

# Nuovi concetti nel campo della distrofia muscolare di Duchenne

MARIKA PANE, FLAVIANA BIANCO, CONCETTA PALERMO, ALESSANDRA GRAZIANO, EUGENIO MERCURI

Istituto di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico A. Gemelli, Roma

*Presente e futuro della diagnosi, della terapia e dell'assistenza al malato di distrofia muscolare di Duchenne: la perdita della deambulazione viene ritardata di 5 anni, la morte si sposta alquanto al di là del ventesimo anno. Un cambio di marcia che dà vita in cambio di impegno e fatica quotidiani.*

La distrofia muscolare tipo Duchenne (DMD) è una malattia X-linked, con una incidenza di circa 1:3500 maschi nati vivi. È dovuta all'assenza completa della distrofina, una proteina che attraverso il suo legame con il complesso delle glicoproteine stabilizza la membrana della fibra muscolare.

La diagnosi di DMD rappresenta per la famiglia un momento drammatico perché, oltre ad essere ritenuta incurabile, è classicamente caratterizzata da un "calendario" di eventi quali la perdita della deambulazione entro i 13 anni e lo sviluppo di segni gravi cardiologici e respiratori in genere associati a una piccolissima possibilità di sopravvivenza oltre i 20 anni<sup>1</sup>.

Negli ultimi anni, nonostante non si sia ancora trovata una cura in grado di sconfiggere la malattia, i progressi nella presa in carico di questi pazienti, un più attento monitoraggio, una migliore prevenzione delle complicanze e l'introduzione di interventi riabilitativi e farmacologici hanno fortemente modificato la storia naturale della malattia. Questi aspetti, in passato limitati a pochi centri specializzati, sono stati codificati in vere e proprie linee guida, disponibili sia su pubblicazioni scientifiche<sup>2,3</sup> che come opuscoli per le famiglie e per gli operatori, grazie all'appoggio delle associazioni di famiglie (<http://parentproject.org/italia/>)

## NEW STANDARDS OF CARE AND NEW THERAPIES IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (*Medico e Bambino* 2012;31:429-435)

### Key words

Duchenne muscular dystrophy, Cardiac and respiratory complications, Survival, Standard of care

### Summary

Duchenne muscular dystrophy has an incidence of 1 in 3,500 male live births and is the most common muscular dystrophy in childhood. The "typical" course of the disease is characterized by progression of muscle weakness and contractures leading to loss of ambulation before 13 years. The involvement of heart and respiratory muscles are responsible for progressive cardiac and respiratory impairment. In the last few years the introduction of standards of care leading to a better management of cardiac and respiratory complications has produced a progressive increase in survival. These aspects are even more important at the time new therapies are entering the clinical arena. In this article an update on standards of care and on the management of these patients as well as some information on new therapies are reported.

o di network che operano nel campo neuromuscolare, come il network europeo TREAT NMD<sup>4</sup> (<http://www.treat-nmd.eu/>).

In parallelo a questi aspetti di "care", si sono aggiunti un numero sempre crescente di approcci terapeutici mirati a trovare una terapia risolutiva ("cure"). Questi approcci, fino a pochi anni fa limitati a studi di laboratorio e a modelli animali, hanno raggiunto o stanno raggiungendo la fase clinica di sperimentazione in bambini e ragazzi affetti da DMD, dando quindi anche una prospettiva diversa ai pazienti e alle loro famiglie.

In questo articolo discuteremo co-

me le nostre conoscenze su questa malattia siano cambiate negli ultimi anni, illustrando alcuni concetti sulla diagnosi e gestione della DMD, fornendo informazioni pratiche per la gestione pediatrica e la prevenzione delle complicanze associate alla malattia e qualche cenno sulle terapie in corso di sperimentazione clinica.

## LA DIAGNOSI

La malattia viene abitualmente diagnosticata dopo i 4 anni di età anche se i segni sono già presenti molto prima. Il motivo che più frequentemente

conduce alla consultazione del neuropsichiatra infantile è il riscontro di difficoltà motorie riconducibili a un deficit di forza prevalente a carico della muscolatura del cingolo pelvico: andatura “anserina”, dondolante, evidente soprattutto quando il bambino tenta di correre, difficoltà nel rialzarsi da terra, che abitualmente si traduce in una manovra di arrampicamento (segno di Gowers), difficoltà nel salire le scale (a passo appaiato, il più delle volte con la necessità di sorreggersi al corrimano), impossibilità a saltare.

All'esame obiettivo si riscontrano di solito pseudoipertrofia dei muscoli dei polpacci. Sempre più spesso invece accade che ci sia un riscontro occasionale (per esempio per esami fatti per un banale episodio di gastroenterite o in previsione di un intervento chirurgico) di marcato aumento delle CPK. La diagnosi fino a pochi anni fa si basava essenzialmente sulla biopsia muscolare, che mostra un quadro istopatologico di tipo distrofico, e l'assenza completa della proteina distrofina. L'analisi genetica completa il percorso diagnostico (Box 1).

**LA STORIA NATURALE DELLA MALATTIA: COM'È CAMBIATA NEGLI ULTIMI ANNI**

La storia naturale della malattia negli ultimi anni è notevolmente cambiata. I vecchi concetti di storia naturale che prevedevano l'aggravarsi continuo del deficit di forza muscolare già dall'età di 5 anni, se non prima, con crescenti difficoltà nella deambulazione, nei passaggi posturali, fino alla perdita dell'autonomia nel cammino, che avveniva sempre prima dei 12 anni, sono oggi rivisti alla luce di nuovi standard di cura e dell'uso degli steroidi.

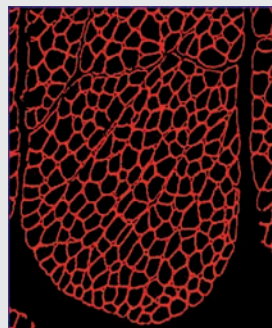
Grazie a queste modifiche di “care” si è visto che i bambini affetti da DMD spesso mostrano nuove acquisizioni motorie e un apparente miglioramento fino all'età di 7 anni e oltre. Sono sempre più frequenti i casi dei ragazzi che riescono a camminare oltre i 13 anni, soprattutto se trattati con terapia steroidea quotidiana, come dimostrato da un nostro recente studio multicentrico<sup>5</sup> (Figura 1).

Una recente *Cochrane review* ha dimostrato che la terapia con steroidi resta, al momento, il “gold standard” per i pazienti affetti da DMD, ma non esiste però ancora un consenso sul tipo di corticosteroide da utilizzare e sul miglior dosaggio terapeutico<sup>6</sup>.

Prednisone e deflazacort dati a dosi simili producono effetti terapeutici simili ma con un rischio diverso di effetti collaterali: il prednisone ha un rischio maggiore di provocare aumento di peso, mentre pazienti trattati con deflazacort presentano un rischio

**Box 1 - BIOPSIA MUSCOLARE O INDAGINE GENETICA?**

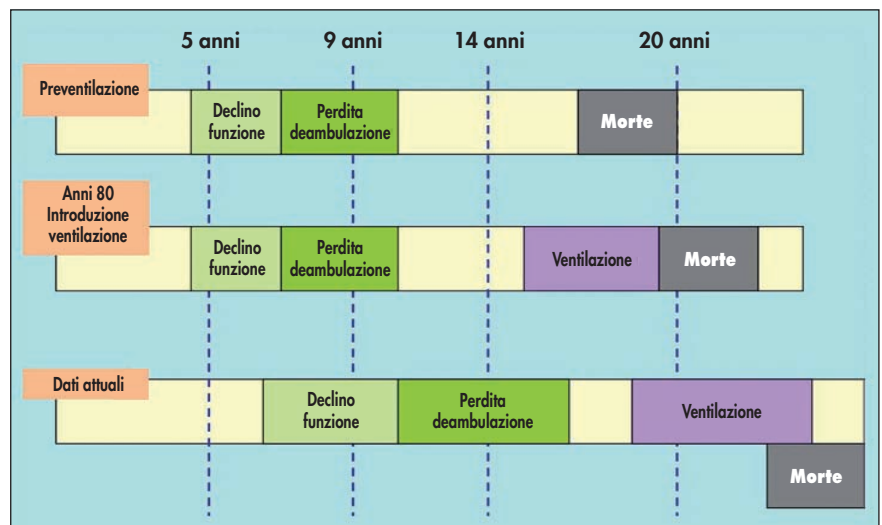
Vista la facile disponibilità delle indagini genetiche per la ricerca delle mutazioni nel gene della distrofina, molti centri preferiscono eseguire l'indagine genetica alla ricerca di delezioni e duplicazioni mediante tecniche di MLPA (*Multiplex Ligation Probe Assay*) in prima battuta. Nel caso l'indagine risulti positiva, il tipo di delezione riesce spesso anche a definire se si tratta di mutazioni *in frame* o *out of frame*. Le mutazioni *in frame* sono associate alla possibilità di produrre distrofina funzionale e sono quindi legate a un fenotipo più lieve, tipo distrofia di Becker, mentre nelle mutazioni *out of frame* non vi è produzione di distrofina, e il fenotipo è generalmente quello classico della malattia di Duchenne. La biopsia muscolare viene sempre più spesso effettuata solo nel caso in cui la ricerca di tali mutazioni dovesse essere negativa. La biopsia però fornisce ulteriori informazioni sulla presenza parziale o sull'assenza di distrofina e, a rigore, dovrebbe essere effettuata per completamento diagnostico ma viene sempre più spesso rifiutata dai genitori. La biopsia è indispensabile nei casi in cui non si riscontrano duplicazioni e delezioni prima di effettuare indagini più complesse come la ricerca di mutazioni puntiformi per escludere altre forme distrofiche legate a deficit di altre proteine.



Muscolo normale, distrofina normale



Muscolo DMD, distrofina assente



**Figura 1.** Come è cambiata la storia naturale della DMD negli ultimi decenni.

maggiore di sviluppare cataratta ed entrambi sembrano avere, a lungo termine, effetto sul metabolismo osseo<sup>7-9</sup> (Box 2).

## IL MANAGEMENT CARDIOLOGICO

La cardiomiopatia dilatativa è la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne e Becker, in particolare da quando una migliore gestione della debolezza muscolare e delle complicanze respiratorie ha prolungato la sopravvivenza di questi ragazzi<sup>10,11</sup>. La storia naturale della cardiomiopatia dilatativa negli ultimi anni è diventata oggetto di studio mediante l'utilizzo di tecnologie innovative come il Tissue Doppler o la RMN cardiaca che stanno fornendo informazioni importanti sui meccanismi della cardiomiopatia e sull'epoca e modalità di insorgenza, suggerendo che il coinvolgimento cardiaco inizia ben prima che i sintomi diventino conclamati.

I sintomi (astenia, perdita di peso, vomito, dolori addominali, disturbi del sonno) sono spesso misconosciuti per molto tempo a causa della debolezza muscolare e della limitazione funzionale. L'evoluzione del quadro è verso una cardiomiopatia con dilatazione delle camere cardiache e riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, dovuta a una diffusa fibrosi che interessa anche il tessuto di conduzione cardiaco. La cardiopatia dilatativa coinvolge primitivamente il ventricolo sinistro mentre il destro viene coinvolto secondariamente ai problemi respiratori e all'ipertensione polmonare.

Le linee guida pubblicate nel 2010<sup>2,3</sup> suggeriscono di effettuare una valutazione completa al momento della diagnosi e poi almeno una ogni 2 anni fino a che il bambino non raggiunge i 10 anni di età. Successivamente le valutazioni dovranno essere annuali o pluriannuali, se in presenza di anomalie.

Seppure non vi sia univocità sulle modalità di trattamento farmacologico della cardiomiopatia dilatativa nella DMD né su quando sia opportuno iniziarlo, negli ultimi anni alcuni studi

### Box 2 - STEROIDI: ISTRUZIONI PER L'USO

L'uso di steroidi rappresenta il *gold standard* nella DMD, come riportato dalle recenti *Cochrane review* e linee guida internazionali<sup>2,3,6</sup>. Nonostante vi sia consenso sull'uso degli steroidi, molti aspetti sono ancora controversi.

#### Quale meccanismo

Il meccanismo d'azione è sicuramente in parte legato a una possibile azione antinfiammatoria ma non è completamente noto e non sembra essere legato a un solo tipo di steroide.

#### Quale farmaco

Gli steroidi più comunemente utilizzati nella DMD sono il prednisolone (0,75 mg/kg) e il deflazacort (0,9 mg/kg) generalmente dati in unica somministrazione mattutina. Uno dei pochi lavori che ha valutato in parallelo prednisolone e deflazacort non ha evidenziato sostanziali differenze nell'efficacia dei due farmaci ma ha rilevato una maggiore tendenza all'aumento ponderale nei soggetti trattati con prednisolone e una maggiore tendenza a sviluppare cataratte in quelli trattati con deflazacort<sup>9</sup>.

#### Quale regime di somministrazione

Mentre la maggior parte degli studi riporta regimi in cui i farmaci vengono somministrati in maniera intermittente (10 giorni sì/10 giorni no o a giorni alterni) gli ultimi studi riportano che solo l'uso quotidiano dei farmaci alle stesse dosi è in grado di modificare la storia naturale della malattia<sup>2,3,6,9</sup>. Nella pratica clinica la scelta del regime viene spesso condizionata dalla tendenza dei bambini a sviluppare aumento ponderale o maggiore irritabilità e disturbi comportamentali a breve termine. Gli effetti collaterali del regime quotidiano, soprattutto se usati a lungo termine, sono chiaramente maggiori, e i soggetti trattati dovrebbero essere attentamente monitorati prestando attenzione non solo al peso ma anche alla densità ossea, alla cortisolemia e alle curve di crescita. Ipodensità ossea, cataratte e bassa statura sono gli effetti collaterali più frequenti a lungo termine, oltre chiaramente all'aumento di peso. Ciononostante gli effetti positivi dei farmaci, aumentando la possibilità di camminare autonomamente più a lungo e riducendo il rischio di scoliosi gravi e di altre complicanze, appaiono più significativi rispetto agli effetti collaterali e negli anni si presta maggiore attenzione a come prevenire o trattare gli effetti collaterali, sia con diete appropriate che con l'impiego di farmaci per prevenire o curare l'ipodensità ossea.

#### Quando iniziare il trattamento

Alcuni centri preferiscono iniziare il trattamento il più presto possibile (4 anni) per cercare di intervenire sulla progressione della malattia dalle fasi più precoci. Altri, tenendo conto che nelle prime fasi della malattia i bambini spesso sembrano acquisire nuove abilità anche senza steroidi, attendono la comparsa di segni di debolezza o quantomeno che la malattia entri in una fase di *plateau*, come spesso accade tra i 6 e i 7 anni.

Partirà nei prossimi mesi uno studio internazionale (FOR DMD) finanziato dal *National Institutes of Health* (NIH), mirato a valutare l'efficacia dei due farmaci e dei diversi regimi.

hanno fortemente suggerito l'importanza di un trattamento precoce.

Già da diversi anni, le conclusioni di alcuni workshop di esperti nel campo suggerivano, sulla base della loro esperienza personale, l'impiego di ACE-inibitori e beta-bloccanti, associati a diuretici all'esordio dello scompenso cardiaco. Studi recenti indicano chiaramente come un precoce trattamento con l'ACE-inibitore perindopril avrebbe un effetto positivo rallentando l'insorgenza della cardiomiopatia dilatativa e riducendo la mortalità. Secondo Duboc il trattamento precoce, tra i 9,5 e i 13 anni, oltre a diminuire la possibilità di segni clinici evidenti a 18 anni, ridurrebbe notevolmente anche la mortalità, con una notevole differenza (92,9% vs 65,5%) tra pazienti

trattati in maniera profilattica con perindopril rispetto a quelli trattati con placebo<sup>12,13</sup>.

Altri studi sono in corso per valutare l'azione di beta-bloccanti o altri farmaci come idebenone, tadalafil e sildenafil<sup>14-16</sup>.

## IL MANAGEMENT RESPIRATORIO

La conoscenza della storia naturale della malattia permette di monitorare l'aspetto respiratorio fin dai primi anni di età. Con l'avanzare degli anni, le complicanze respiratorie più frequenti sono il picco di tosse inefficace, la difficoltà a espettorare, l'ipoventilazione notturna (desaturazioni in fase REM), disturbi respiratori sonno-relati e, in

fase più tardiva, generalmente dopo l'età pediatrica, le atelettasie e l'insufficienza respiratoria diurna.

In età pediatrica, le linee guida internazionali<sup>17</sup> dell'*American Thoracic Society* pubblicate nel 2004 raccomandano:

- di valutare una volta all'anno, nella fase della deambulazione, la capacità vitale forzata (FVC) in posizione seduta per avere un parametro di riferimento rispetto al grado di espansione toracica;
- il vaccino antinfluenzale annuale a tutti i bambini affetti da DMD a partire dai 6 mesi di vita, mentre quello antipneumococcico dai 2 anni di vita in poi. Entrambi, essendo vaccini inattivati, possono essere somministrati anche ai ragazzi in trattamento corticosteroidico, anche se la risposta immunologica potrebbe essere ridotta, per cui è consigliabile sospendere il trattamento durante i giorni a cavallo con la data del vaccino;
- gli antibiotici sono necessari a prescindere dal livello di saturazione dell'ossigeno se c'è evidenza di una infezione in atto (sulla base dell'esame colturale) e a prescindere dall'esame colturale se il livello di saturazione dell'ossigeno è < 95% in aria ambiente per la maggior parte del tempo.

Dal momento in cui i ragazzi perdono la deambulazione, aumenta il rischio di ipoventilazioni notturne, e in generale aumenta la debolezza dei muscoli respiratori. In questi ragazzi è opportuno:

- effettuare misurazioni semestrali della saturazione dell'emoglobina (mediante l'utilizzo dell'ossimetro notturno), dell'FVC in posizione seduta, del picco di tosse, delle pressioni di massima inspirazione ed espirazione;
- il corretto utilizzo dell'in-exsufflator, più comunemente chiamato *cough machine*, e della ventilazione non invasiva permettono una più rapida guarigione senza l'utilizzo dell'ossigeno-terapia. L'in-exsufflator è un ausilio in grado di favorire il riflesso della tosse, determinan-

do il movimento di volumi d'aria erogati alternativamente a pressioni positive e negative;

- come regola generale, l'ossigeno-terapia deve essere utilizzata con molta cautela in quanto potrebbe migliorare apparentemente l'ipossiemia, celandone la causa (atelettasia, ipoventilazione ecc.) e favorire quindi ulteriore ipercapnia.

È fondamentale, a ogni incontro con i pazienti, soprattutto nella seconda decade di vita, ricercare una storia di infezioni respiratorie frequenti, una improvvisa inappetenza, la presenza di un sonno interrotto da risvegli frequenti, incubi, difficoltà di risveglio mattutino, cefalea, inappetenza e nausea mattutine. Anche con valori di FVC accettabili, la presenza di uno o più di questi segni rappresenta un segnale d'allarme di possibile ipercapnia notturna meritevole di approfondimenti<sup>18-20</sup>. Un corretto management respiratorio è pertanto indispensabile e, come dimostrato in uno studio retrospettivo<sup>1</sup>, è un fattore cruciale nella sopravvivenza. Nella pratica clinica, in pazienti oltre i 12 anni, è buona norma eseguire almeno annualmente una ossimetria notturna in modo da poter evidenziare i primi segni di desaturazione notturna e relativa ipercapnia, generalmente associati alle fasi di sonno REM, che necessitano di trattamento. La ventilazione meccanica mediante apparecchi NIPPV gioca un ruolo fondamentale nel correggere l'ipercapnia e migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita.

## METABOLISMO OSSEO E DMD

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse di studiosi e ricercatori che si occupano di DMD per il "metabolismo osseo" con una maggiore attenzione al monitoraggio della massa ossea e alla possibile comparsa di fragilità ossea (osteoporosi secondaria), che li espone a un rischio elevato di fratture. La maggiore attenzione è legata sia alla maggiore sopravvivenza di questi pazienti che alla terapia steroidica prolungata. Gli steroidi hanno

tra gli effetti collaterali quello di inibire l'attività degli osteoblasti, interferire con l'assorbimento intestinale di calcio e favorirne l'escrezione renale. Bassi livelli di calcio nel sangue, quindi, stimolano la produzione del paratormone che a sua volta stimola l'attività degli osteoclasti causando il riassorbimento osseo.

Studi recenti hanno dimostrato che esistono altri fattori implicati nella perdita di massa ossea come fattori genetici e metabolici.

L'IL-6, una citochina prodotta dal tessuto muscolare in condizioni fisiologiche durante uno sforzo fisico, è aumentata cronicamente nei pazienti con DMD e, inoltre, è stato riscontrato che alti livelli di questa citochina infiammatoria inducono una progressiva perdita di massa ossea in età precoci quando i pazienti sono ancora deambulanti<sup>21</sup>.

Questo fa supporre che ci siano fattori genetici ancora non ben noti, correlati alla malattia, che determinano una predisposizione alla fragilità ossea su cui soltanto in seguito andrebbero a sommarsi gli effetti secondari dell'ipomobilità e degli steroidi.

In questi pazienti è fondamentale, già nell'infanzia o al momento della diagnosi, raccogliere informazioni riguardo all'alimentazione, alla storia di fratture o di dolore alla colonna (l'uso degli steroidi può mascherare il dolore da frattura), dosare i livelli ematici di calcio, fosforo, paratormone e vitamina D, per compensare con opportuna terapia eventuali deficit.

Al momento dell'introduzione in terapia degli steroidi è necessario eseguire esami di densitometria ossea (DEXA) e ripeterla una volta all'anno, effettuando per i pazienti in età prepuberale anche Rx polso-mano sinistra per correlare i risultati all'età ossea<sup>22</sup>.

In caso si evidenzino una progressiva osteopenia bisogna intervenire farmacologicamente. Il *gold standard*, al momento, è rappresentato dai bifosfonati, che si sono dimostrati efficaci anche nelle osteoporosi giovanili<sup>23</sup> e sono in corso studi per provare l'efficacia di un trattamento precoce, al momento della comparsa di segni di osteopenia sull'esame DEXA.

È stata dimostrata inoltre, in pazienti con DMD in terapia steroidea da almeno un anno e terapia infusionale con acido zoledronico al momento della comparsa di osteopenia, un'aumentata sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati solo con gli steroidi<sup>24</sup>.

## LA TERAPIA GENICA E CON CELLULE STAMINALI

Negli ultimi anni ci sono stati significativi progressi nella ricerca della terapia genica delle malattie neuromuscolari. Sebbene al momento però non esista ancora nessuna terapia disponibile in grado di curare il difetto genetico, negli ultimi anni sono stati proposti diversi schemi (Figura 2) che vanno dall'approccio sul gene all'impiego di cellule staminali, mirati a rallentare l'evoluzione dei segni clinici.

### Approcci genetici: PTC 124 ed "exon skipping" (salto di esone)

Gli approcci genetici sono generalmente mirati a "correggere" la mutazione che è alla base della malattia. Vista l'eterogeneità delle mutazioni (delezioni, duplicazioni, mutazioni puntiformi) alla base della malattia, non esiste un approccio che valga per tutti i pazienti ma, finora, sono stati sviluppati approcci "personalizzati" a correggere mutazioni specifiche. Il prodotto PTC 124 (ataluren) è stato il primo farmaco usato in uno studio clinico, con una azione mirata su un gruppo ristretto di mutazioni (mutazioni stop codon nonsense). Lo studio clinico terminato recentemente ha mostrato risultati incoraggianti ed è in corso una fase di estensione.

Molte speranze sono rivolte verso la tecnica dell'*exon skipping* usando diversi tipi di oligonucleotidi antisense. Grazie al "salto di esone", i ricercatori sono riusciti, dapprima nei topi e negli ultimi anni anche in pazienti con DMD, a ristabilire la produzione di distrofina che, sebbene tronca, si dimostra almeno in parte funzionale.

L'*exon skipping* è rivolto a pazienti portatori di delezioni, che rappresentano il 70% delle possibili cause gene-

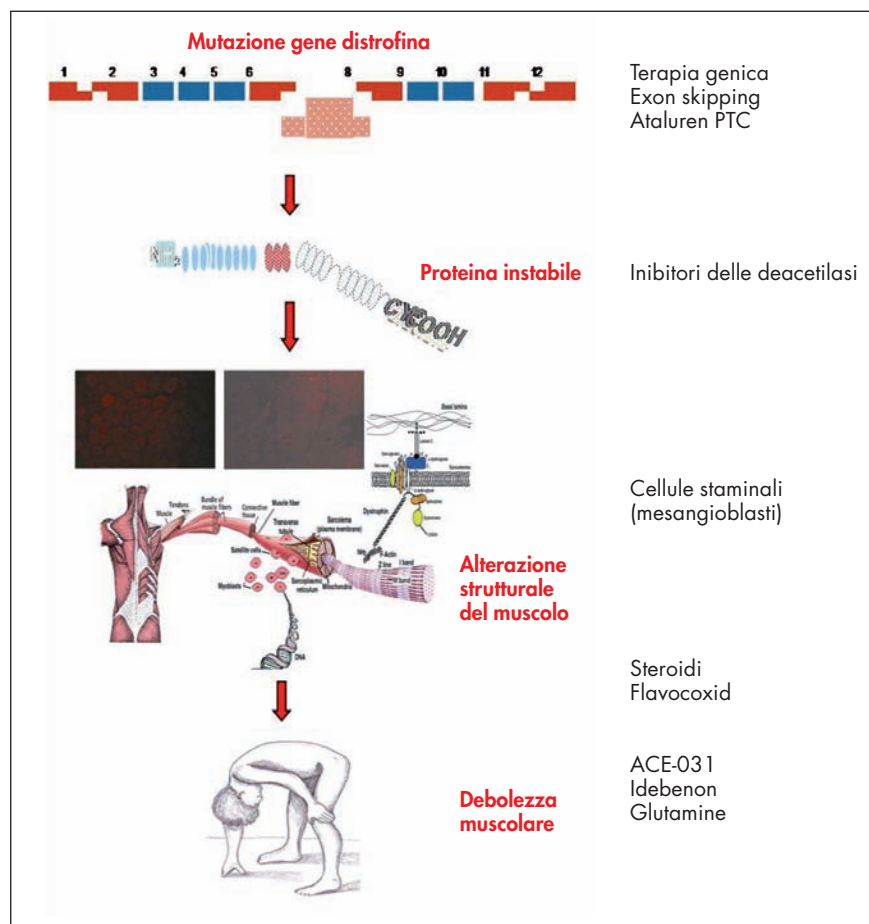


Figura 2. Diversi schemi proposti di terapia genica.

tiche della malattia (il restante 30% è diviso tra duplicazioni e mutazioni puntiformi). Nei pazienti con DMD le delezioni sono tutte *out of frame*. Indipendentemente dalla lunghezza della delezione, le mutazioni *out of frame* determinano un arresto nella lettura dell'mRNA e quindi l'impossibilità di produrre una proteina (distrofina) funzionale. "Saltare" un esone, in casi selezionati a seconda della mutazione, significa modificare la mutazione in modo da consentire la produzione di una proteina più corta ma ancora funzionale. Dal punto di vista pratico, si cerca di cambiare una mutazione tipica di una Duchenne in una mutazione tipica della distrofia muscolare di Becker, rendendo quindi la forma clinicamente meno grave.

Gli studi di fase I e II in Olanda e in Inghilterra, usando due molecole diverse, hanno dimostrato che queste

metodiche sono prive di effetti collaterali e determinano la produzione di una quota di distrofina<sup>25-28</sup>. Recentemente è partito uno studio multicentrico di fase III che coinvolge anche l'Italia sullo *skipping* dell'esone 51 con l'intento di dimostrare che all'aumento della distrofina nel muscolo, come già evidenziato negli studi precedenti di fase I e II, corrisponde un aumento anche della funzione. Una volta dimostrato che la tecnica funziona, si potrà in seguito applicare agli altri esoni potenzialmente skippabili.

### Cellule staminali

Uno studio tutto italiano, nel 2006, ha usato cellule staminali prelevate dai vasi sanguigni di cani sani (mesangioblasti) iniettate per via intra-arteriosa in cani Golden Retriever colpiti da DMD e sottoposti a un trattamento di immunosoppressione a base

## Box 3 - PROBLEMATICHE ANESTESIOLOGICHE NELLA DMD

L'aumentata durata della vita dei pazienti con DMD fa sì che sia più probabile che necessitino di interventi chirurgici, sia per la correzione della curvatura scoliotica sia per altre possibili cause. L'insieme del deficit respiratorio connesso all'evoluzione della malattia, della suscettibilità a reazioni avverse ai farmaci anestetici (che possono ricordare l'ipertermia maligna, pur costituendo due condizioni differenti), delle problematiche di dismotilità gastrointestinale conseguenti alla malattia di base, del possibile blocco dell'articolazione temporo-mandibolare che spesso si instaura nelle fasi più avanzate della malattia, delle problematiche cardiorespiratorie fanno sì che questi ragazzi presentino un rischio connesso alle procedure chirurgiche e anestesioLOGICHE superiore alla media. Per questa ragione l'*American College of Chest Physicians* ha prodotto un documento di consensus sulle procedure anestesioLOGICHE e chirurgiche al quale si rimanda per i dettagli<sup>30</sup>.

- Prima di affrontare un intervento chirurgico un paziente con DMD deve essere sottoposto a una valutazione della funzionalità respiratoria con metodo spirometrico e a una determinazione della PCO<sub>2</sub> e della saturazione ossiemoglobinica in aria ambiente e respiro spontaneo.
- Valori di FVC < 50% del teorico di riferimento e ancor più del 30% del teorico sono considerati un fattore di rischio importante e predittivi di necessità di ventilazione assistita dopo l'intervento. In presenza di questi valori, per facilitare l'estubazione post-operatoria con la NIPPV, conviene iniziare l'uso della NIPPV prima dell'intervento.
- Un'accurata valutazione cardiologica è obbligatoria in previsione di un intervento.
- Attenzione allo stato nutrizionale. Tutti i pazienti che non siano in grado di alimentarsi nei giorni precedenti o successivi all'intervento andranno nutriti con sondino nasogastrico, o per via parenterale se c'è ileo. Includere anche la determinazione della prealbumina per verificare la possibilità di guarigione delle ferite.

Gli eventi avversi sono soprattutto correlati all'uso di agenti inalanti quali l'alotano, l'isoflurano e il sevoflurano. Tali episodi sono caratterizzati da ipertermia e rhabdmiolisi e possono causare iperkaliemia con conseguente arresto cardiaco. La succinilcolina, agente depolarizzante che altera le membrane cellulari instabili, è stata associata a rhabdmiolisi acuta e arresto cardiaco nei soggetti con DMD.

di ciclosporina per evitare il rigetto delle cellule del donatore. Dopo cinque iniezioni consecutive, i cani distrofici hanno mantenuto o migliorato la deambulazione e una discreta forza muscolare; inoltre, una percentuale delle loro fibre muscolari, variabile tra il 10% e il 70%, ha prodotto la versione normale della distrofina<sup>29</sup>.

Questi risultati hanno aumentato le speranze e sono stati iniziati studi di "safety" per valutare la possibilità di utilizzo anche nell'uomo.

Nel *Box 3* sono elencate e spiegate le problematiche anestesioLOGICHE dei pazienti con DMD che necessitino di interventi chirurgici<sup>30</sup>.

**Conflitto di interesse:** nessuno

**Indirizzo per corrispondenza:**

Marika Pane

e-mail: [marika.pane@rm.unicatt.it](mailto:marika.pane@rm.unicatt.it)

## MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Come accade per la distrofia muscolare spinale di Werdnig-Hoffmann (SMA1) anche per la malattia di Duchenne (DMD) la diagnosi precoce e le cure, in particolare l'introduzione precoce degli steroidi, un più sistematico management cardiologico e il più precoce e pieno intervento sulla insufficienza respiratoria, hanno cambiato significativamente la prognosi della malattia, ritardando significativamente la perdita della deambulazione e portando la sopravvivenza alquanto oltre i vent'anni.
- ❑ La terapia genica è ancora in fase sperimentale.

Fox DJ, Campbell K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. *J Child Neurol* 2010;25:1116-29.

9. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 2006;16:249-55.

10. Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271-7.

11. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, et al. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord* 1993;3:201-6.

12. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;15:855-7.

13. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007;154:596-602.

14. Buyse GM, Goemans N, van den Hauwe M, et al. Idefenone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Neuromuscul Disord* 2011;21:396-405.

15. Asai A, Sahani N, Kaneki M, Ouchi Y, Martyn JA, Yasuhara SE. Primary role of functional ischemia, quantitative evidence for the two-hit mechanism, and phosphodiesterase-5 inhibitor therapy in mouse muscular dystrophy. *PLoS One* 2007;29: e806.

16. Adamo CM, Dai DF, Percival JM, et al. Sildenafil reverses cardiac dysfunction in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:19079-83.

17. FINDER JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consen-

## Bibliografia

1. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002;12:926-9.
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
3. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. Part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:237.
4. Sejerson T, Bushby K; TREAT-NMD EU Network of Excellence. Standards of care for Duchenne muscular dystrophy: brief TREAT-NMD recommendations. *Adv Exp Med Biol* 2009;652:13-21.
5. Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, et al. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. *Neurology* 2011;77:250-6.
6. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003725.
7. Reitter B. Deflazacort vs. prednisone in Duchenne muscular dystrophy: trends of an ongoing study. *Brain Dev* 1995;17:39-43.
8. Moxley RT 3rd, Pandya S, Ciafaloni E,

- sus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:456-65.
18. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:739-48.
19. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997;112:1024-8.
20. Philipps M, Quinlivan R, Edwards R, et al. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2191-4.
21. Rufo A, Del Fattore A, Capulli M, et al. Mechanisms inducing low bone density in Duchenne muscular dystrophy in mice and humans. *J Bone Miner Res* 2011;8:1891-903.
22. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960-6.
23. Leung DG, Germain-Lee EL, Denger BE, Wagner KR. Report on the Second Endocrine Aspects of Duchenne Muscular Dystrophy Conference December 1-2, 2010, Baltimore, Maryland, USA. *Neuromuscul Disord* 2011;21:594-601.
24. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, MacSween J, Esser MJ. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011;127:353-8.
25. van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007;357:2677-86.
26. Kinali M, Arechavala-Gomez V, Feng L, et al. Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2009;8:1083.
27. Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:1513-22.
28. Sampaolesi M, Blot S, D'Antona G, et al. Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 2006;444:574-9.
29. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet* 2011;378:595-605.
30. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest* 2007;132:1977-86.
-