

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

CATTEDRA DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Direttore: Prof. F. Canziani

LA RELAZIONE MADRE-BAMBINO NELLA
DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE
ESPERIENZA CLINICA

Tesi di Specializzazione del

Dott. GIORGIO GERACI

Relatore:

Cb.mo Prof. F. CANZIANI

ANNO ACCADEMICO 1983-84

COPIA
PERSONALE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

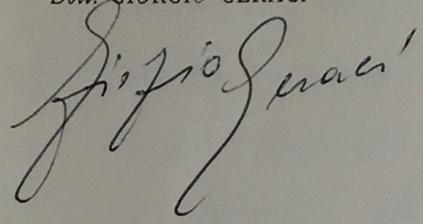
CATTEDRA DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Direttore: Prof. F. Canziani

LA RELAZIONE MADRE-BAMBINO NELLA
DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE
ESPERIENZA CLINICA

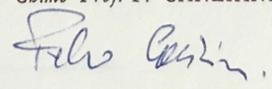
Tesi di Specializzazione del

Dott. GIORGIO GERACI



Relatore:

Ch.mo Prof. F. CANZIANI



PREMESSA

L'argomento che prendiamo in considerazione è quanto mai vasto, sia nei suoi aspetti teorici, sia nei suoi riflessi clinici, psicologici, sociali.

L'introduzione di nuove tecniche di studio ha consentito un più preciso inquadramento delle diverse forme di Distrofia Muscolare e resa possibile una corretta diagnosi differenziale con forme clinicamente affini ma di diversa etiopatogenesi.

La presa in carico del bambino con D.M. va intesa oggi come un impegno interdisciplinare costante e nel momento diagnostico, e nel momento, quando ciò è possibile, terapeutico.

Ma per occuparsi di questi malati, non si può non tenere conto anche delle profonde sofferenze emotive che la malattia stessa comporta.

Dinanzi ad un paziente con patologia evolutiva mortale come quella di cui parliamo, il Neuropsichia

tra Infantile in particolare, per quella "sensibilità" che dovrebbe essergli propria, crediamo non possa esaurire il suo compito limitandosi a curare la malattia muscolare, ma debba necessariamente tenere conto dei vissuti e dei bisogni emotivi che tale patologia comporta per il soggetto e per la famiglia.

Definizione e classificazione.

Le Distrofie Muscolari sono un gruppo di malattie determinate geneticamente e caratterizzate dalla degenerazione progressiva della muscolatura striata senza segni di interessamento del sistema nervoso centrale o periferico.

Queste sono classificate in base alla localizzazione clinica, alla gravità del deficit di forza muscolare ed alla modalità di trasmissione. Tuttavia, nonostante i grandi progressi compiuti in questi ultimi anni, la patogenesi è ancora oscura per cui questa classificazione deve considerarsi provvisoria, ed ancora suscettibile di modificazione.

La classificazione qui riportata è basata su dati

LA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

che indica le forme distrofiche, distrofiche le diverse forme e l'entità delle modalità di trasmissione

Definizione e classificazione.

Le Distrofie Muscolari sono un gruppo di malattie determinate geneticamente e caratterizzate dalla degenerazione progressiva della muscolatura striata senza segni di interessamento del sistema nervoso centrale o periferico.

Queste sono classificate in base alla localizzazione clinica, alla gravità del deficit di forza muscolare ed alla modalità di trasmissione. Tuttavia, nonostante i grandi progressi compiuti in questi ultimi anni, la patogenesi è ancora oscura per cui qualsiasi classificazione deve considerarsi provvisoria, ed ancora suscettibile di modificazione.

La classificazione qui riportata (Walton e Gardner-Mediwin) considera solo le distrofie pure, escludendo quindi le forme miotoniche, distingue le diverse forme a seconda delle modalità di trasmissione

ereditaria, e, nell'ambito dei gruppi così distinti, classifica le singole entità in base alle caratteristiche cliniche (vedi tabella 1).

Le forme di maggiore interesse per frequenza, ma soprattutto per gravità, sono quelle legate al sesso, e, tra queste, la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è, senza dubbio, quella clinicamente meglio definita.

Duchenne e De boulogne, nel 1861, descrisse il suo primo caso di "Paraplegie hypertrophique de l'enfance de cause cerebrale".

A questa prima descrizione di Duchenne ne seguirono altre di diversi autori, finché nel 1868 Duchenne stesso, in base alla presentazione di 13 casi, suggerì una nuova definizione: "Paralysie musculaire pseudohypertrophique". Oggi è preferibile chiamarla D.M.D, e non più "Distrofia muscolare pseudoipertrofia", in quanto la pseudoipertrofia può essere assente in casi lo stesso tipici e

TABELLA I

CLASSIFICAZIONE DELLE DISTROFIE MUSCOLARI

DISTROFIE LEGATE AL SESSO

- D. di Duchenne (grave)
- D. di Becker (benigna)
- D. scapolo peroneale
- D. benigna con contratture precoci (Dreyfuss)

DISTROFIE AUTOSOMICHE RECESSIVE

- D. dei cingoli
- D. recessiva autosomica dell'infanzia
- D. muscolari congenite
- D. dei quadricipiti

DISTROFIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

- D. facio-scapolo-omerale
- D. distale ad inizio dell'adulto
- D. distale ad insorgenza infantile
- D. oculare
- D. oculo-faringea

può essere presente in altre forme di malattia neuromuscolare.

A proposito delle caratteristiche della malattia, che vedremo meglio in seguito, mi piace riportare qui la descrizione fatta nel 1879 da Gowers, ancora oggi valida: "La malattia è una delle più interessanti, e contemporaneamente delle più tristi.... interessante a ragione delle sue caratteristiche peculiari e della sua natura misteriosa, triste a motivo della nostra impotenza ad influenzarne il decorso..... E' una malattia ad esordio precoce e ad evoluzione precoce, si manifesta comunemente al passaggio della prima alla seconda infanzia, si sviluppa con lo sviluppo del bambino, cresce con il suo accrescimento, così che ogni aumento di statura significa un aumento di debolezza, ed ogni anno lo porta di un passo più avanti verso la strada di una infermità senza speranza.... ad

una morte prematura ed inevitabile".

Trasmissione ed incidenza.

La D.M.D., come è noto ormai da molti anni, è una malattia geneticamente determinata dovuta ad una alterazione di un gene del cromosoma X. Dal 1979 è stata ottenuta una localizzazione più precisa, che ha assegnato il locus Duchenne al braccio corto, nella regione 21p.

Il fatto che la malattia venga ereditata con modalità recessiva legata al cromosoma X, comporta che essa si manifesti clinicamente solo nei maschi, mentre nelle femmine, portatrici eterozigote del gene patologico, l'effetto viene mascherato dalla presenza dell'allele dominante che conferisce così un fenotipo normale.

Trovandoci di fronte ad una malattia molto grave, di cui si conoscono le modalità di trasmissione,

risulta evidente l'opportunità di offrire alla famiglia una consulenza genetica non solo per i genitori dei bambini affetti, ma anche per altre persone della famiglia (figlie femmine, sorelle o cugine della madre). In caso di successive gravidanze, infatti, una portatrice presenterà il rischio del 50% che ogni figlio maschio ne risulti affetto, ed ancora del 50% che ogni femmina sia a sua volta portatrice.

L'accurata anamnesi familiare e la precisa compilazione dell'albero genealogico possono rivelare la presenza di altri casi nello stesso nucleo parentale (fratelli affetti) o nel ramo materno della famiglia (zii o cugini affetti).

In questa eventualità si parla di "caso familiare", mentre si definisce "caso isolato" la comparsa di un ammalato in famiglia con anamnesi negativa.

Anche se vi è un alto tasso di mutazione (varia

mente stimato) rispetto ad altre malattie, il "caso isolato" non va considerato sempre come caso sporadico, nel senso di una mutazione spontanea nei gameti materni. Esistono infatti situazioni diverse, quali per esempio un basso numero di figli, o una prevalenza di femmine nella fratrie della linea di ascendenza materna che possono trarre in inganno sulla natura "sporadica" dell'affezione.

Per quanto riguarda l'individuazione delle portatrici, esiste un metodo diagnostico, ormai entrato nell'uso comune, che consiste nella determinazione dell'attività di Creatina fosfochinasi (CPK) nel siero. Tale enzima si è trovato elevato nel 70% delle portatrici determinate geneticamente, che presentano quindi un figlio, un fratello, o parenti maschi affetti nella linea femminile del proprio ramo genealogico. Il grado di innalzamento può essere lieve o moderato, cosicché è necessaria una tecnica affida-

bile; è allora costume effettuare il test in almeno tre distinte occasioni, intervallate tra loro da periodi di 2 o 3 mesi, assicurandosi che il soggetto non sia incorso in traumi muscolari o in prestazioni muscolari faticose nei giorni precedenti.

La sensibilità del metodo può essere leggermente aumentata valutando l'attività di CPK a 6-9 ore di distanza da un intenso sforzo muscolare, come, per esempio, un esercizio di 20' su una cyclette.

Dei valori ottenuti durante le tre determinazioni è consigliabile riferirsi al valore più elevato.

La D.M.D. è una malattia ubiquitaria con una incidenza non nota con certezza variando le stime da 13×10^{-5} di J.N. Walton (1955) al $32,6 \times 10^{-5}$ di D. Gardner-Medwin (1970) mentre la prevalenza si ri

tiene compresa tra $1,9$ e $3,4 \times 10^{-5}$.

Circa le nuove mutazioni, applicando la formula di Haldane, il tasso di mutazione è stato stimato tra 95 e 43 su 1.000.000 di geni per generazione.

Da un'indagine condotta nelle quattro provincie della Sicilia occidentale, con una popolazione di 2.349.793 abitanti con 216.645 soggetti infra i 20a. e 305.125 maschi nati vivi nel periodo 1963-75, è risultato un tasso di incidenza sulla popolazione totale di $13,4 \times 10^{-5}$ ed un tasso di prevalenza del $17,4 \times 10^{-6}$.

Caratteristiche cliniche (vedi tabella 2)

- Età di esordio dei sintomi
- Età di cessazione della deambulazione
- Età dell'exitus

Questi tre riferimenti definiscono in maniera

QUADRO CLINICO DELLE DMD E DMB*

	DMD	DMB
Ereditarietà	Recessiva legata al sesso	Recessiva legata al sesso
Insorgenza	Prima di 4a.	Generalmente fra 5-15a.
Ipertrofie	Polpacci, altri mm.	Polpacci, altri mm.
Atrofie	C. pelvico poi c. <u>sca</u> polare, mm. distali	C. pelvico, <u>do</u> po anni c. <u>sca</u> polare
Forme atipiche	Mai	Variabilità del quadro clinico
Decorso	Progressivo. Immobilità entro 10a. dall'inizio.	Progressivo, generalmente lento
Interessamento cardiaco	Costante	Assente
Deformazioni scheletriche	Gravi e costanti	Modeste
Contratture	Gravi e costanti	Modeste
Intelligenza	Spesso deficitaria	Normale
CK nel siero	Molto elevata	Elevata
Esito	Morte entro il 2 [^] -3 [^] decennio	Lunga sopravvivenza

*

DMB = DISTR OFIA MUSCOLARE DI BECKER
 TABELLA 2 - QUADRO CLINICO DIFFERENZIALE

chiara il decorso clinico complessivo della D.M.D.

In linea di massima l'età compresa tra i 2 ed i 6 anni è indicata come il periodo di esordio della malattia, ma non è sempre facile stabilire con precisione l'età in cui essa ha realmente inizio; i genitori, in genere, non si rendono conto di alcuna anormalità fino a quando il bambino non inizia a deambulare, ed anche nel momento in cui compaiono evidenti segni sospetti, questi vengono inquadrati come "capricci" o "vizi". La difficoltà, quindi, di cogliere questi segni, fa sì che i genitori non si rivolgano tempestivamente ai sanitari, ritardando così la diagnosi.

Solo nelle famiglie in cui sono presenti casi analoghi, la madre, a volte prima dell'osservatore medico, riesce a cogliere delle sfumature che "fanno diagnosi".

I segni di sospetto o sintomi di presentazione

che più frequentemente vengono riferiti sono: deambulazione anomala, frequenti cadute, difficoltà a salire i gradini. "Mi sembrava che camminando oscillasse...", "Sembrava un'anatra quando camminava".

Questa descrizione fatta dalle madri corrisponde all'"andatura anserina" su base allargata; questa è associata di solito a lordosi lombare (inizialmente poco evidente) e a tendenza a camminare sulle punte dei piedi (anche essa poco evidente all'inizio).

A causa del precoce deficit di forza dei muscoli glutei medio e piccolo, il bambino è incapace di reggere il peso del proprio corpo stando su una gamba sola. Di conseguenza si inclina verso l'altra gamba per portare il baricentro del corpo su quella.

Quando si sposta in avanti sull'altra gamba viene ripetuta la medesima azione.

Ciò spiega l'ondeggiare e la base ampia, più stabile.

Il deficit della forza degli estensori delle anche porta ad un inclinamento in avanti del bacino ed ad una lordosi lombare compensatoria per mantenere la posizione eretta.

Mantenere questa posizione verticale è più facile stando sulla punta dei piedi anziché poggiando su tutta la pianta.

Solitamente vi è un deficit di forza dei dorsiflessori dei piedi e l'andatura "sulla punta" si verifica ancor prima della retrazione permanente della tendine d'Achille.

Questi bambini hanno chiaramente una notevole difficoltà a correre, e qualsiasi tentativo in tal senso accentua l'andatura anserina rendendoli decisamente goffi.

La tendenza a cadere aumenta con l'andar del tempo, spesso senza alcun passo falso o incespicamento. Progressivamente vi è una maggiore difficoltà

tà ad alzarsi da terra, e se inizialmente spingono con una mano sul ginocchio per raggiungere la posizione eretta, in seguito ricorrono sempre più spesso alla sequenza descritta da Gowers nel 1879, detta appunto "Manovra di Gowers o dell'arrampicamento su se stesso" (vedi fig. 1).

Tale manovra è un segno caratteristico della D.M.D., ma non patognomónico.

Sintomo comune della Duchenne è il dolore dei muscoli (specie dei polpacci) associato in genere ad esercizio.

L'aumento di volume dei muscoli, in specie dei polpacci (pseudoiipertrofia), è un'altra caratteristica della malattia. Tale ipertrofia può accentuarsi mentre il bambino riesce ancora a camminare, ma tende a diminuire dopo che si perde la demambulazione.

E' possibile che anche altri muscoli appaiono aumentati di volume, come i deltoidi, i grandi den

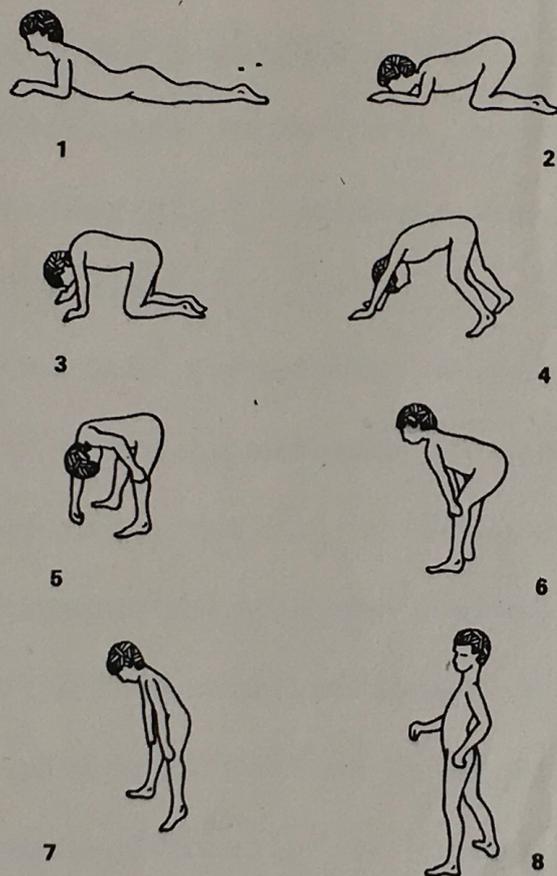


Figura I. Manovra di Gowers con sequenza delle posture alzandosi dal suolo: 1, prono; 2,3, sollevamento sulle mani e sulle ginocchia; 4, gambe e braccia estese, e gambe avvicinate il più possibile alle braccia; 5, mano posta sul ginocchio; 6, entrambe le mani sulle ginocchia; 7, mani alternate lungo le cosce per "arrampicarsi"; 8, posizione eretta.

tati, mentre, a volte, si osserva l'aumento di volume di tutti i muscoli.

La lingua può risultare a volte ingrandita.

La diminuizione della forza, sempre per gruppi muscolari simmetrici, progredisce continuamente, ma con velocità variabile.

Alcuni bambini presentano un declino continuato, mentre in altri la medesima situazione resta a volte stazionaria per più di un anno.

E' da tenere presente che qualsiasi occasione, anche banale, di immobilizzazione può affrettare e spesso precipitare il declino della forza.

Alla "sedia a rotelle" si arriva di solito tra i 7a. (nei casi di rapidissimo deterioramento) ed i 12-13 anni.

E' questo il momento in cui cominciano a sviluparsi in questi bambini deformità fisse in relazione alle posizioni abituali.

Trascorrendo la maggior parte del tempo in posizione seduta questi bambini tendono a sviluppare una scoliosi progressiva associata a varie contratture.

Col procedere della malattia alcuni pazienti conservano la massa muscolare (pur progredendo il deficit della forza), sostituendo con tessuto grasso e connettivo il muscolo stesso.

Altri pazienti, invece, progressivamente diventano assottigliati e atrofici.

I muscoli facciali ed oculari esterni non presentano un manifesto deficit di forza, anche se negli stadi tardivi è possibile una certa debolezza.

I riflessi tendinei si mostrano con modalità insolite ma abbastanza specifiche.

I riflessi agli arti superiori ed i rotulei risultano spesso assenti dalla prima fase della malattia in poi, mentre gli achillei possono esse-

re conservati anche negli stadi tardivi.

La fine di queste giovani esistenze giunge, in genere, prima dei venti anni. Il decesso sopravviene spesso per insufficienza respiratoria, più raramente per scompenso cardiaco.

I problemi respiratori nella D.M.D. sono il risultato della situazione restrittiva risultante dall'indebolimento dei muscoli intercostali ed associati.

Nel caso del muscolo cardiaco si verifica di frequente, come per i muscoli scheletrici distrofici, una sostituzione di tessuto miocardico con tessuto adiposo e fibroso.

Ipotesi patogenetiche.

Molte sono le teorie che tentano di spiegare la patogenesi della D.M.D., ma tre sono quelle prin
cipali.

Due di queste, la teoria vascolare e la teoria neurogena, hanno avuto forti sostenitori, ma sem
brano ora essere in declino, mentre la teoria di mem
brana gode di maggior credito anche per il più con
sistente apporto di contributi validi.

Tale teoria evolve da un preciso concetto biologico che vede come causa di una malattia ereditaria un definito, anche se sconosciuto, difetto di una o più proteine enzimatiche.

La prima anomalia biochimica fu il riscontro nei distrofici di una aumentata escrezione di creatina, con conseguente escrezione della creatinina.

Il riscontro successivo di una elevazione nel siero di tutta una serie di enzimi muscolari, quali

aldolasi, LDH, GOT, GPT, ha fatto ipotizzare che tale passaggio potesse dipendere non solo dalla necrosi, ma, ed è stato dimostrato sperimentalmente, anche da una alterazione dei meccanismi che controllano la permeabilità del sarcolemma per una sua anomalia strutturale o funzionale.

Un dato fornito dalla microscopia elettronica è la scoperta da parte di Morki ed Engel che circa il 5% delle fibre di pazienti con DMD presentano le cosiddette lesioni "delta", che sono costituite dall'interruzione della membrana plasmatica (che con la membrana basale forma il sarcolemma) per un'estensione di alcuni micron, sotto alle quali si trova un'area cuneiforme di sarcoplasma degenerato.

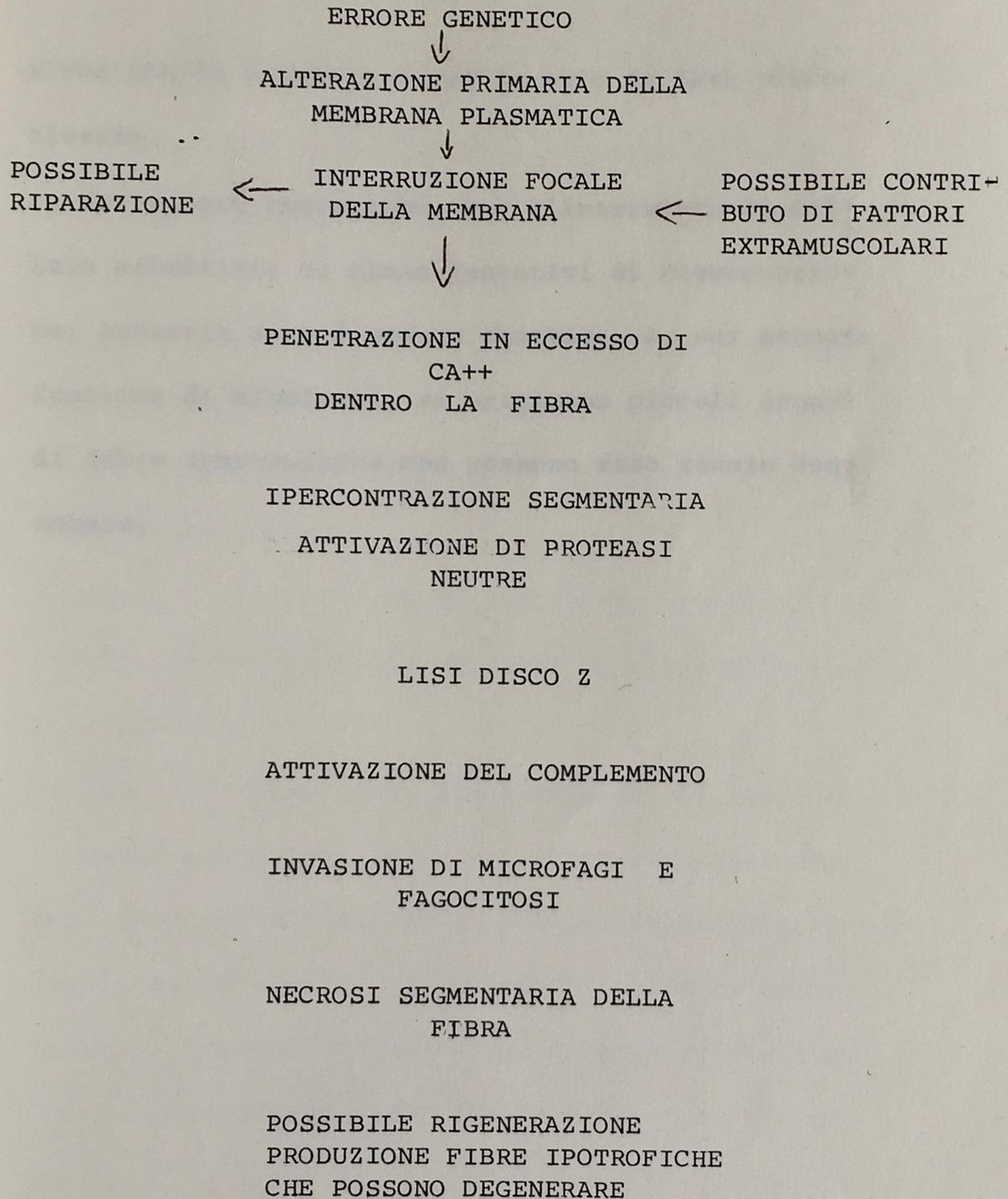
In base ai dati acquisiti, è stata formulata questa teoria (sintetizzata nello schema) per cui, l'alterazione funzionale della membrana plasmatica determina un'abnorme permeabilità agli ioni, ed, in

particolare, ai Ca^{++} . Questi, quando sono in eccesso, hanno molteplici effetti: si accumulano nei mitocondri e nel reticolo sarcoplasmatico, disturbandone la funzione; provocano ipercontrazione delle miofibrille, e, soprattutto, determinano una attivazione di proteasi neutre che degradano le strutture proteiche iniziando dal disco Z e dalle aree adiacenti, quelle più precocemente colpite dalla necrosi.

Contemporaneamente vi è una attivazione del complemento, che a sua volta stimola l'attività macrofagiche, che completa l'opera di dissoluzione della fibra.

Questa sequenza degli eventi trova conferma nell'accumulo di Ca osservato nelle fibre distrofiche, anche in fase necrotica, ed è interessante nota re che una abnorme quantità di Ca è stata riscontrata anche nelle fibre di feti distrofici a dimo-
stra-

SCHEMA RIASSUNTIVO DELLA TEORIA DI MEMBRANA



zione che la malattia è già in atto in fase precocissima.

Nelle zone necrotiche, per l'intervento di cellule satelliti, si hanno tentativi di rigenerazione; tuttavia essa è spesso abortiva, e, per mancata funzione di mioblasti, si originano piccoli gruppi di fibre ipertrofiche che possono esse stesse degenerare.

Iter diagnostico.

Abbiamo già accennato alla raccolta di una attenta anamnesi familiare, patologica remota e prossima.

Le informazioni che seguono sono quelle che servono per inquadrare più chiaramente la malattia.

Una tabella ne riassume i punti principali.

- ENZIMI SIERICI

Diversi enzimi (Transaminasi, LHD, aldolasi) risultano aumentati nella DMD come in altre malattie muscolari.

Quella di gran lunga più sensibile, è, però, la creatinfosfochinasi (CPK) che nella DMD raggiunge, particolarmente negli stadi precoci della malattia, valori estremamente alti (oltre 50 volte il valore normale) per poi diminuire col progredire della malattia, rimandando però, sempre oltre i valori normali.

TABELLA 3

DIAGNOSI DELLA DMD

- Anamnesi familiare con albero genealogico
- Anamnesi personale: età di insorgenza della sintomatologia, evoluzione nel tempo, etc.
- Esame neurologico con bilancio muscolare
- Dosaggio degli enzimi sierici (CK; Aldolasi; LDH; Transaminasi)
- ECG
- EMG
- Biopsia muscolare

Il tasso elevato di CPK indica probabilmente la dispersione dell'enzima della cellula muscolare, ed il suo declino nel tempo riflette forse semplicemente la perdita di tessuto muscolare col progredire della malattia.

- ECG

Tale indagine assume un elevato valore data la presenza all'ECG di reperti caratteristici della malattia quali: alte onde R sulle derivazioni precordiali di dx e profonde onde Q nelle derivazioni degli arti e nelle precordiali di sn.

Pure comune è l'inversione dell'onda T sulle derivazioni precordiali di dx.

- EMG

Essa visualizza il caratteristico tracciato dei potenziali d'azione di unità motoria poco ampi, di breve durata e polifasici.

Pur essendo non specifico, è presente in tutte le

forme di miopatia; di esso ci serviremo per confermare una diagnosi clinica di processo miopatico differenziandolo da una situazione normale o di degenerazione.

Nelle fasi iniziali di DMD, l'EMG può apparire normale anche in presenza di CPK elevatissima e di biopsia con presenza di alterazioni focali.

- BIOPSIA MUSCOLARE

Le alterazioni muscolari che si riscontrano dipendono dallo stadio della malattia, ed, in minima misura, anche dal muscolo selezionato.

La sequenza delle alterazioni è possibile riassumerla nei seguenti fenomeni:

- Degenerativo: necrosi della fibra muscolare;
- Compensatorio: ipertrofia delle fibre sane;
- Riparativo: tentativo di rigenerazione delle fibre degenerate;
- Sostitutivo: aumento dei tessuti connettivo e adiposo che riampiazzano le fibre muscolari scomparse.

Negli stadi preclinici precoci le alterazioni possono essere minime e consistere principalmente in variazioni di grandezza delle fibre assieme a focolai di fibre in degenerazione o rigenerazione.

Nella fase preclinica tardiva le alterazioni sono più pronunciate con una variazione più accentuata delle dimensioni delle fibre ed una più marcata degenerazione e rigenerazione con presenza di fibre opache arrotondate, centralizzazione dei nuclei, suddivisione di fibre e proliferazione di tessuto connettivo ed adiposo.

Col progredire della malattia vi è una minore attività rigenerativa ed una perdita graduale delle fibre, con sostituzione da parte di tessuto connettivo e successivamente di tessuto adiposo.

Negli stadi terminali il muscolo può risultare sostituito ampiamente da tessuto adiposo con isolot

ti residui di fibre muscolari in una distesa di adipe.

Fin quando il bambino con DMD può camminare, solitamente riesce a condurre una esistenza relativamente indipendente ed a far fronte a quasi tutte le sue attività quotidiane. In genere frequenta la scuola normalmente fino a quando è conservata la deambulazione, ed in questo senso va incoraggiato a frequentarla.

Appena il bambino perde la capacità di camminare, perde anche molta della sua indipendenza, si sviluppano inoltre lesioni e varie complicazioni quali contratture e deformazioni.

Il maggiore sforzo, quindi, deve essere fatto per mantenere la deambulazione il più a lungo possibile e per prevenire le deformazioni.

Mantenendo la deambulazione vi è scarsa tendenza alla deformazione, a parte la fibrosi del psoas in equinismo e le contratture in flessione delle

Trattamento.

Fin quando il bambino con DMD può camminare, solitamente riesce a condurre una esistenza ragionevolmente indipendente ed a far fronte a qua si tutte le sue attività quotidiane. In genere frequenta la scuola normalmente fino a quando è conservata la deambulazione, ed in questo senso va incoraggiato a continuare.

Appena il bambino perde la capacità di camminare, perde anche molta della sua indipendenza, ri sultando inoltre incline a varie complicazioni qua li contratture e deformazioni.

Il maggiore sforzo, quindi deve essere fatto per mantenere la deambulazione il più a lungo possibile e per prevenire le deformazioni.

Mantenendo la deambulazione vi è scarsa tenden za alla deformazione, a parte la fissazione del pie de in equinismo e le contratture in flessione delle

anche come risultato della tendenza ad inclinarsi in avanti del bacino e del camminare sulla punta dei piedi. Si può prevenire e rallentare la progressione di queste contratture mediante esercizi passivi regolari che impegnino le giunture in un arco di movimento completo, ed incoraggiando il bambino a passare parte del suo tempo libero sdraiato prono sul pavimento.

Spencer e Vignos (1962) introdussero il concetto di prolungare il periodo di deambulazione attiva, nella DMD, applicando dei sostegni agli arti inferiori quando il bambino comincia a perdere la capacità di muoversi in modo indipendente. In tale maniera la deambulazione può continuare ancora per più di tre anni all'incirca.

Qualsiasi contrattura alle anche, alle ginocchia, alle caviglie, presente al momento della applicazione dei tutori, dev'essere ridotta con la tenotomia

al fine di avere una posizione del soggetto funzionale per l'applicazione.

La tenotomia per rilasciare le contratture nella DMD ha valore pratico solamente nella prospettiva dell'applicazione dei tutori agli arti inferiori, mentre isolata non ha senso nel trattamento della distrofia muscolare.

E' consigliabile (Siegel-1977) l'uso di stecche leggere di polietilene, che si possono modellare perfettamente sul contorno degli arti inferiori, al posto di quelle classiche di metallo, che consentono al bambino generalmente una mobilizzazione assai più veloce.

Una volta che il bambino è costretto alla carrozzina, va incontro a varie deformazioni che possono essere rapidamente progressive.

E' possibile la prevenzione di queste deformazioni mediante un'adeguata attenzione alla postura

della colonna e degli arti. Si deve mantenere il dorso in posizione verticale con una leggera inclinazione posteriore nella carrozzina per evitare la rotazione e la flessione laterale verso lo uno o l'altro lato.

Lo schienale della carrozzina deve essere di materiale soffice e sufficientemente flessibile per dare sostegno alla colonna. In aggiunta si possono applicare delle giacche, in materiale leggero, modellate direttamente sul tronco per aiutare a mantenere una posizione diritta. I piedi vanno tenuti il più possibile vicini all'angolo retto, anche mediante stivaletti di sostegno, facendo attenzione che i poggiatesta della carrozzina siano nella posizione adatta a mantenere le caviglie a 90° .

Negli stadi tardivi le deformazioni possono essere fonte di notevoli disagi per cui val la pena prevenirle, considerando che la scoliosi, una volta che

si sviluppa, è difficile da trattare essendo regolarmente progressiva.

Il "farmaco" terapeutico.

Non è stato trovato a tutt'oggi un farmaco capace di impedire od arrestare la progressiva degenerazione delle masse muscolari che caratterizza la DMD.

In passato sono stati utilizzati numerosi farmaci nel tentativo di cambiare il decorso di questa distrofia, generalmente cercando di influire su di un aspetto biochimico rilevante, anche se non primitivo, della malattia.

Neppure dei farmaci studiati si è tuttavia rivelato utilizzabile, o perché inefficace, o perché accompagnato da effetti collaterali inaccettabili.

ESPERIENZA CLINICA

Uno studio terapeutico che voglia sottoporre alla soggettività dell'esaminato e del paziente, un'azione ancora fatto in doppio cieco contro "placebo" e randomizzando, al fine di escludere dalla valutazione i miglioramenti del decorso dovuti a vari

Il "trial" terapeutico.

Non è stato trovato a tutt'oggi un farmaco capace di impedire od arrestare la progressiva degenerazione delle masse muscolari che caratterizzano la DMD.

In passato sono stati utilizzati numerosi farmaci nel tentativo di cambiare il decorso di questa distrofia, generalmente cercando di influire su di un aspetto biochimico rilevante, anche se non primitivo, della malattia.

Nessuno dei farmaci studiati si è tuttavia rivelato utilizzabile, o perché inefficace, o perché accompagnato da effetti collaterali inaccettabili.

Uno studio terapeutico che voglia sottrarsi alla soggettività dell'esaminatore e del paziente, dovrebbe essere fatto in doppio cieco contro "placebo" e randomizzando, al fine di escludere dalla quantificazione i miglioramenti del paziente dovuti a va-

riazioni legate alla storia naturale della malattia o all'effetto "placebo".

E' inoltre importante la standardizzazione dei rilievi clinici mediante l'uso di un protocollo predeterminato, articolato in varie prove funzionali ed opportunamente quantificato. Questo protocollo deve essere capace di cogliere variazioni anche minime nell'obiettività del malato; nello stesso tempo è opportuno che sia di facile uso.

Inizialmente il protocollo dovrebbe venire utilizzato per valutare la storia naturale della malattia, allo scopo di poterla poi confrontare con le modificazioni indotte dal farmaco.

Se il numero dei pazienti inseriti nel "trial" è piccolo, può sfuggire l'efficacia parziale di un dato farmaco che agisca con una piccola modificazione sulle prove scelte, a meno che i pazienti non vengano seguiti per un lungo periodo di anni.

Se invece si ha un numero piuttosto elevato di pazienti, si possono rilevare effetti parziali nella efficacia di un farmaco anche nel periodo di 1-2 anni.

In una malattia relativamente rara come la DMD, è evidente l'importanza della partecipazione di molti centri allo stesso "trial" terapeutico, in quanto permette di avere un numero sufficientemente elevato di pazienti da studiare.

In questa prospettiva, 13 centri neurologici italiani coordinati dal Centro Regionale per le Malattie Neuromuscolari dell'Università di Padova, hanno stabilito una collaborazione allo scopo di definire un protocollo di studio per la valutazione di farmaci da utilizzare nella DMD.

Il protocollo viene applicato a pazienti affetti da DMD, di sesso maschile, deambulanti, che abbiano avuto l'esordio dei sintomi prima dei 5

anni di età e con un valore di CPK sierica superiore di almeno 10 volte il valore massimo normale.

Devono essere inoltre presenti almeno due dei seguenti "criteri di inclusione":

- 1) ipertrofia dei gemelli, contratture o marcia sulla punta dei piedi;
- 2) alterazioni ECgrafiche della DMD;
- 3) EMG miopatico;
- 4) alterazioni bbioptiche proprie della DMD.

Allo scopo di rendere più sensibile possibile la quantificazione della forza muscolare, nel protocollo i pazienti vengono testati in tre modi diversi: con un dinamometro di "Hammersmith" per avere una misura della forza il più possibile indipendente dalla soggettività dell'esaminatore; con una valutazione manuale la cui quantificazione viene effettuata secondo la scala M.R.C. che usa un punteggio da 0 = nessun movimento a 5 = forza normale;

ed infine con prove funzionali in cui la forza muscolare viene valutata sia quantitativamente mediante cronometro (per es. tempo impiegato per fare 10m.), che qualitativamente analizzando 5 prove di funzionalità muscolare, accuratamente standardizzate (per es. alzarsi da terra o salire le scale).

Ad ogni visita di controllo (ogni due mesi), deve essere lo stesso esaminatore che valuta gli stessi pazienti. Un supervisore avrà la responsabilità di controllare la corretta raccolta dei dati clinici.

L'esaminatore del paziente sarà persona diversa dal principale investigatore, in quanto questo ultimo dovrà seguire il paziente per possibili effetti collaterali del farmaco.

Oltre ai rilievi clinici, verranno raccolti anche una serie di valori di laboratorio comprensivi

sempre di CPK ed ECG.

Tutti i dati del protocollo sono standardizzati in modo da poter essere inseriti in un "personal computer" per cui sarà possibile una più omogenea valutazione di ogni fase dello studio.

Dopo che sarà completata la fase iniziale di storia naturale della malattia, i pazienti verranno randomizzati e trattati farmacologicamente per un anno o più.

La scelta del farmaco verrà vagliata, in base ai dati clinici e sperimentali, dall'apposito comitato europeo dell'E.A.M.D.A.

Primi dati sulla nostra esperienza.

La cattedra di N.P.I. dell'Università degli studi di Palermo, è stata inserita in questo "trial" terapeutico multicentrico, ed una equipe vi si è dedicata, affrontando, per quanto possibile, la malattia da tutti i punti di vista.

I ricoveri si sono susseguiti con una cadenza bimensile, ed insieme alla valutazione della forza, della funzione muscolare ed alla raccolta di alcuni parametri bioumorali, è stato anche assicurato al bambino un "momento psicologico", per non perdere di vista le problematiche psicologiche che inevitabilmente si esprimono con la malattia, ed un sostegno alle famiglie, per le indiscusse situazioni stressanti cui sono sottoposte.

Riferiamo qui brevemente i primissimi dati riguardanti il periodo iniziale del ns. lavoro, che è tutt'ora in corso di svolgimento.

Sono stati contattati inizialmente 16 bambini che erano già stati seguiti presso la nostra divisione, e sono stati sottoposti ad una serie di accertamenti che ci hanno permesso di avere un quadro globale delle caratteristiche della malattia.

La diagnosi è stata formulata in base ai dati clinici, genetici, biochimici (CPK 10 volte maggiore del valore normale), neurofisiologici (EMG), ed in alcuni casi, da esami biotici.

L'età dei soggetti presi in esame varia dai 3 ai 17 anni, con un'età media di 10.7 anni (DS=3).

Il campione proviene da 11 nuclei familiari ed è rappresentato da 3 fratelli, da tre coppie di fratelli, da sette casi singoli.

Il gentilizio per malattie muscolari è risultato positivo in 10 soggetti che corrisponde al 63% del campione.

I bambini hanno raggiunto la deambulazione auto-

noma tra il 10[^] ed il 29[^] mese di vita, in media al 18[^] mese di vita, mentre le prime parole sono state acquisite tra il 10[^] ed il 36[^] mese (media = 20.3).

Nulla di patologico è possibile, quindi, ravvisare in queste prime tappe dello sviluppo le cui medie sono simili a quelle della popolazione non Duchenne.

L'esordio dei disturbi riferito dai genitori, si colloca tra i 1 e 6 anni (media = 3.4).

I valori della CPK oscillano da un minimo di 341 ad un massimo di 5323 UI/L (V.N. = 50 UI/L).

Considerati, in rapporto all'età di questi bambini, tali valori raggiungono un apice intorno ai 5 anni per poi discendere progressivamente e raggiungere i valori minimi stabilizzati intorno ai 16 anni di età.

La stessa determinazione enzimatica nelle madri può essere considerata anormale solo in tre casi, di

cui due soli con gentilizio positivo.

Dalla tabella riassuntiva è possibile evidenziare che, di questi 16, ancora 9 bambini continuano a deambulare autonomamente. (vedi tab. n. 4).

Per il nostro lavoro abbiamo, quindi, concentrato l'attenzione su questi 9 soggetti, dato che rispondono ai "criteri di inulsione" richiesti per essere inseriti nel "trial" terapeutico.

Questi bambini vengono ancora oggi seguiti dalla nostra equipe, e tra non molto tempo inizieranno la sperimentazione farmacologica.

Questi primi dati sono decisamente scarni per apportare un significativo contributo, ma a noi della "equipe distrofia" sono stati utili perché per la loro raccolta abbiamo avuto l'occasione di prendere contatto col problema clinico, e soprattutto con tutti i risvolti drammatici che la malattia comporta.

Altri dati su questa esperienza verranno in seguito, ma per quanto concerne le prime impressioni cir-

TABELLA 4

NOME E COGNOME	ETA'	ETA' DI INSORGA.	DEAMBULAZIONE			GENTILIZIO PER D. H. D.	C.P.K.	GRAVIDANZA	PARTO	SUZIONE	ABORTI	PESO ALLA NASCITA Kg	C.P.K. DELLA MADRE
			GATTON	SENZA AIUTO	CESSATA (ETA')								
A.R.	10a.	5a.	NO	18m.	9a.	NEG.	809	FISIOLOGICA	POST TERMINE EUTOCICO	VALIDA	—	4,200	53,2
F.S.	16a.	6a.	10m.	2,5a.	12a.	NEG.	382	FISIOLOGICA	PROLUNGATO ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	—	3,200	31
A.F.	16a.	5a.	NO	10m.	13a.	NEG.	442	MINACCIA D'ABORTO	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	—	4,100	—
S.B.	16a.	2a.	14m.	17m.	11a.	POS.	578	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	↓	3,500	32
A.B.	17a.	2a.	NO	15m.	12a.	POS.	341	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	↓	3,500	32
M.C.	11a.	3a.	6m.	2a.	9a.	POS.	776	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	↓	3,500	53,6
F.C.	10a.	3a.	NO	1a.	—	POS.	905	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	↓	3,700	53,6
R.L.	9a.	5a.	SI	15m.	—	POS.	1'013	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	—	3,300	106
F.L.	8a.	4a.	SI	20m.	—	POS.	2'192	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	—	3,200	106
A.L.	5a.	4a.	SI	2a.	—	POS.	5'325	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	—	3,200	106
L.P.	11a.	4a.	NO	18m.	9a.	POS.	1'023	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	↓	3,750	15,2
L.P.	3a.	2a.	NO	17m.	—	POS.	1'050	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	↓	3,300	15,2
L.P.	8a.	3a.	NO	2a.	—	POS.	3'964	FISIOLOGICA	PROLUNGATO CON CIANOSI EUTOCICO	VALIDA	—	3,300	40,4
L.P.	10a.	3a.	10m.	15m.	—	NEG.	985	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	—	4,500	5,9
G.	13a.	1a.	NO	18m.	—	NEG.	794	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	↓	3,000	13
R.	9a.	2a.	10m.	2a.	—	NEG.	1'080	FISIOLOGICA	ATERMINE EUTOCICO	VALIDA	—	3,200	14,5

ca la parte di mia competenza, i colloqui con le famiglie, ne riferisco brevemente di seguito.

La relazione madre-bambino.

Per il bambino le esperienze primarie sono di importanza fondamentale per la strutturazione del l'Ió e dei rapporti con il mondo esterno.

Seppure diverse sono le interpretazioni circa le modalità, i tempi, il valore attribuito a certi momenti dello sviluppo nei primi anni di vita, è possibile riconoscere alcuni punti comuni.

Le acquisizioni del bambino sia dal punto di vista affettivo che da quello conoscitivo non av vengono in maniera autonoma, legate solo ad un processo di maturazione neurobiologica, ma "prendono forma" anche a partenza da quel "sistema sociale" particolare costituito da due poli: il bambino e la madre. Con lei il bambino si pone in un rapporto che passa, nel primo anno di vita, da uno stato di simbiosi ad uno in cui andranno via via sviluppandosi rapporti di indipendenza.

All'interno della diade quindi, si stabilisce una comunicazione "circolare" per cui ogni noxa che agisce su uno degli elementi si ripercuote im mancabilmente sull'altro e da questo sul primo ..
..etc.

L'integrità della coppia è quindi, elemento indispensabile perché le esperienze primarie pos sono svolgersi nella loro interezza e siano strut turanti per la personalità futura del bambino.

La madre serve da orientamento e da sostegno sia per le sue esperienze esterne sia per quelle inter ne.

Nel primo periodo della sua vita il bambino va considerato non come unità a se stante, ma come parte di una "unità di allevamento" al cui interno il partner serve da catalizzatore e dal quale si staccherà gradualmente come individuo.

Questa relazione, così come il bambino, è in

continua evoluzione, cresce, attraversa stadi diversi, inserisce nuovi elementi: il padre, i fratelli, il mondo esterno, le gratificazioni, le frustrazioni ed inaspettatamentela distrofia.

Quella diagnosi sovverte tutto: la relazione madre-bambino, la relazione madre-padre, la "cellula famiglia" in toto, producendo una "profonda disperazione angosciosa".

Tutto si blocca, si paralizza, anche il pensiero.

La nostra esperienza, seppur breve, ci ha permesso di notare come, dopo la formulazione della diagnosi, in queste famiglie ci sia la ricerca di un nuovo equilibrio. Gli incontri con le famiglie si sono risolti spesso in colloqui con le madri, essendo il padre in genere assente ed attuando modalità comportamentali, come riferiscono le mogli, diverse da prima.

Spesso, cioè, vivono la "situazione distrofia" occultandosi in una dimensione di passività, di chiusura agli avvenimenti, di distacco fisico dalla vicenda, sconoscendo in alcuni casi (ed in questo "protetti" dalle mogli) la gravità della malattia del figlio.

Dire quindi che ci sono stati dei colloqui con le famiglie equivale a dire che abbiamo avuto degli incontri con le sole madri.

Abbiamo cominciato ad incontrare queste donne quando ormai la diagnosi era stata posta da molto tempo, era già stata superata la fase iniziale di "disperazione-speranza".

La fase in cui siamo è quella della "presa di coscienza" (mi riferisco alle madri dei bambini inseriti nel "trial") in cui i bambini ancora deambulano, ma sono già evidenti i segni clinici della malattia.

I colloqui sono serviti per acquisire dati utili

al fine di ricostruire le varie fasi della malattia, ma questi momenti erano per le madri qualcosa di più. All'inizio di questa serie di colloqui, ci è stato possibile anche intravedere questa nuova relazione madre-bambino che si costruisce "sulla malattia".

Essa si configura asfittica, senza spazio sufficiente per una libera comunicazione, intrisa "di malattia" in ogni suo momento, limitata al semplice appagamento dei bisogni fisici del bambino.

E' come un vortice passionale che lega in una relazione simbiotica, regressiva, queste madri alla malattia, cioè al bambino.

Di conseguenza questi bambini che vedono agitarsi attorno non altro che fantasmi di morte, non fanno altro che isolarsi nel loro mondo pieno di fantasie.

Spesso verbalizzano il loro stato, od in maniera

aggressiva: "Perché mi hai messo al mondo puttana?

Lo vedi come corrono gli altri mentre io non posso?"; od in modo rassegnato: "Mamma sono come un uccello in gabbia, che canta per gelosia o per rabbia; mamma ad un uccello hanno tagliato le ali!"

Il figlio-malattia si configura all'interno della famiglia, spesso, come una vergogna da nascondere, da celare agli occhi indiscreti degli altri: "Non usciamo più di casa, in genere, quando mi sento un pò meglio porto il bambino in giro con la macchina o, se capita, andiamo a trovare la mia amica che ha un figlio come il mio".

Questo atteggiamento isola sempre più il nucleo familiare, aumentando l'ansia nei singoli componenti con conseguente incremento delle conflittualità interpersonali.

La malattia è proprio come una vera "entità" che attacca l'unità fondamentale, la famiglia.

In questa situazione di isolamento la coppia madre-bambino subisce una ulteriore emarginazione da parte dei restanti componenti il nucleo che mettono in atto il loro rifiuto e le loro difese: "Quando chiedo agli altri figli, più grandi, di portare un pò con loro il bambino, se c'è qualche festa in paese, mi rispondono che non hanno tempo, che si vergognano e che tanto ci penso io a portarlo in giro. A volte è come se non lo avessero questo fratello".

Ma questo isolamento è vissuto in maniera più profonda nelle singole unità che compongono la diade.

C'è una vera e propria "interruzione della comunicazione" che li porta a vivere da soli, ognuno con la "propria malattia", e se in alcuni momenti si riapre questa comunicazione, essa è sempre mediata dalla malattia.

Questo male che si "carica sulle mie spalle", il

dolore anticipato per la futura perdita, il costante "essere a lutto", il dovere in qualsiasi maniera "negare" la malattia al bambino, quel senso di "solo io so come va a finire" che traspira dalle loro parole, in definitiva la loro palese necessità di usare gli incontri come vere valvole di sfogo, degli spazi riservati da utilizzare per la loro vomizione.

"Questi incontri sono utili per me perché mi permettono di sfogare con qualcuno che possa capirmi.

Ho trovato mio marito un uomo di poche parole, con lui non si possono fare certi discorsi, e finisce che una esplode, perché con tanti problemi, con tanti pensieri e con questa grossa croce sulle spalle e una non ce la fa più se si tiene tutto dentro e poi magari vengono le crisi nervose".

E noi eravamo lì pronti ad un ascolto sincero, partecipato e cercavamo di essere il più possibile

disponibili. L'operatore in questi momenti è vissuto come un polo di speranza così come per alcune ma dri possono essere Lourdes o i maghi; ma in altri momenti ti sbattono addosso il peso della tua impo- tenza.

Impotenza-onnipotenza, disperazione-speranza, mor- te-vita, si alternano in maniera confusa e vortico- sa tanto che l'operatore non può non restare coinvolto emotivamente in questo "vortice-malattia".

E nell'assumere diversi ruoli, può perfino, se don- na venire indicata come "...la madre dei nostri bam- bini".

In questo giuoco di continui movimenti emotivi e di continue dissolvenze, la relazione madre-bambino non può che squassarsi se non si creano dei validi soste- gni per quell'unica figura che resta in primo piano nei nostri incontri: la madre.

Ed in certi momenti è come se queste signore non

avessero più un volto distinto, ma è come se tutte avessero un identico aspetto esteriore.

Sono sempre presenti le idee di morte, a diversi livelli di presa di coscienza, sono aumentate le difese, profonda è la ferita narcisistica, ma la sensazione è che il loro volto si sia adattato a non far trasparire e il dolore che giorno dopo giorno cresce e la forza che devono usare per continuare a vivere.

Ogni caduta del figlio è un momento della loro stessa vita che viene meno, e la "condanna a morte" decretata per il loro bambino è come una condanna per loro stesse.

A volte è come se cercassero, parlando con noi, risposte per qualcosa che riguarda loro stesse, non cercano solo conforto o speranza per continuare, chiedono se si vede dietro quella faccia tranquilla che loro sono proprio arrivate al limite di sopportazione:

"...sono io che debbo ammalarmi, io che devo badare al bambino, io solamente ...e fisicamente, esternamente non dimostro niente ..., ormai è più di un anno che prendo il Lexotan... il mese scorso mi hanno diagnosticato un prolasso mitralico".

E' questo il prezzo che si paga in questa situazione di persistenza degli stimoli che non trovano possibilità di scarico dell'attivazione emozionale, è la condizione di stress cronico.

Spesso è la rassegnazione che prende il sopravvenuto: "La presenza di un figlio distrofico non può che farti stare da sola, sola con lui", mentre in realtà sembrano dire "sola con me stessa".

Voglio ricordare una frase di Thesi Bergman: "... per gli adulti che devono assistervi, la morte di un bambino resta un evento contro natura, ... per molti è quasi inaccettabile".

E può essere sì inaccettabile, creare stati di co

stante depressione, ma ad ogni ricovero è pur vero che continua a vedersi la sola madre.

Lei che si prende carico completamente del bambino malato, e la si vede combattere, con ogni mezzo ed anche contro l'inertza e l'indifferenza del marito, quella lunga ed estenuante battaglia che ha per posta la salute del figlio, o meglio la vita del proprio bambino.

"Dottore mi scusi, volevo chiederle una cosa!

L'altra sera, non so se dormivo o ero sveglia, sa in questa situazione si è sempre un pò agitati, pensiamo tante cose e pensavo che come è possibile fare i trapianti di rene o di altri organi, sa io sono ignorante, pensavo se fosse possibile fare i trapianti dei muscoli, magari prendendo un pezzo da me o da mio marito; come mai voi non ci avete pensato ad una cosa simile?".

BIBLIOGRAFIA

- A.A.V.V. - *Approccio epidemiologico ai disturbi neuropsichici dell'età evolutiva a cura di F. Canziani Clemenza - 1979*
- ANGELINI C., TREVISAN C.P., MICAGLIO G.F., RINGEL S.P. - *Organizzazione di un "trial" terapeutico multicentrico per la Distrofia Muscolare di Duchenne - Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva - Suppl. al N° I - 1984*
- BESANA D., BORGATTI R., GAMBA N., LANZI G., OTTOLINI A. - *I bisogni del bambino malato e della famiglia - Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva - Suppl. al N° I - 1984*
- BOWLBY J. - *Cure materne ed igiene mentale del fanciullo - Giunti - 1964*
- BURTON L. - *The family life of sick children Rowledge and Kegan - 1975*
- BUSSI L. - *Aspetti psicologici dell'handicap motorio da malattia neuromuscolare - Minerva medica - 1982*
- DANIELI G.A. - *La consulenza genetica - Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva - Suppl. al N° I - 1984*
- DE AJURIAGUERRA J. - *Manuale di psichiatria del bambino - Masson - 1979*

- DI CAGNO L., RAVETTO F. - *Le malattie croniche e mortali dell'infanzia. L'angoscia di morte.* - Il Pensiero scientifico - 1980
- DUBOWITZ V. - *Malattie muscolari dell'infanzia.* - Il Pensiero scientifico - 1981
- FREUD A., BERGMANN T. - *Bambini malati* - Boringheri - 1974
- FREUD A. - *L'io ed i meccanismi di difesa* - Martinelli - 1969
- FREUD S. - *Lutto e melanconia* - Freud "Opere" - Vol. VIII - Boringheri - 1976
- GADDINI R. - *La realtà psichica del bambino cronico e l'ambiente familiare e sociale* - Prospettive in pediatria - 5 - 1975
- JONES C.E., VORKOWSKI J.A. - *Membrane abnormalities in Duchenne muscular dystrophy* - J. Neurol. Sci. 58 - 1983
- MANNONI M. - *Il bambino ritardato e la madre* - Boringheri - 1971
- PIAGET J. - *La nascita dell'intelligenza nel fanciullo* - Barbera - 1968
- PIAGET J. - *La rappresentazione del mondo nel bambino* - Einaudi - 1955

- RAIMBAULT G. - *Il bambino e la morte - La nuova Italia - 1978*
- SEGAL H. - *Introduzione all'opera di M. Klein - Martinelli - 1968*
- SPITZ R.A. - *Il primo anno di vita del bambino. Genesi delle prime relazioni oggettuali - Barbera - 1962*
- WALTON J.N. - *Disorders of voluntary muscle - Churcill Livingstone - 1981*
- WINNICOTT W.D. - *Dalla pediatria alla psicoanalisi - Martinelli - 1975*

INDICE

PREMESSA	I
PARTE I -	
La distrofia muscolare di Duchenne	3
Definizione e classificazione	4
Trasmissione ed incidenza	8
Caratteristiche cliniche	12
Ipotesi patogenetiche	22
Iter diagnostico	27
Trattamento	33
PARTE II -	
Esperienza clinica	38
Il "trial" terapeutico	38
Primi dati sulla nostra esperienza	44
La relazione madre-bambino	50
BIBLIOGRAFIA	62