

## **Infezione da Covid-19 e pazienti con Malattie Neuromuscolari: posizione della World Muscle Society (WMS) e relativi suggerimenti.**

Le Malattie Neuromuscolari (MNM) coprono una vasta gamma di differenti patologie che comportano livelli di disabilità differenti anche in soggetti con la stessa diagnosi. Pertanto, non è semplice formulare specifiche raccomandazioni che possano essere applicate in misura analoga a tutti i soggetti con forme diverse di MNM. Infatti, le raccomandazioni, che seguono nel testo, possono essere utilizzate per parecchie forme di MNM ed indirizzate a pazienti, caregivers, neurologi generali e medici non specialisti. Tali raccomandazioni vengono proposte anche per informare più specificamente gli esperti di Malattie Neuromuscolari riguardo le domande più frequenti e le eventuali richieste che riguardano servizi fondamentali. Nel documento sono inclusi vari links bibliografici di riferimento.

N. B. Il campo del COVID-19 si sta rapidamente espandendo. I suggerimenti presenti in questo documento saranno soggetti a frequenti revisioni. Bisogna sempre assicurarsi di consultare la versione più aggiornata.

### **1. I pazienti con Malattie Neuromuscolari (MNM) sono ad alto rischio?**

**Ad oggi, non ci sono prove che le malattie neuromuscolari ereditarie conferiscano un aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, le malattie neuromuscolari e i loro trattamenti possono influenzare la capacità del paziente di rispondere all'infezione da SARS-CoV-2 o ai suoi effetti sistemici.**

Le Associazioni Neurologiche Nazionali ed alcuni network neuromuscolari (Association of British Neurologists, European Reference Network EURO-NMD, altri) hanno definito una guida sull'impatto del Covid-19 riguardo i disturbi neurologici e la loro gestione. Questi documenti definiscono quali sono i rischi di una infezione da Covid-19 che sia moderatamente grave o grave nelle forme di MNM, tranne che in quelle più lievi. Le caratteristiche cliniche, che rendono il rischio di malattia grave o molto grave includono, ad esempio:

- Debolezza dei muscoli respiratori o del diaframma con conseguente riduzione dei parametri respiratori al di sotto del 60% (FVC <60%), specialmente in pazienti con cifoscoliosi
- Uso della ventilazione con mascherina o mediante tracheostomia
- Tosse debole ed insufficiente clearance delle vie aeree superiori a causa della debolezza dei muscoli orofaringei
- Presenza di tracheostomia
- Coinvolgimento cardiaco (e/o terapia farmacologica per cardiopatia)
- Rischio di progressione di malattia con febbre, digiuno e/o infezione
- Rischio di rhabdmiolisi con febbre, digiuno e/o infezione
- Diabete e/o obesità concomitanti
- Assunzione di steroidi e/o farmaci immunosoppressori

### **2. Cosa devono fare i pazienti con MNM per evitare l'infezione da Covid-19?**

SARS-CoV-2 si propaga mediante diffusione di goccioline infette quando una persona affetta tossisce, starnutisce o parla, o anche, potenzialmente, toccando una superficie con goccioline infette. Le persone con MNM con elevato rischio di grave infezione da Covid-19, come sopra riportato, devono prendere le seguenti precauzioni:

- Un distanziamento sociale di almeno 1.5- 2 metri è il requisito minimo. Per soggetti ad alto rischio (come definito al punto 1), e' fortemente consigliato l'autoisolamento. Per far ciò, bisogna seguire le direttive ufficiali su come autoisolarsi. La diminuzione del rischio di infezione può consentire la graduale riduzione di tali misure.
- Le persone vengono incoraggiate a lavorare a casa o a diversificare i loro orari di lavoro, per quanto è possibile.
- Evitare le grandi adunanze ed i trasporti pubblici. Le persone sono invitate in generale a limitare le visite alle persone potenzialmente vulnerabili.
- Sono fondamentali il lavaggio frequente delle mani (20 secondi con acqua calda e sapone), l'uso di disinfettanti per le mani (a base alcolica al 60%) e la disinfezione delle superfici
- I caregivers dovrebbero essere persone di famiglia, se possibile. I caregivers esterni (ad esempio, coloro che provvedono all'assistenza ventilatoria) dovrebbero sempre indossare maschere e DPI adeguati, secondo le linee guida ufficiali ed aggiornate per la prevenzione della trasmissione del virus.
- Le visite dei fisioterapisti non devono essere incoraggiate. Tuttavia, i fisioterapisti possono fornire consigli su come mantenere una adeguata attività fisica da remoto, tramite telefono o videochiamata. Nel caso in cui la visita fisioterapica sia ritenuta necessaria, bisogna assicurarsi che si svolga in un ambiente adeguato (mascherina ffp2 per il fisioterapista e il caregiver presente nella stanza, mascherina chirurgica per il paziente, indumenti protettivi, guanti e occhiali o visiera per il fisioterapista.
- È importante essere preparati per tutte le eventualità, anche quando coloro che assistono i pazienti con MNM si debbano assentare a causa di malattia o quarantena. La persona responsabile dell'organizzazione dell'assistenza domiciliare deve sempre avere una visione d'insieme della disponibilità del personale per un'eventuale sostituzione. E' consigliabile fare una pianificazione su come affrontare al meglio le esigenze del paziente senza ricorrere al ricovero.
- **Gli avvisi del Governo, in materia di protezione, vengono regolarmente aggiornati consigliando ai pazienti, ai caregivers ed ai medici di seguire le raccomandazioni aggiornate sui siti Web ufficiali del proprio Stato.**

### **3. Quali conseguenze ha il rischio di infezione da Covid-19 sui trattamenti utilizzati dai pazienti con MNM?**

- I pazienti devono assicurarsi di avere un'adeguata scorta di farmaci e di attrezzature per il supporto respiratorio per un periodo di isolamento prolungato (scorte per almeno 1 mese).
- I pazienti e i caregivers devono utilizzare servizi per ordinazione e consegna a domicilio di farmaci e/o attrezzature mediante sistemi telefonici o online.
- I pazienti e i caregivers devono essere a proprio agio con le procedure di emergenza specifiche per le loro condizioni e le loro attrezzature. I pazienti con DMD, in regime di terapia steroidea, devono continuare la terapia. Gli steroidi non devono mai essere interrotti improvvisamente e potrebbe anche essere necessario aumentare la loro dose in caso di peggioramento. Allo stesso tempo, i farmaci per sostenere la funzione cardiorespiratoria, come ad esempio gli ACE inibitori, non devono essere interrotti se non vi è una chiara controindicazione o eventualmente solo dopo evidenze scientifiche contrarie riguardanti il rischio/beneficio della loro somministrazione in corso di infezione da COVID-19
- L'immunosoppressione nelle malattie muscolari infiammatorie, miastenia gravis e malattie dei nervi periferici non deve essere interrotta, se non in circostanze specifiche e dopo consultazione con l'esperto di MNM di riferimento.

- Valutare se e quando iniziare un nuovo trattamento immunosoppressivo dipende da quanto è elevato il rischio di contrarre un'infezione rispetto a quello di posticipare il trattamento
- L'eventuale isolamento dei pazienti può influire sui trattamenti che necessitano di procedure ospedaliere, ad es. Nusinersen (Spinraza), alglucosidase alfa (Myozyme), immunoglobuline per via endovenosa (IVIg), infusioni di rituximab o trattamenti correlati ai trials clinici). Questi trattamenti in genere non devono essere interrotti, ma, se necessario, eseguiti in ambiente non ospedaliero (a domicilio con il supporto di infermieri), per i quali può essere negoziata un'eventuale cooperazione con le aziende farmaceutiche. IVIg possono essere commutate in immunoglobuline sottocute, quando possibile. I centri che effettuano trials per MNM dovrebbero essere consultati per consigli sugli studi clinici in corso.

#### **4. Cosa occorre fare per assicurare i servizi di ventilazione durante l'isolamento (pallone AMBU, ventilatori domestici ecc.)**

- I Centri di riferimento per MNM dovrebbero mettere a disposizione dei pazienti una linea diretta per supporto e consulenza.
- I pazienti dovrebbero disporre di una scheda di allerta o di un braccialetto medico che fornisca il contatto con il Centro Neuromuscolare di riferimento.
- I Centri Neuromuscolari di riferimento dovrebbero attivamente contattare i pazienti che utilizzano il supporto ventilatorio per assicurarsi che dispongano di informazioni aggiornate e di attrezzature adeguate.

#### **5. Quando i pazienti con MNM con possibili sintomi di infezione da COVID-19 devono chiedere il ricovero?**

Il ricovero ospedaliero dovrebbe essere evitato se possibile, ma, se appare necessario, deve essere tempestivo. Questa è spesso una decisione difficile. Le persone con MNM devono essere consapevoli del fatto che:

- In queste situazioni, i servizi di emergenza sono sottoposti a forti pressioni.
- I singoli Stati dispongono abitualmente di procedure di triage. Queste possono influire sul potenziale ricovero in terapia intensiva dei pazienti con MNM che necessitano di ventilazione assistita. In particolare, l'uso di termini come "incurabile" e "non trattabile" possono essere equivocati dal personale medico di emergenza. È vero che le Malattie Neuromuscolari spesso non sono curabili, ma molte sono trattabili e le motivazioni riguardo le decisioni terapeutiche, talora, possono essere parecchio diverse.
- L'uso delle apparecchiature utilizzate dai pazienti a casa (ad es. ventilatori) può essere vietato o necessitare degli adattamenti alle regole di alcuni ospedali riguardo il controllo delle infezioni. Idealmente, dovrebbe esserci un piano alternativo per supplire a situazioni inattese.

#### **6. Come si gestiscono i trattamenti immunosoppressivi nei pazienti che hanno un'infezione COVID-19 confermata o sospetta?**

- La decisione di sospendere temporaneamente un farmaco immunosoppressore o di sostituirlo con altro farmaco, deve essere valutata caso per caso con lo specialista di MNM.
- La terapia steroidea non dovrebbe essere sospesa o interrotta.
- IVIg, plasmaferesi o inibitori del complemento come l'Eculizumab non dovrebbero influenzare il rischio di contrarre l'infezione da COVID-19 o una grave malattia.

## **7. I trattamenti per Covid-19 possono avere effetti negativi sulla malattia neuromuscolare?**

- Sono in fase di studio numerosi trattamenti specifici per COVID-19. Alcuni di questi possono influire negativamente sulle funzioni neuromuscolari: ad esempio, la cloroquina e l'azitromicina non sono indicate in pazienti con miastenia gravis, tranne quando sia disponibile un supporto ventilatorio. La cardi tossicità e il prolungamento del tratto QT, indotti da cloroquina o idrossicloroquina, possono peggiorare la cardiomiopatia di base.
- Altri trattamenti possono avere effetto su specifiche malattie neuromuscolari (in particolare, miopatie metaboliche, mitocondriali, miotonie e malattie della giunzione neuromuscolare) così come varianti anatomiche possono influenzare il trattamento (ad es. ventilazione prona prolungata).
- I trattamenti sperimentali per Covid-19 possono essere utilizzati "per uso "compassionevole", ovvero in condizioni non previste nei trials clinici. Possono essere assunti solo dopo aver consultato l'esperto di MNM.
- Ad oggi, non sono riportate notizie di trial con vaccini vivi attenuati per i quali potrebbero esserci rischi per i pazienti immunosoppressi.

## **8. In caso di ricovero in ospedale, cosa potrebbero consigliare gli esperti di MNM per assistere al meglio i pazienti riguardo trattamenti medici e/o intensivi, modulazione dei dosaggi e migliore assistenza possibile?**

Le decisioni sul ricovero dei pazienti in terapia intensiva possono essere influenzate da problemi di disponibilità di posti ospedalieri. In questi ambienti viene abitualmente istituito un triage. Ciò può avere conseguenze pratiche ed etiche.

- Deve esserci una stretta collaborazione tra medici esperti di MNM e pneumologi.
- L'esperto di MNM deve essere disponibile a svolgere un ruolo rilevante per garantire un'adeguata terapia intensiva ai pazienti con MNM. I pazienti non devono essere etichettati come "terminali", e quindi sottratti ad un possibile trattamento, in base alla loro diagnosi di MNM e relativa disabilità.
- Idealmente, gli esperti di MNM dovrebbero essere coinvolti nella formulazione di politiche ospedaliere, algoritmi decisionali e predisposizione della modulistica.
- Gli esperti di MNM devono sviluppare delle linee guida per i trattamenti che assicurino ai pazienti di rimanere a casa più a lungo possibile.

## **9. Quali supporti dovrebbero fornire i Centri di riferimento per MNM ai pazienti?**

I centri esperti ed i servizi specializzati per MNM dovrebbero predisporre quanto segue:

- Una linea diretta per i pazienti gestita da consulenti che possano assistere i pazienti con MNM, fisioterapisti o altro personale specializzato, ovviamente coadiuvati dal personale medico (per pazienti pediatrici e adulti) esperto in MNM.
- La possibilità di mantenere un'assistenza clinica di routine tramite collegamenti telefonici e/o collegamenti video. Diverse piattaforme approvate a livello nazionale sono ora disponibili sotto la guida delle società specialistiche.
- Molte valutazioni cliniche, come per esempio i test della deglutizione, possono essere eseguiti da remoto tramite collegamento video.
- Adeguate attività di supporto respiratorio dovrebbero essere garantite.

- Procedure per mantenere adeguati i trattamenti ospedalieri, riducendo al massimo le possibili interruzioni.
- Gli esperti di MNM dovrebbero discutere con i dipartimenti di Pronto Soccorso, internistici e di terapia intensiva dei loro ospedali sulle indicazioni specifiche all'uso domiciliare della NIV.
- Gli esperti di MNM dovrebbero supportare il proprio ospedale per l'identificazione dei dispositivi sicuri e garantirne la disponibilità (vale a dire i sistemi di maschera ICU con filtro antiparticolato per infezioni virali per consentire l'uso della NIV dei pazienti in ospedale).
- Collegamenti e cure condivise con i servizi di terapia intensiva.
- Fornire consigli sulla riabilitazione domiciliare per i pazienti neuromuscolari, compreso l'uso di approcci di telemedicina.
- Facilitare l'approvvigionamento di mascherine e DPI per i pazienti e gli accompagnatori

#### **10. Ridimensionamento delle misure protettive – “Déconfinement”**

A partire dall'ultimo aggiornamento di queste raccomandazioni, sta emergendo un nuovo dibattito sulla sicurezza del ridimensionamento di alcuni aspetti riguardanti le misure protettive e l'auto-isolamento, al fine di permettere che le persone con malattie neuromuscolari riprendano le interazioni sociali, le attività educative, il lavoro o la partecipazione a visite mediche programmate.

Ad oggi, esiste una notevole variabilità nell'evoluzione delle restrizioni a livello dei singoli stati e di come queste vengono modificate, che determina un notevole impatto sulle persone con malattie neuromuscolari, le loro famiglie e gli accompagnatori che cercano assistenza presso i Centri di malattie neuromuscolari.

Nonostante la diversità di approcci a livello dei vari stati riguardo tale questione, la WMS ha concordato sui seguenti punti riguardo la stratificazione del rischio:

- Per le persone con malattie neuromuscolari che sono considerate a basso rischio (si veda paragrafo I del documento Posizione della WMS e relativi suggerimenti), cioè in assenza di alterazioni cardiorespiratorie, immunosoppressione e significativi fattori di aumento del rischio o comorbidità, si suggerisce di seguire con cautela le linee guida nazionali e internazionali. In caso di dubbi, si raccomanda di consultare lo specialista di MNM di riferimento.
- Per pazienti con rischio medio, per esempio con lieve coinvolgimento respiratorio, si consiglia una approfondita discussione con lo specialista di MNM, o medico responsabile della gestione della MNM. L'allentamento controllato delle restrizioni, tassativamente in un ambiente sicuro, può essere preso in considerazione adottando le dovute cautele e tenendo in considerazione le raccomandazioni nazionali e internazionali.
- Considerazioni particolari si devono porre per le persone considerate ad “elevato” o “elevatissimo rischio” (si veda paragrafo I del documento originale), in particolare per coloro con compromissione respiratoria grave o instabile (FVC<60%), dipendenza dalla ventilazione domiciliare, alterazioni clinicamente rilevanti della funzionalità cardiaca, immunosoppressione o grave deficit di forza muscolare che richieda la presenza di più accompagnatori o una complessa e continua assistenza. Per questi pazienti, le misure per evitare l'infezione, incluso l'auto-isolamento, devono rimanere in atto. Accompagnatori e familiari, che non sono più in auto-isolamento, devono continuare a usare mascherine e dispositivi di protezione quando dovessero entrare in contatto con persone a rischio.
- Per bambini e adolescenti con malattie neuromuscolari e per i loro genitori, il dubbio principale riguarda l'opportunità del ritorno a scuola o presso centri di assistenza per bambini. La sicurezza dei bambini con malattie neuromuscolari deve essere presa in considerazione anche dalle scuole e dai centri di assistenza frequentati dai bambini stessi. La decisione di ritornare presso i suddetti centri dipenderà da decisioni individuali dei singoli o delle istituzioni, ma saranno importanti anche aspetti particolari, come il personale adibito e le misure igienico-sanitarie previste dalle linee guida nazionali. Alcune raccomandazioni sono già

disponibili (si vedano i riferimenti specifici) ma a livello internazionale vi è, al momento, una notevole variabilità delle raccomandazioni stesse.

- I pazienti devono essere rassicurati sulla possibilità di accedere in sicurezza agli ospedali per eseguire procedure importanti, come studi del sonno, test cardiaci e ventilazione non invasiva. Gli specialisti di MNM devono monitorare la propria coorte di pazienti per rilevare quali procedure o controlli medici possano essere stati rimandati durante il “lockdown” e cominciare a riorganizzare tali servizi in sicurezza. I Centri per le MNM dovrebbero assicurare che gli ospedali in cui esercitano abbiano adeguate disposizioni per la sicurezza dei pazienti affetti da MNM, inclusi un personale adeguatamente dotato di DPI, “aree verdi” negli ospedali per la gestione di pazienti non-COVID-19, così come sale di attesa e di visita che garantiscano un’appropriata distanza di sicurezza tra i pazienti e il personale.

Altri documenti informativi sono disponibili all'indirizzo:

<https://www.theabn.org/page/COVID-19>

<https://neuromuscularnetwork.ca/news/covid-19-and-neuromuscular-patients-la-covid-19-et-les-patients-neuromusculaires/>

<https://www.youtube.com/watch?v=3DKEeRV8alA&feature=youtu.be>

<http://www.eamda.eu/2020/03/19/coronavirus-covid-19-information-for-people-with-nmd/>

<https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19>

<https://ern-euro-nmd.eu/>

<https://www.enmc.org> (European Neuromuscular Centre website)

<https://www.aanem.org/Practice/COVID-19-guidance> (American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine AANEM website)

<https://www.apta.org/telehealth> (American Physical Therapy Association advice on telehealth)

<https://filnemus.fr> (French neuromuscular reference centers network)

[http://www.filnemus.fr/menu-filiere/evenements/actualites/article/news/les-recommandations-de-filnemus-dans-la-periode-du-deconfinement/?tx\\_news\\_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx\\_news\\_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=56f89313ee508b50526c7dbfb952dd7a](http://www.filnemus.fr/menu-filiere/evenements/actualites/article/news/les-recommandations-de-filnemus-dans-la-periode-du-deconfinement/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=56f89313ee508b50526c7dbfb952dd7a)

<https://www.nvk.nl/over-nvk/vereniging/dossiers-en-standpunten/covid-19/document-covid-19?dossierid=26542080>

European Neuromuscular Centre website: [www.enmc.org](http://www.enmc.org)

#### **Autori di questo documento:**

Maxwell S. Damian, PhD, FNCS, FEAN, dai membri del Board della WMS ([www.worldmusclesociety.org](http://www.worldmusclesociety.org)), dai membri del Board editoriale della rivista Neuromuscular Disorders, giornale ufficiale del WMS

Il testo, nella prima versione (Marzo 2020) è stato adattato in Italiano su incarico della WMS da: Antonio Toscano (Università di Messina), Enrico Bertini (Ospedale Pediatrico “Bambin Gesù”, Roma), Annamaria De Luca (Università di Bari), Corrado Angelini (IRCCS Ospedale S. Camillo, Venezia).

**L'aggiornamento (Aprile 2020) e' stato curato da Antonio Toscano (Università di Messina), Gianluca Costamagna (Università di Milano) e Giacomo Pietro Comi (Università di Milano)**

**L'aggiornamento (Maggio 2020) e' stato curato da Antonio Toscano (Università di Messina), Gianluca Costamagna (Università di Milano) e Giacomo Pietro Comi (Università di Milano)**