

Capitolo 11

Le malattie neuromuscolari

Neuromuscular diseases

Paolo Banfi Innocente¹, Fabrizio Rao², Elisa De Mattia³, Barbara Garabelli⁴

¹ IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano, Italia; ² Centro Clinico NeMO Milano e Arenzano (GE), Fondazione Serena Onlus; ³ Centro Clinico Nemo Milano, Fondazione Serena Onlus; ⁴ Ospedale Sant'Andrea, Asl Vercelli

Riassunto

Nelle malattie neuromuscolari (NMD) è importante la presa in carico del paziente non appena si manifestano i primi segni dell'insufficienza respiratoria; questo obiettivo può essere raggiunto tramite un attento monitoraggio clinico e funzionale; ventilazione meccanica e assistenza alla tosse rappresentano i componenti fondamentali del programma di riabilitazione polmonare (RP), in quanto sono in grado di migliorare la sopravvivenza e ridurre le ospedalizzazioni.

Parole chiave: ventilazione meccanica, assistenza alla tosse, sopravvivenza, valutazione clinico-funzionale

Summary

In neuromuscular diseases (NMD), it is important to take charge of the patient as soon as the first signs of respiratory failure appear; this goal can be achieved through careful clinical and functional monitoring; mechanical ventilation and cough assistance are key components of the program of pulmonary rehabilitation (PR), as they can improve survival and reduce hospitalizations.

Key words: mechanical ventilation, cough assistance, survival, clinical-functional evaluation

Definizione

Le malattie neuromuscolari (NMD) sono patologie rare acquisite o ereditarie (genetiche) che interessano alcune parti del sistema neuromuscolare: i muscoli, i nervi periferici (braccia, gambe, collo e volto), la giunzione neuromuscolare e le fibre motorie che controllano l'attività muscolare nel midollo spinale.

Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

Le NMD possono manifestarsi sia in età evolutiva che in età adulta e sono progressive nel tempo determinando debolezza muscolare e fatica. Le NMD ereditarie presentano una prevalenza stimata di 1 ogni 3.000 neonati. La prevalenza della maggior parte delle NMD generalmente oscilla tra 1 e 10 casi ogni 100.000 persone; alcune patologie, però, sono molto più comuni (per esempio la sindrome da post-polio e la malattia di Charcot-Marie-Tooth hanno una prevalenza superiore ai 10/100.000), mentre altre sono più rare (per esempio la sindrome miastenica di Lambert-Eaton e le distrofie miotoniche congenite con una prevalenza inferiore a 1/100.000) ¹. L'aspettativa di vita dipende dalla patologia e dalla sua severità e i problemi respiratori e cardiologici, secondari alla debolezza muscolare, spesso sono causa di morte.

La debolezza dei muscoli respiratori, associata o meno a quella dei muscoli bulbari, rappresenta il *pattern* tipico della compromissione respiratoria nelle NMD. La debolezza dei muscoli inspiratori porta a una progressiva riduzione della capacità polmonare totale e della capacità vitale, mentre la capacità funzionale residua appare normale o ridotta; la debolezza dei muscoli inspi-

Come citare questo articolo: Banfi Innocente P, Rao F, De Mattia E, et al. "Raccomandazioni Italiane sulla Pneumologia Riabilitativa. Evidenze scientifiche e messaggi clinico-pratici". Documento AIPO-ITS/ARIR. Capitolo 11. Le malattie neuromuscolari. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37(Suppl. 1):S32-S35. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-suppl.1-37-2022-11>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ratori ed espiratori, al contrario, porta a un aumento della capacità funzionale residua e del volume residuo ². Con la progressione della debolezza dei muscoli respiratori e il conseguente aumento del carico meccanico, l'adozione di un respiro rapido e superficiale permette di ridurre il lavoro elastico, diminuendo la tensione muscolare necessaria per generare un atto inspiratorio e la percezione di dispnea ma determinando, nel tempo, uno stato di ipoventilazione alveolare.

L'insufficienza respiratoria cronica (IRC) nelle NMD si manifesta generalmente con iniziali fenomeni di ipoventilazione notturna e destrutturazione del sonno. I disturbi respiratori del sonno possono dipendere dalla presenza congiunta di debolezza dei muscoli respiratori, riduzione del volume polmonare in posizione supina e del tono dei muscoli intercostali, mentre il tono del diaframma diminuisce durante il sonno NREM ma viene mantenuto durante il REM, di conseguenza, la normale ventilazione durante il sonno REM diventa totalmente dipendente dalla funzione diaframmatica. Infine, l'attività dei muscoli dilatatori faringei – particolarmente del genioglossa – diminuisce gradualmente durante il sonno, con conseguente aumento della resistenza delle vie aeree superiori che raggiunge il massimo durante il sonno REM. Normalmente il sonno è caratterizzato da una diminuzione della ventilazione alveolare di 1-2 L/min causata principalmente da una diminuzione del volume corrente, mentre il modello di respirazione diventa superficiale e irregolare. Di conseguenza, la PaCO₂ aumenta e la PaO₂ diminuisce di 2-8 mmHg ciascuno, mentre la risposta ventilatoria all'ipossiemia e all'ipercapnia è ridotta. Nelle NMD questi cambiamenti diventano più pronunciati durante il sonno profondo e soprattutto durante lo stadio REM fasico. Con il perdurare dell'ipoventilazione, il compenso metabolico attraverso la ritenzione di bicarbonati contribuisce a determinare una ridotta sensibilità del *drive* respiratorio in veglia che, insieme alla progressione della debolezza muscolare e alla ridotta chemosensibilità del centro di controllo respiratorio porta anche alla comparsa di ipoventilazione diurna ³.

Nelle NMD l'efficacia della tosse può risultare compromessa a causa della riduzione dei volumi e dei flussi mobilizzabili e complicata spesso dall'incapacità di chiudere correttamente la glottide durante il torchio addominale. Ciò determina la riduzione del picco di flusso della tosse rispetto ai valori normali, aumentando il rischio di infezioni respiratorie e la comparsa di aree di disventilazione e ostruzione delle vie aeree con impossibilità di garantirne la pervietà. Nelle NMD a interesse bulbare si determina inoltre una compromissione ingravescente del linguaggio e della funzione deglutitoria, aumentando il rischio di disfagia e aspirazione. Alterazioni della ventilazione alveolare, atelettasie, ritenzione di secrezioni e in-

fezioni respiratorie ricorrenti, insieme a una severa compromissione bulbare, rappresentano la maggiore causa di morbilità e mortalità nei pazienti con NMD ^{3,4}.

L'età di insorgenza della compromissione respiratoria può variare a seconda della velocità di progressione della malattia, sia essa congenita o acquisita. Alcune patologie, come la Guillain Barré (GBS) e la Miastenia Gravis, sono caratterizzate dalla comparsa improvvisa di un'insufficienza respiratoria acuta. La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) presenta un coinvolgimento respiratorio inevitabile, con andamento cronico-progressivo, talvolta molto rapido. Malattie che presentano un coinvolgimento respiratorio variabile o lentamente progressivo sono ad esempio la distrofia miotonica di tipo 1 (DM1), con esordio dell'*impairment* respiratorio in età adolescenziale o adulta. Le miopatie congenite o miofibrillari, la distrofia muscolare dei cingoli (LGMD), la distrofia di Becker (BMD), la distrofia facio-scapolo-omerale (FSH), la SMA2 presentano una compromissione respiratoria, con età d'esordio variabile. Nella SMA2 solo il 40% dei pazienti manifesta insufficienza respiratoria, generalmente in età scolare.

Malattie dell'età evolutiva, che presentano un'insufficienza respiratoria cronica rapidamente progressiva o fatale, sono l'Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1), la malattia di Pompe classica infantile e la distrofia miotonica congenita. In queste malattie l'insufficienza respiratoria insorge generalmente tra 1-6 mesi di età. Nella distrofia muscolare di Duchenne (DMD) l'insufficienza respiratoria presenta un andamento cronico-progressivo e generalmente segue la perdita della deambulazione.

La sindrome da post-polio, le miopatie mitocondriali, la Charcoth-Marie-Tooth (CMT), le malattie di Pompe con esordio tardivo e la Glicogenosi tipo V presentano un coinvolgimento respiratorio meno frequente, a un'età d'esordio variabile ⁵.

Impatto della malattia (*impairment* e partecipazione)

Nel valutare la severità del coinvolgimento muscolare è importante considerare se la condizione patologica è reversibile (per esempio GBS), stabile/lentamente progressiva (per esempio sindrome post-polio o distrofia miotonica) o rapidamente progressiva (per esempio SLA).

Questi 3 differenti scenari determinano situazioni molto diverse in termini di *impairment* e partecipazione, secondo il quadro dell'*International Classification of Functioning, Disability and Health*.

Debolezza muscolare, insufficienza respiratoria, dolori muscolo-scheletrici, crampi, disfagia, scialorrea, disturbi della comunicazione, compromissione cognitiva e perdita delle autonomie sono frequenti nelle NMD e

possono inficiare l'attività individuale e la partecipazione alla vita sociale e familiare, riducendone la qualità. L'interazione di fattori contestuali esterni (ambientali, sociali) e interni (personali e familiari) determina l'impatto della NMD sulla vita della persona affetta e della relativa famiglia.

La cura della persona affetta da NMD dovrebbe prevedere una presa in carico multidisciplinare, con personale sanitario esperto in NMD e sono raccomandate sedute di rivalutazione regolari dello stato funzionale generale (ogni 2-3 mesi nelle malattie rapidamente progressive, ogni 6-12 mesi in quelle lentamente progressive).

Il *team* multidisciplinare deve garantire rivalutazioni della funzione respiratoria, dello stato nutrizionale e della funzione deglutitoria, della forza muscolare, delle funzioni fisiche quali mobilità e attività della vita quotidiana, del linguaggio e della comunicazione, delle funzioni cognitive-comportamentali, psicologiche e sociali. Vista la complessità e poliedricità dei bisogni, le terapie proposte dovrebbero essere sempre individualizzate, efficaci e il più possibile semplici da eseguire e da gestire sia per il paziente che per i *caregiver* ^{6,7}.

Aspetti modificabili con la riabilitazione

La diagnosi precoce del grado di debolezza dei muscoli respiratori è importante, soprattutto nelle malattie rapidamente progressive ⁵. La presenza di ipoventilazione notturna e/o ipercapnia diurna, associate a qualsiasi segno o sintomo di *impairment* respiratorio, in particolare l'ortopnea, sono considerati criteri per adattamento alla ventilazione non invasiva (NIV) con una indicazione molto precoce rispetto a quanto avviene per altre patologie. Per questo, la poligrafia o polisonnografia notturna, con monitoraggio della CO₂ transcutanea, risultano mandatorie per i pazienti con NMD ^{4,6-9}.

La scelta della corretta interfaccia per la NIV risulta essenziale. Nell'IRC le maschere nasali sono le più utilizzate, anche nel formato a minimo contatto cutaneo. Tuttavia, non sono idonee per tutti i pazienti, soprattutto nel caso di elevate e non correggibili perdite d'aria dalla bocca o per la compromissione bulbare. In questi casi la maschera oronasale garantisce una migliore *performance*. Quando le ore di ventilazione aumentano coinvolgendo anche le ore diurne, è raccomandata la prescrizione di una seconda maschera alternativa e di un secondo ventilatore. L'apparecchio utilizzato deve essere dotato di una batteria interna, per garantirne la sicurezza e la trasportabilità. Le modalità di ventilazione utilizzate devono prevedere la possibilità di impostare una frequenza respiratoria di *back-up* per evitare apnee.

La *Mouthpiece ventilation* e la IAPV (*intermittent ab-*

dominal pressure ventilation) possono essere proposti in alternativa a pazienti idonei per ridurre le ore di utilizzo di maschere e l'incidenza di intolleranza alla NIV, aerofagia, lesioni da compressione, comunicazione e alimentazione orale difficoltose e spiacevoli ¹⁰.

Nelle NMD, l'ipossiemia è generalmente causata da ipoventilazione, atelettasie e/o polmoniti. Per questo motivo, l'ossigenoterapia non dovrebbe essere utilizzata da sola ma, eventualmente, in combinazione con il supporto ventilatorio e l'assistenza alla tosse o negli stadi terminali di patologia.

Quando il PCF (picco di flusso durante tosse) spontaneo del paziente scende al di sotto della soglia di efficacia, sono indicate tecniche di assistenza alla tosse, manuali (*air-stacking* con pallone autoespandibile "Ambu" abbinato o meno a "*thrust*" toracico o toraco-addominale) o meccaniche (macchina della tosse, IPPB-*Intermittent positive pressure breathing*, uso del ventilatore). Queste tecniche favoriscono la pervietà delle vie aeree e, di conseguenza, l'efficacia della NIV. Alcune tecniche meccaniche di gestione delle secrezioni polmonari periferiche possono essere indicate ed efficaci e possono essere applicate prima di eseguire quelle di assistenza alla tosse ^{4,7}. Interventi chirurgici e anestesia, in pazienti neuromuscolari, dovrebbero essere gestiti da personale esperto in tali patologie. Anche minime sedazioni dovrebbero essere eseguite in NIV. I protocolli di estubazione dovrebbero includere l'applicazione di efficaci tecniche di assistenza alla tosse associate all'utilizzo della ventilazione non invasiva ⁷.

La NIV, in associazione all'assistenza alla tosse, si è dimostrata in grado di ridurre il numero di ospedalizzazioni per complicanze respiratorie, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita ^{5,7,8} ed evitare o procrastinare il ricorso alla tracheostomia ^{3,4}.

Una grave compromissione bulbare è spesso associata a intolleranza o fallimento della ventilazione non invasiva (NIV) e delle tecniche di assistenza alla tosse e pone indicazione alla ventilazione invasiva o a un percorso di palliazione attiva. La scelta dovrebbe essere consapevolmente fatta dal paziente e dalla sua famiglia con il supporto del *team* multidisciplinare ^{3,6,9,10}.

Aree di miglioramento

Il percorso di presa in carico delle patologie neuromuscolari risulta ancora eterogeneo sia dal punto di vista della diversità di approccio al paziente, che nelle differenti impostazioni regionali. Nel rispetto delle autonomie di gestione, si sottolinea come il modello multidisciplinare determini un miglioramento della presa in carico del paziente rispetto alla classica visione plurispecialistica ¹¹. Altre aree di miglioramento da affrontare nei prossimi anni

sono certamente i temi della continuità di cura nella transizione dall'età adolescenziale a quella adulta e la maggiore interconnessione tra ospedale e territorio. In particolare, negli ultimi 20 anni lo sviluppo delle competenze, della disponibilità di nuove terapie geniche e della tecnologia, quali l'implementazione della ventilazione non invasiva, l'assistenza meccanica alla tosse, hanno permesso il significativo aumento dell'aspettativa di vita in molti pazienti affetti da NMD (v. Distrofia muscolare di Duchenne, atrofia muscolare spinale) con conseguente transizione all'età adulta e necessità di passaggio di consegne tra le *équipe* pediatriche e quelle dell'adulto. Non meno importante la necessità di comunicazione tra i professionisti ospedalieri e i servizi di assistenza domiciliare per mantenere la continuità di cura del paziente; un aiuto può venire dalla telemedicina per pazienti selezionati, che consente la comunicazione diretta tra paziente e centro di riferimento con più precoce intercettazione delle criticità e risposte terapeutiche tempestive. La comunicazione del percorso di fine vita è parte essenziale della presa in cura dei pazienti con NMD, che spesso è una patologia della famiglia, e la condivisione di trattamenti palliativi è il nucleo centrale della terminalità. Saper scegliere i momenti giusti per comunicare le differenti scelte terapeutiche è compito precipuo del *team* multidisciplinare in cui tutti i componenti parlano la stessa "lingua" e non esistono voci fuori dal coro che possano destabilizzare il paziente e la famiglia.

Raccomandazioni

- È importante un **timing** corretto per la valutazione clinico-funzionale respiratoria che permetta di individuare segni precoci di **impairment** respiratorio garantendo quindi la presa in carico dell'insufficienza respiratoria e dell'inefficacia della tosse al momento stesso dell'insorgenza.
- La valutazione della funzione respiratoria nei pazienti con NMD deve comprendere la misura degli indici di forza dei muscoli respiratori, la FVC clino/orto, la misura del PCF, la ricerca di segni/sintomi da ipoventilazione notturna/diurna e di eventuali disturbi respiratori del sonno.
- NIV e assistenza alla tosse sono componenti fondamentali del programma in quanto riducono il tasso di ospedalizzazioni e migliorano la sopravvivenza e la qualità della vita.
- Le Direttive Anticipate di Trattamento (DAT) sono parte integrante del percorso di cura e vanno affrontate e condivise precocemente con paziente e famiglia.

Bibliografia

- 1 Deenen JC, Horlings CJ, Verschuuren JJ, et al. The epidemiology of neuromuscular disorders: a comprehensive overview of the literature. *J Neuromuscul Dis* 2015;2:73-85.
- 2 Hart N, Cramer D, Ward SP, et al. Effect of pattern and severity of respiratory muscle weakness on carbon monoxide gas transfer and lung volumes. *Eur Respir J* 2002;20:996-1002. <https://doi.org/10.1183/09031936.00.00286702>
- 3 Windisch W, Geiseler J, Simond K, et al. German national guideline for treating chronic respiratory failure with invasive and non-invasive ventilation: revised edition 2017 – Part 2. *Respiration* 2018;96:171-203. <https://doi.org/10.1159/000488667>
- 4 Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: a state of the art review. *Respir Med* 2018;136:98-110. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.012>
- 5 Boentert M, Wenninger S, Sansone VA. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2017;30:529-537. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000470>
- 6 Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28:197-207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
- 7 Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67(Suppl. 1):1-40. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201964>
- 8 Norwooda F, de Visserc M, Eymardd B, et al. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neur* 2007;14:1305-1312. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01979.x>
- 9 Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17:347-361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5)
- 10 Windisch W, Geiseler J, Simond K, et al. German national guideline for treating chronic respiratory failure with invasive and non-invasive ventilation: revised edition 2017 – Part 1. *Respiration* 2018;96:66-97. <https://doi.org/10.1159/000488001>
- 11 Martin S, Trevor-Jones E, Khan S, et al. The benefit of evolving multidisciplinary care in ALS: a diagnostic cohort survival comparison. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:569-575. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1349151>