

Matricola: 0000845360

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

**Efficacia del trattamento riabilitativo sugli outcome
funzionali nei bambini con distrofia muscolare di
Duchenne: revisione della letteratura.**

Tesi di Laurea in Fisioterapia in Età Evolutiva

Presentata da:

Alice Punginelli

Relatore:

Chiar.ma Prof.

Rita Montante

Sessione I

Anno Accademico 2019/2020

ABSTRACT

Introduzione: La Distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia neuromuscolare rara ad esito infausto con prevalenza di 1-9 casi su 100.000 bambini e incidenza prevalente nel sesso maschile, caratterizzata da atrofia e debolezza muscolare a progressione rapida e da degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. Gli studi inerenti all'argomento sono pochi: dal punto di vista del trattamento farmacologico sono in corso numerose ricerche, mentre l'efficacia e i vari aspetti del trattamento fisioterapico sono ancora poco studiati. Il trattamento standard prevede mobilizzazioni, rinforzo selettivo, utilizzo di ortesi e ausili, chirurgia funzionale e farmacoterapia.

Obiettivo: Ricercare evidenze di studi scientifici che indaghino l'efficacia del trattamento fisioterapico di tipo aerobico e funzionale in pazienti affetti da DMD, in cui si analizzi l'aspetto prettamente funzionale della patologia.

Materiali e metodi: La ricerca è stata condotta nel periodo di tempo che va da Marzo 2020 ad Agosto 2020, consultando i database Pubmed, PEDro e Cochrane. Le parole chiave utilizzate sono state "Duchenne Dystrophy", "Aerobic Training" e "Functional Outcomes". Sono stati selezionati trial randomizzati controllati (RCT) in lingua inglese che trattano l'efficacia del trattamento in pazienti di età compresa tra i 0 e i 18 anni affetti da DMD, comparandoli a trattamento noto e che analizzano outcome relativi alle funzioni.

Risultati: La ricerca in letteratura e l'analisi degli studi attraverso i criteri di eleggibilità hanno condotto all'individuazione di tre studi RCT. Le misure di outcome prese in esame sono state: cammino, resistenza e abilità funzionali sia degli arti inferiori che superiori.

Conclusioni: Gli studi analizzati hanno dimostrato che il trattamento aerobico e funzionale si è rivelato efficace non solo nel miglioramento di alcuni outcome presi in esame, tra cui la resistenza in alcune attività, le abilità funzionali di arti superiori e inferiori e il cammino, ma anche nel rallentamento del declino motorio e funzionale della patologia. Questo training non può sostituire il trattamento standard, ma è consigliabile come trattamento di accompagnamento. Nonostante gli studi mostrino risultati positivi, i limiti riscontrati in questa revisione rendono impossibile effettuare un confronto oggettivabile tra gli esiti dei diversi gruppi di intervento. Sono quindi necessari ulteriori studi a riguardo.

ABSTRACT

Background: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a rare neuromuscular disease with a fatal outcome, a prevalence of 1-9 cases per 100,000 children and a prevalent incidence in males, characterized by rapidly progressing muscle atrophy and weakness by skeletal, smooth and cardiac muscle degeneration. There are few studies on the subject: numerous researches about pharmacological treatment are being conducted, while the effectiveness and various aspects of physiotherapy treatment aren't well known. Usual care includes mobilization, selective strengthening, use of orthoses, functional surgery and pharmacotherapy.

Objective: To research for evidence of scientific studies that investigate the effectiveness of aerobic and functional physiotherapy treatment in patients with DMD, in which the functional aspect of the disease is analyzed.

Methods: The research was conducted from March 2020 to August 2020, through the consultation of Pubmed, PEDro and Cochrane databases. The keywords used were "Duchenne Dystrophy", "Aerobic Training" and "Functional Outcomes". Randomized controlled trials (RCTs) in English were selected and they had to analyze the efficacy of treatment in patients (0-18 years) with DMD, compared to usual treatment and with outcomes related to functions.

Results: The research in literature and the analysis of the studies through the eligibility criteria led to the identification of three RCT studies. The outcome measures taken into evaluation are ambulation, endurance and functional abilities.

Conclusion: The analyzed studies have shown that the aerobic and functional treatment proved its efficacy not only on the improvement of some of the examined results, as the endurance in some activities, functional abilities of both arms and leg and the ambulation, but also on the slowdown of the motor and functional decline of the disease. Aerobic and functional training can't replace standard treatment, but is recommended as a support treatment. Although the studies show positive results, the limitations found in this review make impossible having an objective comparison between the outcomes of the different intervention groups. Further researches are needed.

INDICE

INTRODUZIONE	7
CAPITOLO 1: DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE	10
1.1 Le malattie neuromuscolari	10
Le distrofie muscolari	10
1.2 Epidemiologia	11
1.3 Eziologia	11
La distrofina (aspetti biologico-molecolari)	12
1.4 Diagnosi	13
1.5 Prognosi	14
1.6 Storia della malattia	15
CAPITOLO 2: Caratteristiche e progressione della patologia	16
CAPITOLO 3: Valutazione e trattamento del bambino con DMD	19
3.1 Valutazione	19
North Star Ambulatory Assessment	20
Motor function measure	21
Assisted 6 Minutes Cycling Test	21
3.2 Trattamento	22
Trattamento farmacologico	23
Trattamento fisioterapico	24
Trattamento chirurgico	29
CAPITOLO 4: Materiali e metodi	30
4.1 Scopo della ricerca	30
4.2 Criteri di eleggibilità degli studi	30
4.3 Strategie di ricerca	31
4.4 Identificazione e selezione degli studi	32
4.5 Diagramma di flusso della ricerca	32
CAPITOLO 5: Risultati	34
5.1 Analisi della qualità metodologica	34
5.2 Descrizione degli studi	35
5.3 Tabelle sinottiche	52
CAPITOLO 6: Discussione	55
6.1 Analisi critica degli studi inclusi	55
6.2 Limiti	57
6.3 Efficacia del training aerobico sulle misure di outcome di tipo funzionale	58
CAPITOLO 7: Conclusioni	60

7.1 Implicazioni per la ricerca	60
7.2 Implicazioni per la pratica clinica	61
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	62

INTRODUZIONE

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) fu descritta per la prima volta dal neurologo francese Duchenne de Boulogne nel 1860 dal quale prese il nome. Si tratta di una malattia neuromuscolare progressiva caratterizzata dall'assenza di distrofina, che provoca atrofia e debolezza muscolare a progressione rapida e degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. La DMD colpisce prevalentemente gli uomini con una prevalenza di 1-9 casi su 100.000 bambini, viene classificata tra le malattie rare e ha esito infausto⁽¹⁾.

La diagnosi si basa innanzitutto sull'osservazione clinica, seguita dagli esami di laboratorio che mettono in evidenza la degenerazione muscolare. In particolare, un valore importante è quello della creatinichinasi, un enzima rilasciato nel circolo ematico quando è presente un danno muscolare. Viene poi confermata attraverso la biopsia muscolare per verificare la quantità di distrofina presente nel muscolo e l'analisi molecolare del gene della distrofina. In situazioni a rischio (donna portatrice sana di distrofinopatia) si può effettuare la diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi⁽²⁾.

L'approccio terapeutico prevede l'intervento di un team multidisciplinare composto da fisioterapista, neuropsichiatra infantile, terapeuta occupazionale, fisiatra, ortopedico, psicologo, assistente sociale ed educatore.

Solitamente la persona affetta è riconoscibile da alcuni segni caratteristici che coinvolgono l'aspetto motorio (andatura anserina, cammino in punta di piedi) e talvolta cognitivo (ritardo nella parola). La DMD interessa tutti gli aspetti definiti dall'ICF (menomazione, riduzione di attività e limitazione della partecipazione). I pazienti con Distrofia Muscolare di Duchenne sono compromessi a lungo termine negli outcome funzionali con riduzione di forza e resistenza dei muscoli degli arti superiori e inferiori, ma anche dei muscoli respiratori e di quello cardiaco⁽¹⁾.

Gli studi inerenti all'argomento sono pochi, dal momento che si tratta di una malattia molto rara e con prognosi sfavorevole, anche se negli ultimi decenni sono stati fatti molti progressi in campo medico che hanno condotto ad un aumento dell'aspettativa di vita. Dal punto di vista del trattamento farmacologico ci sono numerosi studi e ricerche in corso, mentre l'efficacia e i vari aspetti del trattamento fisioterapico sono meno indagati⁽³⁾.

Per gestire la progressione della patologia, è necessario rallentare la degenerazione muscolare in corso. Al momento l'unica terapia universalmente utilizzata si basa su farmaci corticosteroidi

che agiscono prevalentemente intervenendo sui processi antiinfiammatori e riducendo le reazioni immunitarie coinvolte nella progressione della malattia⁽⁴⁾.

La letteratura è inoltre concorde nell'asserire che i bambini con Distrofia di Duchenne debbano essere trattati da un punto di vista riabilitativo per preservare l'articolari , la lunghezza e la forza muscolare, ma non sono definiti la giusta intensit  e i giusti mezzi da utilizzare nella somministrazione degli esercizi dinamici, tenendo conto della progressiva degenerazione delle fibre muscolari. Ci sono infatti controversie sul beneficio o addirittura sul peggioramento che pu  causare l'attivit  fisica in questi soggetti, in cui gli outcome funzionali, in particolar modo l'endurance, sono condizionati dalle diverse intensit  di allenamento⁽⁵⁾.

Lo scopo della presente revisione   quello di ricercare le evidenze scientifiche riportate in letteratura per quanto riguarda il trattamento riabilitativo di tipo aerobico e funzionale nei soggetti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne sugli outcome funzionali come cammino ed endurance.

CAPITOLO 1: DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

1.1 Le malattie neuromuscolari

Le malattie neuromuscolari possono interessare il muscolo, il nervo o la giunzione muscolo-nervo e possono manifestarsi in maniera diversa a questi tre livelli. Se interessano primitivamente il muscolo si parla di Distrofie Muscolari, se interessano il nervo (corna anteriori del midollo spinale) si parla invece di Atrofie Muscolari Spinali (SMA). Queste malattie sono da considerare come sistemiche in quanto possono interessare anche altri organi e apparati. Sia le SMA che la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) sono malattie di tipo progressivo degenerativo, nonostante siano stati fatti grandi passi avanti grazie alla scoperta di alcune terapie farmacologiche che riescono in certi casi a incidere sulla prognosi della malattia⁽⁶⁾.

Le distrofie muscolari

Le distrofie muscolari sono malattie del complesso distrofina-glicoproteine. Si parla di malattie del muscolo in cui esiste istologicamente un processo distrofico e dunque distruttivo, a carico del muscolo⁽⁷⁾.

Sono affezioni degenerative della fibra muscolare, ad evoluzione più o meno rapida ma fatale, ad eziologia indeterminata con carattere ereditario, molto facilmente rinvenibile. Si parla di un gruppo di malattie croniche la cui caratteristica principale è la degenerazione primitiva, grave e progressiva della sola muscolatura scheletrica, senza lesioni del Sistema Nervoso Centrale e/o del Sistema Nervoso Periferico. Vi sono alcune forme di distrofia muscolare come la facio-scapolo-omerale e la congenita che possono essere non gravemente progressive.

Nella DMD alcuni pazienti presentano insufficienza mentale ed è probabile che anch'essa sia causata dagli stessi processi che portano al danno motorio.

La trasmissione ereditaria avviene secondo meccanismi differenti in base alle diverse forme di distrofia muscolare. Ogni forma clinica interessa elettivamente determinati gruppi muscolari, anche se la muscolatura dell'asse e quella dei cingoli sono quelle coinvolte più frequentemente e profondamente.

La degenerazione muscolare avanza in modo progressivo ed inarrestabile, oltre che nell'evoluzione del quadro clinico, nell'aumento del livello degli enzimi muscolari sierici e nel modificarsi dei reperti istopatologici ed elettromiografici.

Classificazione delle distrofie muscolari:

- Distrofia muscolare di Duchenne
- Distrofia muscolare di Becker
- Distrofia muscolare dei cingoli
- Distrofia muscolare facio-scapolo-omeroale
- Distrofia muscolare distale
- Distrofia muscolare oculare
- Distrofia muscolare oculofaringea⁽⁸⁾.

In particolare, da qui in avanti verrà presa in considerazione solo la Distrofia Muscolare di Duchenne.

1.2 Epidemiologia

La distrofia muscolare di Duchenne è una patologia genetica rara che colpisce prevalentemente il sesso maschile con una prevalenza di 1-9 casi su 100.000 bambini. L'incidenza stimata è tra 1:6000 e 1:15000 maschi nati vivi. La DMD rappresenta comunque la più frequente affezione muscolare dell'infanzia⁽⁹⁾.

In Italia non esistono dati ufficiali sul numero delle persone affette dalla Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker; fino a qualche anno fa si stimava che ci fossero circa 5000 malati, ad oggi la stima è notevolmente diminuita e si fa riferimento a circa 1500 malati. La stima mondiale di pazienti affetti da DMD e BMD è molto approssimativa, ma una serie di dati aggiornati indica che a livello globale vi siano circa 300.000 persone malate⁽⁴⁾.

1.3 Eziologia

La DMD è una malattia genetica a carattere recessivo causata da una modificazione genetica del cromosoma X che codifica la proteina distrofina. Le donne avendo due cromosomi X sono tendenzialmente preservate dalla malattia, infatti l'incidenza è quasi esclusivamente maschile. La madre può essere portatrice assolutamente sana o le si possono trovare dei valori alterati della proteina interessata. Si ha una totale assenza di distrofina e la DMD si distingue per questo aspetto dalla Distrofia di Becker, che ha alterazione dello stesso gene ma che prevede un'anomalia della proteina tale per cui essa viene prodotta solo in parte e non vi è una sua totale rimozione, per questo motivo il quadro clinico è più favorevole⁽⁷⁾.

La distrofina (aspetti biologico-molecolari)

La distrofina è il prodotto di un gene di 2,4 milioni di basi e 9 esoni che si localizza nel braccio corto del cromosoma X (Xp21). Il suo mRNA è espresso nel muscolo scheletrico cardiaco e liscio, ma anche in tessuti non muscolari come il cervello e il rene. All'immunoistochimica la distrofina ha sede immediatamente subsarcolemmale e segue il profilo della membrana in modo omogeneo e continuo nel muscolo striato, mentre è normalmente più discontinua nel muscolo liscio.

Il gene della distrofina, pur essendo molto conservato nella specie, subisce un notevole numero di mutazioni, che sono causa di quadri di distrofia muscolare variabili sul piano clinico e genetico. La forma più frequente di mutazione è la *delezione*, che solitamente avviene negli introni del terminale amminico e nel lungo dominio centrale: esse rendono conto del 65% dei casi di distrofia muscolare di Duchenne e dell'85% di quelli della più lieve distrofia muscolare di Becker. Queste stesse regioni del gene possono andare incontro a *duplicazione*, meccanismo che giustifica un altro 5% circa dei casi di DMD/BMD. Il resto dei casi trova spiegazione in *mutazioni puntiformi*, dove avviene sostituzione di un singolo nucleotide o piccole delezioni/inserzioni, che hanno comunque l'effetto di arrestare in anticipo il messaggio traslazionale o far "dissociare" le sequenze nucleotidiche con conseguente produzione di una distrofina "tronca" il più spesso mancante proprio del terminale carbossilico COOH.

Nei casi con *delezione* non esiste correlazione fra gravità clinica e mutazione all'interno del gene, tuttavia è possibile che la perdita del terminale COOH, fondamentale per la stabilità della distrofina e della membrana cellulare, coincida con i quadri gravi di DMD, mentre delezioni o anche mutazioni puntiformi all'interno del dominio centrale che tuttavia non facciano perdere la corrispondenza nucleotidica sarebbero alla base delle forme meno gravi di BMD. Sta di fatto che mentre i pazienti con DMD non hanno distrofina, i malati con BMD mostrano una quantità minima di distrofina di ridotte dimensioni. Tutte queste sono situazioni di difetto genico primitivo della distrofina e si distinguono dalle distrofinopatie secondarie.

La distrofina protegge la cellula muscolare dallo stress ossidativo e ha ruolo di regolazione dei flussi ionici attraverso la membrana cellulare, quindi regola ad esempio l'entrata e l'uscita del calcio (l'apporto massivo di calcio dentro e fuori dalle cellule determina morte muscolare). Costituisce un elemento fondamentale nell'integrità del muscolo, perché gli permette di proteggersi dagli insulti meccanici della contrazione in quanto collega la superficie interna del sarcolemma (membrana muscolare) alla proteina G-actina che permette l'avvicinamento delle

fibre e quindi la contrazione e senza di essa il muscolo ad ogni contrazione perderebbe forza fino ad andare incontro a processi di necrosi e diventare fibrotico⁽⁷⁾.

1.4 Diagnosi

Raggiungere una diagnosi accurata e tempestiva di DMD è un aspetto cruciale della presa in carico. Il processo diagnostico tipicamente inizia nella prima infanzia dopo che segni e sintomi suggestivi vengono notati, come ad esempio la debolezza, l'incoordinazione, il segno di Gowers, la difficoltà nel salire le scale, il cammino in punta di piedi, tricipiti surali ipertrofici e talvolta un ritardo nel linguaggio. Il rapido invio a uno specialista neuromuscolare, con il contributo di un genetista, può evitare ritardi diagnostici.

La diagnosi della Distrofia Muscolare di Duchenne comprende esami di laboratorio, test genetici e la biopsia muscolare. Mentre un tempo venivano utilizzati test come l'elettromiografia (EMG) e studi sulla conduzione dei nervi (test degli aghi), gli esperti sono oggi concordi nell'asserire che questi test non sono adeguati o necessari per la valutazione della DMD⁽¹⁾. Inoltre, la dimostrazione anamnestica è di fondamentale importanza al punto da costituire di per sé elemento sufficiente di diagnosi clinica, trattandosi di malattia ereditaria recessiva legata all'X⁽⁷⁾.

La diagnosi di laboratorio si basa sull'aumento dei livelli sierici degli enzimi e isoenzimi muscolari (CPK, aldolasi, transaminasi, latticodeidrogenasi). Dagli esami di laboratorio si evince la presenza di alti livelli di CPK sierici, che nel corso del tempo tendono a diminuire; questo segno indica che non ci sono più fibre muscolari che stanno degenerando ed è tipico della fase più avanzata della malattia⁽⁶⁾. Nella storia naturale della DMD, a causa della progressiva sostituzione delle fibre muscolari distrofiche con tessuto fibroadiposo, la concentrazione di CK sierico diminuisce gradualmente con l'avanzare dell'età.

L'evidenza di un livello alto di CK (proteina muscolare creatina chinasi) dovrebbe portare a una visita urgente presso uno specialista di patologie neuromuscolari per avere conferma della diagnosi. Livelli alti di CK sono evidenti in persone con altre patologie muscolari: questo implica che il test di CK non è sufficiente per confermare la diagnosi di DMD. Inoltre, potrebbero essere presenti livelli alti degli "enzimi del fegato" AST e ALT nelle analisi del sangue, spesso associati a patologie del fegato, ma anche la distrofia muscolare può provocarne l'aumento. Elevati livelli di questi enzimi, non riconducibili a una causa, potrebbero sollevare il sospetto che anche la CK sia alta per cui si arriva a supporre una diagnosi di distrofia muscolare⁽¹⁾.

Poiché circa il 70% delle persone con DMD ha una delezione o una duplicazione di un singolo esone o di un multi-esone nel gene della distrofina, il test di delezione o duplicazione della distrofina sono di solito il primo test di conferma. Se questo test è negativo deve essere fatto un sequenziamento genetico per esaminare le restanti tipologie di mutazione che sono attribuite alla DMD (circa il 25-30%).

Se l'indagine è negativa, la biopsia muscolare diventa indispensabile per analisi immunoistochimica e immunologica con le tecniche di immunoblotting: se il bambino è affetto, la distrofina sarà assente a livello del sarcolemma e mancherà la banda specifica di migrazione immunoelettroforetica.

La diagnosi prenatale invece è possibile con l'analisi genetico/molecolare sulle cellule ottenute mediante villocentesi. A questo proposito sarebbe importante dimostrare la condizione di portatrice della donna, al fine di poter praticare la diagnosi prenatale già dalla prima gravidanza. Il sospetto di distrofinopatia viene dal riscontro di valori modicamente elevati i CPK, presenti nel 70% almeno dei casi; la portatrice è abitualmente asintomatica, ma può talvolta presentare un quadro clinico meno grave rispetto a quello dei soggetti maschi affetti⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾.

1.5 Prognosi

Nei primi stadi della malattia, più alto si presenta il valore della CPK, più rapida sembra essere la progressione della degenerazione muscolare e peggiore la prognosi. I valori dell'enzima danno comunque solo un'indicazione del possibile andamento della malattia e costituiscono solo una piccola parte della valutazione clinica complessiva, necessaria per formulare una prognosi corretta⁽⁸⁾.

La prognosi della DMD è sfavorevole: la metà dei malati perde la deambulazione indipendente all'età di 9 anni, e la restante parte la perde intorno ai 12 anni. Inoltre, deformità scheletriche come la scoliosi e compromissione della funzionalità cardiaca iniziano nella fase iniziale dell'adolescenza, mentre le problematiche respiratorie si sviluppano nella fase più tardiva.

Il tasso di sopravvivenza è cambiato molto nel corso degli anni: mentre nel 1960 la sopravvivenza oltre l'adolescenza era inusuale, con la ricerca scientifica e lo studio di terapie farmacologiche, si è prolungato fino alla fine dell'adolescenza tra gli anni '70 e '90, fino ad arrivare all'introduzione di supporti respiratori che hanno portato l'età di sopravvivenza a 30 anni e in alcuni casi anche oltre. L'uso dei corticosteroidi introdotti fin dalla giovane età ha rallentato inoltre la progressione della malattia, contribuendo a un ritardo della perdita del

cammino, con un'età media intorno ai 14 anni. La sopravvivenza media in assenza di ventilazione assistita è di 19.5 anni, e il decesso nella seconda o terza decade avviene nel 10% dei casi per insufficienza cardiaca e nel 90% dei casi per insufficienza respiratoria⁽⁶⁾.

1.6 Storia della malattia

Le prime descrizioni cliniche della DMD risalgono al 1852 ad opera dell'inglese E. Meryon e successivamente nel 1868 al francese G.B. Duchenne di Boulogne, che formulò alcuni criteri di diagnosi clinica tuttora validi. I sintomi evidenziati da quest'ultimo erano debolezza muscolare, accentuazione della lordosi lombare con andatura anserina, ipertrofia di alcuni distretti muscolari, decadimento progressivo della forza e della contrattilità muscolare, assenza di febbre, di disturbi del sistema sensorio, della vescica e dell'intestino. Successivamente W.R. Gowers descrisse dettagliatamente le particolari modalità impiegate dal bambino affetto da DMD per alzarsi da terra, note appunto come 'manovra di Gowers'. Solo più tardi, nel 1953, P.E. Becker descrisse l'omonima forma di distrofia, caratterizzata da una età di esordio più tardivo e da una progressione più lenta rispetto alla DMD. Come aveva già postulato G.B. Duchenne di Boulogne, ancora oggi la principale manifestazione clinica della patologia è rappresentata da ipostenia simmetrica e progressiva con distribuzione inizialmente prossimale e successivo coinvolgimento anche dei distretti distali, che porta alla perdita del cammino e alla comparsa di manifestazioni secondarie quali scoliosi e difficoltà respiratorie a cui si associano pseudoipertrofia muscolare, maggiormente evidente a livello del tricipite della sura e coinvolgimento cardiaco⁽¹¹⁾.

CAPITOLO 2: Caratteristiche e progressione della patologia

L'esordio della malattia avviene in epoca abbastanza precoce, intorno ai due anni, ma può anche avvenire in uno stato più avanzato, intorno ai quattro. Questa apparente lentezza di progressione è spiegata dal fatto che, durante le prime fasi di vita del bambino, c'è una crescita tumultuosa della massa corporea per cui vengono nascosti apparentemente i deficit di forza. Al momento della diagnosi i genitori riferiscono che il bambino ha iniziato a camminare più tardi rispetto ai suoi coetanei e lo fa sulle punte, la presenza di un ritardo nello sviluppo psicomotorio e nella parola. La debolezza muscolare è simmetrica e prossimale agli arti inferiori ad evoluzione progressiva e rappresenta l'estrinsecazione clinica della sottostante degenerazione muscolare.

Le funzioni motorie progressivamente si perdono. I primi muscoli ad essere compromessi sono i flessori dorsali del piede e gli estensori dell'anca, specie i grandi glutei. Successivamente il deficit si estende alla muscolatura del tronco e alla radice degli arti inferiori e da ciò deriva la difficoltà crescente che i bambini incontrano nel saltare, nel correre e nel salire le scale e presto l'impossibilità di alzarsi da terra, che li porta a eseguire la manovra di Gowers, in cui viene seguita una sequenza specifica di movimenti per il raddrizzamento a partire dalla posizione supina. Questo accade a causa della debolezza dei muscoli prossimali degli arti inferiori e rappresenta un segno indiretto dell'ipostenia a del cingolo pelvico⁽⁶⁾.



Figura I “Manovra di Gowers” per rialzarsi da terra [fonte: <https://www.ultimavoce.it/distrofia-di-duchenne-ritardo-diagnosi/gowers/>]

Il paziente è costretto a camminare secondo il caratteristico pattern di iperlordosi lombare, flessione dell'anca, estensione del ginocchio, abduzione con leggera intrarotazione dell'arto inferiore ed equinismo del piede. Quando la debolezza del piccolo e medio gluteo diviene importante, compare ad ogni passo la caduta del bacino. Gradualmente la malattia si estende ai muscoli del cingolo superiore e della radice degli arti superiori. Mentre i muscoli intercostali vanno incontro a una lenta e progressiva degenerazione, il diaframma resiste più a lungo. Negli stadi terminali della malattia viene interessata anche la muscolatura distale degli arti. Di solito non vengono coinvolti i muscoli deputati al controllo degli sfinteri.

Il fenomeno della pseudoipertrofia che compare in alcuni muscoli è da attribuire a una condizione determinata geneticamente e solo in parte si può giustificare come conseguenza della richiesta di aumentate prestazioni muscolari. Nelle prime fasi della malattia esso è chiaramente riconoscibile a carico dei gastrocnemi (90% dei casi) e qualche volta è possibile osservarlo anche a carico dei deltoidi, dei gran dentati e dei quadricipiti (specie del vasto laterale). Questo fenomeno conferisce al muscolo una consistenza gommosa e con il progredire del processo degenerativo si riduce per scomparire quasi del tutto nelle fasi terminali della malattia. I riflessi osteotendinei si indeboliscono e scompaiono assai precocemente, fatta eccezione per gli achillei che vengono a lungo conservati e possono anche apparire vivaci, parallelamente alla più lenta degenerazione del tricipite surale⁽⁸⁾.

In seguito alla perdita del cammino, iniziano i problemi più grossi legati all'insufficienza respiratoria e la cardiomiopatia⁽⁶⁾. Le complicanze respiratorie sono la maggior causa di mortalità nelle persone con DMD e includono la fatica dei muscoli respiratori, occlusione del muco, atelettasie, polmonite e insufficienza respiratoria. Se non vengono trattate, i pazienti sono a rischio di severa dispnea, di ricovero ospedaliero prolungato a causa di atelettasie o polmoniti, e di morte a causa di arresto respiratorio o aritmie cardiache indotte dal sistema respiratorio⁽¹²⁾.

L'insufficienza respiratoria è una sindrome di tipo restrittivo che coinvolge primariamente i muscoli respiratori ed è strettamente correlata all'insorgenza di una grave scoliosi in seguito alla perdita del cammino. Rappresenta l'elemento clinico principale da cui dipende la prognosi per la qualità e la durata della vita e la principale causa di morte. L'insufficienza respiratoria può essere primitiva o secondaria e molto spesso uno dei segni importanti è l'aumento di concentrazione di CO₂ con fenomeni di carbonarcosi che provocano nei bambini incubi notturni, frequenti risvegli, cefalea mattutina che tende a ridursi lungo l'arco della giornata e sudorazione⁽⁶⁾.

Un approccio preventivo alla gestione comprende il monitoraggio della funzione muscolare respiratoria e l'uso tempestivo del reclutamento del volume polmonare, la tosse assistita, la ventilazione assistita notturna e la successiva ventilazione diurna. Queste terapie di base possono ridurre le complicanze respiratorie, migliorare la qualità della vita e prolungare la sopravvivenza. I pazienti dovrebbero in genere utilizzare la maggior parte o tutte queste terapie di base entro i 18-21 anni, prima del passaggio da pediatrico a adulto⁽¹³⁾.

Le linee guida sull'assistenza respiratoria richiedono un team multidisciplinare che esegua test di funzionalità polmonare, studi sul sonno e inizi e gestire il reclutamento del volume polmonare, tosse manuale e assistita meccanicamente, ventilazione non invasiva e invasiva tramite tracheostomia⁽¹⁴⁾.

Anche le complicanze cardiovascolari sono una causa principale di mortalità tra gli individui con DMD. La mancanza di distrofina nel cuore si manifesta con la cardiomiopatia. Quando la malattia progredisce, il miocardio non riesce a soddisfare le esigenze fisiologiche e si sviluppa insufficienza cardiaca. Il miocardio difettoso è anche a rischio di anomalie del ritmo potenzialmente letali⁽¹⁵⁾.

L'andamento clinico della DMD può essere quindi schematizzato nel modo seguente:

- Prime manifestazioni di debolezza muscolare, in genere nel secondo o terzo anno di vita, a esordio variabile con ritardo delle acquisizioni motorie e compromissione più evidente dei segmenti prossimali degli arti inferiori;
- Diagnosi spesso entro i 2-6 anni di età con riscontro di elevati valori di transaminasi (ALT, AST) e CK. Comparsa di retrazioni articolari perlopiù a carico del tendine di Achille e poi progressivamente anche del polso e delle mani con conseguente difficoltà nella scrittura;
- Progressiva estensione del coinvolgimento muscolare con perdita della deambulazione intorno agli 11 anni, spesso associata a scoliosi, aggravamento delle retrazioni e blocchi articolari;
- Comparsa di alterazioni osteo-articolari, disturbi respiratori, cardiaci, gastroenterologici e talora disfunzioni cognitive.

La patologia presuppone un approccio gestionale multidisciplinare che preveda l'apporto di molteplici figure professionali: il neuropsichiatra infantile, lo pneumologo, il cardiologo, l'ortopedico, l'endocrinologo, il dietologo, gli specialisti della riabilitazione, lo psicologo e l'assistente sociale⁽⁹⁾.

CAPITOLO 3: Valutazione e trattamento del bambino con DMD

3.1 Valutazione

In seguito alla diagnosi, lo specialista neuromuscolare funge da clinico principale e guida i pazienti e le loro famiglie attraverso il panorama diagnostico e terapeutico del bambino con DMD.

Si consiglia di far visitare il bambino ogni sei mesi da un medico specialista e svolgere una valutazione motoria circa ogni quattro mesi con il fisioterapista che lo ha in carico.

L'esame clinico consiste nella valutazione di:

- *La forza muscolare*: il test di valutazione più usato è quello manuale con la scala MRC. Lo scopo di questo test consiste nel monitorare la progressione della malattia, nel predire le perdite funzionali, nel valutare la risposta al trattamento e monitorare lo squilibrio muscolare. Nella fase di deambulazione si testa la forza degli arti inferiori ogni sei mesi, nelle fasi di non deambulazione si include anche la valutazione degli arti superiori⁽¹⁶⁾. Nella pratica il test muscolare standard può essere utilizzato per analizzare la distribuzione topografica del deficit della forza muscolare, ma non per valutare con precisione gli effetti dell'evoluzione della degenerazione muscolare specifica⁽⁸⁾.
- *Il ROM*: il Range Of Motion si valuta con il goniometro e questa valutazione ha lo scopo di identificare l'ipoestensibilità dei muscoli e le contratture articolari che potrebbero contribuire a un deterioramento funzionale o causare problemi muscoloscheletrici. Nella fase di deambulazione si valutano le articolazioni dell'arto inferiore, quindi la mobilità di anca, ginocchio e caviglia; nella fase di non deambulazione oltre a questi, si aggiunge anche la valutazione di quelle dell'arto superiore, quindi gomito, polso e dita.
- *Test a tempo*: forniscono una misura facile e rilevante dello stato funzionale. Nella fase di deambulazione si usano test quali Timed 10 m walk, Timed Gowers' Manouver, Time to Climb 4 Stairs, Time to Rise from Chair, 6-min Walking Test. Nella fase di non deambulazione può essere rilevante valutare il tempo per indossare una maglietta, ma nella fase tardiva di questo stadio i test a tempo non sono più applicabili. Queste valutazioni consentono di avere informazioni importanti su come sta progredendo la patologia del bambino e su come sta reagendo ai trattamenti.

- *Attività della vita quotidiana*: valutazione degli impairments nelle attività di vita quotidiana a casa, a scuola e nei diversi setting. Consente all'equipe di stabilire se c'è bisogno di aiuto per favorire l'autonomia.
- Scale che valutano la *funzione motoria*: consentono il monitoraggio della progressione e della risposta alla terapia. Nella fase di deambulazione le scale più comuni sono la North Star Ambulatory Assessment (NSAA), la Vignos Lower Extremity Scale e la Motor Function Measure (MFM); nella fase di non deambulazione si utilizzano altre scale, come la Brooke Upper Extremity Scale, Egen Klassifikation functional assessment (EK), Hammersmith motor scales⁽¹⁶⁾. La scala EK e la dimensione 3 della Gross Motor Function Measure (GMFM) valutano la funzionalità degli arti superiori, tuttavia non sembrano in grado di riflettere i diversi livelli di capacità funzionale nelle attività di vita quotidiana nelle diverse fasce di età delle persone affette da DMD⁽¹²⁾.
Le scale funzionali più recenti e specifiche validate sulla popolazione distrofinopatica sono North Star Ambulatory Assessment (NSAA) e 6 Minute Walk Test (6MWT). Quest'ultima tramite la misurazione dei metri percorsi in un tempo di 6 minuti, fornisce informazioni sulla capacità di resistenza al cammino⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

North Star Ambulatory Assessment

La scala NSAA (North Star Ambulatory Assessment) è una scala di valutazione composta da 17 items che viene utilizzata per valutare le abilità motorie e funzionali nei bambini con Distrofia Muscolare di Duchenne che camminano. È attualmente usata per monitorare la progressione della malattia e gli effetti del trattamento. La popolazione a cui è rivolta la scala è esclusivamente quella dei bambini con DMD che deambolano.

Il test deve essere completato senza l'uso di alcun busto toracico o ortesi agli arti inferiori. Le attività sono classificate come segue:

- 2- Non ci sono evidenti modifiche dell'attività
- 1- Raggiunge l'obiettivo indipendentemente dall'assistenza fisica di un'altra persona ma con dei compensi
- 0- Non riesce a raggiungere l'obiettivo indipendentemente

Questa scala è ordinale con 34 come punteggio massimo, che indica la completa indipendenza. Diversi studi hanno dimostrato che l'NSAA è un metodo rapido, specifico, affidabile e clinicamente rilevante per misurare la capacità motoria e funzionale dei bambini con DMD che

camminano. È stata inoltre sviluppata una versione rivisitata con gli items ordinati in base all'età dei partecipanti, che ha mostrato che l'NSAA può essere usata in pazienti a partire dall'età di tre anni⁽¹⁹⁾.

Motor function measure

Il Motor Function Measure (MFM) è uno strumento progettato per monitorare in maniera precisa la progressione della funzione motoria nella maggior parte dei casi di malattie neuromuscolari. È applicabile a tutti i livelli di gravità della malattia, sia nei pazienti che camminano sia in quelli che non camminano. Gli items sono valutati su una scala a 4 punti e sono raggruppati in punteggi parziali che includono 3 aree funzionali: posizione eretta e trasferimenti (D1; 13 items), funzione motoria assiale e prossimale (D2; 12 items) e funzione motoria distale (D3; 7 items). La scala MFM è stata validata in termini di riproducibilità e validità nei pazienti con le principali malattie neuromuscolari di età compresa tra 6 e 60 anni. Uno studio del 2007 con 191 bambini sani ha dimostrato che alcuni items non erano adatti a un bambino in fase di sviluppo psicomotorio. Eliminando gli elementi che non riuscivano a oltre l'80% dei bambini sani testati, è stato definito un MFM ridotto con 20 elementi.

Esiste un punteggio generico definito da:

- 0: non è possibile eseguire l'attività o non è possibile mantenere la posizione di partenza
- 1: inizia l'attività
- 2: esegue il movimento in modo incompleto o completo ma imperfetto (movimenti compensatori, posizione mantenuta per un tempo insufficiente, lentezza, movimento non controllato)
- 3: esegue l'attività completamente e "normalmente"; il movimento è controllato, padroneggiato, diretto ed eseguito a velocità costante

Per l'MFM-32, il punteggio totale è la somma di tutti i punteggi (in tutti i domini) diviso per 96 e moltiplicato per 100. Per l'MFM-20 il punteggio totale è la somma di tutti i punteggi diviso per 60 e moltiplicato per 100⁽²⁰⁾.

Assisted 6 Minutes Cycling Test

I protocolli degli esercizi di resistenza per bambini con malattie neuromuscolari possono essere divisi in test massimali e test submassimali. Durante i test massimali i bambini devono raggiungere la loro massima potenza e il picco aerobico, cioè il più alto volume di ossigeno che può essere consumato dal corpo nell'unità di tempo. Questo tipo di test spesso non è fattibile

per questi soggetti, i quali non riescono a raggiungere il loro picco aerobico o la frequenza cardiaca massima a causa di debolezza muscolare e affaticamento locale. Durante i test submassimali, invece, si prevede piuttosto che valutare direttamente la capacità di esercizio massima e per questo motivo sono più adatti a questo gruppo di pazienti e presentano vantaggi aggiuntivi quali la maggior sicurezza, la comodità e una minor faticosità. Attualmente, il test più frequentemente utilizzato per i bambini con NMD è il 6 Minutes Walk Test (6MWT), che valuta la distanza che un paziente può percorrere camminando velocemente, senza correre, in 6 minuti⁽²¹⁾.

È importante sottolineare che il 6MWT valuta l'aspetto funzionale e la resistenza, che sono aspetti importanti dello stato di malattia dei pazienti con DMD. Studi successivi hanno dimostrato che la 6MWT è correlata ad altri endpoint clinici nella DMD, come i test funzionali a tempo e l'NSAA⁽²²⁾. Tuttavia, per i bambini con NMD progressiva che si trovano alla fine della fase del cammino o sono già dipendenti dalla carrozzina, non è attualmente disponibile alcun test di resistenza submassimale adatto. Per questo motivo è stata sviluppato l'Assisted 6-minute Cycling Test (A6MCT) in modo da valutare la resistenza submassimale delle gambe e delle braccia per i bambini che stanno per perdere la loro abilità nel camminare e nei bambini che sono diventati recentemente dipendenti dalla carrozzina e hanno difficoltà nel sollevare e afferrare oggetti con le braccia. Dopo alcune prove è stato deciso di effettuare il test utilizzando l'assistenza di un motore fisso.

La posizione di partenza nell'A6MCT per le gambe prevede che l'anca e il ginocchio della gamba piegata siano in flessione a 90° e il ginocchio dell'altra gamba in estensione. Per l'A6MCT delle braccia, l'asse del pedale è di pochi centimetri sotto il livello delle spalle con i pedali orizzontali.

Ogni 15 secondi vengono forniti commenti di incoraggiamento verbale da parte dell'istruttore per mantenere l'attenzione e completare il test con il miglior sforzo possibile. La misura di outcome primario è il numero di giri raggiunto in sei minuti. I risultati hanno inoltre confermato la correlazione positiva tra l'A6MCT per le braccia e l'MFM⁽²¹⁾.

3.2 Trattamento

La terapia della distrofia muscolare X-linked è una delle sfide scientifiche in campo medico più importanti degli ultimi anni ed è stata posta molta speranza nella realizzazione futura della terapia genica; nel frattempo, a parte il supporto di tipo riabilitativo-fisiiatrico e ortopedico, si

stanno ottenendo risultati apprezzabili con la terapia cortisonica, particolarmente quando la diagnosi di malattia di Duchenne è precoce⁽⁷⁾.

Trattamento farmacologico

Sebbene ci si aspetti per il futuro la disponibilità di una gamma più ampia di trattamenti, al momento, l'unico trattamento farmacologico disponibile per i sintomi muscoloscheletrici della DMD su cui gli esperti concordano, in quanto esistono prove sufficienti per consigliarlo, è quello che prevede l'utilizzo di steroidi. Senza dubbio possono offrire vantaggi ai ragazzi con DMD, ma tali benefici devono essere controbilanciati da una gestione proattiva dei possibili effetti collaterali.

Gli steroidi (chiamati anche glucocorticoidi o corticosteroidi) sono gli unici medicinali noti in grado di rallentare la diminuzione della forza muscolare e della funzionalità motoria nella DMD. L'obiettivo dell'utilizzo degli steroidi è aiutare il bambino a camminare più a lungo possibile in modo indipendente per consentire una migliore autonomia e per ridurre, in una fase successiva, problemi ortopedici, cardiaci e respiratori. Questi medicinali possono anche diminuire il rischio di scoliosi.

Il momento ottimale per iniziare il trattamento con gli steroidi è quando la funzionalità motoria si trova nella fase di massimo sviluppo, ovvero, quando le capacità motorie del bambino non registrano alcun miglioramento, ma non è ancora iniziata la fase di declino. Questo succede generalmente tra i quattro e i sei anni. Iniziare il trattamento con gli steroidi non è consigliato per i bambini che stanno ancora sviluppando le proprie capacità motorie, soprattutto se hanno meno di due anni.

Per i ragazzi che hanno utilizzato gli steroidi quando camminavano, molti esperti consigliano di proseguire con la loro assunzione dopo aver perso la deambulazione. L'obiettivo per una persona che non cammina è conservare la forza negli arti superiori, rallentare la progressione della scoliosi e ritardare il declino delle funzionalità cardiache e respiratorie⁽¹⁾.

Esistono regimi steroidei diversi; i due tipi principali di steroidi utilizzati sono il Prednisone e il Deflazacort. Si ritiene che i loro effetti siano simili e che nessuno dei due sia migliore dell'altro. La scelta di quale tipo di steroide utilizzare dipende dalla disponibilità in un determinato paese, il costo, il modo in cui viene assunto e gli effetti collaterali percepiti. Il Prednisone ha il vantaggio di non essere costoso e di essere disponibile sia in compresse sia in

soluzione liquida. Il Deflazacort potrebbe essere la scelta migliore rispetto al Prednisone per alcuni soggetti in quanto il rischio di prendere peso è leggermente inferiore⁽²³⁾.

In seguito alla somministrazione di un alto dosaggio di steroidi nella fase di crescita dei bambini, ci possono essere effetti collaterali a lungo termine tra cui aumento generale del peso, cambiamenti comportamentali negativi, ipertensione, osteoporosi e maggior rischio di fratture⁽¹⁾.

Accanto a questo approccio terapeutico di tipo farmacologico, si devono annoverare altre due modalità che ancora oggi, malgrado i trials effettuati, mantengono un carattere sperimentale: il trapianto di mioblasti e la terapia genica⁽⁷⁾.

Trattamento fisioterapico

Nel corso della loro vita, le persone con DMD hanno la necessità di accedere a diversi tipi di riabilitazione, che sarà seguita da fisioterapisti e da terapisti occupazionali, ma potrebbe essere necessario anche l'aiuto di altre figure, come specialisti, tecnici, fornitori di ausili, chirurghi ortopedici⁽¹⁾.

L'intervento riabilitativo deve essere subordinato ad alcune precise premesse:

- Inizio precoce;
- Continuità nel tempo;
- Individualità del programma;
- Partecipazione dei familiari;

La chinesiterapia si propone di limitare la perdita di forza e di trofismo del muscolo, di sviluppare i compensi idonei a contenere lo squilibrio muscolare e di prevenire e contrastare l'instaurarsi delle retrazioni muscolari e delle conseguenti limitazioni e deformità articolari. Lo scopo del trattamento non è tanto una costante progressione dell'impegno muscolare, quanto il mantenere il più a lungo possibile il capitale muscolare del soggetto, sviluppando e adattando a lui i patterns motori sostitutivi. La grande attenzione che occorre prestare alla diminuzione della quantità di attività motoria del paziente, dipende dal fatto che essa è il punto di partenza del circolo vizioso che conduce alla comparsa dell'atrofia da non uso e che una volta avviato è sempre difficile interrompere. Per evitare l'instaurarsi di un'atrofia da non uso, occorre mantenere un'attività muscolare "ottimale", ovvero deve essere governata in modo da mantenersi equidistante da due pericoli: l'eccesso di attività motoria e il suo difetto. L'eccesso di attività motoria produce infatti, attraverso una transitoria ipertrofia delle fibre, la loro

degenerazione; ad esso consegue la necessità di prolungati periodi di riposo e la comparsa di dolori muscolari.

L'esercizio muscolare ha significato unicamente per le fibre sane. Nei confronti delle fibre che stanno degenerando esso non sembra portare in effetti ad alcun miglioramento. Con un'attività muscolare "ottimale" si riesce ad ottenere che anche le fibre più piccole del muscolo (fibre ipotrofiche che fungono da riserva) raggiungano le dimensioni di quelle normali. Occorre disciplinare l'attività della vita quotidiana del paziente in un equilibrio funzionale fra azione e riposo. La regola generale è quella di non prolungare l'attività fino ai limiti della propria capacità e di non rimanere troppo a lungo immobili, a causa del rischio di assumere e mantenere posture scorrette, fissandole definitivamente.

Il trattamento delle deformità articolari si compone di manovre chinesiterapiche e mobilizzazione articolare, esercizi di stiramento muscolare, adozione di ausili ed ortesi idonee e di una adeguata educazione posturale. Esso tende a ritardare il più possibile i processi di sostituzione della massa muscolare con tessuto connettivo fibroso e la sclerosi della capsula e dei legamenti che rendono le deformità articolari progressivamente irreversibili. Solo le deformità che rappresentano un compenso o una facilitazione per il paziente devono essere rispettate. Contro le deformità strutturate solo le soluzioni chirurgiche si dimostrano efficaci, ma il loro uso nei pazienti neuromuscolari va contenuto al minimo indispensabile per la pericolosità legata all'anestesia generale (insufficienza cardiocircolatoria) e per i problemi connessi all'immobilità⁽⁸⁾.

Nonostante la fisioterapia sia stata un pilastro nel trattamento dei pazienti con DMD fin dal 1960, c'è relativamente poca evidenza della sua efficacia, non ci sono linee guida comprovate riguardo al tipo o alla dose di intervento fisioterapico che dovrebbe essere somministrato. Molte raccomandazioni, infatti, si basano su studi eseguiti sugli animali in cui è stato osservato un danno muscolare indotto dalla contrazione nelle distrofinopatie. Gli scopi principali della fisioterapia nelle malattie neuromuscolari dovrebbero essere quello di mantenere o migliorare la forza muscolare con l'esercizio, rendere massime le abilità funzionali con l'esercizio e con l'uso di adeguate ortesi, rendere minimo lo svilupparsi di contratture con lo stretching e lo splinting. Il fisioterapista deve quindi creare un programma personalizzato di allungamenti ed esercizi specifici per i bisogni e il livello di tolleranza del ragazzo, inoltre si occuperà dell'addestramento dei genitori, tutori, personale scolastico.

La gestione fisioterapica dovrebbe includere una varietà di opzioni di trattamento con lo scopo di mantenere la lunghezza e l'estensibilità dei gruppi muscolari colpiti. Anche se le evidenze che supportano gli interventi volti a migliorare il ROM sono carenti, ci sono principi generalmente riconosciuti che dovrebbero essere seguiti per ritardare o, dove possibile, prevenire lo sviluppo di contratture. Questi includono la prescrizione di uno stretching mirato regolare ma anche l'utilizzo di specifiche ortesi. Gli allungamenti tipicamente sono prescritti per essere eseguiti a casa e a scuola con una frequenza di almeno 4-6 giorni alla settimana; il loro scopo è appunto quello di mantenere il ROM nella dorsiflessione e nella flessione dell'anca per posticipare l'insorgenza di contratture e prolungare il tempo in cui il bambino può camminare in autonomia, nella fase precedente alla carrozzina.

Non ci sono linee guida chiare per la prescrizione di specifici esercizi, ma l'esercizio regolare eseguito in maniera sub-massimale è raccomandato per mantenere la forza presente nel muscolo ed evitare complicanze secondarie come un'atrofia da disuso, per cui sono consigliate attività regolari di cammino, bicicletta e nuoto. Nonostante ci sia ancora bisogno di ulteriori ricerche, c'è un riconoscimento generale che l'esercizio con una grande componente eccentrica dovrebbe essere evitato per il rischio di esacerbare il danno muscolare⁽²³⁾.

Il ruolo dell'esercizio fisico

I soggetti con Distrofia Muscolare di Duchenne hanno fibre muscolari che sono soggette a danni indotti dalla contrazione a causa dell'assenza della proteina distrofina, che porta a continui cicli di degenerazione e rigenerazione, con conseguente infiammazione cronica, tessuto muscolare alterato, riparazione e sostituzione della fibra muscolare con tessuto connettivo, con conseguente perdita di forza e di autonomia nelle attività di vita quotidiana⁽²⁴⁾. Si raccomandano attività o esercizi funzionali sub-massimi regolari per evitare atrofia da disuso e altre complicazioni secondarie di inattività fisica in ragazzi che camminano o che sono da poco dipendenti dalla carrozzina con DMD. Queste raccomandazioni si basano principalmente sulla fisiologia patologica e su studi di addestramento in modelli murini per la DMD (mdx) e sono confermate dai risultati di due RCT (Jansen et. Al.) che dimostrano che l'allenamento in bicicletta (assistito dal motore) per le gambe e le braccia può ritardare la perdita delle capacità funzionali. Anche studi più vecchi, in cui i partecipanti non erano assegnati in modo casuale ai gruppi, conclusero che gli esercizi di resistenza submassimale non provocavano danno e potevano avere limitati effetti positivi sulla forza muscolare. L'estenuante resistenza al carico e gli esercizi eccentrici dovrebbero essere evitati, perché causano danni ai sarcomeri allungati,

con conseguente perdita di capacità di rigenerazione della forza e una successiva degenerazione delle fibre⁽²⁵⁾.

La perdita delle capacità funzionali nei bambini affetti da DMD è principalmente il risultato di una progressiva diminuzione della forza muscolare e della resistenza durante il decorso della malattia. Tuttavia, possibilità fisiche e sociali sempre più limitate provocano gradualmente una riduzione secondaria dell'attività fisica. Infatti, la crescente quantità di energia che una certa attività costa e la frequenza crescente di cadute riducono le attività delle gambe e delle braccia con conseguente disuso del sistema muscolo-scheletrico e cardiorespiratorio⁽²⁶⁾.

Sulla base delle prove attualmente disponibili e l'esperienza clinica, le linee guida internazionali raccomandano a questi soggetti di svolgere esercizi attivi volontari, eventualmente meccanicamente assistiti e di evitare esercizi eccentrici. I meccanismi attraverso i quali il training può opporsi al deterioramento del tessuto muscolare non sono chiari. Le fibre muscolari nella DMD sono vulnerabili in maniera anormale alle lesioni indotte dalla contrazione a causa dell'assenza di rinforzo meccanico della membrana sarcolemmale. D'altra parte, l'esercizio a basso impatto può produrre effetti benefici sulla contrattilità delle miofibrille e sull'efficienza energetica. Ad esempio, l'allenamento a bassa intensità ha ridotto i marker di stress ossidativo e ha causato un passaggio da fibre muscolari di tipo 2 a contrazione rapida, a fibre muscolari a contrazione lenta di tipo 1 nei topi mdx che costituiscono il modello murino della Distrofia Muscolare di Duchenne. Le fibre muscolari a contrazione lenta sono più resistenti alla degenerazione delle fibre muscolari. Inoltre, i corticosteroidi potrebbero sostenere l'effetto benefico dell'allenamento nella DMD e potrebbero prevenire il deterioramento post-esercizio dell'apparato muscolo scheletrico.

Gli esercizi volontari attualmente raccomandati sono ampiamente utilizzati nella pratica quotidiana. Tuttavia, queste raccomandazioni si basano principalmente sulla teoria e sono necessarie ulteriori ricerche per giustificare queste raccomandazioni e per definire i programmi di esercizio ottimali⁽⁵⁾.

In un recente studio condotto su modelli murini, gli animali mdx sottoposti al protocollo di esercizio hanno dimostrato una differenza significativa rispetto agli animali mdx che non eseguivano gli esercizi ($p < 0,05$), a sostegno del fatto che l'esercizio fisico ha avuto un effetto benefico sulle strutture analizzate e sulle attività della creatinichinasi. I risultati corrispondenti allo stress ossidativo hanno dimostrato che negli animali mdx non allenati, erano aumentati i danni a proteine e lipidi nel cervelletto, nello striato e nel gastrocnemio, in concomitanza con

la diminuzione dell'attività antiossidante nelle stesse strutture. Sono stati inoltre osservati cambiamenti di attività in tutti complessi mitocondriali, con un aumento della creatinchinasi in tutte le strutture analizzate. Lo studio ha valutato lo stress ossidativo e l'attività del metabolismo energetico perché sono eventi fisiopatologici associati al processo di evoluzione della DMD. Si verificano questi cambiamenti sia nel sistema nervoso centrale che nel tessuto muscolare e il gastrocnemio è il primo muscolo ad essere colpito a causa della sua alta attività contrattile e conseguente alto metabolismo. Pertanto, il protocollo di esercizio scelto può influenzare i parametri dello stress ossidativo e del metabolismo energetico nel tessuto neuronale senza accelerare il processo degenerativo del tessuto muscolo scheletrico. Lo studio di Hoepers et al. ha quindi dimostrato che l'esercizio a bassa intensità può invertire il danno a lipidi e proteine nel muscolo gastrocnemio⁽²⁷⁾. Tuttavia, estrapolare i dati dagli studi fatti sugli animali dovrebbe essere fatto con grande cautela a causa delle differenze fenotipiche e biomeccaniche tra soggetti umani e i modelli animali con distrofia muscolare⁽²⁸⁾.

Ausili e ortesi

Ci sono diversi pareri sull'utilizzo delle ortesi. Alcuni autori raccomandano ad esempio l'uso di ortesi notturne, in genere ortesi caviglia-piede, che vengono affiancati allo stretching per ottimizzare la lunghezza del tendine d'Achille e mantenere la dorsiflessione della caviglia durante la notte. Nei bambini che sono in una fase più avanzata della malattia e stanno perdendo la capacità di deambulare, possono essere prescritte ortesi ginocchio-caviglia-piede e nei casi più gravi si può ricorrere alla chirurgia del tendine d'Achille allo scopo di mantenere il ROM e prolungare la deambulazione indipendente, che ritarderebbe l'insorgenza più o meno inevitabile della scoliosi⁽²³⁾.

Durante la prima fase deambulatoria possono essere utilizzati un passeggino o una carrozzina per coprire lunghe distanze e per preservare le forze. Quando il bambino comincia a utilizzare una carrozzina per periodi più lunghi, diventa più importante rivolgere particolare attenzione alla postura e, generalmente, è necessaria una personalizzazione della carrozzina stessa. Con l'aumentare delle difficoltà nel camminare, si consiglia di utilizzare appena possibile una carrozzina elettrica, che deve essere adattata e personalizzata per garantire il massimo comfort, la postura e la simmetria migliori. Alcuni esperti consigliano anche le carrozzine verticalizzanti. Con il passare del tempo la forza nelle braccia diventa un problema e possono essere necessarie ulteriori modifiche nell'ultima fase di deambulazione o nelle fasi di non deambulazione per spostarsi e compiere le attività di vita quotidiana⁽¹⁾.

Trattamento chirurgico

Gli interventi chirurgici nella fase in cui è ancora possibile la marcia sono meno frequentemente raccomandati rispetto al passato grazie ad un maggiore e più precoce ricorso a trattamenti fisioterapici e ortesi. C'è consenso circa l'utilità della chirurgia del piede finalizzata alla correzione del varismo e della chirurgia sul tendine d'Achille per migliorare la dorsiflessione e l'andatura in soggetti con contratture della caviglia e sufficiente forza muscolare nei distretti prossimali. Non sono inoltre raccomandati interventi all'anca e al ginocchio. Nella fase in cui la deambulazione non è più permessa, la chirurgia del piede e della caviglia può essere utile per migliorare la postura in carrozzina e per facilitare l'uso delle scarpe. In questa fase è raccomandata chirurgia spinale quando vi siano curve, in posizione seduta, superiori ai 20-30°⁽⁹⁾. Riguardo al rachide, una curva di 20° o più dovrebbe giustificare il coinvolgimento di un chirurgo ortopedico, in quanto l'uso di ortesi spinali non è raccomandato. Nonostante l'assenza di RCT, si consiglia la fusione spinale posteriore nei giovani con DMD, dato l'effetto positivo sulla funzione, l'equilibrio e la tolleranza della seduta, il dolore e la qualità della vita osservati in studi prospettici non randomizzati di coorte. L'obiettivo dell'intervento chirurgico per la colonna vertebrale è prevenire un'ulteriore progressione della scoliosi, migliorare la tolleranza della posizione seduta e ridurre il dolore.

Una frattura dell'arto inferiore durante la fase del cammino potrebbe invece aver bisogno di una gestione aggressiva per mantenere la deambulazione. La fissazione interna o esterna consente una mobilizzazione precoce rispetto alla fusione o allo splint⁽¹²⁾.

CAPITOLO 4: Materiali e metodi

4.1 Scopo della ricerca

Lo scopo della presente revisione della letteratura è quello di ricercare evidenze di studi scientifici che indaghino approcci e metodologie applicati al trattamento di pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne, in particolare per quanto riguarda gli effetti del trattamento aerobico sugli outcome funzionali.

4.2 Criteri di eleggibilità degli studi

La ricerca degli studi è stata effettuata sulla base di specifici criteri di inclusione ed esclusione stabiliti in principio. Questi criteri utilizzati per la selezione degli studi sono stati riportati in seguito.

Criteri di inclusione

Partecipanti: popolazione di riferimento composta da bambini in età 0-18 anni affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne.

Intervento: studi che indaghino l'efficacia degli interventi riabilitativi fisioterapici specifici (training aerobico) nella gestione della Distrofia Muscolare di Duchenne. Studi con gruppo di controllo ricevente trattamento standard.

Studio: pubblicazioni in lingua inglese, reperibili online tramite ricerca nei database. Studi il cui abstract risulti pertinente al quesito di ricerca. Studi randomizzati controllati.

Outcome: studi che forniscano evidenze relative all'efficacia dell'intervento di tipo aerobico per gli outcome funzionali in pazienti con Distrofia Muscolare di Duchenne.

Criteri di esclusione

Partecipanti: popolazione di riferimento non composta da bambini in età 0-18 anni affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne.

Intervento: studi che non indaghino l'efficacia degli interventi riabilitativi fisioterapici specifici nella gestione della Distrofia Muscolare di Duchenne.

Studio: pubblicazioni non in lingua inglese, non reperibili online tramite ricerca nei database. Studi il cui abstract non risulti pertinente al quesito di ricerca. Studi randomizzati non controllati.

Outcome: studi che non forniscano evidenze relative all'efficacia dell'intervento di tipo aerobico per gli outcome funzionali in pazienti con Distrofia Muscolare di Duchenne.

4.3 Strategie di ricerca

La ricerca è stata condotta nella finestra temporale che va da Marzo 2020 ad Agosto 2020. I database consultati sono messi a disposizione dal servizio di Banche Dati in rete del Sistema Bibliotecario di Ateneo. I database biomedici elettronici consultati per la ricerca sono:

- Pubmed⁽²⁹⁾
- PEDro⁽³⁰⁾
- The Cochrane Library⁽³¹⁾

L'obiettivo della tesi è comprendere se l'attività aerobica e funzionale nei pazienti con Distrofia Muscolare di Duchenne può essere efficace per migliorare gli outcome come cammino, abilità funzionali ed endurance.

Rispecchiando ciò che viene descritto dallo scopo della ricerca, è stato formulato il quesito "È efficace il training aerobico e funzionale nei pazienti con Distrofia Muscolare di Duchenne per quanto riguarda outcome come endurance, cammino e abilità funzionali?"

La strategia di ricerca è quindi stata condotta seguendo l'acronimo P.I.C.O. dove:

P = pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne

I = trattamento riabilitativo aerobico e funzionale

C = intervento riabilitativo standard

O = outcome funzionali: cammino, endurance, abilità funzionali

S = RCT

Da questo acronimo sono state estrapolate le seguenti parole chiave:

- Duchenne Dystrophy
- Physiotherapy
- Physical therapy
- Aerobic training
- Functional outcomes

Queste sono state combinate attraverso l'operatore booleano AND nei database consultati. Le combinazioni sono riportate di seguito:

- “Duchenne Dystrophy” AND “Physiotherapy”
- “Duchenne Dystrophy” AND “Aerobic training” AND “Functional outcomes”
- “Duchenne Dystrophy” AND “Functional Outcomes”

4.4 Identificazione e selezione degli studi

Su Pubmed, combinando la stringa “Duchenne Dystrophy” AND “aerobic training” sono stati individuati 6 articoli.

Su Pedro con la stringa semplice di ricerca “Duchenne Dystrophy” sono stati individuati 21 articoli.

Su Cochrane combinando la stringa “Duchenne Dystrophy” AND “physical therapy” sono stati individuati 32 risultati.

4.5 Diagramma di flusso della ricerca

Il processo di inclusione degli studi è riportato nel diagramma di flusso (Figura II) creato seguendo le indicazioni del “Preferred Reporting for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA). In conclusione, sono stati individuati tre RCT pertinenti all'argomento che soddisfano i criteri di eleggibilità.

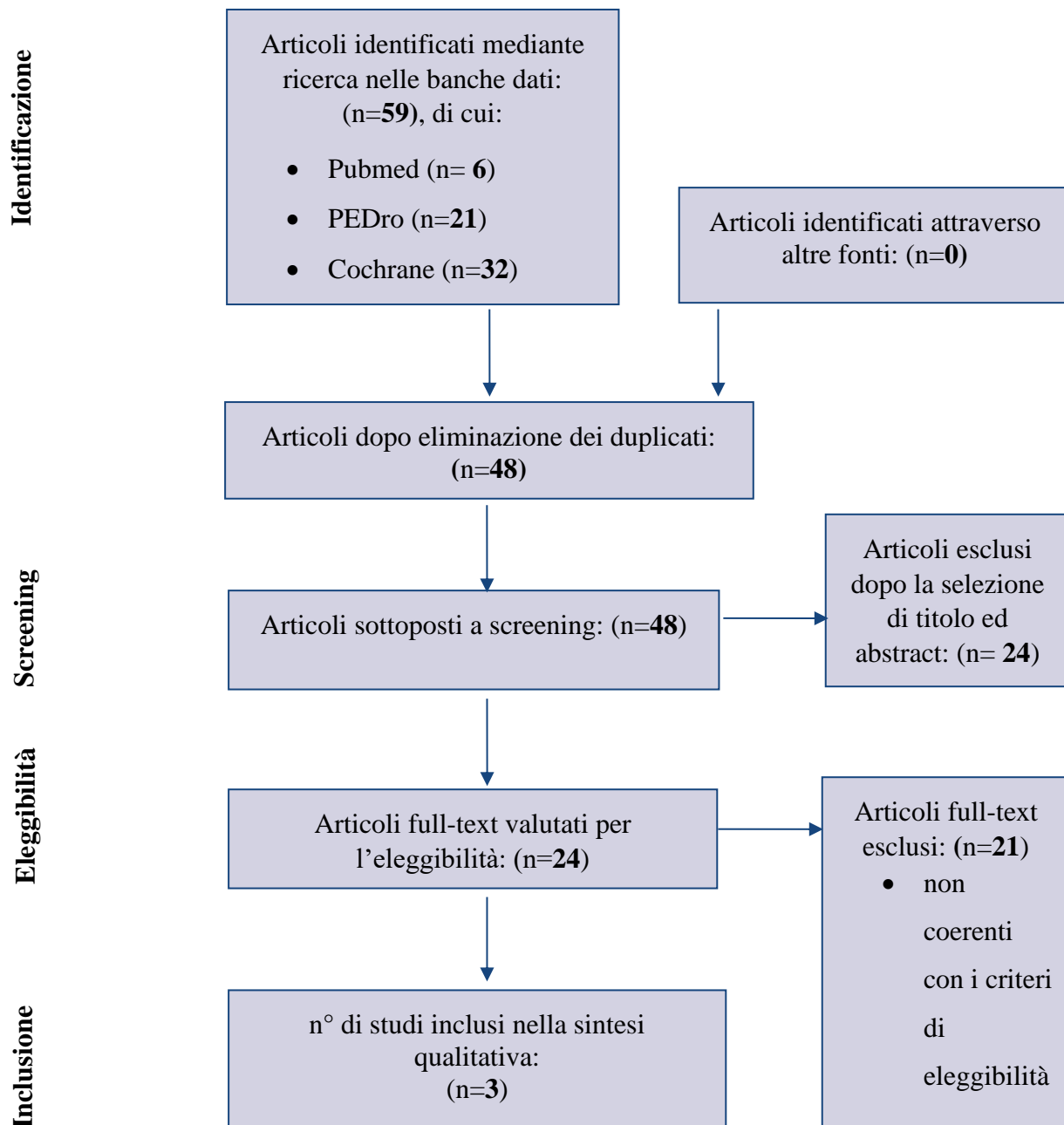


Figura II Diagramma di flusso PRISMA della ricerca degli studi⁽³²⁾

CAPITOLO 5: Risultati

5.1 Analisi della qualità metodologica

La qualità metodologica degli studi è stata analizzata utilizzando la scala PEDro, che è costituita da undici criteri (Tabella I). Di questi, il primo criterio (criterio 1) stabilisce la validità esterna, ma esso non viene considerato nel punteggio finale. Altri otto forniscono una misura della validità interna (criteri 2-9) e due valutano se lo studio possiede informazioni statistiche sufficienti per renderne i risultati interpretabili (criteri 10-11). Per ogni item c'è possibilità di rispondere SI/NO, con conseguente assegnazione di un punto per ogni criterio che viene soddisfatto.

1	I criteri di eleggibilità sono stati specificati?	SI/NO
2	I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi?	SI/NO
3	L'assegnazione dei soggetti era nascosta?	SI/NO
4	I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici?	SI/NO
5	Tutti i soggetti erano ciechi rispetto al tipo di trattamento somministrato?	SI/NO
6	Tutti i fisioterapisti erano ciechi rispetto al tipo di trattamento somministrato?	SI/NO
7	Tutti i valutatori erano ciechi rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio?	SI/NO
8	I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi?	SI/NO
9	Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano assegnati, oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per "intention to treat"?	SI/NO
10	I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali?	SI/NO
11	Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi?	SI/NO

Tabella I Scala PEDro per l'analisi della qualità metodologica di RCT

È stato scelto come criterio di inclusione un punteggio della scala PEDro ≥ 5 poiché esso indica una buona qualità degli studi. Dopo aver osservato i risultati, è stato deciso di selezionare tutti gli articoli presi in considerazione.

	Jansen et al. ⁽³³⁾	Alemdaroglu et al. ⁽³⁴⁾	Heutinck et al. ⁽³⁵⁾
1	NO	NO	NO
2	SI	SI	SI
3	NO	NO	NO
4	SI	SI	SI
5	NO	NO	NO
6	NO	NO	NO
7	NO	NO	SI
8	SI	SI	NO
9	NO	NO	NO
10	SI	SI	SI
11	SI	SI	SI

Qualità RCT	5/10	5/10	5/10
-------------	------	------	------

Tabella II Analisi della qualità metodologica degli studi selezionati

5.2 Descrizione degli studi

In seguito alla lettura e alla traduzione degli studi selezionati precedentemente, viene riportata una loro descrizione.

STUDIO 1

Titolo: Assisted Bicycle Training Delays Functional Deterioration in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: The Randomized Controlled Trial “No Use Is Disuse”⁽³³⁾

Rivista e anno: Neurorehabil Neural Repair, 2013

Autori: Merel Jansen, MSc, Nens van Alfen, PhD, Alexander C.H. Geurts PhD, and Imelda J.M. de Groot, PhD

Tipo di studio: Randomized Controlled Trial

Punteggio PEDro: 5/10

Durata dello studio: 6 mesi

Introduzione: la Distrofia Muscolare di Duchenne porta a una perdita del cammino e delle funzioni dell'arto superiore intorno ai dieci anni e un obiettivo importante nel management della DMD è ritardare la perdita delle funzioni, che è rilevante per tutte le attività di vita quotidiana e per la qualità della vita. Le linee guida internazionali correnti raccomandano attività regolari submassimali per i ragazzi con DMD. Tuttavia, il numero di RCTs che hanno esaminato gli effetti dell'attività fisica nelle malattie muscolari è limitato a tre trials condotti nell'adulto e basandosi su questi, non possono essere dati consigli di esercizi specifici. Ancora meno studi hanno esaminato gli effetti dell'allenamento fisico nei ragazzi con DMD e nessuno di questi è stato condotto utilizzando un RCT. Questi studi si sono concentrati principalmente sugli esercizi di resistenza nei ragazzi che camminano ancora e hanno concluso che hanno solo effetti benefici limitati. Al contrario, studi precedenti su topi (modello animale per la DMD) hanno concluso che gli esercizi dinamici hanno avuto effetti benefici sulla forza muscolare e sulla resistenza alla fatica. È stato quindi condotto un RCT che ha confrontato l'allenamento assistito in bicicletta rispetto al trattamento abituale nei bambini che si trovavano al termine della fase di deambulazione o che erano stati recentemente confinati su una carrozzina: lo studio No Use is Disuse (NUD). È stato scelto l'allenamento assistito in bicicletta anziché l'allenamento in bicicletta senza supporto, perché anche la più piccola resistenza può essere troppo difficile da sostenere per i pazienti in cui sono interessati grandi gruppi muscolari. Gli autori ritengono che questo tipo di allenamento possa preservare principalmente la flessibilità muscolo-scheletrica e, quindi, le capacità funzionali. Può inoltre mantenere la rappresentazione cerebrale dei programmi motori per sia le braccia che le gambe, portando alla conservazione delle capacità funzionali.

Obiettivo: l'obiettivo dello studio è quello di esaminare se il training assistito con la bicicletta possa essere fattibile, sicuro e vantaggioso, oltre che ridurre la quantità di inattività fisica secondaria causata dal disuso, preservare la flessibilità muscolo-scheletrica e, quindi, le capacità funzionali.

Criteri di inclusione ed esclusione: l'approvazione per lo studio è stata ottenuta dal Comitato Regionale di Etica Medica. I genitori e i partecipanti che avevano più di 12 anni hanno fornito il consenso informato.

I ragazzi venivano selezionati se si collocavano nell'ultima fase del cammino, se questo era faticoso, se avevano difficoltà a rialzarsi da terra e necessitavano di più di 5 secondi per farlo, se non erano in grado di pedalare senza assistenza elettrica o se avevano bisogno della carrozzina per muoversi su lunghe distanze (>500 m). I ragazzi in carrozzina venivano inclusi se erano in grado di toccare sopra la loro testa con entrambe le mani o se erano in grado di usare una carrozzina manuale. I criteri di esclusione erano un'età inferiore ai 6 anni, la presenza di cardiomiopatia, e altre malattie invalidanti che influenzavano la mobilità.

Numero e caratteristiche del campione: I ragazzi sono stati reclutati dal database del Duchenne Parent Project olandese e da annunci pubblicitari sui siti web dell'Associazione olandese per le malattie neuromuscolari tra gennaio 2009 e gennaio 2010. 30 ragazzi (18 deambulanti e 12 dipendenti dalla carrozzina) sono stati selezionati per lo studio. 17 sono stati collocati nel gruppo di intervento, e 13 nel gruppo di controllo. 2 dei 12 ragazzi dipendenti dalla sedia a rotelle non sono stati randomizzati, ma assegnati direttamente al gruppo di intervento, poiché la durata dello studio stava finendo. Altri 2 (deambulanti) sono stati originariamente assegnati al gruppo di intervento, ma sono stati sostituiti nel gruppo di controllo due settimane dopo aver provato il trattamento del gruppo di intervento, che è risultato essere impossibile per loro a causa di problemi cognitivi e di motivazione per un bambino e una lussazione della rotula per un altro. Dei 17 ragazzi nel gruppo di intervento, solo 1 partecipante dipendente dalla carrozzina ha interrotto il training e le valutazioni dopo 12 settimane a causa di problemi logistici della sua famiglia ed è stato escluso dalle analisi. Nessun paziente del gruppo di controllo è stato perso al follow-up durante il periodo di attesa. L'età media nel gruppo di intervento era di 10,8 anni (DS = 2,4) anni e nel gruppo di controllo 10,5 anni (DS = 2,8). All'inizio, 8 ragazzi erano deambulanti e 9 erano dipendenti dalla carrozzina nel gruppo di intervento, rispetto a 10 e 3 nel gruppo di controllo, rispettivamente ($P = .098$). Nel gruppo di intervento, 14 ragazzi hanno usato corticosteroidi rispetto a 9 nel gruppo di controllo. Le caratteristiche cliniche non differivano sostanzialmente tra i 2 gruppi all'inizio.

Randomizzazione: è stata usata una randomizzazione stratificata (bambini che camminano e bambini dipendenti dalla carrozzina) per collocare i partecipanti nel gruppo di intervento o nel gruppo di controllo con una proporzione di 2:1. Dopo un periodo non inferiore a 8 settimane, il gruppo di intervento ha ricevuto il training assistito con la bicicletta, mentre il gruppo di controllo ha ricevuto l'usual care durante le 24 settimane: i ragazzi dovevano continuare le loro attività, inclusa la fisioterapia, ma non ricevevano alcun intervento specifico. Il gruppo di controllo ha ricevuto in seguito lo stesso training dopo il periodo di 24 settimane. Il gruppo di

intervento e il gruppo di controllo sono stati seguiti al follow up rispettivamente fino a 56 e 60 settimane dopo l'inizio dello studio.

Eventuali drop-out: al follow-up finale sono stati persi 5 pazienti su 16 del gruppo di intervento (per ragioni logistiche), e 5 pazienti su 13 nel gruppo di controllo: 4 per non aver eseguito il training dopo il periodo di attesa (per recente diagnosi di cardiomiopatia, problemi cognitivi, lussazione della rotula, fatica) e uno per discontinuità.

Misure di outcome:

Le misure di outcome primario erano:

- Motor Function Measure (MFM) per le abilità funzionali;
- Assisted 6-Minute Cycling Test (A6MCT) per braccia e gambe, usato per valutare la resistenza (a T0, T2, T4 e T6).

Le misure di outcome secondario erano:

- Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI);
- Test a tempo (alzarsi dal pavimento, 10 metri di corsa, 9-Hole Peg Test);
- Forza muscolare, valutata con scala MRC per gli estensori di anca, di ginocchio, dorsiflessori di caviglia, abduttori di spalla ed estensori di gomito;
- ROM passivo, misurato bilateralmente per l'estensione del ginocchio, dorsiflessione di caviglia ed estensione di gomito;
- ecografia muscolare quantitativa (QMUS), usata per calcolare l'intensità dell'eco (EI) (che mostra l'infiltrazione di tessuto connettivo e grasso) del muscolo bicipite brachiale, dei flessori dell'avambraccio, del retto femorale e del tibiale anteriore.

Descrizione degli interventi: l'intervento consisteva in un programma di training di bicicletta assistito di 5 giorni alla settimana per 24 settimane. In ogni sessione i partecipanti pedalavano 15 minuti con gambe e braccia usando una pedaliera con supporto del motore elettrico. I partecipanti sono stati istruiti a pedalare a una velocità costante (65 rpm) e a mantenerla per 15 minuti senza sforzarsi eccessivamente come valutato con la scala OMNI per lo sforzo percepito (OMNI > 6). La pedaliera registrava il tempo e il numero di giri e la posizione di partenza sia per le gambe che per le braccia era standardizzata.

I partecipanti si allenavano a casa o a scuola (a seconda delle loro preferenze). I genitori e / o gli insegnanti sono stati incaricati di assistere i ragazzi. L'intensità e la postura dell'allenamento sono state monitorate e, se necessario, adattate dal ricercatore primario (MJ).

Risultati: per quanto riguarda le misure di outcome primario (T2-T4), le abilità funzionali sono aumentate del 4.9% nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo a T4 e per il punteggio totale della scala MFM a T0-T2 ($\Delta = 4,9$, IC 95% = 2,2-7,6). Ciò significa che il punteggio totale della MFM è rimasto stabile nel gruppo di intervento, mentre è diminuito nel gruppo di controllo. Nel gruppo di intervento sono stati trovati gli stessi risultati per il primo (D1) ($\Delta = 7.0$, 95% CI = 2.0-11.9) e il terzo (D3) ($\Delta = 5.4$, 95% CI = 0.9-9.9) dominio della MFM, ma non per il secondo (D2). Complessivamente, il gruppo di intervento ha mostrato un'ampiezza dell'effetto (ES) di 0,5 per i punteggi totali della MFM, un ES 0,4 per il D1 e un ES 0,8 per il D3. Non è stato riscontrato alcun effetto dell'allenamento per l'A6MCT per le gambe ($\Delta = 5.6$, 95% CI = -56.2 a 67.3) e le braccia ($\Delta = 13.8$, 95% CI = -60.7 a 88.3).

11 dei 16 partecipanti che hanno completato l'intervento sono stati seguiti al follow up fino a T6. Nel periodo T4-T6 il punteggio totale della scala MFM è diminuito in media del 2.5% ($P = .02$) da T4 a T5 e del 5.7% ($P = .01$) da T4 a T6. Il D1 (-5.6%, $P = .02$) e il D2 (-6.6%, $P = .02$) hanno inoltre mostrato un declino a T6 ma il D3 (-4.3%, $P = .09$) è rimasto relativamente stabile. Non ci sono stati cambiamenti significativi nei punteggi della scala A6MCT né per le gambe ($P = .06$) o le braccia ($P = .71$)

Per quanto riguarda le misure di outcome secondarie, non sono state rilevate differenze significative per la scala PEDI, i test a tempo, la forza muscolare, il ROM e l'EI a T4. Tuttavia, 3 ragazzi hanno perso la capacità di camminare per 10 metri e 2 ragazzi hanno perso la capacità di alzarsi dal pavimento nel gruppo di controllo, mentre nel gruppo di intervento nessuno dei ragazzi ha perso la capacità di camminare per 10 metri e solo 1 ragazzo ha perso l'abilità di alzarsi da terra durante il periodo di allenamento. Rispetto al ROM, l'estensione del ginocchio all'inizio era più limitata nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, tuttavia è rimasto relativamente stabile nel gruppo di intervento durante il periodo di allenamento, mentre (sebbene non significativamente) è aumentato da 7,1 a 17,3 per l'estensione del ginocchio, da 7,9 a 14,6 per la dorsiflessione della caviglia e da 5,4 a 13,5 per l'estensione del gomito nel gruppo di controllo. Anche il punteggio totale dell'EI valutato con QMUS, sebbene non significativamente, è diminuito con lo 0.1 z-score nel gruppo di intervento mentre è aumentato con 0.8 z-score nel gruppo di controllo.

Per quanto riguarda invece gli effetti nel gruppo di controllo in seguito al periodo di attesa, 9 dei 13 partecipanti hanno partecipato al training assistito in bicicletta. Un partecipante dipendente dalla carrozzina è stato escluso prima dal training a causa di una recente diagnosi di cardiomiopatia sintomatica. Tre ragazzi deambulanti sono stati esclusi circa 2 settimane dopo aver provato l'allenamento a causa di problemi cognitivi, una lussazione di rotula e una combinazione di affaticamento e problemi logistici. Un partecipante si è fratturato il femore durante una caduta a casa non correlata all'allenamento dopo 5 mesi di allenamento. 8 partecipanti su 9 hanno quindi completato il training di 24 settimane. I dati di questi 8 ragazzi rimanenti nel gruppo di controllo hanno mostrato un'assenza di declino funzionale durante il periodo di allenamento paragonabile al gruppo di intervento valutato con l'MFM, mentre non è stato riscontrato alcun effetto di allenamento per l'A6MCT.

Discussione: i risultati indicano che il training assistito con la bicicletta sia delle gambe che delle braccia durante le 24 settimane abbia significativamente ritardato il deterioramento funzionale come dimostrato dalla scala MFM. I risultati inoltre mostrano che un allenamento con esercizi dinamici a bassa intensità è fattibile e sicuro anche nei ragazzi che sono nella loro ultima fase di cammino o sono dipendenti dalla carrozzina e che l'allenamento con la bicicletta previene del 6.3% il deterioramento funzionale dal punteggio totale della scala MFM durante un periodo di 24 settimane. Gli effetti benefici del training sembravano essere più forti e più stabili per le funzioni motorie distali (D3 della scala MFM). Questo è sorprendente, dato che nella DMD i muscoli distali sono colpiti più tardi rispetto ai muscoli prossimali. Gli effetti benefici nell'alzarsi da terra e nei trasferimenti (D1 nella scala MFM) erano minori e scomparivano abbastanza rapidamente dopo la fine del training. Queste osservazioni supportano che il motto "use it or lose it" è certamente applicabile ai ragazzi con DMD. Le funzioni motorie assiali (D2 nella scala MFM) non hanno raggiunto risultati simili alle altre due dimensioni della scala MFM poiché l'allenamento in bicicletta (in cui i partecipanti erano seduti su una sedia) non poneva particolari richieste ai gruppi muscolari assiali. Non è stato riscontrato alcun effetto sulla resistenza complessiva (come valutato con l'A6MCT) molto probabilmente a causa della bassa intensità di allenamento e dell'uso di supporto elettrico esterno da parte della pedaliera. Lo scopo dell'allenamento assistito con la bicicletta era ridurre la quantità di inattività fisica secondaria causata dal disuso piuttosto che migliorarla mediante un allenamento di resistenza con richieste crescenti. Questo probabilmente spiega anche perché non sono state rilevate differenze rispetto alle misure di outcome secondarie come la forza.

Conclusioni: in conclusione questo studio indica che il training assistito con la bicicletta è fattibile e sicuro sia per i bambini con DMD che camminano, sia per quelli in carrozzina e che l'allenamento fisico prolungato può ritardare il deterioramento funzionale secondario a causa del disuso. Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche per supportare i risultati di questo studio e consentire protocolli di esercizio chiaramente definiti. Si consiglia ai ragazzi di iniziare l'allenamento nel momento iniziale del decorso della malattia.

STUDIO 2

Titolo: Different Types of Upper Extremity Exercise Training in Duchenne Muscular Dystrophy: effects on functional performance, strenght, endurance and ambulation⁽³⁴⁾

Rivista e anno: Muscle Nerve, 2014

Autori: Ipek Alemadaroglu, Aise Karaduman, Oznur Tuca Yilmaz, Haluk Topaloglu

Tipo di studio: Randomized Controlled Trial

Punteggio PEDro: 5/10

Durata dello studio: 8 settimane

Introduzione: a causa della natura progressiva della malattia, la debolezza e le limitazioni degli arti superiori, compromettono la capacità dei pazienti con DMD di svolgere attività quotidiane. In letteratura, c'è un Livello 2 di evidenza (moderato) che mostra l'efficacia di una combinazione di esercizi aerobici ed esercizi di rinforzo, e un Livello 3 (basso) per l'efficacia dei soli esercizi aerobici per i pazienti con DMD. Gli esercizi aerobici e di rinforzo hanno dimostrato essere correlati a migliori livelli funzionali nei pazienti con DMD, pertanto si raccomanda di eseguire esercizi di rinforzo/attività regolari e submassimali. I professionisti che lavorano con i bambini con DMD si concentrano generalmente sugli esercizi correlati alle estremità inferiori, al tronco e ai muscoli respiratori. Attualmente pochi studi scientifici sulle malattie neuromuscolari descrivono i risultati per le capacità funzionali degli arti superiori.

Obiettivo: lo scopo dello studio era quello di investigare e comparare gli effetti di 2 tipi differenti di esercizi per gli arti superiori (esercizi con cicloergometro per braccia ed esercizi di ROM) su performance, forza, resistenza e sul cammino nei pazienti con Distrofia Muscolare di Duchenne nella fase iniziale, e determinare se fosse più efficace il cicloergometro per braccia o gli esercizi di ROM per quanto riguarda questi outcome.

Criteri di inclusione ed esclusione: L'approvazione etica per questo studio è stata ottenuta dal Comitato Etico per la Ricerca Clinica Non Invasiva dell'Università di Hacettepe (n. LUT 12/90). Sono stati firmati moduli di consenso da tutti i genitori e dai soggetti inclusi nello studio.

I pazienti inclusi nello studio erano bambini con DMD il cui livello funzionale era di grado 1 fino a 3 secondo la Classificazione Funzionale degli Arti Superiori di Brooke (BUEFC), che assumevano steroidi da più di 6 mesi, ancora deambulanti, in grado di sedersi in modo indipendentemente per almeno un'ora, e in grado di collaborare con le istruzioni del valutatore. I criteri di esclusione erano invece la presenza di severe contratture agli arti superiori che limitavano la valutazione o l'uso di un cicloergometro per braccia, la presenza di malattie sistemiche severe, traumi o operazioni correlate a una delle estremità superiori negli ultimi sei mesi o che avessero iniziato a usare steroidi negli ultimi sei mesi (gli effetti dei farmaci avrebbero potuto interferire con gli effetti degli esercizi).

Numero e caratteristiche del campione: lo studio includeva 24 ragazzi (di età compresa tra gli 8 e i 12 anni), che sono stati divisi in due gruppi: il gruppo di studio (n=12) e il gruppo di controllo (n=12). Nel gruppo di studio, 2 (16,6%) dei 12 soggetti avevano precedentemente utilizzato steroidi, 10 (83,3%) erano in terapia con steroidi alla data della valutazione. 11 (91,66%) dei soggetti nel gruppo di studio erano destrimani. Nel gruppo di controllo, tutti i soggetti assumevano steroidi alla data di valutazione; tutti erano destrimani. Non sono state trovate differenze significative nei livelli di BUEFC prima e dopo l'allenamento nel gruppo di studio e nel gruppo di controllo ($P > 0,05$).

Randomizzazione: è stata utilizzata una randomizzazione semplice (lancio della moneta)

Eventuali drop-out: non ci sono stati drop-out

Misure di outcome:

- La forza dei muscoli di spalla, della regione scapolo-toracica, di braccio e avambraccio, misurata con un dinamometro portatile.
- La forza della presa, misurata usando la “grip track” del J-Tech Computerized Training Capacity Evaluation System.
- Le funzioni degli arti superiori, valutate con una scala sviluppata dal team: “The Arm Elevation Assessment (AREA)”, per osservare il grado di elevazione del braccio necessario per l'esecuzione delle attività di vita quotidiana e la qualità del movimento del bambino con patologie neuromuscolari. Il normale grado di elevazione del braccio

a 180° è stato diviso in dieci livelli e classificato da livello 0 a livello 9, così da poter valutare sia il grado sia la qualità del movimento. Veniva chiesto loro di sollevare le braccia più in alto che potessero con i gomiti completamente estesi e il goniometro misurava il grado di elevazione del braccio. La qualità del movimento era valutata osservando i compensi durante l'elevazione del braccio (movimento con compenso=1, movimento senza compenso=2). Il punteggio del grado di movimento e quello della qualità del movimento venivano moltiplicati per determinare il punteggio totale, che aveva come range un minimo di 0 (le braccia non potevano essere sollevate dal livello del tronco) fino a un massimo di 18 (161-180° di elevazione delle braccia senza compensi).

- Le performance a tempo correlate alle funzioni degli arti superiori. Per il test a tempo del passaggio dalla posizione eretta alla posizione supina, i soggetti si trovavano inizialmente in posizione supina su un tappetino, con le braccia vicine al tronco e le gambe unite e dovevano alzarsi il più velocemente possibile; il tempo per alzarsi veniva registrato in secondi. Un altro test a tempo consisteva nel mettersi e nel togliersi la maglietta nel minor tempo possibile.
- La resistenza degli arti superiori, valutata con il Minnesota Manual Dexterity Test (MMDT): test standardizzato usato per valutare la coordinazione delle mani, la destrezza mano-braccio, la resistenza dei muscoli degli arti superiori durante lo spostamento di piccoli oggetti a forma di disco a varie distanze.
- la deambulazione con la scala North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

Descrizione degli interventi: nel gruppo di studio, dopo la prima valutazione, i 12 soggetti hanno eseguito il training con gli esercizi per gli arti superiori con il cicloergometro per braccia, che forniva un training attivo, attivo-assistito e passivo. Il dispositivo permetteva ai bambini di lavorare a livelli di difficoltà differenti in base alla loro forza nelle braccia. L'intensità dell'esercizio era determinata facendo un test massimale con il dispositivo. Ai soggetti era chiesto di "pedalare" con il cicloergometro per braccia al livello massimale di difficoltà per tre minuti, e venivano registrati i loro risultati di allenamento. Per determinare i livelli di difficoltà individuale nel training con il cicloergometro, era calcolato il 50% del livello di difficoltà massima per ogni bambino. Il gruppo di studio svolgeva l'esercizio per una media di 40 minuti per sessione, 3 volte a settimana per 8 settimane, sotto la supervisione del fisioterapista. Dopo 24 sessioni dell'esercizio, è stato ripetuto il test di difficoltà massimale. Ogni sessione

cominciava con 5 minuti in modalità passiva (di riscaldamento), seguita da 30 minuti in modalità attiva e finiva con altri 5 minuti in modalità passiva (di defaticamento).

Ai soggetti nel gruppo di controllo è stato somministrato un programma di esercizi per il ROM da eseguire a casa, sotto la supervisione della famiglia. L'intensità dell'esercizio (passivo, attivo-assistito, attivo, contro resistenza) era determinata dal livello funzionale dell'arto superiore e dalla forza muscolare di ogni partecipante. Il programma includeva esercizi di flessione-estensione, abduzione, rotazioni della spalla, flessione-estensione del gomito e del polso. I ragazzi ripetevano ogni esercizio 5 o 10 volte, in base alle condizioni di fatica. Questo programma di 8 settimane veniva ripetuto 5 giorni a settimana con la durata di 40 minuti per sessione ed era monitorato con un modulo di follow-up degli esercizi quotidiani.

Risultati: al termine dello studio, le valutazioni sono state ripetute in entrambi i gruppi e i risultati sono stati comparati. L'ampiezza dell'effetto è stata calcolata per evidenziare le differenze clinicamente significative tra le valutazioni fatte prima e dopo i programmi di esercizio nei gruppi. Il coefficiente Cohen-d è stato calcolato per essere 0,5 (d = 0,2, effetto basso; d = 0,5, effetto moderato; d = 0,8, effetto forte). Il livello di significatività statistica (P) è stato accettato come 0,05.

- Per quanto riguarda la forza muscolare, sono state rilevate differenze significative in favore del gruppo di controllo per i flessori del polso destro e tutti i muscoli dell'avambraccio ($P < 0,05$).
- La forza della presa non ha mostrato differenze prima e dopo il training nel gruppo di studio ($z = -0,879$; $P > 0,05$), mentre nel gruppo di controllo, quella della mano destra è aumentata dopo il training ($z = -1,54$; $P < 0,05$). Il confronto tra i gruppi non ha rilevato differenze significative nella forza di presa prima e dopo l'allenamento ($z = -0,988$; $P > 0,05$).
- Riguardo ai test funzionali, nel gruppo di studio l'ampiezza dell'effetto del training sul test per passare dalla posizione supina alla stazione eretta era $d = 1,05$ (effetto forte) con un 95% di intervallo di confidenza (limite inferiore = 0,20, limite superiore = 1,90), mentre quella sul test del mettere e togliere la maglietta era $d = 0,5$ (effetto moderato) con un 95% di intervallo di confidenza (limite inferiore = -0,31, limite superiore = 1,31).
- La valutazione della resistenza degli arti superiori con numeri di flessione-estensione del gomito (al minuto) è stata calcolata prima e dopo ogni sessione di allenamento nel gruppo di studio. I numeri di flessione-estensione del gomito prima dell'allenamento sono

aumentati nella prima ($z = -2.310$; $P < 0,05$), nella seconda ($z = -2.903$; $P < 0,01$), nella quarta ($z = -3.059$; $P < 0,01$) e nell'ottava ($z = -2.747$; $P < 0,01$) settimana. L'aumento settimanale dei numeri è cresciuto progressivamente dalla prima all'ottava settimana e ha raggiunto il plateau alla fine delle 24 sessioni.

- Nel gruppo di studio, la scala NSAA ha mostrato una correlazione positiva ed eccellente con l'AREA Movement Quality Score ($r = 0.757$; $P < 0.01$), e una correlazione positiva e forte con l'AREA Total Score ($r = 0.692$; $P < 0.01$).

Discussione: il training con un cicloergometro per braccia ha dimostrato di avere effetti positivi sulla resistenza muscolare, sulla performance nelle attività quotidiane, sulla funzione delle braccia, e lo stato del cammino, senza un significativo cambiamento nella forza muscolare. Il training con gli esercizi di ROM ha dimostrato invece di migliorare solamente la forza della presa e la resistenza. I due differenti tipi di allenamento hanno dimostrato quindi di influire sulla funzione degli arti superiori, la resistenza e la deambulazione, a differenti livelli. I muscoli prossimali degli arti superiori, che diventavano più deboli durante le 8 settimane di allenamento con gli esercizi di ROM, sono i principali muscoli coinvolti nella corretta funzione dell'arto superiore. Al contrario, l'allenamento con il cicloergometro ha dimostrato di proteggere la forza di questi. Il rinforzo muscolare isolato con gli esercizi di ROM ha tuttavia dimostrato di preservare la forza nei muscoli distali dell'arto superiore. La ragione per cui il cicloergometro per braccia proteggeva la forza prossimalmente era correlata al tipo di esercizio, che è globale e funzionale, rispetto al rinforzo isolato con gli esercizi di ROM.

Per quanto riguarda gli effetti dei due training sul cammino, quello con cicloergometro ha dimostrato di migliorare i punteggi della scala NSAA, diminuire il tempo della manovra di Gowers e stabilizzare il tempo di indossare e togliere la maglietta; al contrario, dopo il training con gli esercizi di ROM, i test a tempo di Gowers e della maglietta sono aumentati, il che mostra come il cicloergometro per braccia abbia più effetti positivi rispetto ai soli esercizi di ROM sulle funzioni sia nella parte distale che prossimale del braccio e sulle performance di vita quotidiana. Le 8 settimane di cicloergometro hanno anche aumentato la resistenza muscolare degli arti superiori, come testato dalla scala MMDT e dal numero per minuto di flessioni-estensioni del gomito. I risultati delle valutazioni sulla resistenza hanno mostrato che sia l'allenamento con il cicloergometro che quello con gli esercizi di ROM hanno un effetto positivo su questo outcome.

Conclusioni: Il training per gli arti superiori eseguito con cicloergometro per braccia è risultato essere più gradevole, più facile da eseguire e vantaggioso per i bambini. Ha anche fornito loro una maggiore attività sinergica muscolare rispetto ai soli esercizi di ROM degli arti superiori. Inoltre, quando gli esercizi di ROM venivano assegnati come programma a casa, ottenere una performance accurata era problematico per i membri della famiglia a causa delle difficoltà nel controllare i movimenti compensatori. Il training di esercizi con il cicloergometro per braccia ha avuto inoltre un effetto sullo stato del cammino di questi bambini nella fase iniziale di DMD. Questo outcome ha mostrato che, in aggiunta agli esercizi per gli arti inferiori, il training per gli arti superiori è altrettanto importante per preservare e migliorare i livelli funzionali. È quindi raccomandato includere questo training nei programmi di riabilitazione il prima possibile. Questi esercizi aiuterebbero i pazienti a mantenere una performance funzionale e ritardare le complicanze correlate agli arti superiori nel processo di malattia, ad aumentare l'indipendenza nelle attività quotidiane e a mantenere la deambulazione.

STUDIO 3

Titolo: Virtual Reality Computer Gaming with Dynamic Arm Support in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy⁽³⁵⁾

Rivista e anno: Journal of Neuromuscular Diseases, 2018

Autori: Heutinck L., Jansen M., Van den Elzen Y., van der Pijl D., de Groot I.

Tipo di studio: Randomized Controlled Trial

Punteggio PEDro: 5/10

Durata dello studio: 20 settimane

Introduzione: Con una popolazione crescente di adulti affetti da DMD in carrozzina, vale la pena sapere se l'allenamento fisico può ritardare la perdita delle funzioni degli arti superiori, che sono in diminuzione subito dopo l'inizio della dipendenza dalla carrozzina a causa dell'incapacità di sollevare le braccia contro la gravità. Contemporaneamente, si sviluppano contratture in flessione e pronazione del gomito che accelerano ulteriormente la perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana (ADL). La perdita di queste può essere compensata dagli innovativi supporti dinamici per braccia in fase di sviluppo, che forniscono una compensazione meccanica esterna per la debolezza muscolare della parte superiore del braccio e per aumentare la mobilità articolare attiva. Tuttavia, per fare un uso ottimale di questi moderni supporti dinamici, i ragazzi con DMD dovrebbero mantenere un livello ottimale di

mobilità articolare ed elasticità muscolare. Poiché l'allenamento fisico assistito può ritardare il deterioramento funzionale e lo sviluppo di contratture articolari in ragazzi con DMD che hanno difficoltà a sollevare le braccia contro la gravità, è stato sviluppato lo studio Gainboy®: un programma di allenamento con giochi per computer in realtà virtuale per l'arto superiore. Ci sono indicazioni che giocare a un gioco di realtà virtuale mentre si utilizza il supporto dinamico, rallenti la perdita delle funzioni delle braccia. Un gioco in realtà virtuale è attraente per i bambini, stimola a muovere le braccia in tre dimensioni e può essere pratico a casa. La forza fornita dal supporto dinamico del braccio riduce il carico di lavoro e consente ai ragazzi con una severa debolezza muscolare, di allenare i muscoli senza affaticarsi eccessivamente. Secondo l'approccio orientato al compito (task-oriented) dell'apprendimento motorio, il training in un ambiente di realtà virtuale può essere anche più funzionale degli esercizi standard a bassa resistenza (bicicletta) che spesso si concentrano sull'allenare muscoli isolati piuttosto che movimenti.

Obiettivo: Lo scopo di questo studio era quello di indagare l'efficacia dei giochi per computer in realtà virtuale con supporto dinamico del braccio sulle capacità funzionali dell'arto superiore.

Criteri di inclusione ed esclusione: Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico Medico di Arnhem-Nijmegen, in Olanda (2012/390). I genitori e i ragazzi sopra i 12 anni hanno presentato il consenso scritto informato.

I criteri di inclusione comprendevano una diagnosi stabilita dal DNA di DMD e una funzione del braccio ridotta: capacità di sollevare le braccia sopra la testa solo flettendo il gomito o usando muscoli accessori durante 10 ripetizioni, o incapacità di alzare la mano sopra la testa, ma in grado di sollevare un bicchiere d'acqua alla bocca). I criteri di esclusione erano età <7 anni, capacità di alzare entrambe le braccia 10 volte sopra la testa senza flessione del gomito, presenza di altre malattie disabilitanti che influenzassero la mobilità, cardiomiopatia sintomatica, incapacità di portare le mani alla bocca o la partecipazione ad un altro studio clinico che ritardasse il deterioramento fisico.

Numero e caratteristiche del campione: Sono stati reclutati 19 pazienti: 9 sono stati inclusi nel gruppo di studio e 10 nel gruppo di controllo. Al tempo 0 i due gruppi erano equiparabili rispetto alle caratteristiche fisiche e agli outcome.

Randomizzazione: I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale dal computer. La randomizzazione è stata stratificata in base alla capacità degli arti superiori (capacità di portare le mani sopra la testa con compensi e incapacità di portare le mani sopra la testa). I partecipanti

non erano in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento, ma non avevano informazioni sui risultati dei test precedenti durante ogni valutazione. I valutatori clinici erano in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento.

Eventuali drop-out: Ci sono stati 3 drop-out prima dell'inizio del trattamento, dovuti al peso della partecipazione allo studio, e sono rimasti quindi 7 partecipanti nel primo gruppo e 9 nel secondo; durante le settimane di trattamento ci sono stati altri 3 drop-out (tutti nel gruppo di controllo): uno dovuto a una frattura del femore, uno dovuto a ospedalizzazione in seguito a costipazione e un altro per il peso della partecipazione allo studio. I pazienti che hanno quindi partecipato al follow-up sono stati 7 per il gruppo di intervento e 6 per il gruppo di controllo.

Misure di outcome:

La misura di outcome primario era

- Performance of the Upper Limb module for DMD (PUL).

Le misure di outcome secondario erano:

- La forza muscolare, valutata con dinamometro per deltoide, tricipite e bicipite e con miometro, per deltoide, gran pettorale, trapezio, bicipite, tricipite, flessori ed estensori del carpo);
- ROM attivo con l'uso di un'analisi di movimento in 3D (di spalla, gomito e polso);
- Quantitative muscle ultrasound (QMUS);
- Assisted 6-Minute Cycle Test (A6MCT);
- Motor Function Measure – dimension 3 “Distal Motor Function” (MFM);
- Abilhand-plus;
- Kidscreen-52 dimension “Physical well-being”;
- Global Health Question.

Descrizione degli interventi: L'allenamento 3D con compensazione della gravità per le braccia consisteva in 5 sessioni settimanali di 15 minuti per una durata di 20 settimane. La letteratura mostra che i miglioramenti delle funzioni muscolari indotti dall'allenamento si possono vedere dopo sei settimane, tuttavia, per puntare anche alla riduzione del disuso, è stato deciso di scegliere un periodo di allenamento più lungo. I partecipanti hanno praticato esercizi di raggiungimento e sollevamento degli arti superiori con i giochi per computer in realtà virtuale (PlayStation II, Sony) mentre utilizzavano il supporto dinamico delle braccia (Gainboy®).

La Playsation II è una console per videogiochi che funziona con un televisore standard e una fotocamera digitale (EyeToy). EyeToy registrava il partecipante e proiettava l'immagine virtuale delle braccia schermo televisivo. I partecipanti sono stati istruiti a giocare i primi dieci minuti di ogni sessione di allenamento a uno o più giochi. Il Gainboy® forniva una quantità costante di compensazione della gravità durante i movimenti delle braccia per mezzo di due imbracature aeree montate su un telaio mobile. Ogni imbracatura supportava un braccio al gomito e al polso. I contrappesi facevan sì che le braccia dell'utente fossero praticamente senza peso. In questo studio, la quantità di compenso della gravità era di circa il 100% sul piano orizzontale (flessione della spalla di 90 °, gomito esteso). I partecipanti con una funzione del braccio relativamente buona hanno iniziato senza contrappeso, mentre coloro che l'avevano ridotta hanno iniziato con un contrappeso sufficiente per consentire loro di sollevare le braccia.

I partecipanti si sono allenati in modo indipendente a casa, ma sono stati supervisionati da un allenatore (YvE). Il coach ha visitato i partecipanti all'inizio dell'intervento e dopo dieci settimane. Il carico della terapia (ad esempio dolore e affaticamento) e la compliance sono stati valutati dal coach ogni due settimane con un questionario, un punteggio OMNI per lo sforzo percepito e un diario di allenamento. Qualora ci fossero stati dei problemi, l'allenatore avrebbe adattato l'intensità dell'allenamento e contattato l'investigatore principale (IdG).

A T0, il gruppo di intervento ha iniziato con il programma di allenamento, mentre il gruppo di controllo ha ricevuto trattamento standard per 20 settimane. Durante questo periodo sono state condotte due valutazioni; dopo 10 (T1) e 20 settimane (T2, endpoint primario), con un periodo di follow-up di 10 settimane (T3). Dopo questo periodo, il gruppo di controllo si è allenato per 20 settimane ed è stata effettuata una valutazione 20 settimane dopo T3 (T4).

Risultati: Non sono state trovate differenze statisticamente significative per le misure di outcome, ad eccezione della forza in abduzione della spalla destra (misurata con dinamometro) ($p = 0,016$), del Questionario Abilhand (versione del genitore) ($p = 0,037$) e del punteggio z dell'eco del bicipite ($p = 0,028$). Il punteggio totale della scala PUL, la dimensione della spalla e del gomito del PUL e la forza valutata con dinamometro hanno mostrato un'eccellente affidabilità del test-retest ($ICC \geq 0,80$). L'A6MCT e l'Abilhand Children hanno mostrato un'affidabilità da buona a eccellente ($ICC 0,73$ e $0,79$, rispettivamente). L'ICC della dimensione della mano del PUL, l'intensità dell'eco, la MFM e il Kidscreen (bambini e genitori) erano $<0,70$.

All'endpoint primario (T0-T2), la variazione media del PUL (T0-T1) tra i due gruppi era -1.6 (SD= 2.9) per il gruppo di intervento e -3.1 (SD= 3.4) per il gruppo di controllo, che non era significativamente diversa ($p = 0,361$). Il ROM attivo nel gomito è aumentato nel gruppo di intervento (media = 15,7 gradi, SD= 22.1), mentre è diminuito nel gruppo di controllo (media = -18,9 gradi, SD= 25.3) ($p = 0,018$). La misurazione della forza di estensione del gomito del braccio sinistro con l'HHD è aumentata di 1,5 libbre (SD= 1.8) nel gruppo di intervento, mentre è diminuita nel gruppo di controllo con -0,2 libbre (SD= 1.6) ($p = 0,038$). Le altre misure di outcome secondarie non hanno mostrato differenze significative.

Per quanto riguarda l'effetto di questo training sul gruppo di controllo, tre ragazzi sono stati esclusi dopo T3 (i dati dello screening a T0, T1 e T2 sono stati inclusi nell'analisi). La variazione media nel punteggio del PUL da T0 a T2 (-3.1, SD= 3.4) (periodo di controllo per il gruppo di controllo) non era significativamente diversa dalla variazione del punteggio da T3 a T4 (periodo di training per il controllo gruppo). Il Kidscreen per i bambini ha mostrato una differenza di 1,4 (2,4) tra T0 e T2 e una differenza di -0,9 tra T3 e T4 (-0.2, SD= 2.1) ($p = 0,034$). Non c'erano differenze significative tra T0-T2 e T3-T4 per le altre misure di outcome secondario.

Discussione: Durante l'allenamento, i ragazzi si sono esercitati principalmente nei movimenti di allungamento e presa con le braccia, rappresentati principalmente in alcuni items della dimensione del gomito nella PUL (item H-L), che potrebbe essere una spiegazione del perché non si è riscontrato un effetto di allenamento significativo sul punteggio PUL totale. Sebbene il PUL mostri una buona affidabilità, potrebbe non essere abbastanza sensibile per misurare gli effetti funzionali dell'allenamento con Gainboy® in una popolazione di studio con funzione degli arti relativamente buona (12 dei 16 ragazzi avevano punteggio della scala Brooke di 1-2, corrispondente a buone abilità funzionali). L'aumento della forza del gomito nel gruppo di intervento era presente solo nel braccio sinistro e questo potrebbe essere spiegato dalla manualità dei ragazzi, dato che tutti i ragazzi, tranne due nel gruppo di controllo, erano destrimani. Quando il braccio di preferenza è il destro, potrebbe esserci più disuso del sinistro, che potrebbe trarre maggiore beneficio dall'allenamento. Ci sono poche informazioni su quale intensità e metodi di allenamento siano adatti ed efficaci per i ragazzi con DMD. L'intensità di questo allenamento potrebbe essere stata troppo bassa o lo stimolo del tipo di allenamento potrebbe essere stato troppo specifico. Sono necessari ulteriori studi per progettare un metodo di allenamento sicuro, adatto ed efficace.

Conclusioni: Non sono state trovate differenze significative per l'outcome primario tra il gruppo di intervento e di controllo. Ad ogni modo, il calo nel punteggio della PUL nel gruppo di controllo era quasi il doppio rispetto al gruppo di intervento. Sebbene le differenze non siano significative, sembrano piuttosto grandi se si tiene conto dei punteggi massimi del PUL.

Tuttavia, è stato trovato un effetto significativo sulla mobilità articolare attiva del gomito. Il gruppo di intervento ha mostrato un aumento del ROM attivo, mentre il gruppo di controllo ha mostrato una diminuzione. Inoltre, nel gruppo di intervento c'è stato un aumento della forza in estensione del gomito del braccio sinistro dopo il periodo di training, mentre il gruppo di controllo una diminuzione.

5.3 Tabelle sinottiche

Studio	Metodo di ricerca	Valutazione qualità	Risultati	Conclusioni
<p>Jansen M. et al., (2013)</p> <p>“Assisted Bicycle Training Delays Functional Deterioration in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: The Randomized Controlled Trial “No Use Is Disuse” ”</p> <p>Obiettivo: esaminare se il training assistito con la bicicletta possa essere fattibile, sicuro e vantaggioso, oltre che ridurre la quantità di inattività fisica secondaria causata dal disuso.</p>	<p>30 partecipanti sono stati reclutati sulla base dei criteri di eleggibilità e suddivisi in due gruppi. Un gruppo di 17 è stato assegnato al gruppo di intervento, un gruppo di 13 al gruppo di controllo.</p> <p>Outcome primari: MFM e A6MCT.</p> <p>Outcome secondari: PEDI, test a tempo, forza muscolare, ROM, EI.</p> <p>Al tempo zero, i due gruppi erano equiparabili rispetto alle misure di outcome.</p>	<p>La qualità metodologica dello studio è stata valutata tramite la PEDro scale e risulta un punteggio di 5/10</p>	<p>Il punteggio totale della MFM è rimasto stabile nel gruppo di intervento, mentre è diminuito nel gruppo di controllo. Non ci sono stati cambiamenti significativi nei punteggi dell’A6MCT sia per gli arti superiori che inferiori. Non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi per il PEDI, test a tempo, forza muscolare, ROM e EI (a T4).</p>	<p>Questo studio indica che il training assistito con la bicicletta di gambe e braccia è fattibile e sicuro per i bambini con DMD che camminano sia per quelli in carrozzina e che l’allenamento fisico prolungato può ritardare il deterioramento funzionale secondario a causa del disuso in questi bambini.</p>

<p>Alemdaroglu I. et al., (2014)</p> <p>“Different Types of Upper Extremity Exercise Training in Duchenne Muscular Dystrophy: effects on functional performance, strenght, endurance and ambulation”</p> <p>Obiettivo: investigare e comparare gli effetti di due differenti trattamenti per gli arti superiori sulla performance funzionale dell’arto superiore, forza, resistenza e sul cammino.</p>	<p>24 partecipanti sono stati reclutati sulla base dei criteri di eleggibilità e suddivisi in due gruppi. Un gruppo di 12 è stato assegnato al gruppo di intervento, un gruppo di 12 è stato assegnato al gruppo di controllo.</p> <p>Misure di outcome: forza, forza della presa, funzioni arti superiori, test a tempo, resistenza arti superiori, deambulazione.</p> <p>Al tempo zero, i due gruppi erano equiparabili rispetto alle misure di outcome</p>	<p>La qualità metodologica dello studio è stata valutata tramite la PEDro scale e risulta un punteggio di 5/10</p>	<p><i>Forza muscolare:</i> differenze significative nel gruppo di controllo per i flessori del polso destro e i muscoli dell’avambraccio.</p> <p><i>Forza della presa:</i> nel gruppo di controllo è aumentata per la mano dx.</p> <p><i>Test a tempo:</i> nel gruppo di studio il traning ha avuto un effetto forte e moderato.</p> <p><i>Resistenza AASS:</i> L'aumento settimanale dei numeri è cresciuto progressivamente dalla prima all'ottava settimana.</p> <p><i>Cammino:</i> nel gruppo di studio, la scala NSAA ha mostrato una correlazione positiva con l’AREA.</p>	<p>È raccomandato includere gli esercizi per gli arti superiori con cicloergometro nei programmi di riabilitazione. Questi esercizi aiuterebbero i pazienti a mantenere una migliore performance funzionale e ritardare le complicanze correlate agli arti superiori nel processo di malattia, ad aumentare l’indipendenza nelle attività quotidiane e a mantenere la deambulazione.</p>
--	---	--	--	--

<p>Heutinck L. et al., (2018)</p> <p>“Virtual Reality Computer Gaming with Dynamic Arm Support in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy”</p> <p>Obiettivo: Lo scopo di questo studio è quello di indagare l'efficacia dei giochi per computer in realtà virtuale con supporto del braccio dinamico sulle capacità funzionali dell'arto superiore.</p>	<p>19 partecipanti sono stati reclutati sulla base dei criteri di eleggibilità e suddivisi in due gruppi. Un gruppo di 9 è stato assegnato al gruppo di intervento, un gruppo di 10 è stato assegnato al gruppo di controllo.</p> <p>Misure di outcome: PUL, forza, ROM attivo, QMUS, A6MCT per le braccia, MFM (dimensione 3), Abilhand-plus, Kidscreen-52 e Global Health Question.</p> <p>Al tempo zero, i due gruppi sono equiparabili rispetto alle misure di outcome.</p>	<p>La qualità metodologica dello studio è stata valutata tramite la PEDro scale e risulta un punteggio di 5/10</p>	<p>Per la misura di outcome primario, non sono state registrate differenze statisticamente significative tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo.</p> <p>Le misure di outcome secondario che hanno mostrato significatività statistica sono state il ROM attivo del gomito e la forza in estensione del gomito del braccio sinistro, mentre le altre misure di outcome non hanno riportato differenze significative.</p>	<p>Questo studio non ha mostrato un effetto significativo sulle misure di outcome primario. Tuttavia, il calo nel punteggio della PUL nel gruppo di controllo era quasi il doppio rispetto al gruppo di intervento.</p>
---	---	--	---	---

Tabella III Tabelle sinottiche degli studi

CAPITOLO 6: Discussione

6.1 Analisi critica degli studi inclusi

Sebbene la Distrofia Muscolare di Duchenne sia un argomento sempre attuale che vanta numerose scoperte in campo farmacologico, risulta difficile trovare pubblicazioni scientifiche che trattino dell'efficacia dei vari aspetti della riabilitazione fisioterapica e dell'attività fisica in generale su questi soggetti. Di conseguenza, risulta complicato poter fare un confronto oggettivo tra usual care e trattamento con esercizi di tipo aerobico e funzionale, dato che le scale di valutazione non sono le stesse in tutti gli studi.

Nella presente revisione sono state analizzati sostanzialmente due approcci di trattamento diversi per il gruppo di studio, uno in cui viene utilizzato il cicloergometro (solo per le braccia oppure per le braccia e le gambe insieme) e un altro in cui invece si usa il gioco virtuale per eseguire attività con gli arti superiori. Nonostante la modalità di somministrazione dell'esercizio non fosse la stessa, le finalità erano comuni: valutare come questi esercizi inficiassero sulle funzioni dei ragazzi con DMD.

All'interno di questa revisione sistematica sono stati analizzati tre RCT, i cui punteggi dettagliati secondo la PEDro Scale sono già stati descritti in maniera dettagliata al capitolo 5, paragrafo "5.1 Analisi della qualità metodologica".

Attraverso l'analisi degli studi identificati, in questa revisione sistematica della letteratura possono essere identificati alcuni punti di forza:

- In tutti gli articoli presi in esame l'assegnazione dei soggetti ai gruppi è avvenuta in maniera randomizzata (criterio 2 della PEDro Scale soddisfatto in tutti gli studi); di conseguenza in ogni articolo è presente almeno un singolo cieco.
- In tutti gli studi analizzati i risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali (criterio 10 della PEDro Scale soddisfatto in tutti gli studi).
- Ogni studio preso in esame fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi (criterio 11 della PEDro Scale soddisfatto in tutti gli studi).
- Nessun trattamento erogato durante gli studi presi in esame ha generato effetti avversi o determinato un peggioramento del quadro clinico.

- Gli outcome delineati all'interno del quesito clinico secondo il modello PICO e presi in esame in questa revisione della letteratura dimostrano come sia stato preso in considerazione il modello ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health), ovvero tenendo conto della persona nella sua globalità, considerando non solo la menomazione della struttura, ma anche le sfere dell'attività e della partecipazione sociale.

Di seguito sono riportate tutte le misure di outcome presenti negli studi analizzati e le rispettive scale di valutazione utilizzate:

- ROM: passivo e attivo, con goniometro e un'analisi di movimento in 3D⁽³³⁾⁽³⁵⁾;
- Forza: scala MRC e dinamometro⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾;
- Cammino: NSAA⁽³⁴⁾;
- Resistenza: A6MCT per arti inferiori e superiori⁽³³⁾⁽³⁵⁾, test a tempo: rise from floor, 10-m run, 9-hole peg test, standing-from-supine position timed performance test, t-shirt-donning/ removing tests⁽³³⁾⁽³⁴⁾, MMDT per arti superiori⁽³⁴⁾;
- Funzioni arti superiori: Abilhand-plus⁽³⁵⁾, PUL⁽³⁵⁾;
- Abilità funzionali: MFM⁽³³⁾⁽³⁵⁾;
- Qualità della vita: Global Health Question, Kidscreen-52⁽³⁵⁾;
- Echo intensity (EI): QMUS⁽³³⁾⁽³⁵⁾;
- Disabilità: PEDI⁽³³⁾.

Tuttavia, coerentemente con gli outcome identificati dal PICO precedentemente esplicitato, nella discussione verranno analizzati gli outcome di tipo funzionale, legati quindi alla sfera delle attività (cammino, endurance, funzioni arti superiori, abilità funzionali) piuttosto che agli impairments (forza, ROM) o alla qualità della vita.

Questi sono stati indagati con strumenti e scale di valutazione che differiscono in parte da studio a studio, con conseguente difficoltà nell'attuare un confronto oggettivo tra gli effetti dei trattamenti somministrati: non essendo quindi presente una completa omogeneità nella modalità di rilevazione dei risultati, si può riscontrare eterogeneità di tipo metodologico.

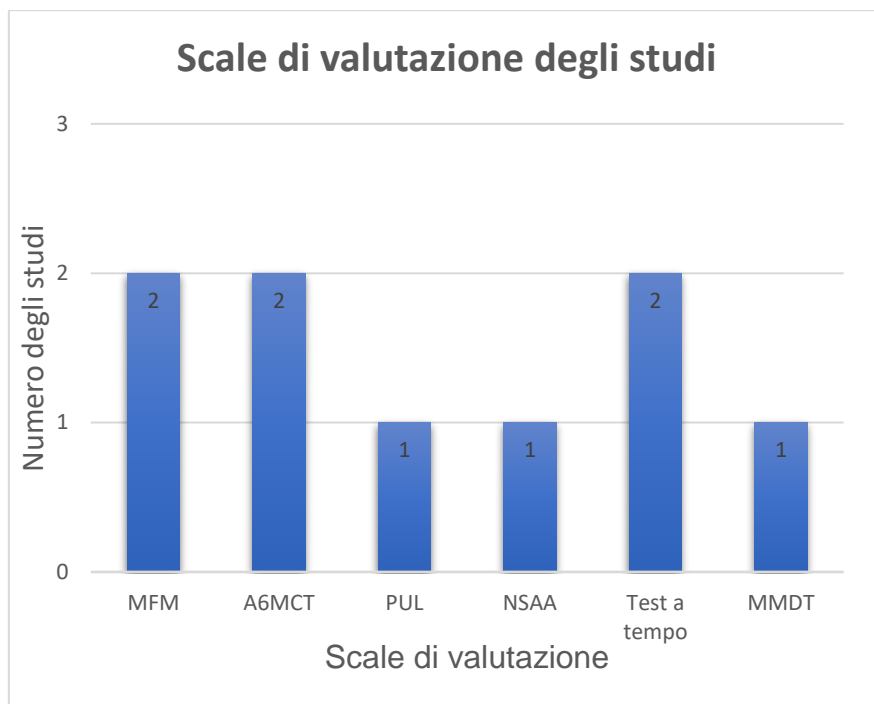


Grafico I. Frequenza delle scale di valutazione negli studi inclusi, coerentemente col PICO

6.2 Limiti

I limiti di questa revisione, quindi, risultano molteplici. Nessuno degli studi presi in esame ha soddisfatto i criteri 1,3,5,6 e 9 della PEDro Scale. Difatti gli articoli non descrivono né l'origine dei soggetti né una lista di criteri usati per determinarne l'eleggibilità allo studio (questo punto influenza la validità esterna ma non quella interna o statistica dello studio, tuttavia non viene usato per calcolare il punteggio finale). In nessuno studio l'assegnazione dei soggetti era nascosta, così come non lo era la somministrazione del trattamento al paziente.

È stata riscontrata eterogeneità nel disegno di studio nella durata del periodo di trattamento: da un minimo di otto settimane nello studio di Alemdaroglu et al.⁽³⁴⁾ fino a un massimo di ventiquattro settimane in quello di Jansen et al.⁽³³⁾, così come nella frequenza del trattamento: da un minimo di tre nello studio di Alemdaroglu et al.⁽³⁴⁾, a un massimo di cinque volte a settimana negli altri due studi. Anche la modalità di somministrazione del trattamento è risultata diversa: nello studio di Jansen et al.⁽³³⁾ e di Alemdaroglu et al.⁽³⁴⁾, è stato utilizzato un cicloergometro, mentre in quello di Heutinck et al.⁽³⁵⁾ è stato sfruttato il gioco virtuale per eseguire attività con gli arti superiori. Anche l'assenza di un periodo di follow-up nello studio di Alemdaroglu et al.⁽³⁴⁾ costituisce un limite del disegno di studio, in quanto non vengono riportati gli effetti del trattamento a lungo termine.

Inoltre, è stato difficile individuare studi scientifici con campioni numerosi ma omogenei e quindi confrontabili tra loro: questo primo risultato si cerca di ottenere indicando criteri di eleggibilità quanto più specifici possibile, ma purtroppo ciò è possibile solo in parte, in quanto la necessità di estendere i risultati dello studio all'intera popolazione con Distrofia Muscolare di Duchenne ancora in età evolutiva, quindi sotto ai 18 anni, rende tali criteri poco stringenti. La diretta conseguenza di questa parziale omogeneità è rappresentata dall'avere gruppi di intervento che presentano quadri clinici diversi, ovvero si trovano in fasi diverse della malattia.

Nello studio di Jansen M. et al. 18 dei 30 ragazzi reclutati si trovavano nell'ultima fase del cammino, mentre 12 si muovevano mediante la carrozzina. Nello studio di Alemdaroglu I. et al.⁽³⁴⁾, i ragazzi camminavano ancora, mentre nello studio di Heutinck L. et al. non è specificato.

Uno dei limiti maggiori di questa ricerca è stato riscontrato nella scarsità degli studi presenti inerenti allo specifico argomento, in quanto la maggior parte di RCT presenti in letteratura, aventi come popolazione di riferimento persone con Distrofia Muscolare di Duchenne, non valuta gli effetti di un trattamento riabilitativo fisioterapico ma si occupa principalmente della terapia farmacologica.

Un altro limite di questa revisione riguarda il numero di partecipanti in ogni studio, che è molto limitato anche a causa della rarità della patologia. Infatti, lo studio con il campione più piccolo è lo studio di Heutinck et al.⁽³⁵⁾ con 19 partecipanti totali, mentre lo studio con il campione più grande è quello di Jansens et al.⁽³³⁾ con 30 partecipanti totali. La media dei partecipanti dei tre RCT è di 24,3 bambini a studio. Nel complesso sono stati analizzati 73 soggetti.

6.3 Efficacia del training aerobico sulle misure di outcome di tipo funzionale

Lo scopo di questa revisione della letteratura è stato quello di verificare se il trattamento con esercizi di tipo aerobico e funzionale nei bambini con Distrofia Muscolare di Duchenne avesse effetti positivi sulle capacità funzionali. Infatti, nonostante il trattamento fisioterapico dei bambini con DMD sia fortemente raccomandato, risulta poco chiaro quali strategie si possano utilizzare per migliorare o quanto meno rallentare l'inevitabile declino funzionale.

Negli articoli analizzati, il gruppo di controllo ha eseguito il trattamento fisioterapico convenzionale (esercizi di mantenimento del ROM, allungamento muscolare e rinforzo selettivo), mentre quello di intervento ha eseguito trattamenti di tipo aerobico e funzionale.

Dai risultati di questa revisione è emerso che per l'outcome del cammino analizzato con la scala NSAA nello studio di Alemdaroglu et al.⁽³⁴⁾ c'è stata una correlazione eccellente con l'AREA Movement Quality Score ($P < 0.01$) e forte con l'AREA Total Score ($P < 0.01$).

Per la resistenza, valutata con la scala Minnesota Manual Dexterity Test (MMDT) agli arti superiori da Alemdaroglu et al.⁽³⁴⁾, si è osservata una crescita positiva esponenziale nel corso delle settimane fino al raggiungimento di un plateau. La valutazione con scala A6MCT nello studio di Jansen et al.⁽³³⁾ non ha mostrato alcun cambiamento, mentre nello studio di Heutinck et al.⁽³⁵⁾ ha mostrato un'affidabilità da buona a eccellente (ICC 0,73).

La valutazione delle funzioni degli arti superiori, effettuata con la scala PUL da Heutinck et al.⁽³⁵⁾ ha dimostrato un'eccellente affidabilità del test-retest (ICC > 0.80) per le dimensioni della spalla e del gomito e una buona affidabilità per la mano (ICC < 0.70); nello stesso studio la valutazione con scala MFM ha evidenziato una buona affidabilità (ICC < 0.70), mentre nello studio di Jansen et al.⁽³³⁾, che considerava anche gli arti inferiori, le abilità funzionali erano aumentate del 4,9% rispetto al gruppo di controllo alla fine del periodo di trattamento (in particolare la terza dimensione) ed è stato dimostrato che questo tipo di trattamento preveniva del 6,3% il deterioramento funzionale del punteggio totale della scala MFM durante il periodo di intervento.

La valutazione dei test a tempo, invece, ha mostrato una forte ampiezza dell'effetto nel test per passare da supino alla stazione eretta e moderata per mettere e togliere la maglietta nello studio di Alemdaroglu et al.⁽³⁴⁾, a differenza dello studio di Jansen et al.⁽³³⁾ in cui cinque ragazzi del gruppo di controllo hanno perso la capacità di camminare 10 metri e di alzarsi da terra, mentre questo peggioramento non è avvenuto nel gruppo di studio.

CAPITOLO 7: Conclusioni

Lo scopo della presente revisione della letteratura è stato quello di ricercare evidenze di studi scientifici che indagassero l'efficacia del trattamento aerobico e funzionale sul miglioramento delle attività e delle capacità funzionali in soggetti affetti da DMD. Date le appena citate restrizioni e i criteri di eleggibilità, la ricerca in letteratura mostra risultati limitanti, anche a causa della scarsità di studi inerenti alla patologia, che stanno aumentando solamente negli ultimi anni.

In base a quanto descritto precedentemente nei capitoli 5 e 6, si può arrivare a delle conclusioni che non presentano validità assoluta, in quanto i singoli studi presentano i limiti analizzati in precedenza. Tuttavia, si possono trarre aspetti utili per lo svolgimento di ricerche future e per la pratica clinica.

7.1 Implicazioni per la ricerca

I risultati in letteratura portano alla conclusione che sia necessario condurre ulteriori ricerche in merito all'efficacia del training aerobico e funzionale sugli outcome funzionali nelle persone affette da DMD. Per rispondere a quest'esigenza si suggeriscono elementi che possono essere utili per sviluppi di futuri trials:

- Dimensione del campione: la scarsità dei partecipanti arruolati per ogni studio può portare ad inesattezze a livello di significatività dei risultati. In questo caso trattandosi di una malattia rara, sarebbe utile iniziare a reclutare i pazienti con largo anticipo e condurre uno studio alla volta in modo che i partecipanti siano in numero maggiore.
- Tipologia e intensità di trattamento: è importante definire con maggiore precisione quale trattamento si voglia somministrare per capire quale elemento sia decisivo nel determinare eventuali miglioramenti. Sarebbe inoltre utile uniformare l'intensità dell'allenamento tra i diversi studi per poter oggettivare la superiorità di un approccio rispetto ad un altro e comprendere quale sia quella più adeguata in questi soggetti.
- Fase della malattia: per poter analizzare con più oggettività l'efficacia o meno di un determinato trattamento, sarebbe preferibile che i partecipanti allo studio si trovassero tutti nella stessa "fase della malattia", quindi che fossero ancora tutti in una fase iniziale in cui il cammino è ancora possibile o che si muovessero con la carrozzina, in modo da riuscire a comprendere l'efficacia o meno di un determinato esercizio in base alle condizioni cliniche del momento.

- Durata degli studi: le future pubblicazioni dovranno tenere conto anche della durata degli studi, vista l'entità dell'arco temporale che questa patologia ricopre. Sarebbe inoltre importante programmare un follow-up a distanza di qualche mese per poter valutare l'efficacia a medio-lungo termine del trattamento somministrato.
- Scelta degli outcome: per poter stabilire con precisione l'efficacia di un trattamento rispetto ad un altro (in studi diversi) sarebbe preferibile fare riferimento agli stessi outcome e scale di valutazione ed in particolare utilizzare quelle sviluppate appositamente per la patologia (come la NSAA e la PUL) in modo da avere una visione più uniforme e precisa di quello che si va a valutare.

7.2 Implicazioni per la pratica clinica

I risultati raggiunti negli studi sono incoraggianti e, sebbene non siano statisticamente significativi per tutte le misure di outcome prese in considerazione, si è registrato un trend positivo nel gruppo di studio piuttosto che nel gruppo di controllo per quanto riguarda gli outcome analizzati. Questi studi mostrano come un trattamento composto non solo da esercizi specifici di allungamento e rinforzo, ma anche da esercizi aerobici e funzionali mirati, provochi effetti positivi sull'aspetto motorio e funzionale nei ragazzi con DMD.

Si evince quindi che l'intensità dell'allenamento dovrebbe essere adattata ad ogni soggetto in base a valutazioni eseguite precedentemente con scale di misura specifiche: è emerso infatti come l'intensità migliore fosse quella da bassa a moderata, adeguata non solo per non affaticare eccessivamente i partecipanti ma anche per apportare miglioramenti. Inoltre, sia il trattamento con cicloergometro per braccia e per gambe, sia il training funzionale con gioco in realtà virtuale, dovrebbero essere iniziati precocemente e non nelle ultime fasi di malattia, in quanto aiuterebbero i pazienti a mantenere una migliore performance motoria e funzionale e a ritardare le complicanze legate al processo di malattia oltre che ad aumentare l'indipendenza nelle attività di vita quotidiana e quindi la partecipazione alla sfera sociale.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. *Diagnosi e gestione della Distrofia Muscolare di Duchenne: una guida per le famiglie*. Orphanet.[<http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/guidafamiglie-parentprojectonlus.pdf>]. Accessed March 2020.
2. *Distrofia muscolare di Duchenne e Distrofia muscolare di Becker*. Telethon. [<https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/distrofia-muscolare-di-duchenne-e-distrofia-muscolare-di-becker/>]. Accessed October 2020.
3. Barnabei MS, Martindale JM, Townsend D, Metzger JM. *Exercise and Muscular Dystrophy: Implications and Analysis of Effects on Musculoskeletal and Cardiovascular Systems*. Comprehensive Physiology. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011.
4. Ceradini F. *Distrofia muscolare di Duchenne, tutta colpa di un gene. Diagnosi, terapie e prospettive future*. Osservatorio Malattie Rare. [<https://www.osservatoriomalattierare.it/distrofia-di-duchenne-che-cose>]. Accessed April 2020
5. Jansen M, de Groot IJ, van Alfen N, Geurts AC. *Physical training in boys with Duchenne Muscular Dystrophy: the protocol of the No Use is Disuse study*. BMC Pediatr. 2010;10(1):55.
6. Antonella Cersosimo. *Lezione su malattie pediatriche neuromuscolari*. Lezioni di medicina riabilitativa in pediatria; 2019.
7. Della Giustina E. *Malattie neuromuscolari*. In: Cavazzuti G. Neuropediatria. Editeam; 2008. p. 499–506.
8. Ferrari A. *Malattie neuromuscolari. Appunti di Clinica e Riabilitazione*. Milano: Ghedini Editore; 1988.
9. *Comunicazione tecnico scientifica di INPS sulle distrofie muscolari*. Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare. [https://www.inps.it/docallegatiNP/Mig/Istituto/Struttura_organizzativa/Le_distrofie.pdf]. Accessed May 2020

10. Florian A, Rösch S, Bietenbeck M, Engelen M, Stypmann J, Waltenberger J, et al. *Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study.* Eur Heart J – Cardiovasc Imaging. 2016;17(3):326–33.
11. Gorospe JR, Hoffman EP. *Duchenne muscular dystrophy.* Curr Opin Rheumatol. 1992;4(6):794–800.
12. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management.* Lancet Neurol. 2018;17(4):347–61.
13. Birnkrant DJ, Bushby KMD, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, et al. *The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: A DMD care considerations working group specialty article: Duchenne Muscular Dystrophy.* Pediatr Pulmonol. 2010;45(8):739–48.
14. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, et al. *The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review.* Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):79.
15. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, et al. *Contemporary Cardiac Issues in Duchenne Muscular Dystrophy.* Circulation. 2015;131(18):1590–8.
16. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management.* Lancet Neurol. 2018;17(3):251–67.
17. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. *The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy: Six-Minute Walk Test in DMD.* Muscle Nerve. 2010;41(4):500–10.
18. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D’Amico A, Vasco G, et al. *North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy.* Neuromuscul Disord. 2010;20(11):712–6.

19. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, Main M, Eagle M, D'Amico A, et al. *Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting*. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(7):458–61.
20. de Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Bérard C, et al. *Motor Function Measure: Validation of a Short Form for Young Children With Neuromuscular Diseases*. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(11):2218–26.
21. Jansen M, De Jong M, Coes HM, Eggermont F, Van Alfen N, De Groot IJM. *The assisted 6-minute cycling test to assess endurance in children with a neuromuscular disorder: Assisted 6-Minute Cycling Test*. *Muscle Nerve*. 2012;46(4):520–30.
22. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. *The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: Reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study*. *Muscle Nerve*. 2013;48(3):357–68.
23. Hind D, Parkin J, Whitworth V, Rex S, Young T, Hampson L, et al. *Aquatic therapy for children with Duchenne muscular dystrophy: a pilot feasibility randomised controlled trial and mixed-methods process evaluation*. *Health Technol Assess*. 2017;21(27):1–120.
24. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. *Function and Genetics of Dystrophin and Dystrophin-Related Proteins in Muscle*. *Physiol Rev*. 2002;82(2):291–329.
25. Heutinck L, Kampen N van, Jansen M, Groot IJM de. *Physical Activity in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Is Lower and Less Demanding Compared to Healthy Boys*. *J Child Neurol*. aprile 2017;32(5):450–7.
26. Aboussouan L. *Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with neuromuscular disease*. *Chron Respir Dis*. 2009;6(4):231–49.
27. Hoepers A, Alberti A, Freiburger V, Ventura L, Grigollo LR, Andreu CS, et al. *Effect of Aerobic Physical Exercise in an Animal Model of Duchenne Muscular Dystrophy*. *J Mol Neurosci*. 2020;70(10):1552–64.

28. Carter GT, Abresch RT, Fowler WM. *Adaptations to Exercise Training and Contraction-Induced Muscle Injury in Animal Models of Muscular Dystrophy*. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(Supplement):S151–61.
29. *PubMed*. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>]. Accessed March 2020.
30. *PEDro*. [<https://pedro.org.au/>]. Accessed March 2020.
31. *The Cochrane Library*. [<https://www.cochranelibrary.com/>]. Accessed March 2020.
32. *Diagramma di flusso PRISMA*. GIMBE. [<https://www.gimbe.org/pagine/926/it/prisma-statement>]. Accessed May 2020.
33. Jansen M, van Alfen N, Geurts ACH, de Groot IJM. *Assisted Bicycle Training Delays Functional Deterioration in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: The Randomized Controlled Trial “No Use Is Disuse”*. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(9):816–27.
34. Alemdaroğlu I, Karaduman A, Yılmaz ÖT, Topaloğlu H. *Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: Effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation: Upper Extremity Training in DMD*. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):697–705.
35. Heutinck L, Jansen M, van den Elzen Y, van der Pijl D, de Groot IJM. *Virtual Reality Computer Gaming with Dynamic Arm Support in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy*. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(3):359–72.