



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIO-MEDICHE

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MOTORIE - XXIV CICLO -

Maria Elena Lombardo

**NUOVI STRUMENTI DI VALUTAZIONE FUNZIONALE
NELLA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE:
Performance of Upper Limb Module per DMD (PUL)**

TESI DI DOTTORATO

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Vincenzo Perciavalle

Tutor: Chiar.mo Prof. Vincenzo Perciavalle

Co-Tutor: Chiar.mo Prof. Eugenio Mercuri

ANNO ACCADEMICO 2011-12

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO I

Distrofia muscolare di Duchenne :

1.1 Definizione

2.1 Genetica

3.1 La distrofina nel muscolo

4.1 Clinica

5.1 Diagnosi

6.1 Management

7.1 Metabolismo osseo e Distrofia Muscolare di Duchenne

8.1 Terapia

CAPITOLO II

La costruzione di trial clinici in soggetti con malattie neuromuscolari

CAPITOLO III

Le Scale funzionali per la valutazione di pazienti con patologia neuromuscolare

CAPITOLO IV

Obiettivo dello studio

CAPITOLO V

Materiali e metodi: la costruzione della scala

5.1 Valutazione di tutte le scale di valutazione esistenti per arti superiori

5.2 Studio pilota preliminare con lo scopo di esaminare l'idoneità delle scale esistenti

5.3.1 Selezione degli item e dattamento ai pz deambulanti/ identificazione di gaps/ integrazione di nuovi items

5.3.2 Sviluppo di un proforma pilota

5.4 Applicazione del profoma pilota in setting multicentrici e validazione: versione finale del Performance of Upper Limb module per DMD (PUL)

CAPITOLO VI

Risultati

CAPITOLO VII

Discussione

CONCLUSIONI

TABELLE E FIGURE

BIBLIOGRAFIA

Introduzione

Il recente sviluppo di approcci terapeutici per la Distrofia muscolare di Duchenne ha portato alla necessità di identificare nuove misure di valutazione da utilizzare negli studi clinici. Diversi workshop sono stati organizzati per trovare un consenso sulle diverse misure di valutazione clinica da utilizzare, promuovendo la collaborazione di più centri allo scopo di validare gli strumenti di valutazione selezionati. Le scale di valutazione maggiormente utilizzate nella Distrofia muscolare di Duchenne (DMD) si basavano fondamentalmente su valutazioni quantitative della forza. Solo di recente l'interesse è stato focalizzato su scale che fossero in grado di valutare la funzione motoria in relazione alla capacità di svolgere attività della vita quotidiana (ADL).

Fino ad ora nella maggior parte dei trial clinici condotti per la DMD, i pazienti che venivano reclutati dovevano essere deambulanti per cui le scale di valutazioni esistenti ed applicabili per i trials clinici riguardano esclusivamente pazienti DMD con tale abilità e quindi più giovani. Si tratta di scale funzionali, test temporizzati e più recentemente misure di resistenza, come il 6 Minute Walking Test, che sono risultate affidabili ed idonee e nello stesso tempo hanno permesso la raccolta di un numero considerevole di dati sulla storia naturale della malattia di molti pazienti, risultati molto utili anche per valutare l'effetto dei nuovi standard di terapia inclusi gli steroidi.

Minore attenzione è stata dedicata ai pazienti DMD più grandi di età e in generale a quelli che hanno perso la deambulazione.

Oltretutto c'è stata una notevole pressione da parte delle associazioni di famiglie per individuare nuove scale che valutino le abilità funzionali nei differenti stadi della malattia, in modo che altre “categorie funzionali” di pazienti con DMD possano rientrare in eventuali trial clinici per la sperimentazione terapeutica.

Nasce pertanto l'esigenza di identificare scale di valutazione funzionale utilizzate sia per i pazienti più piccoli deambulanti che per i giovani -adulti non deambulanti. Le scale che valutano la funzionalità degli arti superiori possono quindi essere utili per cogliere cambiamenti funzionali nelle diverse fasi della malattia. Di tali scale esistenti alcune valutano l'effetto della debolezza progressiva degli arti superiori e le abilità manuali, altre valutano la funzione degli arti in relazione a differenti aspetti della vita quotidiana (ADL) come il trasferimento, l'alimentazione, l'igiene personale, che ci forniscono una misura della capacità dell'individuo di interagire con l'ambiente e del suo livello di autonomia.

Capitolo I

Distrofia Muscolare di Duchenne

1.1 Definizione

La Distrofia Muscolare di Duchenne fu descritta per la prima volta dal neurologo francese Guillaume Benjamin Amand Duchenne nel 1860 dal quale prese il nome .

È una patologia a trasmissione genetica X-linked, causata dall'assenza completa della proteina Distrofina, con un'incidenza di circa 1: 3.500 maschi nati vivi¹.

L'evoluzione 'classica' della malattia prevede un andamento progressivo del deficit di forza muscolare, con crescenti difficoltà nella deambulazione, nei passaggi posturali, fino alla perdita della deambulazione autonoma stimata in genere entro i 13 anni. Il coinvolgimento della muscolatura respiratoria e cardiaca determina l'insorgenza di insufficienza respiratoria, e scompenso cardiaco. Negli ultimi anni una migliore presa in carico riabilitativa, il trattamento steroideo e la gestione delle complicanze hanno modificato la storia naturale della malattia. Tale dato acquista una maggiore rilevanza alla luce di nuove prospettive terapeutiche che per la prima volta hanno raggiunto la fase di sperimentazione clinica.

2.1 Genetica

La Distrofia muscolare di Duchenne si manifesta qualora si verifica una mutazione nel gene della distrofina localizzato nel braccio corto del cromosoma X, nella regione Xp21 determinando l'assenza di produzione di una proteina citoscheletrica maggiormente espressa a livello muscolare: la distrofina².

Poiché il gene è molto grande (3.4 Mb), composto da 79 esoni, e quindi da una vasta regione codificante di 14,3 Kb³ c'è un'alta probabilità che questo vada incontro a mutazioni spontanee, ragion per cui l'eradicazione di questa malattia mediante consulto genetico è molto difficile (1/3 delle mutazioni del gene sono infatti spontanee).

Le mutazioni consistono in grossolani riarrangiamenti, come le delezioni o duplicazioni, oppure in mutazioni puntiformi. Le delezioni si verificano in circa il 65% dei casi, mutazioni puntiformi nel 25-30% e duplicazioni nel 5-10%. Vari studi sulla correlazione genotipo-fenotipo, volti a definire i meccanismi genetici alla base della maggiore o minore gravità del fenotipo clinico⁴ sono stati svolti. E' ormai noto che non vi è alcun rapporto tra entità della delezione e gravità del quadro clinico, mentre la teoria del *frame di lettura* proposta da Monaco⁵ permette di spiegare la correlazione genotipo/fenotipo. Secondo tale teoria le delezioni o mutazioni *frame-shift*, cioè quelle che determinano uno shift della sequenza di lettura dell'mRNA, con conseguente formazione di una

proteina troncata con assenza del dominio C-terminale, si associa ad un'espressione molto ridotta di distrofina e fenotipo grave (DMD). Al contrario le delezioni o mutazioni *in frame*, cioè quelle che non determinano slittamento della normale sequenza di lettura dei codoni, producono una proteina di peso molecolare minore, con risparmio del dominio C-terminale, funzionalmente attiva e determinante un fenotipo meno grave, tipo Distrofia muscolare di Becker. Il prodotto del gene della distrofina è stato identificato nel 1985 mediante le nuove tecniche genetiche di trascrizione inversa⁶. La distrofina è una proteina citoscheletrica di 427 kDa appartenente alla famiglia delle proteine spectrina/actina. Questa famiglia di proteine è caratterizzata da un dominio N-terminale che lega l'actina seguita da un numero variabile di ripetizioni definite "ripetizioni spectrin-like". La distrofina può essere suddivisa in 4 separate regioni sulla base di sequenze omologhe e in base alla capacità di legare proteine.

Tali regioni sono: il dominio N-terminale legante l'actina, il rod domain, un dominio ricco di cisteina e il dominio COOH-terminale³ (Fig1).

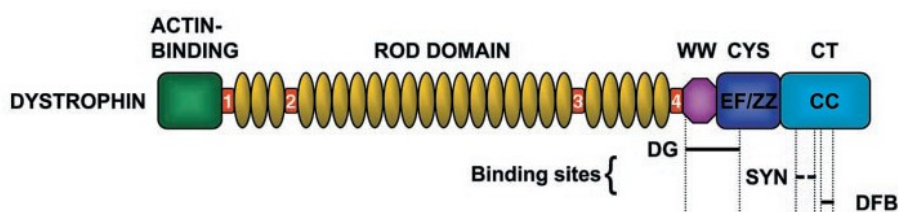


Fig 1

L'espressione trascrizionale del gene è molto complessa in quanto al suo interno sono presenti 7 diversi promoters che codificano per isoforme diverse di distrofina (fig2).

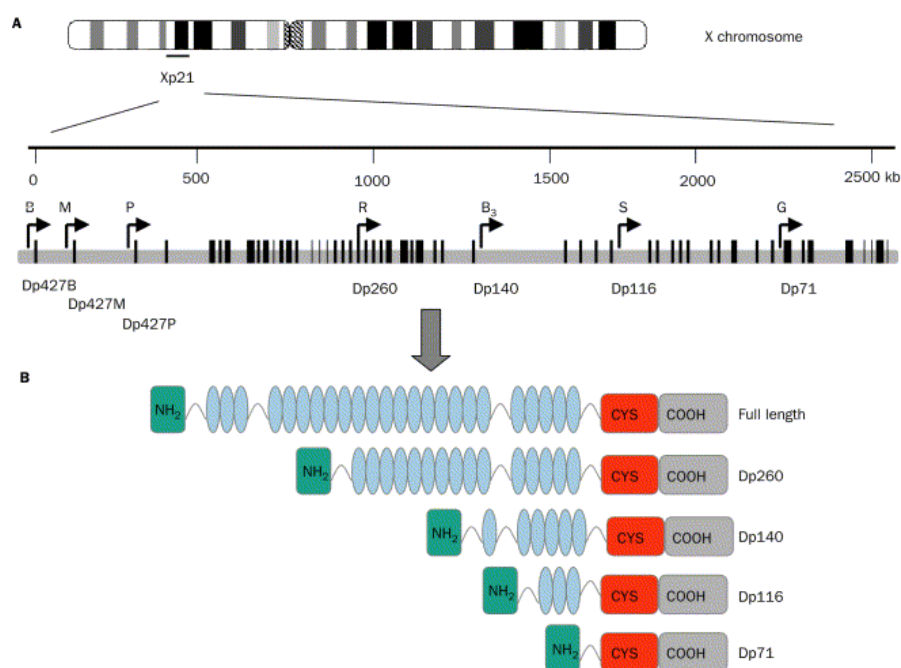


fig.2

Tre codificano per la forma completa di distrofina, sono indipendenti tra di loro ed il loro nome riflette i siti di maggiore espressione del loro prodotto proteico⁷:

1) M promoter codifica per l'isoforma che si esprime nel tessuto muscolare liscio e striato, cellule endoteliali vascolari e glia del SNC

2) B promoter codifica per l'isoforma che si esprime nella corteccia e nell'ippocampo (regione CA 1-3) e nei neuroni piramidali

3) P promoter codifica per l'isoforma che si esprime nella corteccia cerebrale fetale e cellule cerebellari del Purkinje mature

Tali promoters consistono di un unico iniziale esone che interagiscono ad un set comune di 78 esoni. Gli altri 4 promoters si trovano all'interno del gene, e sono responsabili di trascritti di distrofina più corti codificando per isoforme tronche a livello del dominio COOH-terminale.

Mentre la Dp71 è presente in molti tessuti non muscolari che includono il cervello, i reni, il fegato, ed il polmone, le altre isoforme sono primariamente espresse a livello del sistema nervoso centrale e periferico⁷

3.1 La distrofina nel muscolo

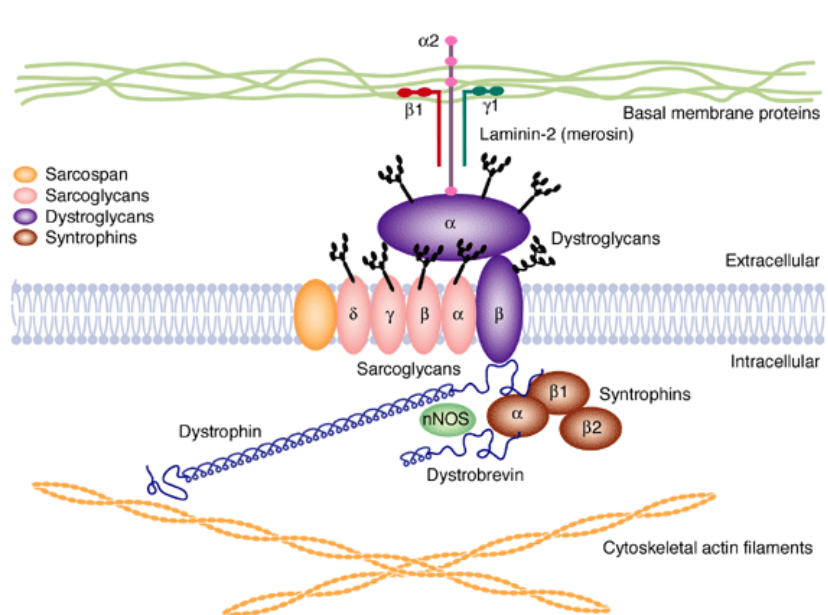
A livello muscolare la distrofina è presente in forma completa, codificata dal Promoter M, ed è quella responsabile della manifestazione clinica della malattia.

È legata al sarcolemma nel muscolo normale tramite un complesso proteico composto da almeno 10 differenti proteine (fig. 3). Tale complesso distrofina-proteine (DPC) abbraccia la membrana e lega la porzione citoplasmatica dell'actina tramite il dominio NH₂-terminale alla lamina basale del muscolo. Così facendo funge da impalcatura che connettendo l'interno della fibra muscolare con l'esterno ne determina la stabilità.

Il dominio COOH-terminale è invece associato ad una serie di subcomplessi proteici, integrali di membrana o periferici che possono essere classificati nel seguente modo:

- subcomplesso dei dystroglicani (alfa-dystroglicano componente extracellulare che lega la laminina-2 nella matrice extracellulare e beta-dystroglicano che lega la distrofina quindi a completamento del legame tra la porzione citoscheletrica dell'actina e la matrice extracellulare⁸)
- subcomplesso dei sarcoglicani-sarcospan (sarcoglicani α , β , δ , γ ed il sarcospan)
- subcomplesso citoplasmatico (syntrophina e alfa-distrobrevina)

Fig 3 –THE DYSTROPHIN-ASSOCIATED PROTEIN COMPLEX (DPC) IN SKELETAL MUSCLE



Expert Reviews in Molecular Medicine © 2002 Cambridge University Press

La distrofina è completamente assente nella Distrofina muscolare di Duchenne e sin dalla sua identificazione si è cercato di investigare sul ruolo fisiologico che esplica a livello delle membrane cellulari. Sono state documentate importanti anomalie dovute al deficit di distrofina in 3 aree:

- nell'omeostasi del calcio
- maggiore suscettibilità agli stress ossidativi
- aumento della permeabilità delle membrane

Tutte queste alterazioni assieme spiegano come la cellula muscolare mancante di distrofina sia più suscettibile agli insulti meccanici che innescano la necrosi muscolare, poiché conseguentemente all'alterazione dei canali del calcio ne deriva l'attivazione anomala di tutte quelle proteasi calcio-dipendenti che rendono la cellula più suscettibile agli stress ossidativi, innescando una catena di eventi che culminano nella necrosi e nell'apoptosi cellulare. Comunque la vera natura del disordine fisiologico di membrana per il deficit di distrofina rimane incerto⁹.

4.1 Clinica

In genere la malattia non è clinicamente evidente fino alla prima infanzia.

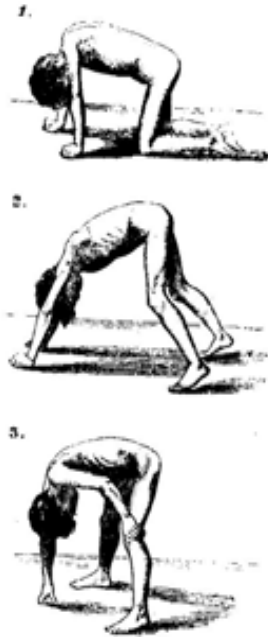
I primi sintomi della malattia sono generalmente osservati dai 2 ai 5 anni¹⁰, quando i bambini presentano una andatura anserina e difficoltà a correre e a salire le scale. Se si indaga bene si scopre che spesso vi è stato un ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio (deambulazione).

Un esame utile per l'individuazione della malattia è la risonanza magnetica cerebrale nella quale è possibile osservare in presenza della patologia alterazioni della sostanza bianca caratteristica di alcune forme, così come peculiari alterazioni della corteccia dell'encefalo o del cervelletto. Il cervelletto è una struttura coinvolta in vari aspetti sia motori che cognitivi, la lesione di aree specifiche si correla all'insorgenza di deficit motori vari¹¹⁻²¹

Il coinvolgimento muscolare è sempre bilaterale e simmetrico. Negli stadi precoci della malattia gli arti inferiori sono maggiormente affetti rispetto a quelli superiori ed i muscoli prossimali più di quelli distali.

La debolezza del ginocchio e degli estensori dell'anca viene dimostrata dalla manovra di Gowers, che insieme alla pseudoipertrofia dei polpacci, è il segno caratteristico della DMD. Con tale manovra il bambino, seduto sul pavimento, per alzarsi in piedi si arrampica sulle sue cosce spingendo su di esse con le mani

per poter estendere le anche ed il tronco. Con la progressione della malattia tale manovra diventa veramente impossibile (fig 4).



Manovra di Gowers (da W.R. Gowers' Pseudohypertrophic muscular paralysis, 1879) fig 4

All'esame obiettivo, nella maggior parte dei casi, i polpacci appaiono ingrossati: questo fenomeno è definito "pseudoipertrofia" in quanto è dovuto alla sostituzione del tessuto muscolare con tessuto fibro-adiposo a livello del muscolo gastrocnemio. E' frequente l'insorgenza di crampi. La debolezza della muscolatura del cingolo scapolare è dimostrata prendendo il bambino per il torace da dietro e tentando di sollevarlo verso l'alto: ci sarà la tendenza a "scivolare" tra le braccia dell'esaminatore. Nel 90% dei casi vi è un coinvolgimento dei muscoli flessori del collo con assenza di forza antigravitaria. La debolezza muscolare è progressiva, ma mostra periodi di arresto apparente. La lordosi lombare diventa sempre più accentuata.

La perdita della deambulazione autonoma avviene in media intorno ai 9.5 anni. L'età in cui un paziente affetto da DMD perde la deambulazione autonoma ha un'influenza negativa sulla prognosi della malattia in quanto con la perdita della deambulazione autonoma iniziano a manifestarsi quelle che sono definite le complicanze della DMD: contratture ai gomiti, alle ginocchia, alle anche, e deformazioni in equinismo dei piedi; infine, negli stadi tardivi della malattia, sopraggiunge anche la deformità toracica responsabile del restringimento della capacità polmonare nel lato compresso^{22,23}. La compromissione respiratoria insieme alle complicanze cardiologiche sono i maggiori determinanti della prognosi e responsabili dell'exitus^{24,25}. La funzione polmonare è influenzata negativamente oltre che dal progressivo sviluppo di scoliosi anche dalla debolezza dei muscoli intercostali e diaframmatici. Il muscolo cardiaco è quasi sempre colpito dalla malattia. Frequenti sono le alterazioni elettrocardiografiche che si caratterizzano nella maggior parte dei casi da onde R alte nella prima derivazione precordiale a causa di una diffusa fibrosi interstiziale del sistema di conduzione e della parte postero-laterale del ventricolo sinistro²⁵ con evoluzione verso una cardiomiopatia dilatativa. I soggetti con delezione coinvolgente gli esoni 48-49 manifestano più frequentemente una cardiomiopatia²⁶. Il coinvolgimento del SNC può essere presente nei pazienti affetti da DMD. La distrofina è una proteina espressa nei neuroni, cellule gliali, cellule di Schwann e cellule di Purkinje²⁷. E' stato dimostrato che il quoziente intellettivo (QI) in pazienti affetti da DMD è circa 1 DS inferiore alla media, circa il 20% dei

pazienti ha un QI <70. Il QI verbale appare più inficiato del QI di performance²⁸. I soggetti con delezione coinvolgente l'esone 51 o gli esoni 45-54 presentano più frequentemente un coinvolgimento delle funzioni cognitive²⁹.

5.1 Diagnosi

La malattia viene abitualmente diagnosticata dopo i 4 anni di vita 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 ad 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 marcata iperckemia. 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.

Nella DMD i livelli sierici di Creatin chinasi (CK) sono costantemente elevati, anche negli stadi presintomatici e alla nascita, raggiungendo valori fino a 50-100 volte la norma. L'elettromiografia (EMG) è utile nella diagnosi differenziale delle patologie neuromuscolari permettendo di localizzare la lesione a livello delle corna anteriori del midollo, del nervo periferico, della giunzione neuromuscolare o all'interno del muscolo stesso tuttavia nel sospetto di DMD è raramente utilizzata³⁰.

Attualmente, la diagnosi di certezza per la DMD si basa sulla biopsia muscolare: Dal punto di vista istopatologico si riscontrano caratteristicamente asimmetria del diametro delle fibre, fibre in degenerazione, necrosi e rigenerazione, aumento del tessuto connettivo in sede endo e perimisiale con sostituzione fibro-adiposa del tessuto muscolare. Si possono anche riscontrare infiltrati infiammatori.

Ai nostri giorni, vista la facile disponibilità delle indagini genetiche per la ricerca delle mutazioni del gene della distrofina, molti centri preferiscono eseguire l'indagine genetica alla ricerca di delezioni e duplicazioni mediante tecniche di MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) in prima battuta³¹. 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. La biopsia

muscolare viene sempre più spesso effettuata solo nel caso la ricerca di tali mutazioni dovesse essere negativa e diventa indispensabile escludere altre forme di distrofia prima di procedere alla ricerca di mutazioni puntiformi.

6.1 Management

Al momento non sono noti trattamenti curativi per la DMD anche se la sintomatologia e la qualità di vita possono essere migliorati da un insieme di trattamenti fisioterapici e medici sintomatici. Lo scopo di ogni intervento terapeutico nei pazienti affetti da DMD è quello di migliorare o stabilizzare la forza muscolare, al fine di prolungare il tempo di deambulazione autonoma e quello di prolungare/stabilizzare la forza dei muscoli respiratori che può ritardare lo sviluppo di insufficienza respiratoria e prolungare la sopravvivenza e contrastare e prevenire le retrazioni tendinee.

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 ed 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 multicentrico³². 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^{33,34}. Il management dei pazienti affetti da DMD prevede l’utilizzo di un programma di riabilitazione che comprende esercizi di stretching passivo, allungamento muscolare, l’uso di ortesi ed in alcuni casi utilizzo di serial casting o chirurgia ortopedica e vertebrale. E’ fondamentale ricordare che l’immobilizzazione (ad esempio quella che può richiedersi in seguito ad una frattura) deve essere limitata al minor tempo possibile. Studi su soggetti sani riportano un’influenza significativa dell’attività fisica sui domini cognitivi, in relazione ad attività di tipo aerobico ed anaerobico e all’eventuale utilizzo della stimolazione magnetica transcranica³⁵⁻³⁹. La riabilitazione neuromuscolare ha lo scopo di prevenire l’insorgenza di deformità/contratture e garantire il più a lungo possibile la deambulazione autonoma e la stazione eretta, al fine di mantenere un certo grado di indipendenza e prevenire l’insorgenza di scoliosi. Lo sviluppo di scoliosi nel paziente non deambulante rappresenta infatti una delle complicanze maggiori in grado di interferire con la funzionalità

respiratoria e cardiaca²²⁻²³. Negli ultimi decenni un ruolo chiave nella pratica clinica di gestione dei pazienti affetti da DMD è stato rappresentato dall'introduzione del trattamento con steroidi nei pazienti ancora deambulanti. Sono numerose le evidenze scientifiche che dimostrano, attraverso trial clinici randomizzati, l'efficacia degli steroidi nel preservare la forza muscolare dei pazienti affetti da DMD e, conseguentemente, nel prolungare le abilità funzionali, in particolare il mantenimento della deambulazione³⁴. L'uso degli steroidi, prolungando la capacità di deambulazione autonoma ha contribuito al miglioramento della prognosi e all'allungamento delle prospettive di vita. Attualmente il regime utilizzato prevede la somministrazione giornaliera intermittente di basse dosi (0.75mg/kg/die) di prednisone o deflazacort (0,9mg/kg/die)⁴⁰. La somministrazione intermittente ha infatti dimostrato una notevole riduzione degli effetti collaterali del trattamento mantenendo una buona efficacia sul rallentamento della progressione della debolezza muscolare^{34,40}. Ovviamente l'utilizzo degli steroidi implica un attento monitoraggio dei possibili effetti collaterali ed in particolare l'aumento ponderale, la demineralizzazione ossea (monitoraggio mediante densitometria ossea (DEXA), utilizzo di supplementazioni di calcio e vit D), le alterazioni glicemiche ed elettrolitiche, la suscettibilità alle infezioni (raccomandare l'immunizzazione verso varicella, pneumococco prima dell'inizio del trattamento), la possibile insorgenza di cataratta (in particolare con deflazacort), sebbene il regime intermittente, attualmente utilizzato è stato dimostrato essere

quasi del tutto privo di tali effetti collaterali⁴⁰. Il management cardiologico prevede un attento monitoraggio della funzionalità cardiaca mediante l'esecuzione periodica di ECG-Holter ed ecocardiogramma, dal momento che il coinvolgimento cardiaco all'inizio è di solito asintomatico, mentre è comune il riscontro di anomalie alle valutazioni strumentali⁴¹. Le anomalie elettrocardiografiche, dovute alla fibrosi progressiva del sistema di conduzione ed al coinvolgimento del sistema nervoso autonomico di controllo dell'attività cardiaca, possono insorgere già intorno ai 6 anni di età e di solito precedono l'esordio della cardiomiopatia e lo sviluppo di scompenso cardiaco⁴². Esistono linee guida approvate da un gruppo internazionale di esperti di malattie neuromuscolari che raccomandano l'esecuzione di una valutazione cardiologia (con ECG ed ecocardiogramma) nei pazienti affetti da DMD alla diagnosi, prima di ogni intervento chirurgico, ogni due anni fino ai dieci anni di età e successivamente una volta/anno⁴³. I primi segni di disfunzione cardiaca richiedono l'utilizzo di farmaci ACE-inibitori in associazione o meno ai β -bloccanti⁴⁴.

La cardiomiopatia dilatativa è la principale causa di morbidità 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 ragazzi⁴²⁻⁴⁵. 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 ad 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 alla ipertensione polmonare. 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 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, associate 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 visto con una notevole differenza (92.9 vs 65.5%) tra pazienti trattati in maniera profilattica con Perindopril rispetto a quelli trattati con placebo^{44,45}. Altri studi sono in corso per valutare l'azione di beta bloccanti o altri farmaci come idebenone, Tadalafil e Sildenafil⁴⁶⁻⁴⁸.

L'insufficienza respiratoria e il deficit della tosse sono le principali problematiche respiratorie dei pazienti con Distrofia Muscolare di Duchenne. Tipicamente nei pazienti affetti da patologia neuromuscolare la debolezza muscolare colpisce prima i muscoli espiratori dei muscoli inspiratori, pertanto sovente questi pazienti possono presentare le complicanze della tosse inefficace prima di sviluppare insufficienza ventilatoria. Generalmente il deficit della tosse è slatentizzato dagli episodi di infezione delle vie aeree, durante i quali si verifica un aumento delle secrezioni bronchiali. In queste situazioni la capacità del paziente di espettorare le secrezioni bronchiali può diventare insufficiente con conseguenti gravi complicanze respiratorie come polmonite, atelettasie ed insufficienza respiratoria acuta⁴⁹. Negli ultimi decenni l'utilizzo di nuove metodiche di ventilazione meccanica non invasiva e l'utilizzo di strumenti di assistenza alla tosse (in-exsufflator), uniti allo stretto monitoraggio della funzionalità respiratoria, hanno cambiato la storia clinica della DMD, migliorandone la qualità di vita ed aumentando la sopravvivenza^{50,51}. La

ventilazione meccanica non invasiva (NIV), cioè quella effettuata mediante maschera facciale o nasale, si è dimostrata ugualmente efficace rispetto alla ventilazione tramite tracheotomia, ma presenta il vantaggio di non interferire con la deglutizione, la fonazione e la tosse ed è quindi gravata da minor complicanze⁵².

La conoscenza della storia naturale della malattia permette di monitorare l'aspetto respiratorio fin dai primi anni d'età. Con l'avanzare degli anni, le complicanze respiratorie più frequenti sono il picco di tosse inefficace, la difficoltà ad 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 dell'American Thoracic Society pubblicate nel 2004 raccomandano⁵³:

- nella fase della deambulazione di valutare una volta l'anno 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 su. Entrambi, essendo vaccini inattivi, 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 misurazione 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 determinando il movimento di volumi d'aria erogati alternativamente a pressioni positive e negative.
- Come regola generale, l'O₂ 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.

E' fondamentale, ad 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 in presenza di valori di Capacità Vitale Forzata (FVC) accettabili, la presenza di uno o più di questi segni rappresenta un segnale d'allarme di possibile ipercapnia notturna meritevole di approfondimenti⁵⁵⁻⁵⁷. Un corretto management respiratorio è pertanto indispensabile e come dimostrato in uno studio retrospettivo⁵⁴ 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 ed associata ipercapnia, generalmente associati alle fasi di sonno REM, che necessitano trattamento. La ventilazione meccanica mediante apparecchi NIPPV gioca un ruolo fondamentale nel correggere l'ipercapnia, migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita.

Infine occorre ricordare che i pazienti affetti da DMD sono più suscettibili alla rabdomiolisi acuta in corso di anestesia generale, pertanto deve essere considerato il rischio di reazioni simili all'ipertermia maligna e arresto cardiaco da iperkaliemia in caso di uso di agenti anestetici depolarizzanti o volatili (succinilcolina, alotano, isofluorano)⁵⁸.

7.1 Metabolismo osseo e Distrofia Muscolare di Duchenne

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 ad un rischio elevato di fratture. La maggiore attenzione è legata sia alla maggiore sopravvivenza di questi pazienti che alla terapia steroidea 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'IL6, una citochina prodotta dal tessuto muscolare in condizioni fisiologiche durante uno sforzo fisico, è aumentata cronicamente nei pazienti con DMD, ed 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 deambulanti⁵⁹.

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 prepubere anche RX polso-mano sinistra per correlare i risultati all'età ossea⁶⁰.

In caso si evidenzi una progressiva osteopenia bisogna intervenire farmacologicamente.

Il gold standard, al momento, è rappresentato dai Bifosfonati, che si sono dimostrati efficaci anche nelle osteoporosi giovanili⁶¹ e sono in corso studi per provare l'efficacia di un trattamento precoce, al momento della comparsa di segni di osteopenia sull'esame DEXA.

1.8 Terapia

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 approcci, 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 DMD, a

ristabilire la produzione di distrofina che, sebbene tronca, si dimostra almeno in parte funzionale⁶²

L'exon skipping è rivolto a pazienti portatori di delezioni, che rappresentano il 70% delle possibili cause genetiche della malattia (il restante 30% è diviso tra duplicazioni e mutazioni puntiformi). Nei pazienti 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 secondo 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 delle Distrofia muscolari di Becker rendendo quindi la forma clinicamente meno grave. Gli studi di fase I e II in Olanda ed in Inghilterra usando due molecole diverse hanno dimostrato che queste metodiche sono prive di effetti collaterali e determinano la produzione di una quota di distrofina⁶²⁻⁶⁵. 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 precedente 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 (mesoangioblasti) iniettate per via intra-arteriosa in cani Golden Retriever colpiti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e sottoposti a un trattamento di immuno-soppressione a base 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 ed il 70%, ha prodotto la versione normale della distrofina⁶⁶.

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

Capitolo II

La costruzione di trial clinici in soggetti con malattie neuromuscolari

Il numero di trial clinici sviluppati su pazienti con malattie neuromuscolari ha subito un notevole aumento nell'ultima decade. La maggior parte dei trial clinici pubblicati fino a questo momento hanno tentato di definire la migliore gestione delle complicanze. Solo più recentemente l'attenzione degli studiosi si è rivolta verso le nuove strategie terapeutiche che stanno divenendo rapidamente disponibili. Mentre esistono delle linee guida generali su come pianificare e sviluppare uno studio clinico in medicina, molte di meno ne sono riportate sulle difficoltà specifiche incontrate nel pianificare e sviluppare un trial nelle malattie neuromuscolari. All'interno del nostro gruppo, alcuni ricercatori hanno cercato, sulla base della propria esperienza clinica, di raccogliere la recente letteratura su questo argomento cardine che riguarda i problemi legati a fattori di confondimento e difetti metodologici, specifici di queste malattie, che possono incidere sulla programmazione e l'esecuzione di un trial clinico⁶⁷. E' ormai noto che i trial clinici randomizzati controllati (RTC) forniscono la più valida evidenza dell'efficacia di un trattamento, perché essi considerano in maniera affidabile la differenza tra pazienti trattati e non trattati, tenendo conto del possibile effetto placebo. Con alcune eccezioni, tuttavia, la maggior parte dei trial clinici che riguardano bambini con malattie neuromuscolari, pubblicati fino ad ora, sono costituiti, come abbiamo visto, da studi pilota, o con un gruppo di controllo ma senza l'utilizzo del placebo. E' interessante e

sorprendente come, nonostante gli studi pilota condotti sull'uso di alcuni farmaci abbiano fornito risultati incoraggianti, non sono poi stati seguiti da studi più importanti. La mancanza di randomizzazione e del doppio-cieco in uno studio aperto può condurre a sovrastimare l'efficacia di un trattamento e non tenere conto del possibile effetto placebo, spesso sottostimato nei bambini con disabilità⁶⁸. Ci sono diverse ragioni che limitano la possibilità di studi in doppio-cieco controllati versus placebo su bambini con malattie neuromuscolari. In primo luogo, esiste la difficoltà nel reclutamento di una coorte sufficientemente ampia ed omogenea; è necessario infatti considerare che si tratta spesso di malattie rare, per cui è difficile ottenere dei numeri sufficientemente grandi per eseguire studi in doppio-cieco randomizzati in un unico centro; inoltre le famiglie non sono sempre propense a partecipare a uno studio di questo tipo, per il rischio di essere selezionate dalla randomizzazione per l'assunzione del placebo. Esistono poi dei problemi metodologici, come ad esempio la presenza di fattori confondenti legati alle specifiche caratteristiche cliniche di tali malattie, che possono influire sui criteri di inclusione e sulla randomizzazione. Mentre alcuni fattori confondenti (come età e sesso) sono facilmente prevedibili e possono essere corretti ricorrendo a tecniche di stratificazione, ne esistono altri (peso, età di esordio, variabilità nella progressione della malattia presenza e severità di complicanze), di cui spesso non si tiene conto. Alcune di queste difficoltà possono essere superate utilizzando coorti di pazienti molto ampie, in studi multicentrici. Tali tipi di studi, tuttavia, implicano ulteriori livelli di

complessità, quali le variabili degli standard di cura (soprattutto per quanto riguarda il trattamento della scoliosi e delle contratture e per il follow-up cardio-respiratorio) e la disomogeneità nelle misure di outcome per la valutazione di pazienti con patologie neuromuscolari.

Capitolo III

Le Scale funzionali per la valutazione di pazienti con patologia neuromuscolare

Queste prospettive terapeutiche sollevano tuttavia importanti questioni riguardo il modo migliore di testare l'efficacia di una possibile terapia. Di importanza cruciale per il successo di qualunque trattamento è lo sviluppo e la validazione di misure di esito (outcome measures) che siano: a) sensibili a piccoli cambiamenti nelle abilità funzionali; b) altamente affidabili nella loro applicazione; c) appropriate per essere usate anche nei bambini ; d) dotate di una riconosciuta validità nella valutazione significativa degli aspetti della malattia.

Nel 2006 la Commissione Europea ha fondato la TREAT-NMD (Translational Research in Europe Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases), un'ampia rete che comprende 21 partner eccellenti. Lo scopo principale di questo network è quello di armonizzare gli standard di diagnosi e cura delle malattie neuromuscolari in ambito europeo e coordinare i centri di ricerca europei al fine

di fornire indicazioni su come condurre i trial (includendo la stesura di protocolli, il metodo di studio, l'acquisizione ed il trattamento dei dati, le valutazioni statistiche). Nell'ambito di queste attività è emersa come priorità l'identificazione di misure di outcome, tra quelle attualmente disponibili, maneggevoli e valide per essere utilizzate in trial clinici multicentrici, e l'elaborazione di nuovi strumenti di valutazione che possano meglio riflettere l'efficacia di uno specifico trattamento e valutare con precisione i possibili cambiamenti in corso di terapia. Una review sistematica dei trial clinici pubblicati mostra che le misure di outcome esistenti sono spesso non appropriate a rivelare piccoli cambiamenti funzionali all'interno delle coorti di pazienti esaminate⁶⁷. Uno strumento di valutazione dovrebbe essere a) affidabile; b) semplice da usare e insegnare; c) avere una durata di valutazione breve (affaticamento, span attentivo); d) non richiedere apparecchiatura costosa ed ingombrante; e) avere rilevanza clinica; f) essere adatto a diversi gradi di disabilità. Le prime misure utilizzate sono state generalmente misurazioni di forza muscolare. Il metodo più utilizzato nella pratica clinica è stato per lungo tempo quello proposto dal Medical Research Council, la Medical Research Council Scale (MRC) e la sua versione modificata dallo staff dell'Hammersmith Hospital di Londra, "Manual Muscle Testing (MMT)"⁷⁰⁻⁷². La MRC è una scala ordinale di valutazione della forza muscolare. È uno strumento di valutazione facile da eseguire, che è stato dimostrato essere valido nella definizione della storia naturale anche in patologie come la distrofia di Duchenne. Esso consiste

nella valutazione di circa 34 gruppi muscolari, cui viene attribuito un punteggio da 0 a 5. L'attribuzione del livello è determinata dall'osservazione di movimenti antigravitari e dalla percezione della forza che l'esaminatore ha al momento della valutazione; quest'ultimo elemento ha reso controverso l'impiego della MMT nei trial clinici⁵⁷. Queste metodiche di valutazione della forza muscolare hanno alcuni limiti: sono affidabili solo se utilizzate da clinici e terapisti molto esperti (soprattutto nell'attribuzione degli score 4-5 nella versione modificata), perdono di sensibilità se si vogliono testare singoli muscoli, non sono applicabili sotto i 4-5 anni, e i gradi di forza sono troppo ampi, quindi non indicativi di piccole variazioni. La natura soggettiva di questi strumenti di valutazione della forza diviene inevitabilmente un problema considerevole in ampie sperimentazioni cliniche multicentriche, dove i clinici e i terapisti che li utilizzano dovrebbero poter ricavare lo stesso risultato nello stesso paziente (interrater reliability) e, allo stesso modo, lo stesso risultato sullo stesso paziente in due momenti successivi ravvicinati (intrarater reliability)⁷³. Strumenti di misurazione più accurati sono quelli quantitativi, che si ottengono con l'impiego del dinamometro manuale (Hand Held Dynamometer) (Fig. 5) o altri strumenti che consentono una misurazione quantitativa della forza (QMT, Quantitative Muscle Testing). Molti autori in letteratura hanno descritto l'utilizzo di questi strumenti in bambini con malattie neuromuscolari⁷⁵⁻⁷⁸. Esistono diverse tipologie di dinamometri (dinamometri isocinetici, manuali o hand held dynamometer, trasduttori di pressione). Il più semplice da utilizzare è

l'Hand-held dynamometer (HHD), perché portatile, relativamente poco costoso, facilmente applicabile a diversi gruppi muscolari e in ogni situazione clinica. Questo strumento valuta in misura isometrica la massima contrazione volontaria (Maximum voluntary contraction, MVC). Una misurazione precisa ed affidabile con un dinamometro richiede la standardizzazione di: posizionamento dello strumento, direzione della forza, tecnica di misurazione (isometrica, isocinetica), fissazione della parte del corpo e dell'applicatore del dinamometro, del modo in cui esercitare la forza, numero di ripetizioni, durata dell'intervallo tra una ripetizione e l'altra, il training dell'esaminatore⁷⁸⁻⁸¹. Gli strumenti di valutazione quantitativa della forza muscolare si sono dimostrati molto affidabili nel rivelare possibili cambiamenti nella forza in pazienti DMD deambulanti, e negli SMA III anche se risultano poco appropriati per bambini piccoli o pazienti molto deboli. Recenti studi hanno dimostrato che la QMT utilizzata da esaminatori esperti può essere impiegata con maggiore affidabilità statistica rispetto alla MMT in ampi trial clinici multicentrici su popolazioni pediatriche⁵². Rispetto ai dati soggettivi della MMT, che dipendono in larga misura dalla percezione dell'esaminatore, i dati forniti dal dinamometro, essendo misure parametriche quantitative, vengono spesso considerati misure più significative ed attendibili. E' tuttavia più complesso assegnare ai valori ottenuti con queste tecniche, che vengono espressi in Newton, un significato clinico, in termini di cambiamento in abilità funzionali. Per qualsiasi metodo di valutazione utilizzato, inoltre, occorre considerare attentamente il significato

clinico della debolezza muscolare. Infatti la variazione della forza muscolare può essere considerata clinicamente significativa solo se si associa ad una variazione di funzione e non necessariamente vi è una diretta correlazione tra la forza muscolare, le abilità funzionali e le attività quotidiane che il soggetto è in grado di compiere. Da questo, l'importanza di possedere una scala che fornisca una misurazione delle abilità funzionali nelle malattie neuromuscolari. Vi è sempre più evidenza che le scale funzionali possano costituire una alternativa alla misurazione della forza in pazienti deboli o nei bambini piccoli^{82,83}. La maggior parte delle scale funzionali è stata ideata dall'esperienza di medici clinici ed utilizzata primariamente nella pratica clinica, ancor prima che per la ricerca. Negli ultimi anni, tuttavia, alcune di queste scale sono state validate ed adattate al fine di renderle utili anche a scopi di ricerca e sono state proposte anche scale specifiche per singole malattie. Le scale funzionali più comunemente utilizzate nelle patologie neuromuscolari sono la "Vignos lower extremity scale"⁸⁴ sviluppata in origine per pazienti DMD, la "Brooke upper extremity scale"⁸⁵, e la "Hammersmith motor ability scale" (HMAS) utilizzata per i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale⁸². Le scale ideate da Vignos e Brooke forniscono dati su livelli ordinali che descrivono funzioni motorie riguardanti rispettivamente gli arti inferiori e gli arti superiori. Entrambe le scale sono veloci e facili da applicare. Inoltre la loro affidabilità e validità sono state ampiamente dimostrate^{86,87}. Esse, tuttavia, presentano alcuni limiti: il loro utilizzo è limitato alla stima del grado di funzionalità degli arti inferiori e

superiori, non consentendo una valutazione più ampia e accurata dello stato funzionale del paziente, che tenga conto delle diverse problematiche cliniche associate alla malattia. Inoltre gli item 6-8 della scala di Vignos non sono applicabili per alcuni pazienti: questi punteggi comprendono infatti la capacità di camminare e stare in piedi con i tutori alti, che non tutti i pazienti utilizzano. Così, quando un paziente non è in grado di camminare autonomamente ma non usa i tutori alti per camminare o stare in piedi, la funzione degli arti inferiori passerà direttamente dal grado 5 al grado 9⁸⁸. Negli ultimi anni, nuove scale sono state elaborate al fine di comprendere aspetti funzionali non considerati dalle scale esistenti. La “Motor Function Measure “ (MFM)^{89,90} è stata recentemente validata con uno studio condotto su di una popolazione di 3003 pazienti di età compresa tra i 6 ed i 62 anni con differenti patologie neuromuscolari: il coefficiente di “interrater reliability” è risultato essere buono. La scala non richiede una formazione specialistica e vi è una buona correlazione tra lo score totale di MFM ed i punteggio ottenuti con altre scale come la Vignos e la Brooke. Questa scala valuta un ampio range di attività che possono essere svolte da pazienti molto deboli a pazienti forti deambulanti, e questo la rende uno strumento molto utile negli studi a lungo termine durante i quali i pazienti possono perdere la deambulazione e diventare significativamente più deboli. Gli svantaggi di questa scala funzionale sono principalmente legati all’eccessiva durata dell’esame e al sistema di punteggio che può non essere abbastanza sensibile da identificare piccoli cambiamenti⁸². La Egen

Klassifikation Scale (EK)⁹¹⁻⁹³ è stata ideata per esaminare maggiormente aspetti relativi alle funzioni della vita quotidiana in pazienti con SMA e distrofia di Duchenne non deambulanti. E' una scala ordinale, che consiste in un questionario, organizzato nella sua ultima versione (EK2) in diciassette categorie, ciascuna suddivisa in 4 item, con score da 0 a 3, così da ottenere un punteggio totale che va da 0 a 51, dove 51 rappresenta il più basso livello di autonomia. La scala EK è stata validata sia per la DMD che per la SMA, ed è stato dimostrato che correla fortemente con le misure di forza muscolare e della capacità vitale forzata (FVC). La "North Star Ambulatory Assessment" (NSAA)⁹⁴ è una nuova scala funzionale sviluppata specificamente per i bambini con DMD deambulanti (tabella 1), a partire dalla HAMS. Questa scala comprende 17 item, con punteggio che va da 0 a 2, e possiede numerosi vantaggi a confronto con la scala Hammersmith per DMD, in quanto include prove temporizzate e item che riflettono cambi funzionali come l'abilità di correre e saltare, che non erano state incluse nelle precedenti versioni potevano causare un effetto "tetto" in soggetti trattati con steroidi. La NSAA è stata validata nel Regno Unito, dove è stata impiegata anche per la valutazione di pazienti con SMA III, e in Italia, in uno studio multicentrico in pazienti con DMD, in cui ha dimostrato di possedere un'eccellente affidabilità tra diversi osservatori⁹⁵. Il Jebsen-Taylor Hand Function Test (fig.6) è un test diagnostico, temporizzato, suddiviso in 7 parti, creato al fine di determinare il livello di funzionalità dell'arto superiore. Fu originariamente utilizzato nei soggetti

emiparetici o affetti da artrite reumatoide⁹⁶ e successivamente anche nei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile, in particolare emiplegici e tetraplegici. Il test comprende subtest unilaterali che devono essere somministrati usando istruzioni verbali standardizzate ed eseguiti prima con la mano non dominante e poi con quella dominante. E' un test che valuta le abilità degli arti superiori, costituito essenzialmente da una serie di prove cronometrate che valutano il movimento sul piano orizzontale ma non valuta movimenti come portarsi la mano alla bocca, che sono importanti nella vita di tutti i giorni⁹⁶⁻⁹⁷. L'item della scrittura risulta non idoneo perché riflette le difficoltà di apprendimento spesso associate alla DMD ma non la difficoltà a compiere un determinato movimento con la mano⁹⁷. Oltretutto, questa scala, utilizzata con successo nella valutazione di emiplegia o altri tipi di paralisi cerebrale, valuta solo le abilità unimanuali e non anche quelle bimanuali come dimostra una recente review per molte scale che valutano gli arti superiori, le quali forniscono molte informazioni ma in maniera disgregata⁹⁹(tabella 2). Inoltre, il sistema di punteggio è basato sul tempo impiegato per completare la prova, solo quando questa è eseguita con successo. Secondo le istruzioni, non vi è alcuna possibilità di segnare il livello di abilità se il paziente non è in grado di completare la prova e non fornisce informazioni sulle strategie compensative.

Capitolo IV

Obiettivo dello studio

Questo studio nasce dall'esigenza di avere a disposizione, alla luce dei nuovi approcci terapeutici nella DMD, *outcome measures* clinicamente valide per poter verificare l'efficacia dei trial clinici in un gruppo funzionalmente più eterogeneo di pazienti affetti da DMD. Fino ad ora i trials clinici effettuati hanno reclutato giovani pazienti deambulanti per i quali è stato utilizzato il 6MWT come scala principale e la North star (NSAA), che include test temporizzati, come misure addizionali.

Ma adesso che è sempre più vicina la possibilità di estendere gli studi anche ai pazienti giovani-adulti non deambulanti ci troviamo sprovvisti di scale di valutazione idonee e adatte in maniera uniforme per i vari stadi della malattia, atti a verificare l'efficacia dei trials. Oltretutto c'è stata anche una forte spinta da parte delle associazioni di famiglie in questo senso. A tal proposito, si è svolto un primo workshop da cui si è stabilito che nessuna delle scale esistenti e precedentemente usata è totalmente idonea a coprire i vari aspetti della funzionalità degli arti superiori dal paziente più piccolo deambulante ai più adulti e quindi più deboli confermando che occorre una nuova scala di valutazione. Si è quindi assemblato un "gruppo internazionale", a cui è stato dato il compito di identificare misure idonee per la valutazione funzionale degli arti superiori che andasse bene sia per i pazienti più giovani e deambulanti che

per i giovani-adulti che hanno perso la deambulazione. Uno dei vantaggi di questo gruppo internazionale è che include non solo clinici e fisioterapisti esperti in scale di valutazione per i pazienti neuromuscolari, ma anche rappresentanti di gruppi di associazioni di famiglie che hanno apportato il loro contributo ponendo il loro punto di vista e quindi un confronto nel momento di validare tali misure.

Lo scopo di questo studio è pertanto quello di:

- elaborare una semplice valutazione “funzionale” degli arti superiori, selezionando alcuni item già disponibili in altre scale e sviluppandone alcuni totalmente nuovi, che possa integrare le scale funzionali esistenti, aumentando la loro sensibilità a piccoli cambi funzionali.

Capitolo V: la costruzione della scala

5.1 Valutazione di tutte le scale di valutazione esistenti per arti superiori

Le scale esistenti che valutano gli arti superiori si suddividono essenzialmente in quelle che si basano in un'osservazione diretta sulla base della performance e quelle che si basano su questionari autocompilati dal paziente stesso o dai genitori. Queste ultime danno informazioni sull'aspetto della funzionalità degli arti superiori nei vari aspetti della vita quotidiana. Le scale che prevedono un'osservazione diretta della performance erano 4. Tre di queste valutavano specificatamente gli arti superiori (The Brook upper extremity scale, The upper limb functional ability test (fig 7), jebsen hand function test). La quarta che è la Motor function measures (MFM) è una scala generale, ampiamente usata nelle malattie neuromuscolari e che è stata presa in considerazione perché conteneva un ampio numero di items (>25%) che si riferivano agli arti superiori.

In conclusione la review mostra come nessuna delle scale è in grado di riflettere i diversi livelli di abilità funzionale degli arti superiori nelle diverse attività della vita quotidiana per pazienti affetti da DMD di diverse fasce d'età. Nonostante queste scale apportano delle informazioni utili su varie abilità, tuttavia non mettevano in luce "abilità" o "difficoltà" nel contesto di pattern specifici di progressione di forza e di retrazioni⁹⁹.

5.2 Studio pilota preliminare con lo scopo di esaminare l'idoneità delle scale esistenti

Sono stati testati 61 pazienti con The Brook upper extremity scale, The Upper limb functional ability test (recentemente validato per i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale II)¹⁰⁰, Jebsen hand function test .

Questo studio pilota , oltre che a voler mostrare l'idoneità, ha avuto l'obiettivo di identificare e selezionare items esistenti e appartenenti alle scale in questione, da poter utilizzare per il nostro scopo e cioè per i pazienti DMD con specifici pattern di debolezza e di retrazione. Quindi identificare specifici item o insieme di items che possano essere usati per differenti età e per pattern che includono una gamma di abilità dai pazienti deambulanti capaci di movimenti antigravitari della spalla a pazienti non deambulanti limitati ai soli movimenti delle dita. La Jebsen hand functional test aveva il vantaggio di essere standardizzata e di avere degli item temporizzati, ma copre un range limitato di attività che spesso risultano non rilevanti per i pazienti con DMD. Questo probabilmente perchè non sono state create specificatamente per le patologie neuromuscolari. La Brooke Upper extremity scale ci fornisce una classificazione funzionale semplice ma è limitata ad un certo numero di classi e non copre gli aspetti di funzionalità della mano che sono importantissimi nei pazienti DMD più adulti. Sia la MFM che UL module invece includono un certo numero di items utili di valutazione funzionale relative all'attività di vita

quotidiana ma entrambi hanno un effetto “tutto o nulla”, risultando poco sensibili ai minimi cambiamenti funzionali.

Lo studio è stato infine molto utile per identificare difetti relative alla postura, pattern di forza, retrazioni che richiedono strategie compensatorie e capire come le strategie di compenso siano fondamentali nella valutazione funzionale.

5.3.1 Selezione degli item e dattamento ai pz deambulanti/ identificazione di gaps/ integrazione di nuovi items

È stata fatta una prima selezione degli items reputati come più idonei dai membri del Physiotherapy Focus Group. La validità di tali items è stata ulteriormente analizzata con supporti video, per stabilire meglio l' idoneità in correlazione a pattern di debolezza e di retrazioni specifici di diverse fasce d'età.

Gli items sono stati suddivisi in 3 principali livelli:

- livello alto: dimensione della spalla
- livello medio: dimensione del gomito
- livello basso: dimensione del polso e delle dita

Inoltre si è fatta attenzione alla postura che deve essere standard durante il test che deve essere in posizione seduta con le braccia in una posizione funzionale

provando a catturare aspetti di performance che riflettono attività della vita quotidiana.

Il sistema di scoring è stato fatto in modo tale da non avere effetti del “tutto o nulla” con lo scopo di cogliere i minimi cambiamenti funzionali anche nei pazienti più compromessi.

5.3.2 Sviluppo di un proforma pilota

È stata sviluppata un proforma preliminare e sono stati discussi individualmente tutti gli items selezionati in un secondo workshop svoltosi a Roma¹⁰¹. Il contributo dei pazienti DMD e dei loro familiari che hanno partecipato al meeting, ci ha aiutato a stabilire la rilevanza e la non rilevanza clinica nella vita quotidiana degli items proposti. Questo ci ha portato allo sviluppo di un proforma pilota, **Performance of Upper Limb (PUL) version 1**, e i fisioterapisti del gruppo di lavoro hanno ridefinito il manuale e le procedure di somministrazione.

Gli items selezionati per il proforma ha seguito i criteri di:

- semplicità di uso
- in relazione alla funzionalità per lo svolgimento delle attività della vita quotidiana (ADL) e non strettamente legati alla forza di un gruppo di muscoli

- equipaggiamento e training semplice
- facile da scorare
- breve durata della valutazione (5-10 minuti)

5.4 Applicazione del profoma pilota in setting multicentrici e validazione: versione finale del Performance of Upper Limb module per DMD (PUL)

Il profoma pilota è stato somministrato a 86 pazienti di età compresa dai 5 ai 27 anni (con un'età media di 12,56 DS 4,495), 45 erano deambulanti e 41 non deambulanti. Sono stati coinvolti 7 centri europei e 1 degli Stati Uniti.

Capitolo VI

6.1 Risultati

Sulla base della Rasch analysis abbiamo confermato la sensibilità clinica e apportato le conseguenti modifiche sviluppando un profoma finale con il pieno consenso di tutti i membri del gruppo di controllo. Infine è stata effettuata la reliability (accuratezza di somministrazione) da parte di 3 terapisti.

6.2 Performance of Upper Limb module (PUL)

Materiale richiesto per la valutazione:

- Selezione di pesi metrici 5g, 10g, 50g, 100g, 200g, 500g e 1000g.
- 6 monete da 20 cent di euro
- penna BIC standard
- Bicchiere di plastica (standard in commercio)
- Foglio carta A4
- Contenitore Ziploc (8 once)
- Lampada a pulsante Osram Dot It
- Tastiera numerica su carta e diagramma da tracciare (alla fine del proforma)
- Barattoli vuoti(40 ± 10 g) e pieni (420 ± 50 g) con diametro di 7.5-8 cm e altezza 10.5-11.5 cm
- Tovaglia di plastica/carta segnata con cerchi
- cronometro

Istruzioni generali

- Idealmente lo stesso esaminatore dovrebbe eseguire tutte le valutazioni in sequenza
- Gli item devono essere testati nell'ordine fornito da questo manuale
- Il paziente dovrebbe indossare abbigliamento comodo, T- Shirt, ecc.
- Per i pazienti deambulanti e per quelli ancora in grado di eseguire passaggi posturali con minima assistenza usare una sedia con schienale ma senza braccioli ed assicurarsi che i piedi siano ben sostenuti/sul pavimento.
- Per i pazienti in carrozzina elettronica non in grado di essere trasferiti facilmente assicurarsi che la seduta sia il più orizzontale possibile, lo schienale in posizione verticale se tollerato ed i piedi sostenuti.
- Non è consentito l'utilizzo di ausili d'assistenza per nessuno dei test.
- Raccomandiamo di non usare un lettino ad altezza variabile tipo Bobath per far sedere i pazienti in quanto sprovvisto di schienale
- Idealmente come piano d'appoggio si dovrebbe usare una superficie ad altezza variabile. L'altezza viene stabilita per ogni paziente inizialmente in posizione di lavoro comoda (gomiti flessi a circa 45° dalla completa estensione)

- Posizionare la tovaglia (vedi appendice 1) sul bordo prossimale del tavolo con il cerchio centrale allineato con il paziente.
- Sul proforma cerchiare, quando necessario, la scelta della mano destra o sinistra per l'esecuzione del test.
- Se la posizione di partenza non può essere mantenuta a causa di retrazioni, assegnare punteggio 0 a meno che venga specificata la possibilità di modificare la posizione di partenza.

Svolgimento della valutazione:

eseguire l'item A d'ingresso:

- nel caso di punteggio 4,5,6 sull'item A continuare con l'Item B fino la fine del test
- nel caso di punteggio 3 o meno sull'item A iniziare dall'item F

Sul proforma indicare:

- Il lato scelto viene definito come quello usato per disegnare o scrivere o, se non in grado, il braccio usato più frequentemente per svolgere il compito. Gli item del PUL possono essere eseguiti con il lato preferito (dominante o non).
- Annotare le retrazioni significative del gomito e segnare sul proforma se il punteggio è stato limitato da queste. Le retrazioni al gomito dovrebbero essere espresse in gradi mancanti alla massima estensione, es10
- Deambulante viene definito come riesce a camminare per 10m senza alcun tipo di assistenza e non-deambulante come non in grado di camminare 10m senza alcun tipo di sostegno esterno.

Descrizione schematizzata degli Items

A. Item d'ingresso								
Materiale:		Peso da 200g e bicchiere di plastica. Moneta e penna se necessario.						
Posizione di partenza:		<p>Seduto, iniziare con le mani in grembo</p> <p>Se deambulante usare una sedia con schienale ma senza braccioli. Se non-deambulante e non è pratico trasferire loro possono rimanere sulla carrozzina con la seduta più orizzontale possibile e lo schienale più verticale possibile.</p>						
Istruzioni:		<p>“Alza le mani e le braccia più in alto che puoi.”</p> <p>La flessione laterale del tronco dovrebbe essere <20°. Se flettono il capo alle mani dare istruzione di tenere il capo eretto se possibile.</p> <p>Per i soggetti meno abili si può iniziare chiedendo: “Riesci a portare le mani alla bocca?”</p> <p>Per i soggetti più abili dimostrare l’abduzione simultanea di entrambe le braccia a gomito esteso.</p>						
Dettagli sul punteggio		<p>Score 4: Definito come gomito all’altezza della spalla.</p> <p>Score 2 e 3. Per score 2 e 3 Non dovrebbero completare il compito portando la bocca alle mani o usando un’eccessiva flessione del capo e del tronco</p>						
Item	Descrizione	0	1	2	3	4	5	6
A.	Item d'ingresso	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 o la circonferenza del movimento /usando muscoli accessori)	Riesce a abduire entrambe le braccia simultaneamente con gomiti estesi in cerchio fino a toccarsi sopra la testa.

Livello alto- dimensione della spalla

B. Abduzione della spalla a livello della spalla

C. Abduzione della spalla sopra il livello della spalla

Materiale:	Pesi da 200,500,1000 gr						
Posizione di partenza:	<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con le mani in grembo. Gomiti non sostenuti. <input type="checkbox"/> Posizionare il peso nella mano in grembo se già capaci di svolgere il compito senza pesi. Chiedere al paziente di usare un presa palmare per tenere il peso.						
Posizione d'arrivo	B: Braccio esteso di lato all'altezza della spalla (gomito all'altezza della spalla) C: Braccio esteso sopra la testa (gomito all'altezza degli occhi) – tramite abduzione						
Sequenza di valutazione	Testare sopra l'altezza della spalla subito dopo aver testato all'altezza della spalla. Se non riescono in un item sopra l'altezza della spalla, continuare con il peso progressivamente più leggero o passare all'altezza della spalla in base alle abilità e finché non sono più in grado. Ciò significa ricominciare con un peso maggiore o continuare testando l'item sopra il livello della spalla in base						
Istruzioni:	B: Riesci a darmi il peso? (Tenere la mano tesa per farsi passare il peso) C: Se sono in grado di fare ciò chiedere: "Riesci a darmi il peso quassù?" Il gomito non deve andare oltre il livello degli occhi. Se sono in grado di sollevare il braccio all'altezza della spalla dare loro un peso da sollevare cominciando con 200gr, poi 500gr, poi 1000gr.						
Dettagli sul punteggio	Segnare sul proforma quale braccio hanno usato. Il corretto movimento senza compensi dovrebbe essere una combinazione simultanea di rotazione esterna della spalla ed estensione del gomito. L'assenza o asincronia di una di queste componenti o movimenti aggiuntivi sono da considerarsi compensi. Lo score è il massimo peso che il paziente						
Item	Descrizione	0	1	2	3	4	Segnare /cerchiare la casella solo se completa B, C senza compensi
B.	Abduzione spalla a livello della spalla	Non riesce	Riesce senza pesi	Porta all'altezza della spalla 200g	Porta all'altezza della spalla 500g	Porta all'altezza della spalla 1000g	
Sinistra/Destra	Gomito all'altezza						
C.	Abduzione spalla sopra livello della spalla	Non riesce	Riesce senza pesi	Porta sopra all'altezza della spalla 200g	Porta sopra all'altezza della spalla 500g	Porta sopra all'altezza della spalla 1000g	
Sinistra/Destra	Gomito all'altezza						

D. Flessione della spalla all'altezza della spalla

E. Flessione della spalla sopra il livello della spalla

Materiale:		Pesi da 200,500,1000 gr					
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mani in grembo. Gomiti non sostenuti. <input type="checkbox"/> Posizionare il peso nella mano in grembo se già capaci di svolgere il compito senza pesi. Chiedere al paziente di usare un presa palmare per tenere il peso.					
Posizione d'arrivo		<input type="checkbox"/> D: Braccio esteso davanti all'altezza delle spalle (gomito all'altezza della spalla) <input type="checkbox"/> E: Braccio esteso sopra la testa (gomito all'altezza degli occhi) – tramite flessione					
Sequenza di valutazione		Testare sopra l'altezza della spalla subito dopo aver testato all'altezza della spalla. Se non riescono in un item sopra l'altezza della spalla, continuare con il peso progressivamente più leggero o passare all'altezza della spalla in base alle abilità e finché non sono più in grado. Ciò potrebbe significare, in base alle abilità, ricominciare con un peso maggiore o continuare testando l'item sopra il					
Istruzioni:		<input type="checkbox"/> D: Riesci a darmi il peso? (Tenere la mano tesa per farsi passare il peso) <input type="checkbox"/> E: Se sono in grado di fare ciò chiedere: "Riesci a darmi il peso quassù?" Il gomito non deve andare oltre il livello degli occhi. <input type="checkbox"/> Se sono in grado di sollevare il braccio all'altezza della spalla dare loro un peso da sollevare cominciando con 200g, poi 500g, poi 1000g. <input type="checkbox"/> Togliere sempre il peso quando arrivano alla massima altezza (per evitare uno sforzo muscolare eccentrico)					
Dettagli sul punteggio		Segnare sul proforma quale braccio hanno usato. Il corretto movimento senza compensi dovrebbe essere una combinazione simultanea di flessione della spalla ed estensione del gomito. L'assenza o asincronia di una di queste component o movimenti aggiuntivi sono da considerarsi compensi. Lo score è il massimo peso che il paziente riesce a dare all'esaminatore senza compenso. Il braccio controlaterale deve rimanere in grembo.					
Item	Descrizione	0	1	2	3	4	Segnare /cerchiare la casella solo se completa D, E senza compensi
D. Sinistra/Destra	Flessione spalla all'altezza della spalla Gomito all'altezza della	Non riesce	Riesce senza pesi	Porta all'altezza della spalla 200g	Porta all'altezza della spalla 500g	Porta all'altezza della spalla 1000g	
E. Sinistra/Destra	Flessione della spalla sopra il livello della spalla Gomito all'altezza della	Non riesce	Riesce senza pesi	Porta sopra all'altezza della spalla 200g	Porta sopra all'altezza della spalla 500g	Porta sopra all'altezza della spalla 1000g	

LIVELLO MEDIO--DIMENSIONE del GOMITO

F. Mano/i alla bocca						
Materiale:		Pesi da 50 e 200gr, bicchiere e tovaglia				
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Posizionare il bicchiere con dentro un peso da 50g sul cerchio mediano di fronte al paziente sulla tovaglia <input type="checkbox"/> Il compito viene svolto usando il lato preferito o entrambe le braccia se necessario.				
Istruzioni:		<p>“Riesci a portare il bicchiere alla bocca senza tenere i gomiti poggiati sul tavolo?”</p> <p>Se non riescono a fare ciò chiedere: “Riesci a portare le mani alla bocca con i gomiti poggiati?”</p> <p>Il compito dovrebbe essere svolto senza un’eccessiva flessione del tronco (<20°)</p>				
Dettagli sul punteggio		<p>Segnare sul proforma quale mano hanno utilizzato o se entrambe</p> <p>Per due mani si intende usare entrambe le mani sul bicchiere o utilizzarne una come rinforzo controlaterale.</p> <p>Per assegnare score 1 o superiore la mano o il bicchiere devono toccare momentaneamente le labbra.</p> <p>Se portano il capo alle mani con flessione del tronco non si assegna alcun punteggio. E’ concesso un minimo movimento di flessione del collo.</p>				
Item	Descrizione	0	1	2	3	
F. Sinistra/Destra Entrambe	Mano/i alla bocca	Non riesce	Riesce a portare alla bocca 50g nel bicchiere usando 2 mani	Riesce a portare alla bocca 200g o con 2 mani o usando una mano e sostegno del gomito	Riesce a portare alla bocca 200g con 1 mano e senza sostegno del gomito	

G. Mano/i dalle ginocchia al tavolo

Materiale:	Tavolo
Posizione di partenza:	Seduto di fronte al tavolo . Mani in grembo
Istruzioni:	Riesci a portare entrambe le mani sul tavolo?
Dettagli sul punteggio	Sono concessi movimenti di compenso del tronco. Per assegnare uno score 3 devono portare entrambe le mani insieme

H. Spostare peso sul tavolo

Materiale:	Pesi 100,200,500 e 1000gr. Tovaglia
Posizione di partenza:	<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale) e fuori dal tavolo. Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Il compito viene svolto con la mano preferita. Il peso viene spostato dal cerchio esterno vicino alla mano scelta al cerchio centrale della tovaglia.
Istruzioni:	Riesci a spostare questo pesetto (100g) dal cerchio esterno a quello al centro con una mano? Ripetere con pesi progressivamente maggiori se riesce.
Dettagli sul punteggio	Segnare sul proforma se hanno usato il braccio destro o sinistro. Score 2-5: non è ammesso il trascinamento del peso sul tavolo. Il sollevamento è definito come staccare dal tavolo mano avambraccio e gomito ed il peso deve centrare completamente il cerchio centrale. Il braccio non deve ruotare per spostare il gomito in posizione abdotta.

Item	Descrizione	0	1	2	3	4	5
H. Sinistra/Destra	Spostare peso sul tavolo	Non riesce o usa 2 mani	Riesce a spostare un peso di 100g dal cerchio esterno a quello centrale	Riesce a sollevare un peso di 100g dal cerchio esterno a quello centrale senza compensi	Riesce a sollevare un peso di 200g dal cerchio esterno a quello centrale senza compensi	Riesce a sollevare un peso di 500g dal cerchio esterno a quello centrale senza compensi	Riesce a sollevare un peso di 1kg dal cerchio esterno a quello centrale con avambraccio fuori dal tavolo

Item	Descrizione	0	1	2	3
G.	Mano/i dalle ginocchia al tavolo	Non riesce	Porta solo le dita di entrambe le mani o una mano sola al tavolo	Porta entrambe le mani sul tavolo ma non contemporaneamente	Porta entrambe le mani sul tavolo contemporaneamente

I. Sollevare barattoli leggeri

J. Sollevare barattoli pesanti

Materiale:	5 barattoli leggeri e 5 barattoli pesanti (5 barattoli vuoti e 5 pieni). Tovaglia con cerchi disegnati Cronometro							
Posizione di partenza:	<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale) e fuori dal tavolo. Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Il compito viene svolto con la mano preferita <input type="checkbox"/> I barattoli sono disposti allineati sui cerchi della tovaglia a 10 cm dal bordo del tavolo e spazati a 5 cm l'uno dall'altro, 2 su ciascun lato del cerchio centrale							
Istruzioni:	J. "Riesci a spostare un barattolo per volta da questi cerchi a quelli più lontani così. Inizia dal barattolo più vicino alla mano che scegli di usare". Dimostrare. I barattoli dovrebbero essere posizionati con almeno 85% nel cerchio							
Dettagli sul punteggio	Segnare sul proforma se hanno usato il braccio destro o sinistro. Non cronometrare oltre i 2 minuti. Se il compito non viene completato entro i 2 minuti annotare il numero di barattoli il paziente ha posizionato con successo. Partenza del cronometro = primo contatto delle dita con il barattolo Arresto del cronometro = contatto del 5° barattolo con il cerchio esterno se <2 minuti I barattoli non si possono far scivolare							
Item	Descrizione	0	1	2	3	4	5	
I. Sinistra/Destra Entrambi	Sollevare barattoli leggeri	Solleva 0	Solleva 1 (esterno)	Solleva 2	Solleva 3 (centrale)	Solleva 4	Solleva 5 (più lontano dal lato scelto)	Tempo per sollevare 5 barattoli = --' -- sec/min
J. Sinistra/Destra Entrambi	Sollevare barattoli pesanti	Solleva 0	Solleva 1 (esterno)	Solleva 2	Lift 3 (centrale)	Solleva 4	Solleva 5 (più lontano dal lato scelto)	Tempo per sollevare 5 barattoli = --' -- sec/min

K. Impilare barattoli (leggeri)

L. Impilare barattoli (pesanti)

Materiale:	5 barattoli leggeri e 5 barattoli pesanti (5 barattoli vuoti e 5 pieni). Tovaglia con cerchi disegnati Cronometro							
Posizione di partenza:	<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). <input type="checkbox"/> Il compito viene svolto di preferenza con la mano preferita ma possono usarle entrambe. <input type="checkbox"/> I barattoli sono disposti allineati sui cerchi della tovaglia a 10 cm dal bordo del tavolo e spazati a 5 cm l'uno dall'altro, 2 su ciascun lato del cerchio centrale.							
Istruzioni:	<p>“Metti la mano preferita sul tavolo per favore. Quando dico “VAI”, usa la mano/i per impilare questi barattoli più veloce che puoi così, uno sopra l'altro”. Dimostrare. “Puoi iniziare con il barattolo che vuoi. Pronto? VAI”</p> <p>Usare le stesse istruzioni per i barattoli pesanti</p>							
Dettagli sul punteggio	<p>Segnare sul proforma se hanno usato la mano destra, sinistra o entrambe Non cronometrare oltre i 2 minuti. Se il compito non viene completato entro i 2 minuti annotare il numero di barattoli che il paziente ha posizionato con successo.</p> <p>Partenza del cronometro = primo contatto delle dita con il barattolo Arresto del cronometro = contatto del 5° barattolo con bordo superiore del 4° se <2 minuti</p> <p>Impilare 1 significa mettere un barattolo sopra di un'altro.</p>							
Item	Descrizione	0	1	2	3	4		
K. Sinistra/Destra Entrambi	Impilare barattoli leggeri	Non Riesce a impilare il 2° barattolo	Riesce a impilare il 2° barattolo	Riesce a impilare il 3° barattolo	Riesce a impilare il 4° barattolo	Riesce a impilare il 5° barattolo		Tempo per impilare tutti e 5 i barattoli = - ' - - sec/min
L. Sinistra/Destra Entrambi	Impilare barattoli pesanti	Non Riesce a impilare il 2° barattolo	Riesce a impilare il 2° barattolo	Riesce a impilare il 3° barattolo	Riesce a impilare il 4° barattolo	Riesce a impilare il 5° barattolo		Tempo per impilare tutti e 5 i barattoli = - ' - - sec/min

M. Togliere il coperchio ad un contenitore

Materiale:		Contenitore Ziploc		
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Il contenitore è posizionato sul tavolo di fronte al paziente.		
Istruzioni:		Riesci a togliere il coperchio a questo contenitore?		
Dettagli sul punteggio				
Item	Descrizione	0	1	
M.	Togliere il coperchio al contenitore	Non in grado di aprire	Aprire completamente	

N. Strappare un foglio di carta

Materiale:		Alcuni fogli di carta A4					
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Passare al paziente un pezzo di carta piegato in 4. Questo può poi essere aperto se il paziente non riesce a strapparli piegato.					
Istruzioni:		Riesci a strappare questo foglio partendo dal lato piegato?					
Dettagli sul punteggio		Per assegnare un punteggio il paziente deve strappare il foglio per tutta la lunghezza in massimo tre tentativi..					
Item	Descrizione	0	1	2	3	4	
N.	Strappare un foglio di carta	Non riesce a tenere il foglio di carta o a strapparli	Riesce a tenere il foglio di carta non piegato ma non riesce a strapparli	Strappa il foglio non piegato	Strappa il foglio piegato in 2, iniziando dal lato piegato	Strappa il foglio piegato in 4, iniziando dal lato piegato	

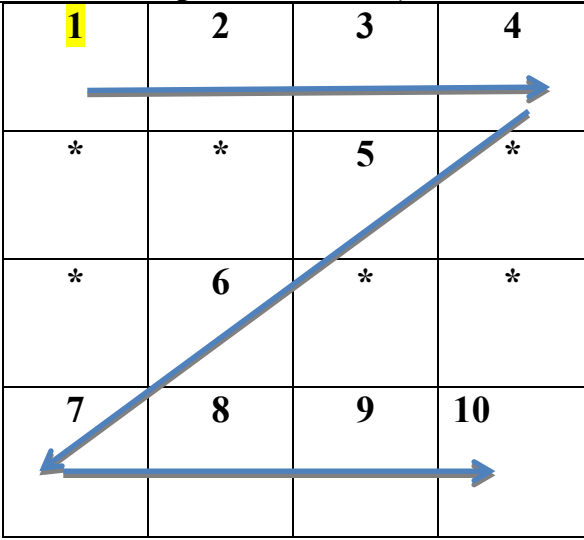
DIMENSIONE DISTALE DEL POLSO E DELLA MANO

O. Tracciare un percorso							
Materiale:		Penna BIC standard, diagramma					
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> La matita viene posizionata dall'esaminatore nella mano del paziente. <input type="checkbox"/> Scrivere nella posizione abituale per scrivere. Per iniziare il foglio di carta può essere posizionato dall'esaminatore o dal soggetto ma non deve essere poi spostato durante il test. <input type="checkbox"/> Il compito viene svolto con la mano preferita. Si può usare qualsiasi presa della mano sulla matita.					
Istruzioni:		Riesci a tracciare una linea con la matita lungo il percorso senza fermarti?					
Dettagli sul punteggio							
		0	1	2	3	4	
O.	Tracciare un percorso	Con matita nella mano non riesce a tenerla o fare un segno scritto	Riesce a tenere la matita e a fare un segno scritto sulla carta	Riesce a seguire il percorso per almeno 5cm ma non a completarlo	Riesce a completare il percorso ma si deve fermare e/o solleva la matita dal foglio	Riesce a tirar su la matita ed a completare il percorso senza fermarsi o sollevare la matita dal foglio	
Sinistra/Destra							

P. Premere la luce a pulsante						
Materiale:		Luce a pulsante				
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> La luce a pulsante viene posizionata di fronte al paziente tra le due mani				
Istruzioni:		Riesci ad accendere la luce premendola? Prova prima ad usare una sola mano. Puoi usarne due.				
Dettagli sul punteggio		La luce dovrebbe rimanere sul tavolo ed dovrebbero usare solo le dita per attivarla.				
		0	1	2	3	
P. Sinistra/Destra	Premere la luce a pulsante	Non riesce ad accendere la lampada con le dita di entrambe le mani	Riesce ad accendere momentaneamente la lampada con dita di entrambe le mani	Riesce ad accendere momentaneamente la lampada con dita di una mano	Riesce ad accendere permanentemente la lampada con dita di una mano	

Q. Supinazione						
Materiale:		Lampada a pulsante				
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> La luce a pulsante viene posizionata di fronte al paziente tra le due mani				
Istruzioni:		Riesci a sollevare la lampada ed a girarla così? (dare dimostrazione della supinazione dell'avambraccio)				
Dettagli sul punteggio		Deve usare la supinazione e non la rotazione della spalla				
		0	1	2	3	4
Q. Sinistra/Destra	Supinazione	Non riesce a sollevare la lampada	Solleva la lampada ma non riesce a girare la mano	Solleva la lampada e gira la mano in maniera incompleta	Solleva la lampada e gira la mano completamente e con movimenti di compenso	Solleva la lampada e gira la mano completamente e senza movimenti di compenso

R. Sollevare le monete						
Materiale:		6 monete da 20 centesimi				
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Posizionare le monete sul tavolo di fronte al paziente nel cerchio più vicino al lato scelto				
Istruzioni:		Riesci a sollevare queste monete una per volta ed a tenerle nella mano?				
Dettagli sul punteggio		Non dovrebbero impilare le monete prima di tirarle su. Per un punteggio di 2 devono tenere tutte le monete nella mano.				
		0	1	2	3	
R. Sinistra/ Destra	Sollevare le monete	Non riesce a sollevare una moneta	Solleva una moneta	Riesce a sollevare e tenere 3 monete nella mano	Riesce a sollevare e tenere 6 monete nella mano	

<p>S. posizionare il dito sui numeri del diagramma</p>	<p>Diagramma con numeri(il disegno è sul proforma; la seguente immagine è a solo scopo illustrativo)</p> 
<p>materiale</p>	<p>Posizione di partenza</p> <ul style="list-style-type: none"> – Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. – Posizionare il diagramma di fronte al paziente sul tavolo. Il foglio con il diagramma può essere orientato e tenuto fermo dall'esaminatore o dal paziente stesso solo all'inizio del test e non va mosso successivamente

<p>istruzioni</p>			<p>Iniziando dalla casella gialla(1) indicare dal numero 1 a 10, a turno seguendo le frecce.</p>		
		<p>0</p>	<p>1</p>	<p>2</p>	<p>3</p>
<p>s. sin/dest</p>	<p>Posizionare dito sui numeri del diagramma</p>	<p>Non riesce a sollevare o strisciare il dito sul diagramma</p>	<p>Non riesce a sollevare il dito per posizionarlo su disegno,</p>	<p>Solleva il dito e lo posiziona in maniera imprecisa</p>	<p>Solleva il dito e lo posiziona in sequenza su tutti i</p>

			ma riesce a strisciarlo tra almeno 2 caselle	su tutti i numeri	numeri del diagramma senza toccare le linee
--	--	--	----------------------------------------------	-------------------	---------------------------------------------

T. Pinza a 2 punti					
Materiale:		Pesi da 5gr e 10gr			
Posizione di partenza:		<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Posizionare i pesi sul tavolo di fronte al paziente vicino alla mano.			
Istruzioni:		Riesci a pinzare e sollevare questi pesi uno per volta con il polpastrello del pollice ed un dito tenendolo dal corpo del peso e non il pomello sopra. Dimostrare il compito.			
Dettagli sul punteggio		Segnare il peso (5gr e/o 10gr) Per favore segnare qualsiasi dettaglio utile sul tipo di presa utilizzata. foto			
		0	1	2	
T Sinistra / Destra		Non riesce ad usare una pinza a due dita 5 gr 10 gr	Riesce ad usare una pinza a due dita ma non solleva peso 5 gr 10 gr	Riesce ad usare una pinza a due dita e solleva peso 5 gr 10 gr	Cerchiare il peso 5 gr e/o 10 gr usato. Per score 1 si intende la capacità di posizionare pollice e dito con posizione a pinza.

U. Pinza a tre punti

Materiale:	Pesi da 5gr e 10gr			
Posizione di partenza:	<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Posizionare i pesi sul tavolo di fronte al paziente vicino alla mano.			
Istruzioni:	Riesci a pinzare e sollevare questi pesi uno per volta con il polpastrello del pollice e due dita tenendo il peso dal corpo e non dal pomello sopra. Dimostrare il compito.			
Dettagli sul punteggio	Segnare il peso (5gr e/o 10gr) e la parte del peso usata per sollevarlo (pomello o corpo). Le dita possono essere flesse o estese.			
	0	1	2	
B Sinistra / Destra	Non riesce ad usare una pinza a 3 punti 5 gr 10 gr	Riesce ad usare una pinza a 3 punti ma non solleva peso 5 gr 10 gr	Riesce ad usare una pinza a 3 punti e solleva peso 5 gr 10 gr	Cerchiare il peso 5 gr e/o 10 gr usato. Per score 1 si intende la capacità di posizionare pollice e due dita con posizione a pinza.

V. Grip a chiave/pollice					
Materiale:	Pesi da 5gr e 10gr				
Posizione di partenza:	<input type="checkbox"/> Seduto, iniziare con mano/i sul tavolo. Il tavolo se possibile dovrebbe stare in maniera tale che il gomito stia a circa 45° di flessione dalla piena estensione (una posizione funzionale). Se non è possibile bisogna adottare una posizione alternativa documentata con mani sul tavolo. <input type="checkbox"/> Posizionare i pesi sul tavolo di fronte al paziente vicino alla mano.				
Istruzioni:	Riesci a pinzare e sollevare questi pesi tenendoli prima dal corpo e poi dal pomello con una mano tra il pollice e bordo laterale dell'indice? Dimostrare il compito				
Dettagli sul punteggio	Segnare il peso (5gr e/o 10gr) e la parte del peso usata per sollevarlo (pomello o corpo). Le dita possono essere flesse o estese.				
	0	1	2	3	
V. Sinistra / Destra Posizione di partenza: <input type="checkbox"/> mano chiusa, dita flesse <input type="checkbox"/> mano aperta, dita estese	Non riesce a usare grip a pollice o piegare la punta del pollice	Non riesce a usare grip a pollice ma piega la punta del pollice 5 gr 10gr	Riesce a usare grip a pollice ma non solleva il peso 5 gr 10gr	Riesce a usare grip a pollice e non solleva il peso 5 gr 10gr	Assegnare punteggio per 5 gr e/o 10 gr Annotare le modifiche di grip usate

Capitolo VII

Discussione

Lo scopo dell' "Performance of Upper limb Module per la Distrofia Muscolare di Duchenne" (PUL per DM), ma in generale per tutte le distrofinopatie, è quello di valutare i cambiamenti delle performance motorie degli arti superiori che avvengono nel tempo, dal bambino ancora deambulante all'adulto più compromesso con limitati movimenti delle dita, includendo quindi una selezione di items che coprono un largo spettro di abilità e di età, registrando le minime variazioni di funzionalità, evitando l'effetto tutto o nulla, mediante il suo sistema di scoring. Per tale motivo assume particolarmente importanza non solo perchè ci può fornire dati sull'evoluzione funzionale della malattia come un continuum (mentre fino ad ora abbiamo sempre parlato di pattern funzionali), ma anche perchè è possibile arruolare nei trial clinici anche pazienti più adulti che prima non potevano essere valutati per l'assenza di scale di valutazione standardizzate e validate. Ricordiamoci che la performance motoria, definita come l'abilità di eseguire un compito sotto determinate condizioni di valutazione, varia con la progressione della malattia e le varie opzioni (inclusa la chirurgia) ed è influenzata dalla forza muscolare, retrazioni, crescita staturò-

ponderale del paziente e capacità di strategie di compenso. Un accurata somministrazione e attribuzione dei punteggi risulta quindi necessaria per evitare variabili relative ai pattern posturali, debolezza e retrazioni. Un'altra innovazione di questa scala è stata coinvolgere sia i ragazzi che le famiglie nella sua costruzione. I pazienti affetti dalla patologia hanno avuto un ruolo fondamentale non solo nelle prove di validazione degli items ma anche nella costruzione della scala, partecipando attivamente nella scelta e nella modifica degli items. Per esempio alcuni items che a noi clinici risultavano importanti, sono stati descritti scarsamente rilevanti dai ragazzi. Speriamo dunque che ogni singolo item della nostra scala di valutazione possa riflettere le reali esigenze del paziente in quelle che sono le sue funzionalità della vita quotidiana.

Tabelle e Figure

= nessun movimento

1= solo tracce

2= movimenti sullo stesso piano

3= movimenti antigravità

4= movimenti antigravitari contro resistenza

5= forza piena (forza muscolare normale)

Scala MRC



Fig. 5 Hand Held Dynamometer

Tabella 1. “North Star Ambulatory Assessment” (NSAA)

	<i>Attività</i>	Score 2,1,0	Tempo (s) (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	Alzarsi da terra			
12	Solleverare capo			
13	Stare sui talloni			
14	Saltare			
15	Saltellare su gamba - D			
16	Saltellare su gamba - S			
17	Correre			
	TOTALE (su 34)			

	BROOKE UPPER EXTREMITY SCALE	JEBSEN HAND FUNCTION TEST	MFM	UL Functional Ability Test
N. of items	6	7	9 of the 32 items assess upper limb function	14
items	<p>1. Starting with arms at sides, can abduct arms in a full circle until they touch above head</p> <p>2. Can raise arms above head only by flexing elbow/or by using accessory muscles</p> <p>3. Cannot raise arms above head but can raise a glass of water (= 8.oz) to mouth (using both hands if necessary)</p> <p>4. Can raise hands to mouth but cannot raise a glass of water to mouth</p> <p>5. Cannot raise hand to mouth but can use hands to hold pen or pick up pennies from table</p> <p>6. Cannot raise hands to mouth and has no useful function of hands</p>	<p>1. Writing</p> <p>2. Turning over 3 by 5 inch cards</p> <p>3. Picking up small common objects</p> <p>4. Simulated feeding</p> <p>5. Stacking checkers</p> <p>6. Picking up large objects</p> <p>7. Picking up large heavy objects</p>	<p><u>D2= UL axial motor capacity</u></p> <p>15 Forearms resting on table, place both hands on top of head</p> <p>16 Hand resting on table, reach pencil with one hand and elbow in maximal extension</p> <p>23 Arms along trunk, place forearms/hands on table at same time</p> <p><u>D3 = UL distal motor capacity</u></p> <p>17 Pick up and hold 10 coins in one hands (20 seconds)</p> <p>18 Go around edge of a CD with one finger, no contact of hand on table</p> <p>19 Pick up a pencil and draw series of loops inside a horizontal frame</p> <p>20 Tear a sheet of paper folded in 4</p> <p>21 Pick up a tennis ball and turn hand over completely holding the ball</p> <p>22 Place finger in 8 squares of 3x3 diagram</p>	<p><u>UL axial motor capacity</u></p> <p>1 Raises himself and maintains the position for 2-3 seconds</p> <p>2 Shoulder extension</p> <p>3 Shoulder internal/external rotation</p> <p>4 Shoulder flexion</p> <p>5 Shoulder abduction/adduction</p> <p>6 Shoulder flexion/abduction</p> <p>7 Elbow flexion</p> <p><u>UL distal motor capacity</u></p> <p>8 Forearm pronation/supination</p> <p>9 Wrist flexion/extension</p> <p>10 wrist ulnar deviation</p> <p>11 metacarpophalangeal flexion/extension</p> <p>12 proximal metacarpophalangeal joint flexion/extension</p> <p>13 Thumb opposition to other fingers</p> <p>14 finger tremors</p>
Administration time:	5 minutes	20-45 minutes	10-15 minutes	na
Scoring:	the score is given by the last item that has been	time necessary to complete each subtest (rounded the nearest	Each item is scored on a 4 point scale	Each item has a maximum value of one point.

	fully performed	second). Slow times reflect a less desirable performance.	Scores are expressed as a percentage of the total score achieved on a single dimension, times the total number of items, divided by 100. For the MFM-32 the total score is the total sum of 32 items divided by 96 and multiplied by 100.	Each item has two subitems each of which are tested separately contributing one half of a point.
--	-----------------	-----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella 2 (comparazione di varie scale)



Fig 6 Jebsen-Taylor Hand Function Test

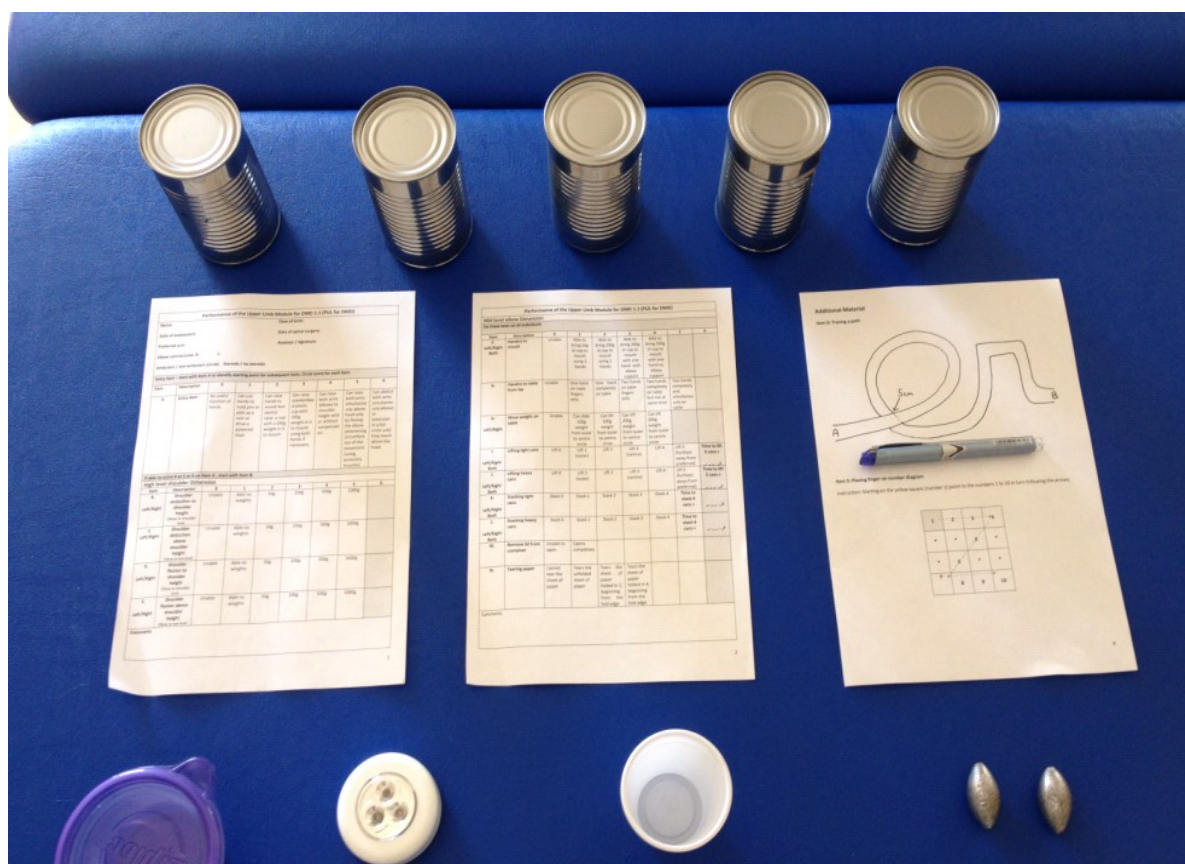


Fig. 7 “Setting Upper Limb functional ability test”

Performance of the Upper Limb Module per DMD (PUL per DMD)

Nome o ID:	Data di nascita:
Data della valutazione:	Chirurgia rachide S N (cerchiare) Data:
Lato dominante:	Valutatore/ firma:
Retrazioni gomito: Destra: Sinistra:	
Deambulante / non-deambulante (cerchiare)	Steroidi / no steroidi (cerchiare)

Item d'ingresso – iniziare con item A per identificare il punto di partenza per i test successivi. Cerchiare il punteggio per ciascun item.

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

Se capace di score 4 o 5 o 6 su item A , iniziare con item B.

Livello Alto-Dimensione della spalla								
Item	Descrizione	0	1	2	3	4	5	6
B. Sinistra/ Destra	Abduzione della spalla a livello della spalla Gomito a livello spalla	Non riesce	Riesce senza pesi	200gr	500gr	1000gr	Segnare /cerchiare la casella solo se completa B, C senza compensi.	

C. Sinistra/ Destra	Abduzione della spalla sopra livello della spalla Gomito a livello occhi	Non riesce	Riesce senza pesi	200gr	500gr	1000gr		
D. Sinistra/ Destra	Flessione della spalla a livello della spalla Gomito a livello spalla	Non riesce	Riesce senza pesi	200gr	500gr	1000gr		
E. Sinistra/ Destra	Flessione della spalla sopra livello della spalla Gomito a livello	Non riesce	Riesce senza pesi	200gr	500gr	1000gr		

Performance of the Upper Limb Module for DMD 1.2 (PUL per DMD)

Livello Medio-Dimensione del gomito

Eseguire questi test su tutti I pazienti

Item	Descrizione	0	1	2	3	4	5	6
F. Sinistra/ Destra Entrambe	Mano/i alla bocca	Non riesce	Riesce a portare alla bocca 50gr nel bicchiere usando 2 mani	Riesce a portare alla bocca 200gr o con 2 mani o usando una mano e sostegno del gomito	Riesce a portare alla bocca 200gr con 1 mano e senza sostegno del gomito			
G.	Mano/i dalle ginocchia al tavolo	Non riesce	Porta solo le dita di entrambe le mani o una mano sola al tavolo	Porta entrambe le mani sul tavolo ma non insieme	Porta entrambe le mani sul tavolo insieme			
H. Sinistra/ Destra	Spostare peso sul tavolo	Non riesce	Sposta 100g dal cerchio esterno a quello centrale	Solleva 100gr dal cerchio esterno a quello centrale senza compensi	Solleva 200gr dal cerchio esterno a quello centrale senza compensi	Solleva 500gr dal cerchio esterno a quello centrale senza compensi	Solleva un 1kg dal cerchio esterno a quello centrale, avambraccio fuori dal tavolo	
I. Sinistra/ Destra Entrambe	Sollevere barattoli leggeri	Solleva 0	Solleva 1° (esterno)	Solleva 2°	Solleva 3° (centrale)	Solleva 4°	Solleva 5° (più lontano dal lato scelto)	Tempo per sollevare 5 barattoli = - ' - - sec/min
J. Sinistra/ Destra Entrambe	Sollevere barattoli pesanti	Solleva 0	Solleva 1° (esterno)	Solleva 2°	Solleva 3° (centrale)	Solleva 4°	Solleva 5° (più lontano dal lato scelto)	Tempo per sollevare 5 barattoli = - ' - - sec/min
K. Sinistra/ Destra Entrambe	Impilare barattoli leggeri	Non riesce a impilare il 2°	Riesce di impilare il 2° barattolo	Riesce a impilare il 3° barattolo	Riesce a impilare il 4° barattolo	Riesce di impilare il 5° barattolo		Tempo per impilare 5 i barattoli - ' - - sec/min
L. Sinistra/ Destra Entrambe	Impilare barattoli pesanti	Non riesce a impilare il 2°	Riesce a impilare il 2° barattolo	Riesce a impilare il 3° barattolo	Riesce a impilare il 4° barattolo	Riesce a impilare il 5° barattolo		Tempo per impilare 5 i barattoli - ' - - sec/min
M.	Togliere il coperchio ad un contenitore	Non riesce a aprire	Aprire completamente					

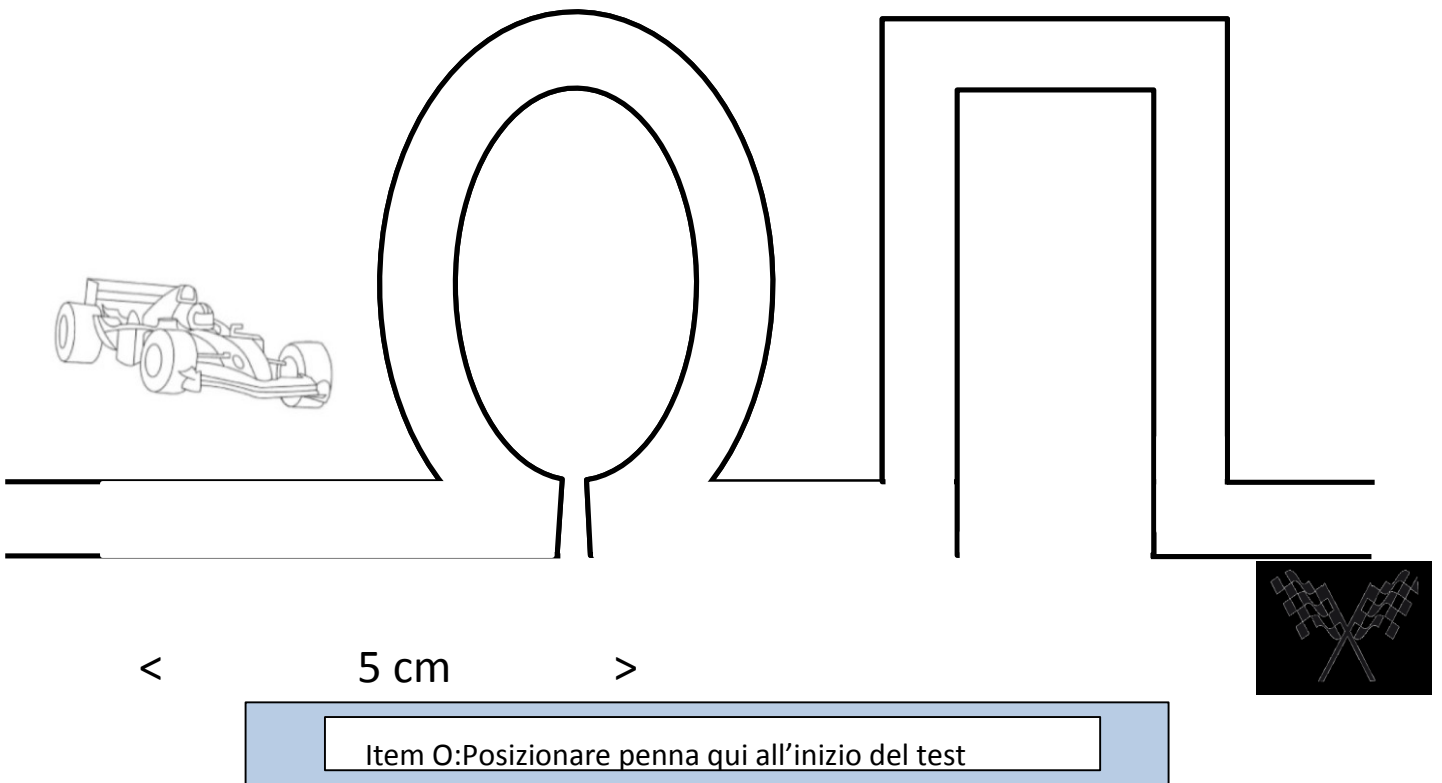
N.	Strappare un foglio di carta	Non tiene il foglio o non lo strappa	Tiene il foglio di carta non piegato ma non lo strappa	Strappa il foglio non piegato	Strappa il foglio piegato in 2, iniziando dal lato piegato	Strappa il foglio piegato in 4, iniziando dal lato piegato		
-----------	------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------------------------	-------------------------------	------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	--	--

Performance of the Upper Limb Module for DMD 1.2 (PUL per DMD)

Dimensione distale del polso e della mano							
Eseguire questi test su tutti i pazienti							
		0	1	2	3	4	
O. Sinistra/ Destra	Tracciare un percorso	Con matita nella mano non riesce a tenerla o fare un segno scritto	Riesce a tenere la matita e a fare un segno scritto sulla carta	Riesce a seguire il percorso per almeno 5cm ma non a completarlo	Riesce a completare il percorso ma si deve fermare e/o solleva la matita dal foglio	Riesce a tirar su la matita ed a completare il percorso senza fermarsi o sollevare la matita	
P.	Premere la luce a pulsante	Non riesce ad accendere la lampada con le dita di entrambe le mani	Riesce ad accendere momentaneamente la lampada con dita di entrambe le mani	Riesce ad accendere momentaneamente la lampada con dita di una mano	Riesce ad accendere permanentemente la lampada con dita di una mano		
Q. Sinistra/ Destra	Supinazione	Non riesce a sollevare la lampada	Solleva la lampada ma non riesce a girare la mano	Solleva la lampada e gira la mano in maniera incompleta	Solleva la lampada e gira la mano completamente con movimenti di compenso	Solleva la lampada e gira la mano completamente senza movimenti di compenso	
R. Sinistra/ Destra	Sollevare le monete	Non riesce a sollevare una moneta	Solleva una moneta	Riesce a sollevare e tenere 3 monete nella mano	Riesce a sollevare e tenere 6 monete nella mano		
S. Sinistra/ Destra	Posizionare dito sui numeri del diagramma	Non riesce a sollevare o strisciare il dito sul diagramma	Non solleva dito per posizionarlo sul disegno ma riesce a strisciarlo tra almeno 2 caselle	Solleva il dito e lo posiziona in maniera imprecisa su tutti i numeri	Solleva il dito e lo posiziona in sequenza sul diagramma senza toccare le linee		
T. Sinistra/ Destra	Pinza a 2 punti	Non usa una pinza a due dita 5 gr 10 gr	Usa una pinza a due dita ma non solleva peso 5 gr 10 gr	Usa una pinza a due dita e solleva peso 5 gr 10 gr	Cerchiare il peso 5 gr e/o 10 gr usato. Per score 1 si intende la capacità di posizionare pollice e dito con posizione a pinza.		
U. Sinistra/ Destra	Pinza a tre punti	Non riesce ad usare una pinza a 3 punti 5 gr 10 gr	Riesce ad usare una pinza a 3 punti ma non solleva peso 5 gr 10 gr	Riesce ad usare una pinza a 3 punti e solleva peso 5 gr 10 gr	Cerchiare il peso 5 gr e/o 10 gr usato. Per score 1 si intende la capacità di posizionare pollice e due dita con posizione a pinza.		

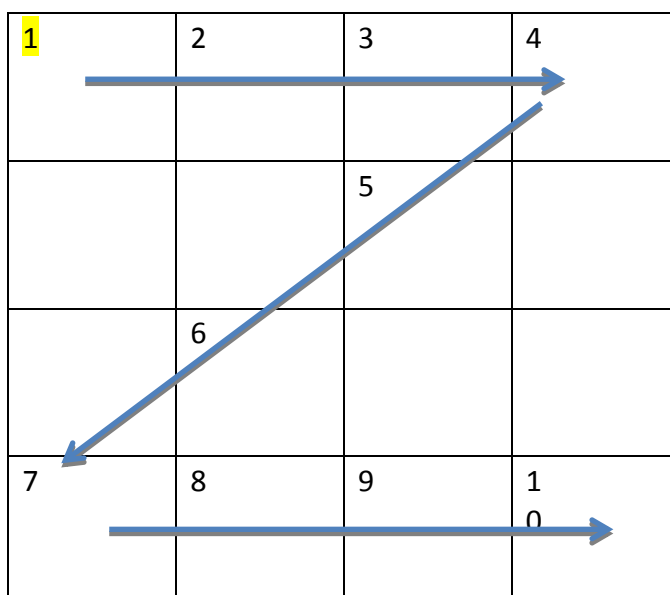
V. Sinistra/ Destra <input type="checkbox"/> mano chiusa, dita flesse <input type="checkbox"/> mano aperta, dita estese	Grip a chiave/pollice	Non riesce a usare grip a pollice o piegare la punta del pollice	Non riesce a usare grip a pollice ma piega la punta del pollice 5 gr 10gr	Riesce a usare grip a pollice ma non solleva il peso 5 gr 10gr	Riesce a usare grip a pollice e solleva il peso 5 gr 10gr	Assegnare punteggio per 5 gr e/o 10 gr Annotare le modifiche di grip usate
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

Materiale aggiuntivo



Item S: Posizionare il dito sui numeri del diagramma

Istruzioni: Iniziando dal numero giallo 1 indicare i numeri dall'1 al 10 in sequenza seguendo la freccia.



Bibliografia:

1. Emery, *Population frequencies of inherited neuromuscular diseases, a world survey*. Neuromuscul Disord. 1991;1(1):19-29. Review
2. Hoffman et al. *Dystrophin: the proteic product of the Duchenne muscular dystrophy locus* 1987, cell Dec 24, 51(6) 919-28; Koenig et al. *Molecular studies of progressive muscular dystrophy* 1987, enzyme 38 (1-4): 72-5
3. Koenig M; Monaco AP. et al. *The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein*. Cell 1988; 53:219
4. Koenig M, Beggs AH. et al. *The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion*. Am J Hum Genet 1989 45: 498.
5. Monaco AP, Bertelson CJ. et al. *An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus*. Genomics 1988, 2:90-95
6. Kunkle 1985; Ray 1985, *Cloning of breakpoint of an X-21 translocation associated with duchenne muscular dystrophy*, Nature 1985 dec 19, 318 (6047).
7. 7) Mark F. Melher, *Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation*, Brain Reserch Rev, 2000, 279-280.
8. 8) Blake, *Dystrobrevin dynamics in muscle-cell signalling: a possible target for therapeutic intervention in Duchenne muscular dystrophy?*, Neuromuscul Disord. 2002 Oct;12 Suppl 1:S110-7. Review
9. 9) Blake, *Role of beta-dystrobrevin in nonmuscle dystrophin-associated protein complex-like complexes in kidney and liver*, 2001 Mol Cell Bi.
- 10.10) Dubowitz, *Maior probl clin pediatri*; 1978 Muscle disorders in childhood; Jennekens, *Diagnostic criteria for duchenne and becker*

muscular dystrophy and myotonic dystrophy,1991 Neuromuscular disorder.

11. Garifoli A, Laureanti F, Coco M, Perciavalle V, Maci T, Perciavalle V, (2010), Neuronal NOS expression in rat's cuneate nuclei following passive forelimb movements and median nerve stimulation. Archives Italiennes Biologie, Dec;148(4):339-50. doi: 10.4449/aib.v148i4.1022.
12. Berretta S, Perciavalle V, RE Poppele, (1991), Origin of cuneate projections to the anterior and posterior lobes of the rat cerebellum, Brain Research, 556:297-302.
13. Berretta S, Bosco G, Giaquinta G, Smecca G, Perciavalle V, (1993), Cerebellar influences on accessory oculomotor nuclei of the rat: a neuroanatomical, immunohistochemical and electrophysiological study, The Journal of Comparative Neurology, 338:50-66.
14. Giuffrida R, Li Volsi G, Perciavalle V, (1988), Influences of cerebral cortex and cerebellum on the red nucleus of the rat. Behav Brain Res. Apr-May;28(1-2):109-11.
15. Cardile V, Pavone A, Renis M, Maci T, Perciavalle V, (2001) Effects of Gabapentin and Topiramate in primary rat astrocyte cultures. NeuroReport,12: 1705-1708.
16. Perciavalle V, Santangelo F, Sapienza S, Serapide MF, Urbano A, (1978), Motor responses evoked by microstimulation of restiform body in the cat, Experimental Brain Research, 33: 241-255.
17. Gray C, Perciavalle V, Poppele RE, (1993), Sensory responses to passive hindlimb joint rotation in the cerebellar cortex of the rat, Brain Research, 622:280-284.
18. Perciavalle V, Bosco G, Poppele RE, (1998), Spatial organization of proprioception in the cat spinocerebellum. Purkinje cell responses to passive foot rotation, European Journal of Neuroscience, 10: 1975-1985.

19. Perciavalle V, (1987), Substantia nigra influences on the reticulospinal neurons: an electrophysiological and ionophoretic study in cats and rats, *Neuroscience*, 23: 243-251.
20. Giuffrida R, Licata F, Li Volsi G, Perciavalle V (1982), Motor responses evoked by microstimulation of cerebellar interpositus nucleus in cats submitted to dorsal rhizotomy. *Neurosci Lett*. Jun 30;30(3):241-4.
21. Perciavalle V, Santangelo F, Sapienza S, Savoca F, Urbano A, (1977), Motor effects produced by microstimulation of brachium pontis in the cat, *Brain Research*, 126: 557-562.
22. Yamashita T.; Kanaya K. et al. *Correlation between progression of spinal deformity and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy*. *J Pediatr Orthop* 2001; 21:113-6
23. Phillips MF; Quinlivan RC, et al. *Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy*. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:2191-4
24. Finsterer J; Stollberger C. Cardiac involvement determines the prognosis of Duchenne muscular dystrophy. *Indian J Pediatr* 2007; 74:209
25. Bhattacharyya KB; Basu N. et al. Profile of electrocardiographic changes in Duchenne muscular dystrophy. *J Indian Med Assoc* 1997; 95: 40-2
26. Nigro G.; Politano L. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscular Disord*, 1994; 4: 371-9
27. Gorecki D; Geng Y Expression of the dystrophin gene in mouse and rat brain. *Neuroreport* 1991; 2:773-6
28. Bresolin N; Castelli E. et al. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy *Neuromuscular Disorder*, 1994; 4:359-369
29. Bushby KMD; Appleton R. et al. Deletion status and intellectual impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*

1995; 37:260-9

30. Rabie M; Jossiphov J et al. *Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood*. J Child Neurol 2007; 22: 803-8
31. Muntoni F. Is a muscle biopsy in Duchenne dystrophy really necessary Neurology 2001; 57:574-57
32. Mazzone E, Martinelli D, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2010 Nov;20(11):712-6. Epub 2010 Jul 14.
33. Manzur AY; Kuntzer T. et al. *Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne Muscular Dystrophy*. The Cochrane Library Issue 2005
34. Bushby K.; Muntoni F. et al. *Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2-4 April 2004 Naarden, The Netherlands*. Neuromuscular disord 2004; 14:526-34
35. Coco M, Alagona G, Rapisarda G, Costanzo E, Calogero RA, Perciavalle V, Perciavalle V, (2009), Elevated blood lactate is associated with increased motor cortex excitability, Somatosensory and Motor Research, March,; 27 (1): 1-8.
36. Alagona G, Coco M, Rapisarda G, Costanzo E, Maci T, Restivo D, Maugeri A, Perciavalle V, (2009), Changes of blood lactate levels after repetitive transcranial magnetic stimulation, Neuroscience Letters 450 111–113.
37. Coco M, Di Corrado D, Calogero RA, Perciavalle V, Maci T, Perciavalle V, (2009), Attentional processes and blood lactate levels. Brain Research, 1302 205-211.
38. Perciavalle V, Coco M, Alagona G, Maci T, Perciavalle V, (2010), Gender differences in changes of motor cortex excitability during

- elevated blood lactate levels. *Somatosensory and Motor Research*, 27(3):106-10.
- 39.Coco M, Alagona G, Perciavalle V, Cicirata V, Perciavalle V, (2011), Spinal cord excitability is not influenced by elevated blood lactate levels. *Somatosensory and Motor Research*, 28(1-2):19-24.
- 40.Kinali M.; Mercuri E. et al. *An effective, low dosage, intermittent schedule of prednisolone in the long-term treatment of early case of Duchenne Dystrophy*. *Neuromuscular Disord* 2002; 12: S169-74
- 41.Nigro G.; Comi LI *The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy* *Int J Cardiol* 1990; 26:271-7
- 42.Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, et al. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord* 1993; 3:201– 6
- 43.Bushby K; Muntoni F. *107th ENMC international Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, The Netherlands* *Neuromuscular Disord* 2003, 13: 166-72
44. 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;154:596-02
- 45.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.
- 46.Buyse GM, Goemans N, van den Hauwe M, et al. Idebeneone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Neuromuscul Disord* 2011; 21:396-05.
- 47.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.
48. 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 U S A.* 2010 107:19079-83.
49. Gozal D. *Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy.* *Pediatr Pulmunol* 2000, 29: 141-50
50. Simonds AK *Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease* *Chest* 2006; 130: 1879-86
51. Gomez-Merino E; Bach JR *Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by non-invasive ventilation and mechanically assisted coughing* *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81:411-5
52. Bach JR, Bianchi C. et al. *Tracheostomy tube are not needed for Duchenne Muscular dystrophy* *Eur Resp J* 2007; 30:179-80
53. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:456-65.
54. 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 Pulmunol* 2010;45:739-48.
55. R Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997;112:1024-8.
56. 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.
57. 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
- 58.Schmitt HJ; Schmidt J et al. *Dystrophin deficiency, inhalational anesthetics and rhabdomyolysis* *Paediatr Anaesth* 2007, 17: 94-5
- 59.Rufo A, Del Fattore A, Capulli M, et al Mechanisms Inducing Low Bone Density in Duchenne Muscular Dystrophy in Mice and Humans. *J of Bone and Mineral Research* 2011; 8: 1891-03
- 60.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.
- 61.D.G. Leung, E.L. Germain-Lee, B.E. Denger, K.R. Wagner. Report on the Second Endocrine Aspects of Duchenne Muscular Dystrophy Conference December 1–2, 2010, Baltimore, Maryland, USA” *Neuromuscular Disord* 2011; 21:594-01.
- 62.Van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007;357:2677-86.
- 63.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.
- 64.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.
- 65.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 378:595-05.
- 66.Sampaolesi M, Blot S, D'Antona G, et al. Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 2006; 444:574-9.
- 67.Mercuri E, Messina S, Pane M, Bertini E. Current methodological issues in the study of children with inherited neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Jun;50(6):417-21. Epub 2008 Apr 21.
- 68.Sandler A. Placebo effects in developmental disabilities: implications for research and practice. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(2):164-70.
- 69.Scott E, Mawson SJ. Muscular Dystrophy Campaign. Measurement in Duchenne muscular dystrophy: considerations in the development of a neuromuscular assessment tool. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):540-4.
- 70.Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Quantisation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*1982;5:291–301.
- 71.Escolar DM, Henricson EK, Mayhew J, et al. Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle Nerve* 2001;24:787–93.
- 72.Beenakker EA, van der Hoeven JH, Fock JM, Maurits NM. Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4-16 years by hand-held dynamometry. *Neuromuscul Disord* 2001;11(5):441–6.
- 73.Kilmer DD, Abresch RT, Fowler Jr WM. Serial manual muscle testing in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1168–71
- 74.Stuberg WA, Metcalf WK. Reliability of quantitative muscle testing in healthy children and in children with Duchenne muscular dystrophy using a hand-held dynamometer. *Phys Ther* 1988;68:977–82.
- 75.Mayhew JE, Florence JM, Mayhew TP, et al. Reliable surrogate outcome

- measures in multicenter clinical trials of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2007;35:36–42.
- 76.Kroemer KH, Gienapp EM. Hand-held device to measure finger (thumb) strength. *J Appl Physiol*. 1970 Oct;29(4):526-7
- 77.Kroemer KH. Human strength: terminology, measurement, and interpretation of data. *Hum Factors*. 1970 Jun;12(3):297-313
- 78.Kroemer KH, Howard JM Towards standardization of muscle strength testing. *Med Sci Sports*. 1970 Winter;2(4):224-30.
- 79.Van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ, Reuvekamp J. Measuring muscle strength. *J Neurol*. 1984;231(4):200-3
- 80.Merlini L, Mazzone ES, Solari A, Morandi L. Reliability of hand-held dynamometry in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2002;26(1): 64–70.
- 81.Iannaccone ST. American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART) Group.Outcome measures for pediatric spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 2002;59(9):1445–50
- 82.Mercuri E, Messina S, et al. Battini R, Berardinelli A, Boffi P, Bono R, Bruno C, Carboni N, Cini C, Colitto F, D'Amico A, Minetti C, Mirabella M, Mongini T, Morandi L, Dlamini N, Orcesi S, Pelliccioni M, Pane M, Pini A, Swan AV, Villanova M, Vita G, Main M, Muntoni F, Bertini E. Reliability of the Hammersmith functional motor scale for spinal muscular atrophy in a multicentric study. *Neuromuscul Disord*. 2006 Feb;16(2):93-8. Epub 2006 Jan 20
- 83.Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7(4):155–9
- 84.Vignos Jr PJ, Spencer Jr GE, Archibald KC. Management of progressive muscular dystrophy in childhood. *J Am Med Assoc* 1963;184:89–96.

85. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981;4(3):186–97.
86. Florence JM, Pandya S, King WM, Robison JD, Signore LC, Wentzell M, Province MA. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther.* 1984 Jan;64(1):41-5.
87. Lin RF, Chen SS, Lu YM. Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. *Lue YJ, Kaohsiung J Med Sci.* 2009 Jun;25(6):325-33.
88. Berard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian JMFM collaborative study group. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005;15:463–70.
89. Berard C, Payan C, Fermanian J, Girardot F Groupe d'Etude MFM. A motor function measurement scale for neuromuscular diseases—description and validation study. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:485–93.
90. Mercuri E, Mayhew A, Muntoni F, Messina S, Straub V, Van Ommen GJ, Voit T, Bertini E, Bushby K; TREAT-NMD Neuromuscular Network. Towards harmonisation of outcome measures for DMD and SMA within TREAT-NMD; report of three expert workshops: TREAT-NMD/ENMC workshop on outcome measures, 12th--13th May 2007, Naarden, The Netherlands; TREAT-NMD workshop on outcome measures in experimental trials for DMD, 30th June--1st July 2007, Naarden, The Netherlands; conjoint Institute of Myology TREAT-NMD meeting on physical activity monitoring in neuromuscular disorders, 11th July 2007, Paris, France. *Neuromuscul Disord.* 2008 Nov;18(11):894-903. Epub 2008 Sep 24.
91. Steffensen B, Hyde S, Lyager S, Mattsson E. Validity of the EK scale: a functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy. *Physiother Res Int*

- 2001;6:119–34.
92. Steffensen BF, Lyager S, Werge B, Rahbek J, Mattsson E. Physical capacity in non-ambulatory people with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:623–32.
93. Steffensen BF, Hyde SA, Attermann J, Mattsson E. Reliability of the EK scale, a functional test for non-ambulatory persons with Duchenne dystrophy. *Adv Physiother* 2002;4:47.
94. Scott E, Eagle M, Main M, Sheehan J. The North Star Ambulatory Assessment. Abstract 31st annual meeting of the British Paediatric Neurology Association 18th–20th January 2006. *Dev Med Child Neurol* 2006;2006:27
95. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, Main M, Eagle M, D'Amico A, Doglio L, Politano L, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Magri F, Corlatti A, Zucchini E, Brancalion B, Rossi F, Ferretti M, Motta MG, Cecio MR, Berardinelli A, Alfieri P, Mongini T, Pini A, Astrea G, Battini R, Comi G, Pegoraro E, Morandi L, Pane M, Angelini C, Bruno C, Villanova M, Vita G, Donati MA, Bertini E, Mercuri E. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord*. 2009 Jul;19(7):458-61. Epub 2009 Jun 23.
96. Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil*. 1969 Jun;50(6):311-9.
97. Wagner MB, Vignos PJ Jr, Carlozzi C. Duchenne muscular dystrophy: a study of wrist and hand function. *Muscle Nerve* 1989; 12:236-44
98. Van der Velde G, Beaton D, Hogg-Johnston S et al. Rasch analysis provides new insights into the measurement properties of the neck disability index. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 544-51
99. Mazzone E, Vasco G, Palermo C, Bianco F, Galluccio C, Ricotti V,

- Castronovo A, Di Mauro MS, Pane M, Mayhew A, Mercuri E. A critical review of functional assessment tools for upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012;
100. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, Main M, Eagle M, Florence J, Krosschell K, Vasco G, Pelliccioni M, Lombardo M, Pane M, Finkel R, Muntoni F, Bertini E, Mercuri E. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord.* 2011 Jun;21(6):406-12. Epub 2011 Mar 21. Source Department of Paediatric Neurology, Catholic University, Rome, Italy.
101. Mercuri E, McDonald C, Mayhew A, Florence J, Mazzone E, Bianco F, Decostre V, Servais L, Ricotti V, Goemans N, Vroom E. International workshop on assessment of upper limb function in Duchenne Muscular Dystrophy: Rome, 15-16 February 2012.