



Ambulatorio di Malattie Neuromuscolari

Prof. Roberto Massa

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

**DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER**

**DISTROFIA MUSCOLARE FACIO-SCAPOLO-OMERALE**

**DISTROFIE MUSCOLARI DEI CINGOLI**

**(malattie afferenti al gruppo delle distrofie muscolari)**

**Codice esenzione RFG080**

## DISTROFIE MUSCOLARI DEI CINGOLI (LGMD) - DELL'ADULTO

### DEFINIZIONE

Gruppo altamente eterogeneo di miopatie, accomunate dal **deficit di forza progressivo dei muscoli prossimali (cingolo scapolare e pelvico)**, correlate all'alterazione di proteine muscolari strutturali diverse dalla distrofina.

In base all'ereditarietà, le forme con mutazione nota sono classificate in due gruppi: LGMD1 A-H (8 forme autosomiche **dominanti**) e LGMD2 A-W (32 forme autosomiche **recessive**). *Classificazione completa aggiornata al 2014 in appendice I.*

La **variabilità clinica** tra i sottotipi genetici e tra gli individui affetti è elevata:

- esordio a tutte le età tra la prima e la quinta decade,
- diversi gradi di severità e progressione,
- talora complicanze cardiologiche e respiratorie.

In genere le forme recessive (90% di tutte le LGMD) tendono ad avere un esordio più precoce e un decorso più grave e rapido rispetto alle dominanti.

### CRITERI DIAGNOSTICI

#### *ELEMENTI CLINICI*

- Esordio insidioso dalla prima infanzia alla tarda età adulta;
- Deambulazione anserina, o sulle punte dei piedi;
- Segno di Gowers (manovre di arrampicamento nel passare dalla posizione supina a quella eretta);
- Ipostenia prossimale progressiva, difficoltà a salire le scale o correre, a sollevare le braccia o pesi;
- Elementi sottotipo-specifici: ipertrofia dei polpacci e scapola alata (LGMD2C-F), rippling muscle disease (LGMD1C), contratture (LGMD2A, 1B), ipostenia distale e disartria (LGMD1A);
- Familiarità eventuale;
- Miopatia non X-linked, non congenita, non FSH, non miotonica, non sindromica (diagnosi di esclusione).

#### *DATI LABORATORISTICI*

- IperCKemia da 1 (LGMD1A, 2R) a 100 (LGMD2B) volte i valori normali;

## ELEMENTI STRUMENTALI

- Elettromiografia: pattern miogeno;
- Biopsia muscolare:
  - istopatologia: pattern distrofico;
  - immunoistochimica e Western blot delle proteine coinvolte nei sottotipi di LGMD sospettati: accumulo di specifiche proteine (miotilina, desmina...), assenza di specifiche proteine (caveolina 3, calpaina 3, disferlina, sarcoglicani..); *Elenco completo di tutte le proteine note in Appendice I*

## ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

- ECG: riscontro di alterata conduzione AV (LGMD1B, 1E, 2R)
- Ecocardiogramma: riscontro di cardiomiopatia (LGMD1C, 2C-F, 2I)
- RMN muscolare: eventuale riscontro di atrofia in gruppi muscolari sottotipo-specifici.

## PERCORSO DIAGNOSTICO

1. **VALUTAZIONE NEUROLOGICA** presso l'Ambulatorio Specialistico Malattie Neuromuscolari dell'U.O.C. Neurologia del Policlinico Tor Vergata (PTV): storia familiare, anamnesi, età d'esordio e sede dei primi sintomi, obiettività neurologica e generale, distribuzione del deficit muscolare e fattori scatenanti; scale di valutazione; eventuale registrazione fotografica (previa autorizzazione del paziente).
2. **DOSAGGIO CK SIERICA** presso l'U.O.C. Laboratorio di Biochimica Clinica e Centro Prelievi del PTV: esclusione di condizioni non neuromuscolari, orientamento verso un sottotipo di LGMD.
3. **STUDIO ELETTROFISIOLOGICO** presso le U.O.C. Neurologia o Neurofisiopatologia del PTV: elettromiografia (EMG) ai 4 arti.
4. **RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN) MUSCOLARE** presso l'U.O.C. Diagnostica per Immagini del PTV.
5. **BIOPSIA MUSCOLARE** eseguita presso la U.O.C. Ortopedia e Traumatologia del PTV ed analisi clinico-patologica del caso presso il Laboratorio Istopatologia Neuromuscolare dell'Università di Roma Tor Vergata: studio istopatologico ed immunoistochimico/immunologico delle specifiche proteine coinvolte nei sottotipi di LGMD sospettati in base a dati clinici ed epidemiologici.

6. **TEST GENETICO** (gold standard diagnostico). Il prelievo del campione di sangue, previa sottoscrizione di consenso informato del paziente, è effettuato presso l'ambulatorio **Malattie Neuromuscolari del PTV**, mentre l'analisi molecolare è effettuata presso il **Laboratorio di Genetica Molecolare UILDM presso l'IRCCS Santa Lucia**: ricerca dell'alterazione del gene causale dei sottotipi di LGMD sospettati in base a dati clinici, epidemiologici e bioptici o, se negativa, di altri sottotipi di LGMD o, infine, di mutazioni genetiche non ancora note (ricerca di base).
7. **ECG ED ECOCARDIOGRAMMA** presso gli **Ambulatori Specialistici dell'U.O.C. Cardiologia del PTV** o presso gli **Ambulatori di Cardiologia e Aritmologia dell'U.O.C. Cardiologia del Policlinico Casilino**.
8. **COUNSELLING GENETICO** presso l'**Ambulatorio Specialistico di Genetica Clinica dell'U.O.C. Genetica Medica del PTV**: valutazione della possibilità di test pre-sintomatico nei familiari.
9. **DIAGNOSI PRENATALE** Prelievo di villi coriali per analisi del DNA (se mutazione nota) presso l'**Ambulatorio Specialistico di Diagnosi Prenatale Invasiva dell'U.O.C. Ginecologia del PTV**.

**NOTA:** Se le condizioni cliniche e sociali del paziente ne rendessero difficoltosa la gestione ambulatoriale, il percorso diagnostico può essere svolto in regime di ricovero presso il reparto di degenza della U.O.C. Neurologia del PTV.

## DIAGNOSI MOLECOLARE

Se necessario dimostrazione dell'assenza delle mutazioni responsabili delle altre miopatie con presentazione clinica simile alle LGMD, ma più frequenti;

Dimostrazione di un'alterazione genetica responsabile di LGMD (*Elenco completo di tutti i loci genici noti in Appendice I*) su DNA estratto da sangue periferico:

- DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography) dei geni candidati;
- SSCA (single-strand confirmation analysis) dei geni candidati;
- sequenziamento diretto degli esoni codificanti dei geni candidati;
- analisi delle sequenze di mRNA dei geni candidati preferibilmente su biopsia muscolare;
- analisi di linkage in famiglie in cui si sospetta una mutazione ancora non identificata;
- NGS (next-generation-sequencing, che analizza il DNA genomico per tutti i geni coinvolti nei disordini neuromuscolari) se si sospettano mutazioni non ancora identificate.

## PRESA IN CARICO E MONITORAGGIO

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO:

<b>Esame/ visita</b>	<b>Percorso ambulatoriale</b>	<b>Indicazioni</b>
Visita neurologica	Ambulatorio Malattie Neuromuscolari, U.O.C. Neurologia (PTV)	Frequenza in base al tasso di progressione e alla severità del quadro clinico, almeno ogni 6 mesi
Visita cardiologica con ECG, Ecocardiogramma e Holter-ECG	Ambulatori Specialistici U.O.C. Cardiologia (PTV o Policlinico Casilino)	1 volta l'anno, salvo complicanze
Visita pneumologica con spirometria	Ambulatori Specialistici U.O.C. Malattie Apparato Respiratorio (PTV)	1 volta al momento della diagnosi, successivamente solo se lo richiede il quadro clinico
Visita fisiatrica	Ambulatori Specialistici U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitativa (PTV)	1 volta l'anno, salvo valutazione programma riabilitativo o complicanze
Visita ortopedica	Ambulatori Specialistici U.O.C. Ortopedia e Traumatologia A (PTV)	Se lo richiede il quadro clinico
Valutazione Anestesiologica	U.O.C. Anestesia e Rianimazione (PTV)	Al bisogno (interventi chirurgici)
Counselling genetico post diagnosi	Ambulatori di Genetica Clinica, U.O.C. Genetica Medica (PTV)	Se pianificazione di gravidanza o gravidanza

### SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

#### **Dati anamnestici e di base**

Età d'esordio

Sintomi d'esordio

Valutazione della forza all'esordio

Coinvolgimento cardiaco/respiratorio

#### **Dati legati al singolo controllo clinico**

Condizioni cliniche generali/ valutazione della forza segmentale

Coinvolgimento cardiaco/respiratorio

Terapia farmacologica/ terapia chirurgica/ ausili

## CRITERI TERAPEUTICI

### TERAPIE MEDICHE

<b>Terapia</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
Terapia cardiologica: -ACE-inibitori, $\beta$ -bloccanti, diuretici	Scompenso cardiaco dopo valutazione cardiologica*	Ad vitam

### INTERVENTI CHIRURGICI

<b>Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Impianto di pacemaker o defibrillatore	Alcuni disturbi della conduzione cardiaca o aritmie dopo valutazione cardiologica*
Chirurgia ortopedica	Contratture (specie se interferiscono con la deambulazione), scoliosi dopo valutazione ortopedica*
Trapianto cardiaco	Cardiomiopatia con grave insufficienza cardiaca (LGMD2I) se funzione respiratoria conservata dopo valutazione cardiologica *

### PIANO RIABILITATIVO

<b>Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Ventiloterapia non invasiva notturna domiciliare	insufficienza respiratoria dopo valutazione pneumologica*
Fisioterapia respiratoria	Insufficienza respiratoria
Fisioterapia motoria (fisiokinesiterapia, stretching)	Ipostenia, difficoltà nelle attività della vita quotidiana soprattutto deambulazione, contratture dopo valutazione fisiatrica*
Ortesi	Contratture, cadute frequenti dopo valutazione fisiatrica*
Carrozzina elettronica/ manuale	Grosse difficoltà deambulatorie dopo valutazione fisiatrica*

\*= il percorso ambulatoriale corrispondente alla valutazione specialistica indicata è riportato nel paragrafo precedente "monitoraggio".

## DISTROFIA FACIO-SCAPOLO-OMERALE (FSHD, FACIO-SCAPULO-HUMERAL DYSTROPHY)

### DEFINIZIONE

La FSHD è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante ed è la terza distrofia in ordine di frequenza dopo la Distrofia di Duchenne e la Distrofia Miotonica (DM), con una prevalenza di circa 1/20000; tuttavia il 30% dei casi è sporadico ed insorge in seguito a mutazioni *de novo*. I sintomi si manifestano tipicamente nella seconda decade di vita, ma possono insorgere a qualsiasi età, dall'infanzia alla tarda età adulta. Clinicamente si caratterizza per il coinvolgimento della muscolatura facciale (prevalentemente i muscoli orbicolari di bocca ed occhi), periscapolare e omerale, con risparmio dei deltoidi. Nel 50% dei soggetti affetti viene a manifestarsi anche un deficit a carico della muscolatura del cingolo pelvico, che determina prevalentemente difficoltà nel salire le scale, e dei muscoli tibiali anteriori, con conseguente difficoltà nel sollevare il piede da terra, andando a determinare la condizione del "piede cadente". Caratteristica è anche la debolezza dei muscoli addominali, che causa lordosi lombare secondaria e addome prominente, frequentemente associata a positività del segno di Beevor.

Oltre ai sintomi neuromuscolari, nella FSHD si riscontrano anche manifestazioni extramuscolari, che possono includere: compromissione dell'apparato respiratorio, teleangectasie retiniche, che possono evolvere in un quadro di tipo essudativo con conseguente compromissione del visus (1% dei casi), ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze e aumentata incidenza di aritmie cardiache.

Nella sua forma tipica, la malattia ha una progressione molto lenta e raramente conduce a invalidità grave; circa il 20% degli individui affetti necessita della sedia a rotelle entro i 50 anni di età.

Molto raramente la FSHD si può presentare in una forma infantile, con esordio della sintomatologia nei primi anni di vita; infatti, già a 10 anni i pazienti hanno difficoltà nella deambulazione e a ciò si aggiungono con maggiore frequenza sordità percettiva e teleangectasie essudative della retina. Nei casi più gravi possono presentarsi anche ritardo mentale ed epilessia.

Le alterazioni genetico-molecolari alla base della patologia sono molto complesse. Dal punto di vista molecolare sono state identificate due varianti della patologia (FSHD1 e FSHD2), tuttavia indistinguibili dal punto di vista clinico. Il 95% dei pazienti risulta affetto dalla FSHD1, determinata dalla delezione di una sequenza ripetitiva di 3.3 kb, denominata D4Z4, a cui sono associate due varianti alleliche (A e B) di sequenze di DNA distali alla regione D4Z4; tra le due, la variante A è quella di più frequente riscontro. Gli individui sani possiedono almeno 11 ripetizioni di D4Z4, con

un frammento di DNA >38 kb, mentre gli individui affetti presentano da 1 a 10 ripetizioni, con un frammento di DNA di 10-38 kb.

I pazienti affetti da FSHD2 (5%) non presentano la contrazione della regione D4Z4. Studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di una mutazione a carico del gene SMCHD1, che ha la funzione di modificare la cromatina.

Entrambe le alterazioni genetiche portano ad una maggior espressione del gene *DUX4* all'interno del muscolo scheletrico, conseguentemente ad un'alterazione della struttura cromatinica, che risulta, pertanto, di conformazione più aperta. Questo gene codifica per un fattore di trascrizione normalmente espresso nelle cellule della linea germinale, la cui funzione, però, non è stata ancora chiarita.

## CRITERI DIAGNOSTICI

### Criteri clinici diagnostici per FSHD

#### 1. Forma tipica:

Almeno due dei seguenti criteri devono essere presenti:

- Esordio con coinvolgimento della muscolatura facciale (orbicolare della bocca e orbicolare dell'occhio) e/o periscapolare e omerale con risparmio dei deltoidi, con difficoltà nell'abduzione delle braccia;
- Asimmetria
- Presenza di "scapola alata";
- Lordosi secondaria a debolezza della muscolatura addominale;
- Familiarità positiva

#### 2. Forme atipiche:

- Insorgenza in età infantile;
- Coinvolgimento primitivo del tricipite della sura;
- Coinvolgimento primitivo del cingolo pelvico;
- Coinvolgimento della muscolatura oculare estrinseca;
- Coinvolgimento bulbare;
- Camptocormia;
- Testa Cadente

#### 3. Forme complicate: associazione delle manifestazioni neuromuscolari con

- Ipoacusia neurosensoriale;



- Teleangectasie retiniche;
- Aritmie cardiache;
- Disturbi respiratori;
- Ritardo mentale (forma ad esordio infantile);
- Epilessia (forma ad esordio infantile)

### *ELEMENTI LABORATORISTICI*

*Aumento del CPK sierico:*

- < 1000 per le forme tipiche (< 4 volte il valore normale)
- >1000 per le forme atipiche (> 4 volte il valore normale)

### *ELEMENTI STRUMENTALI*

*All'esame elettromiografico con ago concentrico si evidenziano segni di miopatia.*

### *ELEMENTI ISTOLOGICI*

*L'esame istologico effettuato su prelievo biotico dei muscoli coinvolti non mostra segni diagnostici dirimenti, pertanto viene eseguito raramente e solo in casi selezionati.*

### *ULTERIORI ELEMENTI*

*Possono essere associate alla FSHD le seguenti condizioni cliniche, che da sole non bastano a fare diagnosi: ipoacusia neurosensoriale, teleangectasie retiniche, aritmie cardiache, disturbi respiratori, ritardo mentale (forma infantile), epilessia (forma infantile).*

Pertanto, possono essere indicati in corso di accertamento diagnostico e nel follow up esami quali:

- Visita otorinolaringoiatrica con audiometria e potenziali evocati acustici del tronco,
- Visita oculistica con esame del fondo oculare,
- Visita cardiologica con ECG,
- Visita pneumologica con spirometria (soprattutto nei pazienti costretti su sedia a rotelle),
- Consulto neuropsichiatrico con effettuazione di test neuropsicologici ed EEG (nella forma infantile).

*CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE SEPARATAMENTE*

- Ipoacusia neurosensoriale;
- Teleangectasie retiniche;
- Aritmie cardiache;
- Disturbi respiratori;
- Ritardo mentale (forma infantile);
- Epilessia (forma infantile)

## PERCORSO DIAGNOSTICO

1. **VALUTAZIONE NEUROLOGICA** presso l'Ambulatorio Specialistico Malattie Neuromuscolari dell'U.O.C. Neurologia del Policlinico Tor Vergata (PTV): storia familiare, anamnesi, età d'esordio e sede dei primi sintomi, obiettività neurologica e generale, distribuzione del deficit muscolare e fattori scatenanti; scale di valutazione; eventuale registrazione fotografica (previa autorizzazione del paziente).
2. **DOSAGGIO CK SIERICA** presso l'U.O.C. Laboratorio di Biochimica Clinica e Centro Prelievi del PTV: esclusione di condizioni non neuromuscolari.
3. **STUDIO ELETTROFISIOLOGICO** presso le U.O.C. Neurologia o Neurofisiopatologia del PTV: elettromiografia (EMG) ai 4 arti.
4. **RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN) MUSCOLARE** presso l'U.O.C. Diagnostica per Immagini del PTV.
5. **TEST GENETICO** Il prelievo del campione di sangue, previa sottoscrizione di consenso informato del paziente, è effettuato presso l'ambulatorio Malattie Neuromuscolari del PTV, mentre l'analisi molecolare è effettuata presso il Laboratorio di Genetica Molecolare UILDM presso l'IRCCS Santa Lucia.
6. **ECG ED ECOCARDIOGRAMMA** presso gli Ambulatori Specialistici dell'U.O.C. Cardiologia del PTV o presso gli Ambulatori di Cardiologia e Aritmologia dell'U.O.C. Cardiologia del Policlinico Casilino.
7. **COUNSELLING GENETICO** presso l'Ambulatorio Specialistico di Genetica Clinica dell'U.O.C. Genetica Medica del PTV: valutazione della possibilità di test pre-sintomatico nei familiari.

**NOTA:** Se le condizioni cliniche e sociali del paziente ne rendessero difficoltosa la gestione ambulatoriale, il percorso diagnostico può essere svolto in regime di ricovero presso il reparto di degenza della U.O.C. Neurologia del PTV.

## DIAGNOSI MOLECOLARE

L'obiettività clinica e la genetica positiva in un parente di primo grado sono criteri sufficienti per poter porre diagnosi di FSHD1.

Il test genetico viene riservato a tutti quei casi in cui vi sia un sospetto clinico in assenza di familiarità (casi sporadici) e qualora il paziente presentasse manifestazioni atipiche.

Attraverso l'indagine molecolare si cerca di quantificare la contrazione della regione D4Z4 attraverso metodiche di digestione enzimatica (EcoRI).

Il test viene considerato positivo in presenza di 1-10 ripetizioni, con un frammento di DNA di 10-38 kb.

Qualora il test desse esito negativo (11 ripetizioni di D4Z4, con un frammento di DNA >38 kb), dovrebbe essere presa in considerazione la FSHD2 o miopatie di altra natura (Distrofia dei cingoli, miopatia mitocondriale, deficienza di maltasi acida).

## PRESA IN CARICO E MONITORAGGIO

### ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE ALLA DIAGNOSI E/O DURANTE IL FOLLOW UP CLINICO

<b>Esame/Visita</b>	<b>Indicazioni</b>
<i>Visita neurologica presso</i> Ambulatorio Specialistico Malattie Neuromuscolari dell'U.O.C. Neurologia del Policlinico Tor Vergata (PTV)	<i>Alla diagnosi, poi, in base alla gravità e all'evoluitività del quadro clinico del singolo paziente, ogni 6-12 mesi</i>
<i>Visita Fisiatrica presso</i> Ambulatori Specialistici U.O.C Medicina Fisica e Riabilitativa (PTV)	<i>Alla diagnosi, poi secondo progetto riabilitativo</i>
<i>Consulenza genetica presso</i> l'Ambulatorio Specialistico di Genetica Clinica	

<p>dell'U.O.C. Genetica Medica (PTV) e Diagnosi Molecolare presso Laboratorio di Genetica Molecolare UILDM presso l'IRCCS Santa Lucia</p>	<p><i>Per consulenza genetica e diagnosi molecolare, poi secondo necessità</i></p>
<p><i>Visita cardiologica con ECG presso</i> Ambulatori Specialistici dell'U.O.C. Cardiologia (PTV) o presso Ambulatorio specialistico di Cardiologia e Aritmologia dell'U.O.C Cardiologia del Policlinico Casilino</p>	<p><i>Alla diagnosi, poi ogni 6-12 mesi per ECG di controllo</i></p>
<p><i>Visita Psichiatrica presso</i> Ambulatori Specialistici dell'U.O.C di Psichiatria (PTV)</p>	<p><i>In caso di depressione reattiva a malattia e disabilità</i></p>
<p><i>Visita Pneumologica con test di funzionalità respiratoria (spirometria) presso</i> Ambulatori Specialistici U.O.C Malattie Apparato Respiratorio (PTV)</p>	<p><i>Alla diagnosi, poi in caso di deficit respiratorio (soprattutto nei pazienti su sedia a rotelle) ogni 6-12 mesi</i></p>
<p><i>Visita Otorinolaringoiatrica con eventuale fibrolaringoscopia presso</i> Ambulatori Specialistici dell'U.O.C di Otorinolaringoiatria (PTV)</p>	<p><i>Alla diagnosi, poi in caso di coinvolgimento bulbare (disfagia) o ipoacusia neurosensoriale ogni 6-12 mesi</i></p>
<p><i>Visita Oculistica con esame del fondo oculare presso</i> Ambulatori specialistici dell'U.O.C di Oculistica (PTV)</p>	<p><i>Alla diagnosi, poi in caso di teleangectasie retiniche e alterazioni del visus ogni 6-12 mesi</i></p>
<p><i>Visita Ortopedica presso</i> Ambulatori Specialistici U.O.C Ortopedia e Traumatologia A (PTV)</p>	<p><i>In caso di valutazione per intervento chirurgico di fissazione della scapola</i></p>
<p><i>Valutazione Anestesiologica</i> U.O.C. Anestesia e Rianimazione (PTV)</p>	<p>Al bisogno (interventi chirurgici)</p>

## CRITERI TERAPEUTICI

### TERAPIE MEDICHE

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
FANS	Al bisogno	Intenso dolore muscoloscheletrico associato alle alterazioni indotte dalla patologia	Controllo del dolore
Antiepilettici	Al bisogno	Dolore muscoloscheletrico cronico e persistente	Controllo del dolore
Antidepressivi			

### INTERVENTI CHIRURGICI

<b>Tipo di intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Fissazione chirurgica della scapola	In pazienti selezionati che abbiano una buona forza residua agli arti superiori

NOTA: l'intervento può essere eseguito per tentare di ripristinare la capacità del paziente di sollevare l'arto superiore; va comunque tenuto presente che non è privo di complicazioni, tra cui la possibile persistenza di dolori residui e che possa non essere pienamente risolutivo.

### PIANO RIABILITATIVO

<b>Tipo di intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
---------------------------	--------------------

Fisioterapico	Ipostenia muscolare e limitazione del movimento; prevenzione delle retrazioni tendinee
Psicologico	Depressione reattiva a disabilità e malattia
Ausili vari	In caso di perdita dell'autonomia motoria e/o di insufficienza respiratoria

**NOTA:** Gli interventi riabilitativi includono: rinforzo muscolare, stretching ed esercizi mirati al ripristino/conservazione della funzionalità muscolare. Può essere anche prevista la pianificazione di un programma personalizzato di attività fisica di tipo aerobico, che tenga attentamente conto delle esigenze del paziente.

In caso di limitazione o perdita dell'autonomia motoria o di insufficienza respiratoria, possono essere richiesti ausili quali ortesi tibiotarsiche (in caso di "piede cadente" conseguente a deficit di forza del muscolo tibiale anteriore), carrozzina elettrica, e ausili respiratori (ventilo terapia).

## DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

### DEFINIZIONE

#### *DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER*

Miopia meno grave della distrofia muscolare di Duchenne, della quale è una forma allelica, caratterizzata da grande eterogeneità fenotipica, legata ad alterazioni "in frame" del gene della Distrofina con conseguenti alterazioni qualitative e quantitative di tale proteina.

#### *CARRIER DUCHENNE*

Situazione caratteristica della donna portatrice di un cromosoma X albergante il gene patologico, e di un altro cromosoma indenne dalla mutazione. Possono essere asintomatiche o manifestare una miopia o una cardiopatia causate da un deficit parcellare di proteina dovuto al mosaicismo del X (lioneizzazione incompleta).

### CRITERI DIAGNOSTICI

#### *ELEMENTI CLINICI*

##### *Distrofia Muscolare Di Becker*

- Maschi tra i 5-45 anni (media 12-14)
- IperCKemia;
- Normale acquisizione delle tappe motorie (non sempre);
- Deambulazione anserina, possibile fino all'età adulta (non sempre);
- Ipotrofia ed Ipostenia progressiva cingolare e degli arti ad esordio prossimale;
- Iperlordosi
- Crampi con o senza mioglobinuria;
- Pseudoipertrofia dei polpacci;
- Cardiomiopia.
- 

##### *Carrier Duchenne*

- IperCKemia;
- Cardiomiopatia;
- Familiarità;

Nel caso di “Carrier manifesta”:

- Ipostenia prossimale

### *DATI LABORATORISTICI*

Dosaggio CK sierica

- Distrofia muscolare di Becker: fino a qualche migliaia UI/L.

### *ELEMENTI STRUMENTALI*

- Elettromiografia: pattern miogeno (essenziale nella carrier Duchenne e Becker)
- Biopsia muscolare con studio immunoistochimico ed immunologico della Distrofina che mostri reperti indicativi per distrofinopatia:
  - istologia: pattern distrofico
  - immunoistochimica della Distrofina ( nella Distrofia Muscolare di Becker: assenza parziale )
- Western Blot Distrofina, nella distrofia muscolare di Becker: banda di peso molecolare ridotto

### *ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)*

- Ecocardiogramma: riscontro di cardiomiopatia;
- Test neuropsicologici: riscontro di ritardo mentale o deficit cognitivo;
- RMN muscolare: eventuale riscontro di atrofia.

### *CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE*

- Cardiopatia (nel caso di soggetti con Distrofia muscolare di Becker il cui sintomo d’esordio sia stata la cardiopatia).

## PERCORSO DIAGNOSTICO



- 1 **VALUTAZIONE NEUROLOGICA E CLINICA** presso Ambulatorio Malattie Neuromuscolari, U.O.C. Neurologia PTV. Indipendentemente dall'età d'insorgenza, la valutazione clinica da parte di un neurologo esperto è fondamentale: storia familiare, anamnesi, età d'esordio e sede dei primi sintomi, obiettività neurologica e generale, distribuzione del deficit muscolare e fattori scatenanti, scale di valutazione. Eventuale videoregistrazione previa firma di consenso informato.
- 2 **DOSAGGIO CK SIERICA** presso U.O.C Laboratorio di Biochimica Clinica e Centro prelievi PTV) Distrofia muscolare di Becker: fino a qualche migliaia di UI/L.
- 3 **ELETTROMIOGRAFIA (EMG)** eseguita presso la U.O.C Neurologia e U.O.C. Neurofisiopatologia del PTV. Pattern miogeno: essenziale nella "carrier" della distrofia muscolare di Duchenne e della distrofia muscolare di Becker.
- 4 **BIOPSIA MUSCOLARE** eseguita presso la U.O.C. Ortopedia e Traumatologia del PTV ed analisi clinico-patologica del caso presso il *Laboratorio Istopatologia Neuromuscolare dell'Università di Roma Tor Vergata*, con studio immunoistochimico ed immunologico della distrofina che mostri reperti indicativi di per distrofinopatia:
  - Istologia: pattern distrofico;
  - Immunoistochimica della Distrofina: assenza parziale;
  - Western Blot Distrofina: banda di peso molecolare ridotto.
- 5 **DIAGNOSI MOLECOLARE:** Ambulatorio Genetica Medica PTV per counselling genetico e Laboratorio di Genetica Molecolare UILDM presso IRCCS Santa Lucia per la diagnosi molecolare, per la dimostrazione della mutazione del gene della Distrofina tramite le metodiche disponibili.
- 6 **ECOCARDIOGRAMMA** (Ambulatori Specialistici dell'U.O.C. Cardiologia del PTV o del Policlinico Casilino)
- 7 **TEST NEUROPSICOLOGICI** da eseguire presso l'Ambulatorio Malattie Neuromuscolari, U.O.C. Neurologia PTV
- 8 **RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN) MUSCOLARE** da eseguire presso il Dipartimento diagnostica per immagini PTV.
- 9 **DIAGNOSI PRENATALE** L'analisi del DNA dei villi coriali ha una sensibilità del 100 % se la mutazione è nota. Da eseguire presso l'Ambulatorio Specialistico di Diagnosi Prenatale Invasiva dell'U.O.C. Ginecologia del PTV.

**NOTA:** Il percorso diagnostico può essere svolto in regime ambulatoriale o ambulatoriale facilitato; può essere svolto in Day Hospital diagnostico o in regime di ospedalizzazione solo se le condizioni cliniche e sociali del paziente ne rendessero difficoltosa la gestione ambulatoriale.

## DIAGNOSI MOLECOLARE

La DMB è recessiva, legata all'X ed è dovuta al deficit di distrofina da delezione, mutazione o duplicazione inframe del gene DMD ( Xp21.2).

Viene effettuata la diagnosi identificando la mutazione del gene della Distrofina attraverso le seguenti metodiche di indagine genetico/molecolare:

- Amplificazione genica tramite sistema multiplex in grado di identificare le mutazioni per delezione (Sn 65%);
- Amplificazione genica tramite sistema multiplex complesso in grado di identificare tutte le delezioni/duplicazioni del gene (Sn 80%), (MLPA);
- Sequenziamento delle regioni codificanti del gene e delle confinanti regioni introniche per identificare mutazioni puntiformi;
- Analisi dell'mRNA per identificare mutazioni e riarrangiamenti complessi;
- Analisi di linkage con marcatori intragenici (nello screening del portatore in cui non sia stata identificata la mutazione);

## CRITERI TERAPEUTICI

### TERAPIE MEDICHE

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
<b>Terapia steroidea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deflazacort: 0,9 mg/Kg/die</li> <li>• Prednisone: 0,75</li> </ul>	Dopo parere dello specialista in malattie neuromuscolari	Dopo parere dello specialista in malattie neuromuscolari

	mg/Kg/die		
Terapia cardiologica -ACE-Inibitori -Beta-bloccanti -Diuretici	Il farmaco e il dosaggio devono essere valutati caso per caso per il singolo paziente.	Presenza di scompenso cardiaco (dopo valutazione dello specialista cardiologo)	Ad vitam
<b>Terapia osteoprotettiva</b>	Il dosaggio e il tipo specifico di terapia osteoprotettiva devono essere valutati caso per caso per il singolo paziente.	In concomitanza con l'inizio della terapia steroidea	Al termine della terapia steroidea
<b>Terapia gastroprotettiva</b>	Il dosaggio e il tipo specifico di gastroprotettore devono essere valutati caso per caso per il singolo paziente.	In concomitanza con l'inizio della terapia steroidea	Al termine della terapia steroidea
<b>Terapia vitaminica (Vitamina D)</b>	Il dosaggio e il tipo specifico di integratore vitaminico devono essere valutati caso per caso per il singolo paziente	In concomitanza con l'inizio della terapia steroidea	Al termine della terapia steroidea

### INTERVENTI CHIRURGICI

<b>Tipo di intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Chirurgia ortopedica	Retrazioni muscolo-tendinee, deformità ossee
Trapianto cardiaco (distrofia muscolare di becker)	Cardiomiopatia con grave insufficienza cardiaca

### PIANO RIABILITATIVO

<b>Tipo intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Ausili informatici (Legge 104/1992)	Per letto-scrittura.

Ventiloterapia non invasiva notturna	In base alle linee guida dell'American Thoracic Society - ATS e dell'European Neuromuscular Centre - ENMC del 2004: FVC < 40% atteso, alterazioni specifiche alla polisonnografia, segni di insufficienza respiratoria quali infezioni frequenti alle vie respiratorie, cefalea al risveglio mattutino, sonno poco ristoratore.
Ausili respiratori: -IN-EXSufflator (macchina della tosse)	Alla verifica di Peak cough flow < 270 o di numerosi episodi infettivi alte vie, per prevenzione episodi infettivi delle vie aeree e mantenimento di un buono stato ventilatorio
Carrozzina elettronica con adeguati sistemi di postura e comandi, possibilità di basculamento e di verticalizzazione	Mantenimento dell'autonomia in un paziente con grosse difficoltà deambulatorie; ausilio da modificare in base alla crescita statuto-ponderale del paziente ed al cambiamento delle condizioni cliniche.
Carrozzina manuale	Mantenimento dell'autonomia in un paziente con grosse difficoltà deambulatorie; ausilio da modificare in base alla crescita statuto-ponderale del paziente ed al cambiamento delle condizioni cliniche.
Tutori lunghi tipo KAFO (Dubowitz)	Per cammino e per utilizzo standing (dagli 8-9 anni).
Casting di stivaletti gessati	Per limitare le retrazioni a livello di muscoli gastrocnemi e tibiale posteriore
Ortesi quali docce notturne gamba-piede	Per limitare retrazioni muscolo-tendinee (dai 5 aa ).

## PRESA IN CARICO E MONITORAGGIO

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE E DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE ALLA DIAGNOSI E DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Visita Neurologica presso	Valutazione alla diagnosi e durante il follow up

<i>U.O.C neurologia e ambulatorio malattie neuromuscolari del PTV</i>	
Visita presso <i>Ambulatorio Genetica Clinica PTV per counseling genetico e Laboratorio Genetica Molecolare UILDM presso IRCCS Santa Lucia per la diagnosi molecolare)</i>	Una volta fatta la diagnosi. In caso di successive gravidanze.
Visita Pneumologica presso <i>U.O.C Malattie dell'Apparato Respiratorio PTV</i>	Una volta l'anno.
Visita Cardiologica presso <i>Ambulatori Specialistici U.O.C Cardiologia PTV e del Policlinico Casilino</i>	Almeno una volta l'anno, salvo riscontro di patologia. In caso di indicazione a trapianto cardiaco, invio del paziente presso centro di riferimento.
Visita anestesiologicala (nel caso di biopsia o per la chirurgia degli allungamenti muscolo-tendinei o per artrodesi vertebrale posteriore per scoliosi) presso <i>U.O.C. Anestesia e Riabilitazione (PTV)</i>	Al bisogno

<b>Esame/procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
SE IN CORSO TERAPIA STEROIDEA: visita oculista, routine ematologica, profilo glicemico ed emoglobina glicata	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente.
Valutazione metabolismo osseo (Mineralometria Ossea Computerizzata) presso <i>Dipartimento diagnostica per immagini, Programma Radiodiagnostica per esterni (PTV)</i>	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente.
Valutazione neuropsicologica presso <i>Ambulatorio Malattie Neuromuscolari, U.O.C. Neurologia (PTV)</i>	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente.
Valutazione ortopedica (eventuali allungamenti muscolo-tendinei ed artrodesi vertebrale) presso <i>U.O.C Ortopedia e Traumatologia A (PTV)</i>	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente.

Valutazione Fisiatrica e fisioterapica generale presso <i>Ambulatori Specialistici U.O.C Medicina Fisica e Riabilitativa (PTV)</i>	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente.
Holter-ECG presso <i>Ambulatori Specialistici U.O.C Cardiologia PTV e Policlinico Casilino</i>	1 volta/anno dopo i 7 anni, salvo complicazioni.
Elettrocardiogramma (ECG) presso <i>Ambulatori Specialistici U.O.C Cardiologia (PTV)</i>	Almeno 1 volta/anno fino ai 6 anni, salvo complicazioni.
Ecocardiogramma <i>Ambulatori Specialistici U.O.C Cardiologia (PTV)</i>	Almeno 1 volta/anno fino ai 6 anni, salvo complicazioni.
RMN <i>Dipartimento diagnostica per immagini (PTV)</i>	Frequenza da stabilire in relazione al quadro clinico del singolo paziente.
Elettromiografia <i>U.O.C Neurologia e Neurofisiopatologia (PTV)</i>	Alla diagnosi

#### *SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI*

##### *DATI ANAMNESTICI E DI BASE:*

- Età d'esordio;
- Sintomi d'esordio;
- Coinvolgimento cardiaco;
- Coinvolgimento respiratorio;
- Coinvolgimento cognitivo;

##### *DATI LEGATI AL SINGOLO CONTROLLO CLINICO:*

- Terapia farmacologica;
- Terapia chirurgica;

- Prescrizione di ausili;
- Coinvolgimento cardiaco;
- Coinvolgimento respiratorio;
- Coinvolgimento cognitivo.

### *INDICI DI OUTCOME*

- Totale incapacità funzionale;
- Grave insufficienza cardiaca.

## IMPLEMENTAZIONE PDTA

L'accesso all'ambulatorio specialistico per Malattie Neuromuscolari del PTV avviene per iniziativa personale del paziente tramite informazione su internet, su consiglio di associazioni dei pazienti, su indicazione dei medici di famiglia o degli specialisti sul territorio o all'interno del PTV, sempre con specifica impegnativa per "visita malattie neuromuscolari", con codice NE 1.5 .

L'ambulatorio è aperto il Lunedì e Giovedì dalle ore 10.00 alle ore 13.00 presso la Torre 6, 5° piano Ovest, 2° nuclei stanza n. 175. Telefono 06-20903014, fax 06-20903118, E-mail [massa@uniroma2.it](mailto:massa@uniroma2.it).

## ASPETTI ASSISTENZIALI

L'esenzione per le suddette patologie è prevista dopo l'accertamento della diagnosi: codice RFG080. Tale codice permette al paziente di usufruire dell'esenzione al costo della spesa sanitaria per tutti gli accertamenti, le indagini, le visite specialistiche utili alla stadiazione ed al follow up clinico, biochimico e strumentale, poiché le Distrofie Muscolari sono patologie progressive e multidistrettuali. Tale esenzione, inoltre, non ha scadenza poiché si tratta di patologie geneticamente determinate.

Sulla base della patologia, potrà essere altresì richiesta l'invalidità civile (età adulta) e la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente e/o per suoi i genitori (se il paziente è minorenne).

È prevista indennità integrativa (età pediatrica).

Tali diritti saranno deliberati in seguito ad accertamento con una visita di medicina legale ed una certificazione medico-specialistica prodotta dal Presidio e/o dal Centro della Rete.

La legge 279/2001 prevede un'esenzione che il soggetto per il quale si abbia sospetto di Malattia Rara, come nel caso delle Distrofie Muscolari, possa utilizzare nel processo diagnostico per lui e per i familiari: R99.

L'invalidità civile è prevista non per la patologia in sé, ma per le complicanze legate ai diversi coinvolgimenti di organi/tessuti e sarà valutata individualmente.

Nel caso il paziente fosse affetto da complicanze particolari a carico di alcuni organi, è prevista la possibilità di redigere il Piano Terapeutico individuale annuale.

Per i pazienti con grave interessamento neurologico sono dispensate apparecchiature/presidi/ausili (tutori o grucce per la deambulazione, presidi antidecubito, carrozzine, etc).

## ASSOCIAZIONI

Il piano diagnostico terapeutico per una patologia rara deve prevedere l'integrazione e il confronto periodico con le varie associazioni di pazienti. Ogni centro clinico di riferimento, oltre alle informazioni, deve costituire un ponte per fornire al paziente la possibilità di mettersi in contatto con le varie associazioni.

In Italia sono attualmente attive:



<b>Associazioni</b>	<b>Contatti</b>
<p><b>Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare</b> Via Vergerio 19/2 35126 PADOVA ITALIA</p>	<p>Telefono 39 049 8021001</p> <p>Altro telefono -</p> <p>Fax 39 049 757033</p> <p>email di contatto <u><a href="mailto:direzionenazionale@uildm.it">direzionenazionale@uildm.it</a></u></p> <p>Sito web: <u><a href="http://www.uildm.org">http://www.uildm.org</a></u></p>
<p><b>Associazione FSHD - Distrofia Muscolare facio-scapolo-omerale: Ricerca e Sostegno ONLUS</b> <b>Associazione FSHD ONLUS</b> Piazza Attilio Omodei Zorini 33-34 00166 ROMA ITALIA</p>	<p>Telefono 39 06 6243127</p> <p>Altro telefono -</p> <p>Fax 39 06 6243127</p> <p>email di contatto <u><a href="mailto:annalisa.alimandi@fshditalia.org">annalisa.alimandi@fshditalia.org</a></u></p> <p>Sito web: <u><a href="http://www.fshditalia.org">http://www.fshditalia.org</a></u></p>
<p><b>Associazione Italiana Calpaina 3 ONLUS AICa3 - Associazione Italiana Calpaina 3 ONLUS</b> Via Ravenna 24 20139 MILANO ITALIA</p>	<p>Telefono 39 338 8319129</p> <p>Altro telefono 39 320 6811338</p> <p>Fax -</p> <p>email di contatto <u><a href="mailto:segreteria@aica3.org">segreteria@aica3.org</a></u></p> <p>Sito web: <u><a href="http://www.aica3.org">http://www.aica3.org</a></u></p>

<p><b>Gruppo Familiari Beta-Sarcoglicanopatie Onlus</b> Via Civasca 112 23018 TALAMONA (SO) ITALIA</p>	<p>Telefono 39 328 0075986</p> <p>Altro telefono -</p> <p>Fax -</p> <p>email di contatto <a href="mailto:info@beta-sarcoglicanopatie.it">info@beta-sarcoglicanopatie.it</a></p> <p>Sito web: <a href="http://www.beta-sarcoglicanopatie.it">http://www.beta-sarcoglicanopatie.it</a></p>
<p><b>Parent Project - Genitori contro la Distrofia Muscolare di Duchenne &amp; Becker ONLUS</b> <b>Parent Project - ONLUS</b> Via Aurelia 1299 00166 ROMA ITALIA</p>	<p>Telefono 39 06 66182811</p> <p>Altro telefono -</p> <p>Fax 39 06 66188428</p> <p>email di contatto <a href="mailto:associazione@parentproject.it">associazione@parentproject.it</a></p> <p>Sito web: <a href="http://www.parentproject.it">http://www.parentproject.it</a></p>

## APPENDICE I

### CLASSIFICAZIONE 2014 per le Distrofie dei Cingoli

Forma		Caratteristiche genetiche		Caratteristiche cliniche				
		Locus	Proteina	Livelli CK	Esordio tipico	Progressione	Aspetti neuromuscolari peculiari	Complicanze cardiologiche/respiratorie

LGMD1	A	5q31.2	Myotilina	3-4x	Età adulta	lenta	Disartria, deficit di forza distale	No
	B	1q22	Lamina A/C	1-6x	Variabile (4-39 anni)	lenta	Rigidità spinale, contratture	Alto rischio di blocco AV (defibrillatore), cardiomiopatia, insufficienza respiratoria
	C	3q25.3	Caveolina 3	10x	Infanzia	Lenta/moderata	Rippling muscle disease, contrazioni muscolari ripetitive indotte dalla percussione o pressione (PIRCS)	Frequenti
	D	7q36	Dnajb6/Hsp40	1-10 x	Variabile (25-50 anni)	lenta		Rare
	E	2q35	Desmina	5-10x	Età adulta	Lenta		Frequente cardiomiopatia dilatativa e difetti di conduzione
	F	7q32	Transportina 3	1-3x	Variabile (1-58 anni)	Lenta/moderata		No
	G	4q21	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like protein	1-9x	Variabile (15-53 anni)	Lenta		No
	H	3p23-p25	?	1-10x	Variabile (10-50 anni)	Lenta		No
LGMD2	A	15q15	Calpaina 3	3-20x	Adolescenza	Moderata/rapida	Scapola alata, contratture precoci	Rare
	B	2p13.2	Disferlina	5-40x	Giovane età adulta	Lenta	Misdiagnosi come polimiosite steroideo-resistente	Possibili
	C	13q12	$\gamma$ -sarcoglicano	10-70x	Prima infanzia	Rapida	Scapola alata, ipertrofia del polpaccio e altri muscoli	Spesso cardiomiopatia e insufficienza respiratoria
	D	17q21.33	$\alpha$ -sarcoglicano	10-70x	Prima infanzia	Rapida	Scapola alata, ipertrofia del polpaccio e altri muscoli	Spesso cardiomiopatia e insufficienza respiratoria
	E	4q12	$\beta$ -sarcoglicano	10-70x	Prima infanzia	Rapida	Scapola alata, ipertrofia del polpaccio e altri muscoli	Spesso cardiomiopatia e insufficienza respiratoria
	F	5q33	$\delta$ -sarcoglicano	10-70x	Prima infanzia	Rapida	Scapola alata, ipertrofia del polpaccio e altri muscoli	Spesso cardiomiopatia e insufficienza respiratoria
	G	17q12	Teletonina	10x	Adolescenza	Lenta		Possibili
	H	9q33.1	Tripartite motif containing 32	10x	Età adulta	Lenta		No
	I	19q13.3	Proteina legata alla Fukutina	10-20x	Tarda infanzia	Moderata	Ipertrofia del polpaccio e altri muscoli	Possibile cardiomiopatia e insufficienza respiratoria (coinvolgimento precoce del diaframma)

J	2q24.3	Titina	10-40x	Giovane età adulta	Severa		No
K	9q34.1	O-mannosyl transferasi 1	10-40x	Infanzia	Lenta		No
L	11p13-p12	Anoctamina 5	1-15x	Età adulta	Lenta		No
M	9q31	Fukutina	10-70x	Prima infanzia	Moderata		Possibile cardiomiopatia e insufficienza respiratoria
N	14q24	O-mannosyl-transferasi 2	5-15x	Prima infanzia	Lenta		Rare
O	1p34.1	O-linked mannoside $\beta$ 1,2-N-acetylglucosaminyl transferase	2-10x	Tarda infanzia	Moderata		No
P	3p21	Distroglicano	20x	Prima infanzia	Moderata		No
Q	8q24	Plectina	10-50x	Prima infanzia	Lenta		No
R	2q35	Desmina	1x	Giovane età adulta			Frequente Blocco AV progressivo
S	4q35	Transport protein particle complex 11	9-16x	Giovane età adulta	Lenta		No
T	3p21	GDP-mannose pyrophosphorylase B		Prima infanzia-giovane età adulta			Possibili
U	7p21	Isoprenoid synthase domain containing	6-50x	Variabile	Rapida/moderata		Possibili
V	17q25.3	$\alpha$ -1,4-glucosidasi	1-20x	Variabile	Variabile (da rapida a lenta)		Possibili
W	2q14	Lim and senescent cell antigen-like domains 2		Infanzia			Possibili



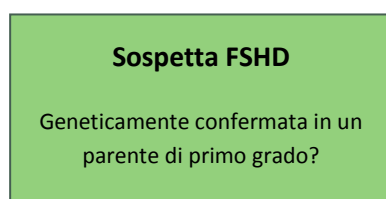
= forme più frequenti in Italia;

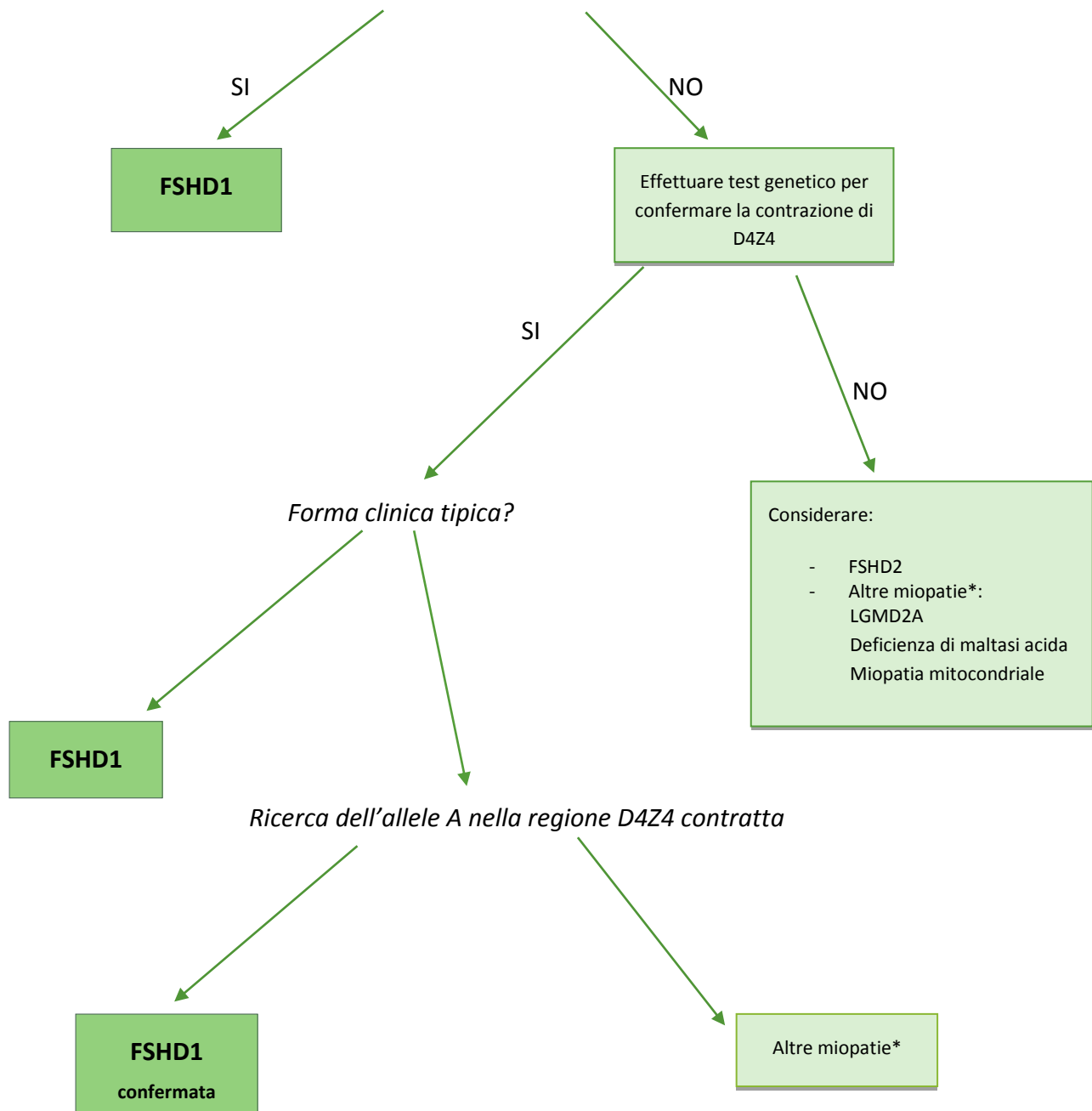


= forma in assoluto più frequente in Italia rispettivamente tra le LGMD1 e LGMD2.

## APPENDICE II

### FLOWCHART DIAGNOSTICA RACCOMANDATA PER FSHD





*Modificato da* Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, et al. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1) Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol.* 2014; 33(1):1-12.
- 2) Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D et al; Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies. *Neurology*, 2014, 83(16):1453-63.

- 3) Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, et al. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 85; July 28, 2015.
- 4) Lemmers RJ, Tawil R, Petek LM, et al. Digenic inheritance of an SMCHD1 mutation and an FSHD-permissive D4Z4 allele causes facioscapulohumeral dystrophy type 2. *Nat Genet* 2012.
- 5) Finsterer J, Stöllberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Can J Cardiol.* 2008 Oct; 24(10):786-92.
- 6) Engel AG, Franzini - Armstrong, editors. *Myology* 3rd edition. New York: McGraw-Hill; 2004.

## Allegato

### Prof. Roberto Massa: Pubblicazioni più recenti su periodici internazionali con sistema di peer-review ed impact factor in tema di distrofie muscolari (RFG080).

Massa R, Pozzessere S, Rastelli E, Serra L, Terracciano C, Gibellini M, Bozzali M, Arca M. Neutral Lipid Storage Disease With Myopathy And Extended Phenotype With Novel Pnpla2 Mutation. Muscle Nerve. 2015 Nov 24. Doi:10.1002/Mus.24983. [Epub Ahead Of Print] Pubmed Pmid: 26600210.

Ruggieri A, Brancati F, Zanotti S, Maggi L, Pasanisi MB, Saredi S, Terracciano C, Antozzi C, D'Apice MR, Sangiuolo F, Novelli G, Marshall CR, Scherer SW, Morandi L, Federici L, Massa R, Mora M, Minassian BA. Complete Loss Of The DNAJB6 G/F Domain and Novel Missense Mutations Cause Distal-Onset DNAJB6 Myopathy. Acta Neuropathol. Commun. 2015 Jul 25;3:44. Doi: 10.1186/S40478-015-0224-0. Pubmed Pmid: 26205529; Pubmed Central Pmcid: Pmc4513909.

Musumeci O, La Marca G, Spada M, Mondello S, Danesino C, Comi Gp, Pegoraro E, Antonini G, Marrosu G, Liguori R, Morandi L, Moggio M, Massa R, Ravaglia S, Dimuzio A, Filosto M, Tonin P, Diiorio G, Servidei S, Siciliano G, Angelini C, Mongini T, Toscano A; Italian Gsd li Group. Loped Study: Looking For An Early Diagnosis In A Late-Onset Pompe Disease High-Risk Population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015

Racca F, Mongini T, Wolfler A, Vianello A, Cutrera R, Del Sorbo L, Capello Ec, Gregoretti C, Massa R, De Luca D, Conti G, Tegazzin V, Toscano A, Ranieri Vm. Recommendations For Anesthesia And Perioperative Management Of Patients With Neuromuscular Disorders. Minerva Anesthesiol. 2013 Apr;79(4):419-33.

Di Filippo M, Franciotta D, Massa R, Di Gregorio M, Zardini E, Gastaldi M, Terracciano C, Rastelli E, Gaetani L, Iannone A, Menduno P, Floridi P, Sarchielli P, Calabresi P. Recurrent Hyperckemia With Normal Muscle Biopsy In A Pediatric Patient With Neuromyelitis Optica. Neurology. 2012 Sep 11;79(11):1182-4.

Terracciano C, Rastelli E, Massa R. Periodic Acid-Schiff Staining On Resin Muscle Sections: Improvement In The Histological Diagnosis Of Late-Onset Pompe Disease (2012). Muscle & Nerve, Vol. 45; P.611-612.

Sansone Va, Panzeri M, Montanari M, Apolone G, Gandossini S, Rose Mr, Politano L, Solimene C, Siciliano G, Volpi L, Angelini C, Palmieri A, Toscano A, Musumeci O, Mongini T, Vercelli L, Massa R, Panico Mb, Grandi M, Meola G (2010). Italian Validation of Inqol, A Quality Of Life Questionnaire For Adults With Muscle Diseases. European Journal of Neurology, Vol. 17; P. 1178-1187.