

PROGETTO PETER PaN

Raccomandazioni per il riconoscimento precoce delle malattie neuromuscolari (focus sulla Distrofia Muscolare Duchenne)

Mattia Doria¹, Giuseppina Annicchiarico¹, Carmelo Rachele¹
Carlo Minetti², Adele D'Amico², Marika Pane²
Filippo Buccella³
Marco Rasconi⁴

1. *Federazione Italiana Medici Pediatri*
2. *Associazione Italiana Miologia*
3. *Associazione Parent Project*
4. *Unione Italiana Lotta Distrofia Muscolare*

Introduzione

Le **malattie neuromuscolari** rappresentano da sempre un ambito di particolare interesse per la pediatria generale. Il pediatra di famiglia, in particolare, è chiamato alla **valutazione neuromotoria** del bambino nell'ambito del **percorso di osservazione longitudinale** del più vasto campo del neurosviluppo che viene messo in atto all'interno delle attività cliniche previste dai **bilanci di salute**. Secondo un'ottica moderna di approccio di tipo dimensionale, il riconoscimento precoce dei disturbi del neurosviluppo (DNS) si realizza attraverso la rilevazione longitudinale, attraverso il riconoscimento di segni/sintomi più sensibili e specifici a partire dalla rilevazione dei segni di normalità attesi e dalla presenza delle anomalie all'interno di 3 aree neuro-funzionali di riferimento: l'area neuromotoria, l'area della regolazione e l'area dell'interazione e comunicazione sociale.

In particolare, il riconoscimento delle malattie neuromuscolari emerge dalla valutazione dei segni/sintomi riconducibili all'area neuromotoria.

Tra le malattie neuromuscolari, la **Distrofia Muscolare Duchenne** (DMD) ha recentemente acquisito un carattere di particolare attenzione poiché la sperimentazione di nuovi farmaci sembra oggi offrire delle strategie di cura già dalle fasi iniziali della malattia.

Tali nuove evidenze scientifiche e la disponibilità di nuove strategie terapeutiche sollecitano il pediatra di famiglia ad una forte assunzione di responsabilità nella formulazione del sospetto di diagnosi e dell'orientamento della famiglia.

Le malattie neuromuscolari

Le malattie neuromuscolari sono caratterizzate da alterazioni strutturali e funzionali a livello dell'unità motoria. Ogni unità motoria comprende quattro componenti funzionali: il corpo cellulare del motoneurone, il suo assone, che decorre in un nervo periferico, la giunzione neuromuscolare e il muscolo. Le caratteristiche distintive di queste malattie dipendono da quale delle quattro componenti citate viene primariamente colpita: forme che interessano i corpi cellulari (malattie del motoneurone), le fibre nervose (neuropatie periferiche), la giunzione neuromuscolare (sindromi miasteniche) e il muscolo (miopatie).

La classificazione di queste patologie è in continua evoluzione in relazione alle continue scoperte della genetica molecolare che hanno rivoluzionato negli ultimi anni le conoscenze su eziologia e fisiopatologia di numerose forme degenerative ereditarie, consentendo in molti casi di isolare il gene, identificare la proteina da questo codificata e, quindi, ricercare una mutazione del primo e/o un deficit quantitativo o funzionale della seconda.

La distrofia muscolare di **Duchenne** rappresenta la malattia genetica neuromuscolare più diffusa nell'età pediatrica, caratterizzate da progressiva atrofia e debolezza dei muscoli scheletrici e del miocardio (1,2). Le **distrofinopatie**, sono dovute a mutazioni nel gene della distrofina, localizzato sul braccio corto del cromosoma X, che conducono ad assenza di distrofina nel muscolo (nella DMD) o ad una riduzione parziale di tale proteina (nella Distrofia di Becker-BMD) (1,2). La DMD si presenta in 1 su 3600/6000 neonati maschi e può insorgere, in circa un terzo dei pazienti, come conseguenza di nuove mutazioni spontanee nel gene della distrofina (3-5). La DMD si manifesta compiutamente, mediamente, all'età di **3-5 anni** con sintomi di ipostenia muscolare lentamente evolutiva che porta alla perdita delle capacità motorie, in assenza di trattamento, intorno ai 10-12 anni. Nella BMD la presentazione clinica è più tardiva ed il decorso variabile, con perdita della capacità di deambulazione in età adulta (6). La maggior parte dei pazienti con distrofia muscolare presenta, con il progredire della malattia, gravi complicanze ortopediche, respiratorie, e cardiache. La cardiomiopatia e l'insufficienza respiratoria rappresentano le più frequenti cause di morte dei pazienti in età adulta (3,7). I primi segni e sintomi di difficoltà motorie, potenzialmente associabili a distrofia muscolare, appaiono generalmente tra 2,5-3 anni di età (12,13). Tuttavia, i bambini affetti da DMD possono presentare un ritardo di acquisizione delle tappe motorie rilevabile dai **18 mesi** e caratterizzato da ritardo nella deambulazione autonoma, difficoltà nell'acquisizione dell'andatura veloce, difficoltà nel rialzarsi da terra e nel salire le scale. (8-11). Inoltre, un terzo dei bambini affetti da DMD presenta un ritardo mentale e un segno premonitore nei bambini piccoli può essere il ritardo del linguaggio oltre al ritardo motorio (29).

Una diagnosi tempestiva rappresenta un elemento chiave per garantire un'assistenza integrata ed efficace per la presa in carico del bambino con distrofia muscolare (20-22). Una diagnosi precoce consente di intraprendere un percorso terapeutico e riabilitativo che ha un riconosciuto impatto sulla progressione della malattia migliorando sostanzialmente la qualità della vita non solo dei pazienti ma anche dei familiari coinvolti. È stato riportato, infatti, che una terapia preventiva fisiologica, associata ad un trattamento a lungo termine con corticosteroidi può modificare in maniera sostanziale l'outcome della DMD, rallentando il deterioramento del tono muscolare, prolungando la capacità di deambulare, diminuendo il rischio di scoliosi e stabilizzando le funzioni respiratorie e cardiache (14-17). Studi recenti suggeriscono, inoltre, che un inizio precoce della terapia con corticosteroidi (prima dei 4 anni), potrebbe aumentare i tempi di deambulazione autonoma (18-19).

Quest'ultimo aspetto diventa infatti rilevante oltre che per instaurare in anticipo una adeguata terapia steroidea anche per permettere, nel 10-15% di bambini con età uguale o superiore ai 5

anni, deabulanti affetti da DMD che presenta mutazioni "nonsense" nel gene DMD, l'accesso alla terapia con nuovi farmaci quali Ataluren che ha mostrato efficacia clinica in termini di performance muscolare ed un profilo di tollerabilità sicuro (18,19). Attualmente è in corso di approvazione in Italia l'estensione di questo trattamento a partire dai 2 anni di età, estensione che è stata approvata a livello europeo (EMA) ad agosto 2018 (28).

La valutazione iniziale, pertanto, è una fase decisiva per la presa a carico del bambino con DMD.

Le strategie di riconoscimento precoce

Tenendo conto della recente letteratura scientifica e delle nuove linee guida internazionali elaborate dal US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in collaborazione con il network "TREAT-NMD" e le associazioni dei pazienti (Muscular Dystrophy Association" e "Parent Project Muscular Dystrophy), sono state analizzate le principali raccomandazioni utili al riconoscimento dei segni clinici precoci delle malattie neuromuscolari e le tempistiche del processo di osservazione longitudinale (20-22).

Nel contesto assistenziale italiano, caratterizzato dalla presenza capillare del **Pediatra di Famiglia**, l'intervento più utile per un approccio che privilegi il riconoscimento precoce di tali malattie, è rappresentato dalla **rilevazione longitudinale** (valutazione di processo) dei segni/sintomi più sensibili e specifici per l'individuazione delle malattie neuromuscolari a partire dalla rilevazione dei segni di normalità attesi e dalla valutazione integrata delle anomalie evidenziate.

A tale proposito le attività previste dall'istituto dei **Bilanci di Salute** (Progetto Salute Infanzia, Accordo Collettivo Nazionale e Accordi Integrativi Regionali per la Pediatria di Libera Scelta) rappresentano l'ambito più naturale per l'implementazione di nuove strategie longitudinali di intervento osservazionale da estendere a tutta la popolazione target poiché essi costituiscono il setting assistenziale privilegiato nell'ambito del quale è possibile rilevare, in modo **condiviso, codificato e uniforme**, le principali caratteristiche del neurosviluppo del bambino.

Oltre alle valutazioni cliniche realizzate direttamente dal pediatra, è di fondamentale importanza l'analisi dell'ambiente familiare e sociale in cui il bambino vive attraverso delle domande mirate ai genitori per far emergere eventuali altre anomalie nelle traiettorie di sviluppo dell'area neuropsicomotoria.

Ciò che va evidenziato è che sebbene le evidenze scientifiche ci testimonino che l'insorgenza dei principali sintomi di DMD si verifica durante l'infanzia, in genere intorno ai 2,5 anni di età, alcuni segni precoci di deficit nelle competenze motorie possono talora essere riscontrati **già nei primi mesi di vita** (12).

Tuttavia, la grande variabilità sia nei tempi che nelle modalità dello sviluppo motorio nei primi anni di vita rende l'identificazione precoce di reali ritardi nello sviluppo motorio non semplice.

In questo scenario, come supporto integrativo alle linee guida già esistenti per la identificazione precoce e gestione della distrofia muscolare (20-22), sono state messe in evidenza alcune delle

principali competenze motorie che vengono generalmente acquisite in età precoce e la cui assenza può essere un indice di possibile ritardo motorio (12).

I bambini con disturbi neuromuscolari presentano generalmente deficit nelle competenze grosso-motorie, ma possono essere presenti anche ritardi nelle competenze fino-motorie e cognitive (24).

Di seguito (Tabella 1) vengono illustrati i più comuni difetti nello sviluppo di competenze grosso-motorie e fino-motorie in relazione all'età del bambino (13,20,23,24).

Tabella 1

Principali disturbi del neurosviluppo nell'area neuromotoria del bambino tra 1 e 48 mesi di vita

ETÀ (mesi)	Area NEUROMOTORIA	PRESENTE	NON PRESENTE	NON VALUTABILE
1	Tono muscolare valido? (tono assiale valido, solleva leggermente la testa in posizione prona)			
	Motilità spontanea armonica? (ricca-fluida, non povera-stereotipata)			
3	Solleva e sostiene il capo in posizione prona			
	Alla trazione in avanti allinea capo e tronco			
6	Si mette sul fianco e/o rotola			
	Afferra e porta alla bocca sia con la destra che con la sinistra			
9	Si sposta autonomamente quando messo a terra			
	Sta seduto da solo e passa un oggetto tra le mani			
12	Raggiunge autonomamente la stazione eretta appoggiandosi ad un sostegno (sedia, tavolino, etc.)			
	Afferra con le prime due dita di entrambe le mani (presa a pinza sia con la destra che con la sinistra)			
18	Cammina bene			
	Sale le scale gattonando o a piedi appoggiandosi ad un sostegno			
	Si alza agevolmente da terra			
36	Sale e scende le scale alternando i piedi			
	Disegna, ritaglia e/o incolla e/o infila			
48	Cammina e corre bene			
	Assenza di pseudoipertrofia muscolare (tricipiti surali)			

Accanto ai difetti nello sviluppo motorio sopra elencati è stato dimostrato che nei bambini con una età < 18 mesi, che non presentano una storia familiare di malattie neuromuscolari, possono essere presenti dei segni di debolezza muscolare, ipotonia, dolore muscolare ed evidenze di mancata crescita e/o di scarso aumento di peso (13).

Lo sviluppo Neuromotorio e le acquisizioni delle relative competenze attese nei vari momenti di crescita del bambino, dovranno essere rilevate attraverso una più estesa valutazione Neuroevolutiva che comprenda, oltre all'area motoria, anche gli assi di sviluppo Psicorelazionale e della Regolazione

È opportuno sottolineare che, in base alle linee guida al momento disponibili, il riscontro all'esame clinico di segni e sintomi riconducibili alla presenza di debolezza muscolare (ipostenia), ridotta capacità di contrazione muscolare ed ipotonia, dovrebbe indurre nel Pediatra di Famiglia il sospetto diagnostico di malattia neuromuscolare e magari anche di distrofia muscolare. Il Pediatra dovrà orientare la famiglia verso gli specialisti neuropsichiatri infantili del territorio. (20, 23).

L'approfondimento diagnostico di primo livello

Il dosaggio della creatina chinasi (CK) nel siero del bambino è indicata in presenza di:

- ritardi del normale sviluppo motorio (come sopra elencati) associati o meno ad altri disturbi del neurosviluppo
- inspiegabile aumento delle transaminasi per condizioni non riferibili a patologie del fegato (20)
- una storia familiare di malattia muscolare

La CK viene considerata uno dei marcatori biochimici di riferimento nell'algoritmo diagnostico delle distrofie muscolari (25,26) ed i valori di CK, enzima rilasciato a causa del danno muscolare, sono elevati dalla nascita nei pazienti con DMD (27).

A seconda del valore del CK (27) si impone o meno l'invio ai centri specialistici (vedi capitoli successivi) (20) come indicato nella seguente tabella (Tabella 2):

Tabella 2

Valori di CK adattato dalla National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders (27)

CK elevato (3 x normale, $\geq 750^*$ U/L)	Invio al centro specialistico
Lieve alterazione del CK (1-2 x normale, $<500^*$ U/L)	Indicato il followup con ripetizione del CK dopo 2-3 settimane
CK normale (Fino a 250^* U/L)	Non esclude altre malattie neuromuscolari

** I valori assoluti possono differire da laboratorio a laboratorio*

Per la diagnosi definitiva di DMD è necessaria la valutazione diagnostica finale tramite l'analisi genetica (30) realizzata dai presidi di rete malattie rare distribuiti sul territorio nazionale (20,28,29).

Il pediatra di famiglia: ruolo e snodo nella filiera dell'assistenza pubblica per la cura dei bambini con malattia rara

Al pediatra di famiglia spetta la gestione di due momenti importanti nella vita del bambino con malattia rara: la fase del sospetto (tante volte la diagnosi rimane sconosciuta) e la fase di ritorno a casa. In entrambe le fasi il pediatra deve interloquire con le reti di assistenza pubblica. Nella prima fase il pediatra interloquisce anzitutto con la rete degli specialisti del territorio. Appena si consolida un sospetto anche generico di malattia/gruppo di malattie possibili quale causa dello stato di malessere del bambino il pediatra deve raccordarsi (ed imparare a farlo) con le reti degli ospedali che sono stati individuati ed accreditati dalla regione in cui sono allocati ad essere centri di competenza per le malattie rare/ gruppi di malattie rare. Quando il bambino torna a casa il pediatra deve esercitare il ruolo di collettore dei servizi che vengono chiamati in causa nell'assistenza. Il piano terapeutico prodotto dall'ospedale di riferimento regionale extraregionale deve essere tradotto in assistenza reale.

Chi sono gli esperti di malattie rare, come raggiungerli?

Le Regioni hanno censito e individuato, attraverso i propri rispettivi coordinamenti regionali malattie rare, gli ospedali competenti di malattia rara; hanno anche istituito Registri regionali MR che, oltre a censire gli ammalati, hanno consentito il monitoraggio della capacità di cura degli ospedali accreditati. In risposta alle raccomandazioni europee, i centri di malattie rare vengono identificati negli ospedali in cui si concentrano diagnosi e cura. È competente chi vede più malati. È centro chi ha esperienza di cura col maggior numero di pazienti in carico.

È stata una operazione di censimento molto impegnativa che però oggi consente l'orientamento in un mondo fortemente complesso.

Questo anche grazie al fatto che le regioni hanno superato i loro ideali confini geografici e politici e hanno condiviso programmi e azioni.

I registri regionali hanno alimentato ed alimentano il Registro Nazionale malattie rare. Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), presso l'Istituto Superiore di Sanità, è diventato collettore di informazioni omogenee derivanti da tutto il territorio nazionale, possibile solo in un Sistema Sanitario universalistico come quello italiano. Sul sito del CNMR è possibile, regione per regione, ottenere l'elenco dei centri malattie rare che insistono in un determinato territorio, patologia per patologia o gruppo di malattia.

Le regioni hanno istituito dei propri Help line. In pochi anni, superata la fase della progettualità iniziale, l'Italia si avvia alla definitiva organizzazione, Rete Nazionale e Reti Regionali, di questo ambito di salute pubblica.

Il centro di cura ospedaliero per malattie rare viene definito Presidio di Rete Nazionale malattie rare (PRN).

Ogni centro è di riferimento per un determinato gruppo di malattia, produce il certificato di diagnosi che genera, presso il Distretto Socio Sanitario competente, il certificato di esenzione di malattia rara e i diritti esigibili.

Solo i PRN di tutto il territorio nazionale possono produrre il piano diagnostico terapeutico assistenziale individualizzato e questo ha valore nella Regione di residenza del paziente. I nuovi LEA ambiscono al superamento delle differenze tra Regioni per cui solo le Regioni in sostanziale equilibrio economico possono, a differenza di quelle in Piano di Rientro, garantire con fondi propri tutto ciò che è extra LEA.

Quello imposto dalla normativa italiana non è un iter burocratico, ma nasce dalla volontà di tutela del malato raro a garanzia di appropriatezza diagnostica e prescrittiva. Il malato deve essere curato da chi ha maggiore esperienza scientifica ed ha curato più pazienti. La "Community delle MR", grazie ad un progetto di UNIAMO, ha riunito esperti del Ministero, dell'ISS, delle Regioni, delle società scientifiche, dei pediatri e medici di famiglia ed ha definito la "qualità" dei centri di MR.

Come reperire informazioni?

Nonostante la pluralità di fonti di informazione (il sito *Orphanet*, passato dal 2012 al 2014 da 4,4 a 5,4 milioni di utenti, il Telefono Verde MR dell'ISS, che ha circa 2.000 contatti all'anno, il numero verde del Registro Veneto ed altri) il reperimento delle notizie utili per la persona con MR rimane una criticità; ed anche la formazione medica ha ampi spazi di miglioramento, se si considera che nel 2016 i corsi ECM sulle MR sono stati 42 in tutta Italia, e che il ritardo diagnostico stimato è pari a 6 anni e mezzo. Il tema delle MR non è ancora entrato in maniera strutturale nei percorsi formativi di base e specialistici. Anche per questo si evidenzia una consistente difficoltà, soprattutto da parte di Pediatri e Medici di Famiglia, primo punto di contatto del paziente con il SSN/SSR.

Dal sospetto alla diagnosi

Nel momento in cui il pediatra di famiglia si orienta verso un sospetto di malattia neuromuscolare è necessario egli inizi a confrontarsi con gli specialisti del territorio per avvalorare il suo sospetto di diagnosi. La diagnosi sarà formulata in uno specifico Presidio di Rete Nazionale, dove il sospetto clinico verrà confermato secondo l'iter previsto dalle raccomandazioni internazionali.

Orientamento alla famiglia nella fase della diagnosi: la responsabilità del pediatra di famiglia

Le distrofie muscolari sono malattie rare già presenti nel vecchio elenco malattie rare del Decreto Ministeriale (DM) 279 del 2001 e presenti ancora nell'elenco aggiornato pubblicato in allegato al Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) Nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza)¹ del gennaio 2017 all'interno del macrogruppo delle malattie neuromuscolari della macroarea/Dimensione "Malattie del Sistema Nervoso Centrale e Periferico". I bambini e le persone con distrofia muscolare, pertanto, godono in Italia dei diritti esigibili declinati all'interno del DM 279 del 2001 e del Piano Nazionale Malattie Rare 2013 -2016. Con questi documenti l'Italia definisce responsabilità e ruoli degli attori coinvolti nel Sistema di Sanità pubblica alla cura dei malati "rari" e conferisce significato agli specifici Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) di questi assistiti. A causa della bassa prevalenza della patologia (prevista in Europa al di sotto di 5 persone colpite su 10.000 individui), sono malati costretti tante volte a lunghi viaggi verso i centri di competenza per le proprie cure (detti Presidi di Rete Nazionale - PRN - Malattie Rare) non sempre collocati nella propria regione di residenza.

Il paziente avrà conferma diagnostica o diagnosi appropriata e certificato di malattia rara nello specifico PRN. E' questo certificato a generare i diritti esigibili quando il paziente torna a casa ed il rispettivo Distretto Socio Sanitario produce al paziente stesso uno specifico codice di esenzione di patologia. Il codice inizia sempre con R (R.....). Il pediatra di famiglia potrà utilizzarlo per le prescrizioni di quanto prescritto nei Piani Diagnostici Terapeutici Individualizzati stilati dal PRN e di quanto altro il bambino avrà necessità in scienza e coscienza.

Conclusioni

Il ritardo con cui la distrofia muscolare viene riconosciuta, oggi ancora più di ieri, si ripercuote in maniera significativa sulla storia naturale della malattia, in quanto il graduale peggioramento del danno irreversibile ai muscoli scheletrici e cardiaci ostacola non solo l'efficacia delle terapie standard a base di corticosteroidi ma anche di quelle molecolari di nuova generazione attualmente disponibili per alcune forme di esse (e.g. *Ataluren*)

¹ **I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)** sono le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale è tenuto a fornire a tutti gli assistiti, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket).

E' ormai evidente che la valutazione longitudinale del bambino nei sui primi 36 mesi di vita rappresenta una fase fondamentale per il riconoscimento precoce e la presa a carico del bambino con distrofia muscolare. La presenza di segni/sintomi di sospetto nello sviluppo delle abilità motorie, del bambino deve fortemente orientare il pediatra ad eseguire come primo approccio diagnostico il test di valutazione dei livelli ematici di CK; la successiva condivisione di un percorso diagnostico tra pediatra, specialisti di malattie neuromuscolari e genitori risulterà cruciale per sostenere in modo significativo la gestione clinico terapeutica del bambino affetto da distrofia muscolare.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Direzione Medica di PTC Italia per il supporto non condizionante nella realizzazione editoriale di tale raccomandazioni.

Referenze

1. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359(9307):687-95.
2. McNally EM, Pytel P: Muscle diseases: the muscular dystrophies. *Annu Rev Pathol* 2007;2: 87-109.
3. 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* 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
4. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475-81.
5. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord*. 1991;1(1):19-29.
6. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2008;155(6):998-1005.
7. Van Ruiten H, Bushby K, Guglieri M. State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy. *EMJ*. 2017;2:90-99.
8. Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999; 353(9152):557-558
9. Mohamed K, Appleton R, Nicolaidis P. Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4(5):219-223.
10. van Ruiten HJ, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child* 2014; 99(12):1074-1077.
11. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, Mathews KD, Miller TM, Matthews DJ, Miller LA, Cunniff C, Druschel CM, Moxley RT. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr*. 2009 Sep;155(3):380-5. 25.
12. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 1057-61.
13. Merlini L, Gennari M, Malaspina E, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve* 2012; 45: 796-802.
14. Lamb MM, West NA, Ouyang L, et al. Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2016; 173: 207-13.e3.
15. Merlini L(1). A 19-year-old ambulant Duchenne patient with stunted growth on long-term corticosteroids. *Neuromuscul Disord*. 2014 May;24(5):417-8.

16. Bushby K, Finkel R, Wong B, et al, and the PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50: 477–87.
17. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al, and the Clinical Evaluator Training Group and the ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1489–98.
18. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-26
19. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjiyannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018 Apr;17(4):347-361. D
20. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK(5), Cripe L, Herron AR, Kennedy A, Kinnett K, Naprawa J, Noritz G, Poysky J, Street N, Trout CJ, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018 May;17(5):445-455. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
21. Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel. Motor delays: early identification and evaluation. *Pediatrics.* 2013 Jun;131(6):e2016-27.
22. Lurio JG, Peay HL, Mathews KD. Recognition and management of motor delay and muscle weakness in children. *Am Fam Physician.* 2015 Jan 1;91:38-44.
23. Pearson CM, Chowdhury SR, Fowler WM Jr, Jones MH, Griffith WH. Studies of enzymes in serum in muscular dystrophy. II. Diagnostic and prognostic significance in relatives of dystrophic persons. *Pediatrics.* 1961 Dec;28:962-70.
24. Munsat TL, Baloh R, Pearson CM, Fowler W Jr. Serum enzyme alterations in neuromuscular disorders. *JAMA* 1973;226:1536–43.
25. 4. National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. Guide for primary care providers. Available at: <http://www.childmuscleweakness.org/files/PrimaryCareProviderPacket.pdf> [Accessed January 2019].
26. Sansović I, Barišić I, Dumić K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet.* 2013;51:189–201.
27. Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat.* 2008;29:1091–99.
28. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translarna>.
29. Pane M et al. Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2013 Jun;23(6):451-5.
30. Aartsma-Rus A, et al. *J Med Genet.* 2017;0:1-7.

SITOGRAFIA

<http://malattierare.regione.veneto.it/>

http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_en

www.ema.europa.eu/ema

www.iss.it/cnrm/

www.sanita.puglia.it/web/ares/ordinamento-malattie-rare

www.salute.gov.it/portale/home.html

www.agenziafarmaco.gov.it

www.clinicaltrials.gov

www.eurordis.org

www.uniamo.org

www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage

www.telethon.it

www.fondazione-serono.org

<http://malattierare.marionegri.it>

www.osservatoriomalattierare.it