata. *commenti* :		☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	
3.	◎SDRAIATO SUL DORSO: flette l'anca e il ginocchio più di 90° staccando il piede dal tappeto durante tutto il movimento. *commenti* : ..... lato: destro :☐ sinistro :☐		☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	
4.	◎SDRAIATO SUL DORSO, GAMBA SOSTENUTA DALL'ESAMINATORE: dalla posizione piede in flessione plantare, esegue una flessione dorsale del piede a 90° in rapporto alla gamba. *commenti* : ..... lato: destro :☐ sinistro :☐			☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
5.	◎SDRAIATO SUL DORSO: solleva la mano e la porta fino alla spalla opposta. *commenti* : ..... lato: destro :☐ sinistro :☐		☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	
6.	◎SDRAIATO SUL DORSO, ARTI INFERIORI SEMIFLESSI, ROTULE VERSO L'ALTO, PIEDI SUL TAPPETO LEGGERMENTE DIVARICATI: solleva il bacino; la colonna lombare, il bacino e le cosce sono allineati e i piedi leggermente divaricati. *commenti* :	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3		
7.	◎SDRAIATO SUL DORSO: si gira prono e libera gli arti superiori da sotto il tronco. *commenti* : ..... lato: destro :☐ sinistro :☐		☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	
8.	SDRAIATO SUL DORSO: senza appoggio degli arti superiori si siede. *commenti* :	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3		
9.	◎SEDUTO SUL TAPPETO: senza appoggio degli arti superiori, mantiene 5 secondi la posizione seduta poi mantiene 5 secondi un contatto tra le 2 mani. *commenti* :		☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	
10.	◎ SEDUTO SUL TAPPETO, LA PALLA DA TENNIS DAVANTI AL SOGGETTO: senza appoggio degli arti superiori si china in avanti, tocca la palla poi si raddrizza. *commenti* :		☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	
11.	◎SEDUTO SUL TAPPETO: senza appoggio degli arti superiori, si mette in piedi . *commenti* :	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3		

6) **Jebsen – taylor hand function test (7 items).**
7) **Vignos Lower Extremity Scale.**
8) **Broke Upperextremity scale.**
9) **performance of upper limb (pul) → DMD**
10) **revised upper limb module (rulm) → SMA**

- Senza apparecchiature costose ed ingombranti
- Items specifici e sensibili per valutare PAZIENTI DEAMBULANTI e NON DEAMBULANTI.
- Continuità di valutazione in seguito a perdita della deambulazione (miglior followup)

Paziente:
DOB:
DOE:

Lato dominante: ❑ Destra❑ Sinistra
Retrazioni gomito: ❑ No ❑ Si
TLSO indossato: ❑ Si* ❑ No *, Rigido ❑ Semi rigido❑ Lycra ❑
❑ Chirurgia rachide: Tipo: Data:
❑ Salbutamolo/Albuterol
Supinazione passiva: Completa❑ ¾❑ ½❑ ¼❑ 0❑
Lato testato ❑ Destra ❑ Sinistra

Orario inizio: (HH:MM): _____:_____
24-ore

Durata valutazione:

Nome terapista: _____
Firma terapista: _____

Descrivere luogo e posizione di valutazione: (tavolo altezza gomito, sedia, lettino, etc....)

Grip (Newtons with Citec) 1. 2. 3. Key grip: 1. 2. 3.

Three finger pinch: 1. 2. 3.

A. ITEM D'INGRESSO	0	1	2	3	4	5	6
	Nessuna funzionalità utile delle mani	Riesce a usare le mani per tenere una penna, tirar su una moneta o guidare una carrozzina elettronica	Riesce a sollevare 1 o 2 mani alla bocca ma non un bicchiere con un peso di 200g alla bocca	Riesce a sollevare un bicchiere con un peso di 200gr alla bocca usando 2 mani se necessario	Riesce a sollevare entrambe le braccia all'altezza delle spalle con o senza movimenti di compenso. Gomito piegato o in estensione	Riesce a sollevare entrambe le braccia simultaneamente sopra la testa solo tramite la flessione dei gomiti (accorciando la circonferenza del movimento /usando muscoli accessori)	Riesce ad abdurre entrambe le braccia simultaneamente con gomiti estesi in cerchio fino a toccarsi sopra la testa.

PROVE TEMPORIZZATE:

- 10MWT
- 4CLIMB STEP
- SIT TO STAND TEST
- TIME UP AND GO
- 6MWT- Six Minute Walking Test (+Borg)

Allegato 3

Distrofia Muscolare di Duchenne/Becker e SMA

stretching

- Si esegue stretching passivo quotidiano di articolazioni, muscoli e tessuti molli a rischio di retrazione e supporto del movimento diminuendo gli effetti della gravità e ottimizzando la biomeccanica per consentire un movimento più attivo (ogni posizione dovrebbe essere mantenuta per almeno 15 secondi, e questo dovrebbe essere ripetuto da 10 a 15 volte durante una sessione) e la posizione eretta o camminata quotidiana (un minimo di 2 o 3 ore). Un programma quotidiano di stretching domiciliare preventivo per le aree note per essere a rischio di contrattura o deformità dovrebbe iniziare prima della perdita ROM o meglio alla diagnosi sotto la guida di fisioterapisti e terapisti occupazionali. Lo stretching degli arti superiori è particolarmente importante dopo la perdita della deambulazione. I fisioterapisti monitorano e guidano l'esercizio, che può prevenire uno stile di vita inutilmente sedentario o immobile e i problemi associati di isolamento sociale e sovrappeso.

- L'attività muscolare eccentrica o l'esercizio ad alta resistenza o l'allenamento della forza dovrebbero essere evitati. È raccomandato: esercizio aerobico submassimale o l'attività, specialmente all'inizio del corso della malattia, evitando sforzi eccessivi e superlavoro e consentendo un riposo adeguato.

- **A) Nella DMD ancora deambulante:** Vi è necessità di stretching efficace dell'unità muscolo tendinea dei muscoli flessori plantari, flessori di anca e flessori di ginocchio attraverso interventi combinati: stretching attivo (almeno 4vv a settimana da genitori e fisioterapista); stretching attivo-assistito; stretching passivo; allungamenti prolungati mediante posizionamento, utilizzo di docce notturne, ortesi; gessi seriali (tre applicazioni a distanza di circa cinque giorni di bende gessate che progressivamente correggono le retrazioni presenti).; tavolo di statica

- **B) Nella DMD non più deambulante.** Sono raccomandati programmi specifici per il mantenimento della stazione eretta; stretching dei muscoli flessori lunghi delle dita, polso, gomito e articolazione della spalla; mantenere più a lungo possibile un corretto utilizzo del joy-stick della carrozzina.

Ortesi:

- Tutori gamba-piede su calco (AFOs: anklefootorthoses); Tutori ginocchio-caviglia-piede (KAFOs: kneeanklefootorthoses).Tutori da riposo per le mani sono indicati per i pazienti con retrazioni ai muscoli flessori lunghi delle dita. Ortesi per il tronco: corsetto statico equilibrato: prescritto dopo la perdita del cammino al fine di rallentare l'evoluzione della deformità scoliotica e favorire la funzione respiratoria residua. Ausili per la mobilità nell'ultima fase di deambulazione:carrozzina manuale superleggera con sistema di postura, carrozzina elettronica.
- Presidi per la perdita della funzione motoria degli arti superiori: presidi tecnologici di valutazione adattamenti per il computer, per il joy-stick (sistema di controllo con tocco della lingua o il puntatore ad infrarossi). Altri ausili sono quelli per il riposo notturno, igiene personale e movimentazione letto elettrico con materasso e cuscino antidecubito; adattamenti del bagno; ausili per i passaggi letto-carrozzina (sollevatori) e i dispositivi di assistenza e mobilità.

Interventi chirurgici.

La terapia farmacologica ha determinato un'ulteriore variabile nella scelta terapeutica per il prolungamento della fase deambulatoria. In ogni caso la forza muscolare e la capacità di movimento delle articolazioni devono essere valutate prima di decidere per eventuali interventi chirurgici per il mantenimento della deambulazione, che includono l'allungamento dei tendini, la trasposizione tendinea, la tenotomia. L'intervento ad un singolo livello (correzione delle deformità in equinismo) non è indicato se ci sono retrazioni alla flessione del ginocchio di 10° o più e una forza del quadricipite di grado 3/5 o meno. L'allungamento dei mm ischiocrurali è generalmente necessario se c'è una retrazione in flessione del ginocchio superiore a 15°. Dopo l'allungamento e la trasposizione del

tendine, un successivo utilizzo di tutori KAFOs con correzione graduale è necessario per mantenere i risultati ed evitare le recidive. Quando l'intervento è effettuato per mantenere la deambulazione, il paziente deve essere mobilizzato usando un deambulatore subito post-intervento così da prevenire l'ulteriore atrofia da non uso dei muscoli degli arti inferiori. La deambulazione dopo l'intervento deve essere recuperata mediante riabilitazione mirata post-ingessatura. Pertanto è necessario un team esperto ed una stretta collaborazione tra chirurgo ortopedico, fisiatra, fisioterapista ed officine ortopediche.

Scoliosi.

L'artrodesi anteriore non è indicata nei pazienti affetti da DMD. L'artrodesi posteriore è consigliata solo in pazienti in carrozzina che hanno una curva di oltre 20°, che non utilizzano corticosteroidi e che devono ancora raggiungere la maturità ossea. La scelta del tempo corretto per effettuare l'intervento chirurgico è comunque ancora un argomento molto discusso in letteratura e va sempre valutata con attenzione nel singolo caso, tenendo in considerazione le caratteristiche della curva nel tempo e l'andamento della capacità respiratoria e cardiaca. Un'attesa eccessiva può rendere impossibile l'effettuazione dell'intervento a causa di un rischio anestesiologico troppo alto legato alla situazione respiratoria e/o cardiaca. L'utilizzo del corsetto va considerata per rimandare l'intervento fino ad un'età più idonea o nel caso di pazienti che non accettano l'opzione chirurgica o che hanno rischi operatori troppo elevati.

Allegato 4

Gestione CMT

Tabella 1: Linee guida per la gestione della Malattia di CMT in età pediatrica

Funzione da potenziare/supportare/supevisionare	Strategie
Trattamenti consigliati per la debolezza	Programma di allenamento della forza su misura, sotto la supervisione del medico curante del bambino. Il medico dovrebbe fornire una guida al fine di garantire che il programma di esercizi sia eseguito in modo sicuro, monitorare i progressi e modificare il programma come appropriato. L'allenamento della forza dovrebbe iniziare a bassa resistenza e gradualmente aumentare. Allenamento della forza dei muscoli prossimali e di tronco, bacino e cingolo scapolare. I programmi di esercizio dovrebbero includere giorni di riposo per facilitare il recupero. Cioè, l'allenamento della forza dovrebbe avvenire in giorni non consecutivi per lo stesso gruppo muscolare (secondo le raccomandazioni generiche del National Strength and Conditioning Association). Se ci sono segni di danno muscolare indotto dall'esercizio (per es., crampi muscolari eccessivi, urine scure), l'esercizio dovrebbe cessare temporaneamente e il regime di esercizio dovrebbe essere modificato.
Mantenere e migliorare il range di movimento articolare	Lo stretching delle articolazioni soggette a contratture dovrebbe far parte della gestione riabilitativa. L'ingessatura seriale dovrebbe essere utilizzata per migliorare il raggio di movimento della dorsiflessione della caviglia nei bambini che hanno un raggio di movimento articolare limitato. L'ingessatura notturna seriale può essere utilizzata come alternativa all'ingessatura seriale per migliorare l'ampiezza di

	movimento della dorsiflessione della caviglia nei bambini per i quali l'ingessatura seriale è controindicata o per quei bambini che non sono in grado di tollerare l'ingessatura seriale.
Trattamenti consigliati per la mobilità ridotta	Le ortesi caviglia-piede devono essere utilizzate in bambini accuratamente selezionati con compromissione della deambulazione funzionale a causa di: caduta del piede (debolezza della dorsiflessione della caviglia) inciampi e cadute, instabilità della caviglia. Le ortesi del piede possono essere utilizzate nei bambini con dolore al piede. I bambini con mobilità ridotta devono indossare calzature ben aderenti/di sostegno. Gli ausili per la deambulazione e la mobilità dovrebbero essere usati per i bambini con deambulazione compromessa.
Trattamenti per la compromissione dell'equilibrio	Per migliorare l'equilibrio sono consigliate attività di rinforzo della muscolatura posturale su misura per il singolo bambino. Le attività ricreative/di comunità adatte ai bambini o agli adolescenti (p. es., danza, Pilates, arti marziali senza contatto e terapia basata sul gioco) possono essere utilizzate per migliorare equilibrio.
Trattamenti raccomandati per i crampi	Lo stretching dei gruppi muscolari coinvolti può essere utilizzato per il trattamento dei crampi.
Trattamenti non chirurgici raccomandati per deformità articolari o della colonna vertebrale	I bambini dovrebbero essere indirizzati a un chirurgo ortopedico per valutazione e gestione di: - Piede cavo doloroso, invalidante o progressivo non responsivo a misure conservative (p. es., ortesi per i piedi); - Contrattura della caviglia che non risponde agli interventi di stiramento; - Segni di displasia dell'anca;

	- Segni di una scoliosi moderata (p. es., angolo di Cobb>20-30°). Una radiografia dell'anca dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i bambini, come screening.
Trattamenti consigliati per sintomi/disfunzioni sensoriali	Gli anticonvulsivanti come il gabapentin e il pregabalin possono essere usati per il trattamento dei sintomi sensoriali positivi. La terapia fisica come lo stretching e il rafforzamento dovrebbe essere utilizzata per il dolore muscoloscheletrico. Gli approcci non farmaceutici dovrebbero essere utilizzati in combinazione con i farmaci prescritti nel dolore cronico (dolore che dura >6 mesi) e, se disponibile, all'interno di un team sanitario multidisciplinare specializzato.
Trattamenti raccomandati per la ridotta funzionalità degli arti superiori	Attrezzature adattate dovrebbero essere utilizzate per migliorare le prestazioni delle attività della vita quotidiana nei bambini che hanno menomazioni alle mani. L'adattamento delle impostazioni della tastiera per ridurre la frequenza di battute errate dei tasti, il software di predizione delle parole e/o il software da voce a testo dovrebbero essere utilizzati per migliorare la comunicazione dattiloscritta nei bambini con problemi alle mani. In bambini accuratamente selezionati con compromissione dell'arto superiore che influisca sulle prestazioni delle attività della vita quotidiana, possono essere utilizzati tutori a riposo (p. es., tutore per alzare il polso per i bambini con caduta del polso) per migliorare la funzione nelle attività mirate.
Trattamenti per la fatica	Nessuna raccomandazione basata sul consenso

Allegato 5

Valutazione CMT

Tabella 2: Metodi di Valutazione

	Metodo	**Scopo**	**Pazienti deambulanti**	**Pazienti non deambulanti**
Misurazione della forza	Valutazione manuale della forza (manualmusclete sting) con scala MRC	Valutazioni seriate per modificazioni del decorso, della progressione e per prevedere le perdite funzionali; valutare la risposta al trattamento	Valutare la forza muscolare arti ogni 6 mesi	Continuare la valutazione della forza agli arti superiori e inferiori ogni sei mesi; successivamente la significatività di questo test si riduce
ROM	Goniometria	Identificare limitazioni del ROM e contratture, potenziali cause di deterioramento della funzione motoria. Rilevare l'indicazione a trattamenti conservativi o chirurgici	Arti inferiori: anche, ginocchio, caviglia; banda ileo-tibiale; adduttori, gastrocnemio	Muscoli flessori di Arti inferiori e Arti superiori: polso, gomito, flessori lunghi delle dita
Test temporizzati standardizzati	6MWT, 10 metri, alzarsi da supino; alzarsi da seduto; quattro scalini	Forniscono una semplice ma Importante valutazione dello stato funzionale; sono sensibili alle variazioni	Arti inferiori: 6MWT, 10 metri, passaggi supino-in piedi; seduto-in piedi; quattro scalini	Arti superiori: tempo per indossare una camicia. Nelle fasi avanzate i test temporizzati non sono eseguibili

ADL	A casa, a scuola e in comunità	Molto importanti per ottimizzare gli interventi di supporto e per il controllo ambientale	Frequenza cadute, monitoraggio passi, grado di autosufficienza, capacità di scrivere, di usare un computer. Integrazione a scuola e in comunità	Grado di autosufficienza, scrittura, uso del computer, controllo della carrozzina manuale o elettrica. Integrazione a scuola e in comunità
Scale per la funzione motoria	Scale per attribuire un punteggio relativo a specifici campi della funzione motoria	Monitoraggio dell'evoluzione della malattia e della risposta terapeutica	North Star Ambulatory Assessment Scale (NSAAS)	Scala motoria Hammersmith

Scale di valutazione

- Scala di BERG: scala funzionale equilibrio;
- Sollermann Hand Function Scale;
- Questionario scala del cammino (WALK-12);
- Charcot-Marie-Tooth disease neuropathy score;
- Walking Handicape Scale (Perry & Garret)
- VAS dolore e crampi

BERG BALANCE SCALE

Scala di valutazione dell'equilibrio come capacità di mantenere la stazione eretta in diverse condizioni

Berg K. E coll. 1989

Berg Balance Scale

Versione italiana - Eur Med Phis 2003

1) Passaggio posizione seduta a posizione eretta
2) Stare in piedi senza appoggio
3) Stare seduti senza appoggio allo schienale
4) Passaggio dalla posizione eretta a seduta
5) Trasferimento letto-sedia
6) Stazione eretta a occhi chiusi
7) Stazione eretta a piedi uniti
8) Inclinarsi in avanti a braccia flesse a 90° dalla posizione eretta
9) Raccogliere un oggetto da terra
10) Girarsi guardando dietro la spalla destra e sinistra dalla posizione eretta
11) Ruotare di 360°
12) Appoggiare alternativamente i piedi su un gradino stando in piedi senza appoggio
13) Stazione eretta con i piedi in tandem
14) Stare su un piede solo senza appoggio

14 item (score 0-4; tot 0-56)

Punteggio per ogni prova: da 0 a 4
0: incapacità ad eseguire la prova
4: nessuna necessità di aiuto

L'Equilibrio "fragile" nel paziente anziano,
Ferrara, 27 ottobre 2012maggio 2011

Sollermann Hand Function Scale

1	**Mettere una chiave nella serratura e girare di 90°**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
2	**Raccogliere una moneta da una superficie piatta e metterla in un borsellino montato su una parete**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
3	**Aprire/chiudere una cerniera**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
4	**Raccogliere monete da un borsellino**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0

5	**Sollevare dei cubi di legno oltre i 5 cm di altezza**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0

6	**Sollevare un ferro da stiro oltre i 5 cm di altezza**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0

7	**Girare una vite con un cacciavite**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0

8	**Raccogliere bulloni**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0

9	**Svitare il coperchio di un vasetto**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
10	**Abbottonare bottoni**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
11	**Tagliare la plastilina**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
12	**Mettere una benda tubulare sull'altra mano**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0

13	**Scrivere**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
14	**Piegare un foglio e metterlo nella busta**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
15	**Prendere una graffetta e metterla nella busta**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
16	**Prendere il telefono e portarselo all'orecchio**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0

17	**Girare la maniglia della porta di 30°**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
18	**Versare l'acqua da un contenitore tipo tetrapak**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
19	**Versare acqua da una caraffa**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
20	**Versare acqua da una tazza**	DX	SX
	Il paziente svolge il compito senza difficoltà entro I 20 secondi e con una presa di buona qualità	4	4
	Il paziente svolge il compito ma con leggera difficoltà oppure il compito non è completato entro i 20 secondi ma entro i 40 secondi oppure il compito è stato completato con una presa leggermente differente dal normale	3	3
	Il paziente svolge il compito con grande difficoltà oppure il compito non è stato completato entro I 40 secondi ma entro I 60 secondi oppure il cmpito non è stato completato la presa necessaria	2	2
	Il compito è stato solo parzialmente svolto entro i 60 secondi	1	1
	Il paziente non è riuscito a svolgere il compito	0	0
	Totale		

QUESTIONARIO SCALA DEL CAMMINO (WALK-12)

Si prega di completare e consegnare al medico all'inizio della visita.

- Queste domande riguardano limitazioni nel cammino dovute alla neuropatia periferica nelle ultime due settimane
- Per ogni domanda cerchi il numero che meglio corrisponde al suo grado di limitazione.
- Si prega di rispondere a tutte le domande anche se alcune sembrano simili ad altre, o sembrano irrilevanti
- Se non è in grado di deambulare, segni questa casella [ ]

Nelle ultime 2 settimane la sua neuropatia periferica quanto ha …	Per nulla	Lievemente	Moderatamente	In modo importante	Estremamente
Limitato la sua capacità di camminare?	1	2	3	4	5
Limitato la sua capacità di correre?	1	2	3	4	5
Limitato la sua capacità di salire o scendere le scale?	1	2	3	4	5
Reso più difficoltoso stare in piedi quando svolge un'attività?	1	2	3	4	5
Limitato il suo equilibrio stando in piedi o nel cammino?	1	2	3	4	5
Limitato la massima distanza per cui è in grado di camminare?	1	2	3	4	5
Aumentato lo sforzo necessario per camminare?	1	2	3	4	5
Reso necessario usare un sostegno (per es appoggiarsi ai mobili o usare un bastone) nel camminare dentro casa?	1	2	3	4	5
Reso necessario usare un sostegno (per es usare un bastone o un girello) nel camminare fuori casa?	1	2	3	4	5
Rallentato il suo cammino?	1	2	3	4	5
Influenzato il fatto di riuscire a camminare senza intoppi?	1	2	3	4	5
Richiesto che lei si concentrasse sul cammino?	1	2	3	4	5

REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

MANUAL ABILITY MEASURE

Per favore, scelga una risposta relativa alla Sua difficoltà nell' eseguire le seguenti attività:

4 facile	3 un po' difficile	2 molto difficile	1 impossibile	0 non lo faccio quasi mai

1. Mangiare un panino
2. Sollevare una brocca dell'acqua mezza piena
3. Utilizzare un coltello o una forchetta
4. Tagliare la carne nel piatto con un coltello
5. Spremere il dentifricio sullo spazzolino
6. Lavarsi i denti
7. Strizzare un asciugamano
8. Allacciare la cerniera di una giacca
9. Abbottonare la maglietta o i vestiti
10. Usare il telefono
11. Girare la chiave per aprire una porta
12. Aprire un barattolo dalla imboccatura larga (marmellata, sottaceti..) già aperto in precedenza
13. Aprire una medicina con chiusura di sicurezza per i bambini
14. Contare i soldi (banconote e monete)
15. Prendere qualcosa dal portafoglio come bancomat, biglietti, carta di identità
16. Scrivere in maniera leggibile 3-4 frasi

Legenda: 4 = facile

3= un po' difficile (in confronto rispetto a prima del mio problema impiego più tempo o mi causa disagio o mi stanca svolgere questa attività,

comunque la svolgo abitualmente

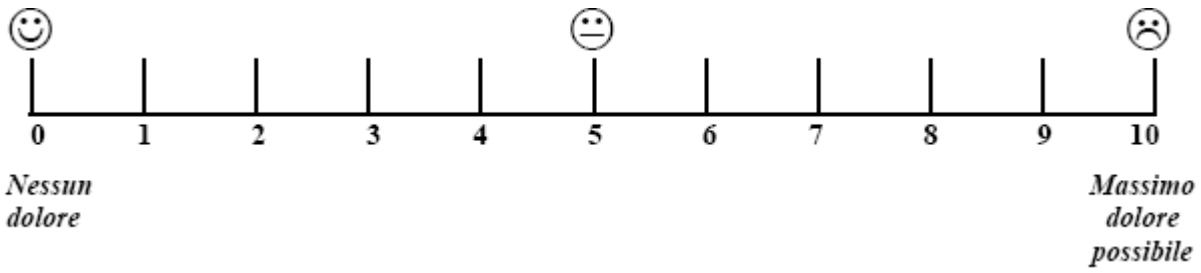
2 = molto difficile (ameno che no sia assolutamente necessario , preferisco che la facciano altri per me

1 = non posso svolgere l'attività

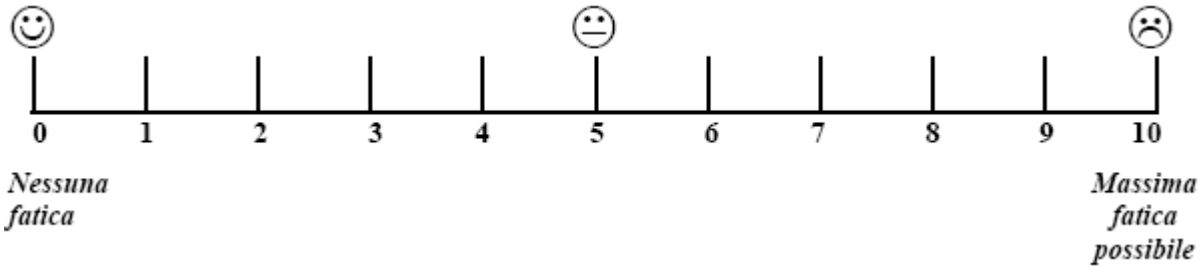
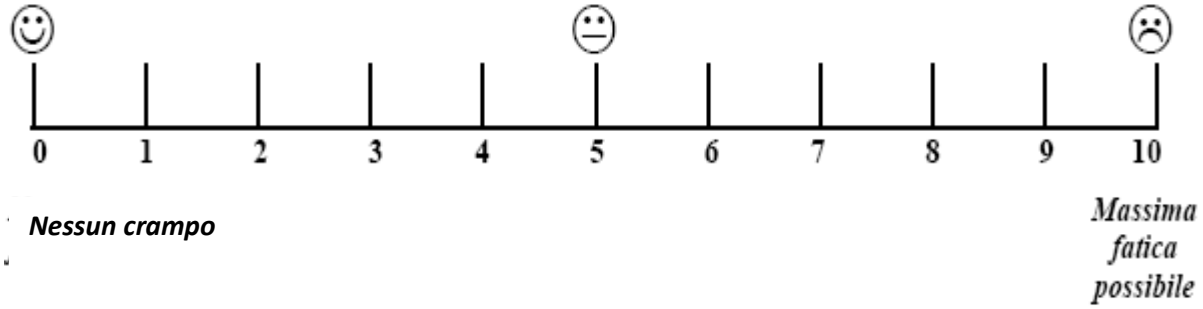
0 = non svolgo questa attività , non perché non posso ma semplicemente non la faccio

- VAS dolore, fatica e crampi

1. **Quanto dolore** ha provato nelle ultime due settimane agli arti (piedi, gambe, mani e braccia)? Indichi con un segno sulla linea graduata quanto dolore ha provato.



2. **Quanta fatica** ha provato nelle ultime due settimane?
Indichi con un segno sulla linea graduata quanta fatica ha provato



3. **Quanti crampi** ha provato nelle ultime due settimane?