

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	



**Istituto Virtuale Nazionale
Malattie Neurologiche Rare**

Documento condiviso Progetto 2021 - WP5, Task 2 –

**PROTOCOLLI DI STUDIO CON TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE
DEDICATE ALLE MALATTIE RARE**

Documento Redatto da	Documento Revisionato da	Documento Approvato da
Carla Butera Fabrizio Calliada Pasquale De Nittis Grazia Devigili Vitantonio Di Stasi Giuseppe Granata Luca Maderna Anna Picchiecchio Carmela Scuderi Federico Zaottini	Vincenzo Donadio Davide Pareyson	

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

PROTOCOLLI DI STUDIO CON TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE DEDICATE ALLE MALATTIE RARE	1
Scopo	3
Applicazione	3
PROCEDURA	3
<i>Tecniche di Studio Ultrasonografiche ad alta risoluzione dedicato al nervo periferico</i>	4
Strumentazione	4
Descrizione	4
Tecniche di esecuzione dell'esame	4
Parametri quantitativi	5
Parametri qualitativi	5
REFERTAZIONE	8
SICUREZZA E CONTROINDICAZIONI	8
Responsabilita'	9
allegati	9
Riferimenti Bibliografici	9
ALLEGATO 1	11
<i>Tecniche di Studio Ultrasonografiche ad alta risoluzione dedicato al muscolo</i>	13
Descrizione	13
Protocollo specifico per miopatie in età neonatale/primi anni di vita	17
Protocollo specifico per miopatie su base infiammatoria	18
Protocollo specifico per alterazioni muscolari secondarie Sclerosi laterale amiotrofica , patologie del secondo motoneurone e neuropatie periferiche	18
Protocollo specifico condizione neuromuscolari con disfunzione ventilatoria	19
Protocollo per analisi radiomica/ applicazioni di intelligenza artificiale.	19
REFERTAZIONE	19
SICUREZZA E CONTROINDICAZIONI	20
Responsabilita'	20
Riferimenti Bibliografici	20

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

SCOPO

Lo scopo della presente procedura operativa è quello di fornire ai centri che afferiscono al progetto le modalità di esecuzione ed elaborazione dei risultati delle tecniche ultrasonografiche applicate allo studio neuromuscolare delle Malattie Rare, al fine di armonizzare la raccolta dei dati e rendere paragonabili i risultati.

APPLICAZIONE

L'ultrasonografia ad alta risoluzione dedicata allo studio dei nervi periferici e del muscolo ha un discreto grado di variabilità in relazione alla strumentazione a disposizione di ogni centro, al tipo di patologia prevalentemente studiata nei diversi centri, ai protocolli di studio utilizzati (numero di segmenti o distretti esaminati, sedi e modalità di quantificazione, utilizzo di software di analisi qualitativa / quantitativa delle immagini).

Questa procedura operativa prevede due sezioni distinte per lo studio del nervo periferico e per il muscolo. Inoltre, in relazione alla variabilità esistente tra i diversi centri, questa procedura operativa prevede l'identificazione di due livelli di studio identificati in un primo livello che, attraverso l'applicazione di protocolli semplificati, permette l'esecuzione di un set diagnostico di base, e un secondo livello che prevede, invece, l'utilizzo di tecniche e protocolli a maggior complessità, non disponibili in tutti i centri, ma, laddove presenti, consentono l'acquisizione di dati aggiuntivi utili sia a scopo diagnostico che di ricerca.

Pertanto questa procedura così suddivisa si potrà applicare a tutti i centri che prevedono lo studio delle malattie rare con tecniche ultrasonografiche per il primo livello, e in parte di essi per il secondo livello.

PROCEDURA

Valutazione anamnestica preliminare e raccolta della documentazione precedente:

- Raccolta anamnestica;
- Acquisizione e valutazione degli esami neurofisiologici precedenti;
- Valutazione clinica e raccolta dei dati antropometrici (altezza e peso).

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

Vengono ora di seguito elencate le singole procedure suddivise per livelli di complessità.

TECNICHE DI STUDIO ULTRASONOGRAFICHE AD ALTA RISOLUZIONE DEDICATO AL NERVO PERIFERICO

STRUMENTAZIONE

Si utilizza un ecografo dotato di sonda o trasduttore lineare multifrequenza con range di frequenze per il nervo periferico comprese tra 12 e 18Mhz, per le strutture più superficiali 15-18Mhz, per le strutture più profonde 5-12Mhz.

La modalità di presentazione dell'immagine è in B-mode (Brightness-Mode) che riproduce su un'immagine bidimensionale in scala di grigi una sezione anatomica corrispondente al piano di scansione. In relazione alla sede e alle esigenze del momento si associa inoltre il color Doppler.

Le immagini ed i filmati vengono acquisite nel corso dell'esame. La riproduzione delle immagini acquisite avviene su carta termica e l'archiviazione in sistema di memoria elettronica (HD, memorie mobili o CD).

DESCRIZIONE

Lo studio ultrasonografico dedicato ai nervi periferici viene generalmente eseguito successivamente allo studio neurofisiologico (studio di conduzione nervosa, elettromiografia e tecniche correlate), che si esegue nella stessa seduta diagnostica oppure in un secondo momento.

TECNICHE DI ESECUZIONE DELL'ESAME

Esecuzione dello studio ecografico con sonda lineare, con tecnica di acquisizione dell'immagine mediante scanning (tecnica dell'ascensore) dai segmenti più facilmente esplorabili (ad esempio per il nervo mediano dal carpo distalmente fino all'esplorazione dei nervi digitali, e dal carpo prossimalmente al cavo ascellare lungo il decorso del nervo).

Si acquisiscono le immagini salienti, inclusi filmati laddove vi sia una sede di interesse o in corso di prove dinamiche (ad esempio le manovre di flessione estensione del gomito per il nervo ulnare). Le immagini salienti vengono allegate al referto, mentre le restanti immagini vengono archiviate per consultazioni successive.

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

PARAMETRI QUANTITATIVI

Determinazione dell'area della sezione del nervo definita come *cross sectional area* o CSA quantificata in millimetri quadrati, attraverso misura diretta con lo strumento previsto dal software dedicato. La determinazione delle CSA avviene in alcune sedi di particolare interesse clinico oltre alle sedi codificate e previste dai protocolli (Allegato 1).

In relazione al protocollo utilizzato è possibile eseguire altri tipi di quantificazioni tra cui la determinazione della CSA di singoli fascicoli e la determinazione dei parametri di variabilità della CSA lungo il decorso del nervo (nel caso di neuropatie ipertrofiche oppure di quadri di poliradicolonevriti infiammatorie croniche - CIDP) (Allegato 1). Infine è prevista la determinazione delle misure lineari in seguito al riscontro di possibili lesioni (ad esempio nel caso di Schwannomi).

Le misure quantitative e le valutazioni qualitative vengono eseguite bilateralmente in relazione alla variazione individuale dei parametri normativi.

Sintesi delle misure per esame di base:

- *cross sectional area* o CSA
- Determinazioni lineari nelle tre dimensioni (larghezza, altezza, profondità) in caso di lesioni o incrementi focali di dimensione, o diametro maggiore per le radici cervicali.

Sintesi delle misure per protocolli specifici:

- intranerve CSA variability (CSA massima/CSA minima)
- differenza interlato (side-to-side difference ratio) della intranerve variability CSA
- per il plesso intraplexus CSA variability (tronchi primari)
- CSA fascicolare
- Rapporto tra CSA o ratio
- UPSS score (Ultrasound pattern sum score)

PARAMETRI QUALITATIVI

Per lo studio dei nervi periferici si valutano i seguenti parametri qualitativi

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

- Presenza di una buona visualizzazione della struttura fascicolare
- Aspetto normo/ipo/iperecogeno
- Nel contesto dell'ecostruttura fascicolare, la presenza di particolare variabilità interfascicolare
- Modifiche lungo l'asse longitudinale
- Rapporti con le strutture circostanti
- Comportamento nelle prove dinamiche
- Presenza di segnale Doppler (indice di vascolarizzazione del nervo)

Protocolli primo livello

Studio dei nervi di più comune valutazione:

All'arto superiore

Nervo mediano

Nervo ulnare

Nervo radiale

Plesso brachiale dalle radici distalmente alla porzione sovraclaveare

All'arto inferiore

Nervo femorale

Nervo sciatico

Nervo tibiale posteriore

Nervo peroneo comune e sue divisioni

Nervo surale

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

Protocolli secondo livello

Studio esteso a tutti i nervi principali in base ad indicazione clinica.

Radici cervicali

C4

C5

C6

C7

Nervo vago

Nervo frenico

All'arto superiore

Nervo mediano

Nervo ulnare

Nervo radiale

Nervo muscolocutaneo

Nervo ascellare

Nervo sovrascapolare

Plesso brachiale dalle radici fino alla porzione sovraclaveare

All'arto inferiore

Nervo femorale

Nervo safeno

Nervo sciatico

Nervo femorocutaneo laterale

Nervo tibiale posteriore

Nervo peroneo comune e sue divisioni

Nervo surale

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

Nervi plantari

Nell'allegato 1 vengono riportati i protocolli condivisi per lo studio di gruppi di patologie rare neuromuscolari per i quali vi sia indicazione allo studio ultrasonografico.

In riferimento all'età evolutiva si applica un protocollo ridotto in relazione all'età, e alla disponibilità di valori normativi. Il protocollo prevede i seguenti nervi: radici cervicali C4-C5-C6-C7, nervo mediano, ulnare e radiale. Per l'arto inferiore nervo sciatico, nervo tibiale posteriore e peroneo comune.

REFERTAZIONE

Il referto deve prevedere i seguenti punti

- la descrizione dei metodi e della strumentazione utilizzata
- la sintesi dell'indicazione all'esame con le informazioni salienti utili secondo il medico refertatore all'inquadramento del caso;
- la descrizione dei tronchi nervosi e delle sedi esaminate, la descrizione quantitativa con indicati i valori normativi di riferimento ed una descrizione dei reperti salienti.
- Una conclusione sintetica e fruibile per il clinico inviante.

Nel caso di esame integrato allo studio elettromiografico le conclusioni possono riassumere entrambi gli esami.

Al referto vanno allegate delle immagini salienti utilizzando il supporto a disposizione del Servizio (stampe su carta fotografica, supporto digitale).

SICUREZZA E CONTROINDICAZIONI

Lo studio ecografico non presenta rischi o controindicazioni.

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

RESPONSABILITA'

Il medico Esaminatore (radiologo o neurofisiologo): esegue personalmente o supervisiona l'esame, definisce il protocollo di studio da utilizzare in relazione al quesito diagnostico, interpreta i dati e stila il referto

Il tecnico di neurofisiopatologia predispone l'ambulatorio ed il materiale per l'esecuzione dell'esame, collabora nell'esecuzione dell'esame, acquisisce ed archivia i dati quantitativi e le immagini.

ALLEGATI

Allegato 1: sedi per la determinazione della CSA o diametri dei nervi distinte per le malattie rare neuromuscolari, sottogruppo neuropatie.

- a. Neuropatie ereditarie tipo Charcot Marie Tooth
- b. Neuropatie disimmuni (CIDP, MMN, MADSAM, altre forme)
- c. Amiloidosi ereditaria

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1-Abdelnaby R, Elgenidy A, Sonbol YT, et Al. Nerve Sonography in Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of 6061 Measured Nerves. *Ultrasound Med Biol.* 2022 Aug;48(8):1397-1409.

2-Athanasopoulos D, Motte J, Grüter T, et Al. Evaluation of the EFNS/PNS diagnostic criteria in a cohort of CIDP patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 May;8(5):1110-1121.

3-Grimm A., Vittore D., Schubert V., et Al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin Neurophysiology* 127 (2016) 2618-2624.

4-Korinthenberg R, Trollmann R, Plecko B, et Al. Differential Diagnosis of Acquired and Hereditary Neuropathies in Children and Adolescents-Consensus-Based Practice Guidelines. *Children (Basel).* 2021 Aug9;8(8):687.

5-Fisse AL, Katsanos AH, et Al. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: A systematic review and meta-analysis-Part III: Cervical nerve roots and vagal nerve. *Eur J Neurol.* 2021 Jul;28(7):2319-2326.

6-Fisse AL, Katsanos AH, Gold R, Pitarokouli K, Krogias C. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: a systematic review and meta-analysis-Part I: Upper extremity nerves. *Eur J Neurol.* 2021 May;28(5):1684-1691.

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

7-Fisse AL, Katsanos AH, Gold R, Krogias C, Pitarokoili K. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: A systematic review and meta-analysis-Part II: Lower extremity nerves. Eur J Neurol. 2021 Jul;28(7):2313-2318.

8-Fisse AL, Motte J, Grüter T, Sgodzai M, Pitarokoili K, Gold R. Comprehensive approaches for diagnosis, monitoring and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurol Res Pract. 2020 Dec 8;2:42.

9-Salvalaggio A, Coraci D, Obici L, et Al. Progressive brachial plexus enlargement in hereditary transthyretin amyloidosis. J Neurol. 2022 Apr;269(4):1905-1912.

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

ALLEGATO 1

NEUROPATIE GENETICHE - CMT

Nervi e radici valutati e sedi per la quantificazione della CSA

- Nervi e radici nervosa C4, C5, C6, C7 (CSA, determinazione del diametro)
- Plesso sovraclaveare
- Nervo Vago (alla biforcazione della carotide)
- Nervo mediano (carpo, pronatore quadrato al terzo distale dell'avambraccio, al gomito, al cavo ascellare)
- Nervo ulnare (carpo, terzo medio avambraccio, terzo medio braccio, cavo ascellare)
- Nervo radiale (solco spirale)
- Nervo sciatico (piega glutea, terzo medio della coscia)
- Nervo tibiale posteriore (fossa poplitea, retinacolo dei flessori)
- Nervo peroneo comune (sopra poplite)
- Nervo peroneo profondo (alla caviglia)
- Nervo peroneo superficiale (alla caviglia)
- Nervo surale al terzo distale della gamba

POLIRADICOLONEVRITI INFIAMMATORIE CRONICHE

Nervi e radici valutati e sedi per la quantificazione della CSA

- Nervi e radici nervosa C5, C6, C7 (CSA, determinazione del diametro)
- Plesso sovraclaveare
- Nervo Vago (alla biforcazione della carotide)
- Nervo mediano (carpo, pronatore quadrato al terzo distale dell'avambraccio, al gomito, al cavo ascellare)
- Nervo ulnare (carpo, terzo medio avambraccio, terzo medio braccio, cavo ascellare)
- Nervo sciatico (piega glutea, terzo medio della coscia)
- Nervo tibiale posteriore (poplite, retinacolo dei flessori)
- Nervo peroneo comune (sopra poplite)
- Nervo peroneo profondo (alla caviglia)
- Nervo peroneo superficiale (alla caviglia)
- Nervo surale al terzo distale della gamba

AMILOIDOSI EREDITARIE

Nervi e radici valutati e sedi per la quantificazione della CSA

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

- Nervi e radici nervosa C5, C6, C7 (CSA, determinazione del diametro)
- Nervo Vago
- Nervo mediano (carpo, , al gomito, al cavo ascellare)
- Nervo ulnare (carpo, al terzo medio dell'avambraccio , 2 cm prossimalmente al condilo mediale dell'omero)
- Nervo sciatico (terzo mediale della coscia)
- Nervo tibiale posteriore (poplite)
- Nervo peroneo comune (sopra poplite)
- Nervo peroneo profondo (alla caviglia)
- Nervo peroneo superficiale (alla caviglia)
- Nervo surale al terzo distale della gamba

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

TECNICHE DI STUDIO ULTRASONOGRAFICHE AD ALTA RISOLUZIONE DEDICATO AL MUSCOLO

DESCRIZIONE

Lo studio ecografico dei muscoli viene eseguito a complemento delle valutazioni cliniche, laboratoristiche, elettromiografiche, le quali consentono di adeguare l'esame ecotomografico al sospetto clinico. La valutazione della forza globale può essere effettuata tramite il grip test come indicato dalla ESCEO¹, che tramite un strumento portatile ed un compito di facile esecuzione per ogni paziente è tutt'ora il sistema più utilizzato nei setting clinici e sperimentali. Oltre al grip test, possono essere effettuate valutazioni della forza distrettuale al fine di individuare i gruppi muscolari maggiormente coinvolti e la loro distribuzione. La forza degli specifici gruppi muscolari viene testata contro resistenza ed un lato del corpo viene messo a confronto con il controlaterale. La forza muscolare deve essere graduata. La scala che segue, originariamente sviluppata dal Medical Research Council del Regno Unito, è ora utilizzata universalmente:

- 0: assenza di contrazione muscolare visibile
- 1: contrazione muscolare visibile associata a un movimento dell'arto limitato o assente
- 2: movimento dell'arto, ma non contro gravità
- 3: movimento contro gravità, ma non contro resistenza
- 4: movimento almeno contro la resistenza fornita dall'esaminatore
- 5: forza piena

Alla valutazione clinica seguirà la valutazione elettromiografica ed ecografica.

Il ruolo dell'esame ecografico nel contesto dei protocolli diagnostici-terapeutici è attualmente scarsamente definito, anche considerata la paucità dei dati in letteratura che ne descrivano adeguatamente le performance diagnostiche in relazioni ad altre strumenti (Risonanza Magnetica, Elettrofisiologia, ect) e la mancanza di una validazione su ampie coorti di pazienti delle applicazioni più recenti ed innovative. Di conseguenza, vengono proposti due protocolli *standard*, vale da dire da utilizzare sistematicamente in ogni paziente con miopatia ed eventualmente integrare con *protocolli specifici* per patologia. Il *protocollo standard 1*, con valore principalmente di ricerca, che include una valutazione estensiva della muscolatura e che prevede una maggiore applicazione di tecniche quantitative. Il *protocollo standard 2*, prevede un esame ecotomografico di facile applicabilità nella routine clinica, mirato su pochi gruppi muscolari sulla base delle indicazioni dell'esame neurologico ed elettrofisiologiche. L'utilizzo di un protocollo

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

piuttosto che l'altro sarà a discrezione dell'esaminatore. In caso di utilizzo del *protocollo standard 1*, si auspica una condivisione dei dati tra i centri al fine di incrementare la coorte di pazienti da poter includere in studi clinici.

Entrambi i protocolli standard possono essere integrati con scansioni ed applicazioni specifiche per tipo di patologia come meglio specificato nei paragrafi successivi.

PROTOCOLLO STANDARD 1

Gli scopi dello studio ecografico in questo protocollo sono:

- identificare la distribuzione delle alterazioni muscolari nei diversi distretti (teste-collo, tronco, arti superiori, arti inferiori, muscoli distali, muscoli prossimali) ed all'interno del muscolo stesso (peri-fasciale, peri-aponeurotico, omogeneo, disomogeneo), individuando pattern specifici per patologia.
- indirizzare l'approfondimento bioptico
- graduare il danno muscolari in modo qualitativo e quantitativo.
- adiuvarne il monitoraggio della patologia.

Tecnica di esecuzione dell'esame

Una prima valutazione globale viene eseguita su muscoli rappresentativi dei diversi distretti corporei, cercando di escludere i muscoli comunemente coinvolti da alterazioni degenerative non correlate ad una specifica condizione neuromuscolare (ad esempio i muscoli paravertebrali lombari). I muscoli target sono:

Testa-collo:

-trapezio, paziente posizionato prono con fronte appoggiata sul lettino. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda posizionata a livello del processo trasverso di T1, perpendicolare all'asse longitudinale della colonna.

Muscolatura assiale:

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

-muscolatura paravertebrale dorsale, paziente prono con fronte appoggiata sul lettino. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda posizionata a livello del processo spinoso di T10, perpendicolare all'asse longitudinale della colonna vertebrale.

Arto superiore:

- muscolo deltoide, paziente posizionato supino con arto extraruotato. Sonda a circa metà dell'estensione cranio caudale del muscolo, perpendicolare alla testa omerale

- muscolo tricipite, paziente prono, arto superiore disteso lungo il corpo. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda al terzo prossimale della sua lunghezza, perpendicolare alla diafisi omerale.

- muscoli bicipite brachiale, paziente supino, arto superiore esteso lungo il corpo, arto in extrarotazione. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda al terzo prossimale della sua lunghezza, perpendicolare alla diafisi omerale.

- muscolo I interosseo, paziente supino e polso pronato. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda a livello del dorso della mano, tra I e II metacarpo, a metà della lunghezza dei metacarpi, perpendicolare alla relativa diafisi.

Arto inferiore:

- muscolo grande gluteo, paziente posizionato prono piedi in posizione neutra. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda perpendicolare all'asse cranio caudale del sacro, posizionata a livello della II forame sacrale

- vasto laterale, paziente supino, piede in posizione neutra. Per le misurazioni dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda perpendicolare all'asse cranio caudale del sacro, posizionata a livello della II forame sacrale.

- muscolo tibiale anteriore, paziente supino, piede in posizione neutra. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda a metà dell'estensione cranio caudale, sonda perpendicolare alla diafisi tibiale.

- muscolo gastrocnemio mediale, paziente prono, fronte appoggiata al lettino, piede rilassato con dorso del piede appoggiato al lettino. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda al terzo distale della sua lunghezza, sonda perpendicolare alla diafisi tibiale.

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

L'esame ecotomografico verrà eseguito con una sonda lineare phased array e frequenze comprese tra i 12 MHz ed i 18 MHz, in modo da ottenere un'adeguata risoluzione spaziale per visualizzare l'ecostruttura fibrillare del muscolo anche delle strutture relativamente profonde (entro i 5 cm dalla cute). I parametri quali potenza acustica, guadagno, guadagno dipendente da profondità e posizione del fuoco dovranno essere ottimizzati in base all'habitus del paziente. Tutti i parametri devono essere acquisiti bilateralmente. La durata massima complessiva dell'esame è stimata 30 minuti.

Parametri qualitativi

Particolare attenzione va posta a mantenere la sonda esattamente perpendicolare all'asse lungo delle fibre muscolari in modo da evitare artefatti da anisotropia. Al fine di limitare la compressione e rendere le valutazioni riproducibili, porre la sonda in corrispondenza della struttura da studiare e comprimere fino a lasciare un sottile strato di gel tra sonda e cute.

La valutazione qualitativa muscolare si basa sulla classificazione di Heckmatt ²:

grado 1= normale eco-struttura muscolare

grado 2= ecogenicità aumentata rispetto al sottocute ma profilo osseo visibile

grado 3= aumento ecogenicità, profilo osseo sfumato

grado 4= aumento ecogenicità, profilo osseo non più visibile.

La valutazione qualitative deve includere il tipo di distribuzione delle alterazioni nei muscoli:

- omogeneo: l'intero volume muscolare è coinvolto da parte di alterazioni della medesima entità
- eterogeneo: l'intero volume muscolare è coinvolto ma l'entità delle lesioni varia da regione a regione
- focale: una sola area muscolare è interessata
- perifasciale/a livello della giunzione miotendinea: distribuzione preferenziale in sede periferica lungo la fascia e/o in prossimità della giunzione miotendinea

Parametri quantitativi

I muscoli target identificati deve essere misurati nelle posizioni indicate nel protocollo. Le misure includono lo spessore muscolare e, per i muscoli la cui sezione può essere visualizzata in una sola immagine (es. tibiale anteriore), l'area. Per il calcolo dell'area ci si può avvalere del freeware ImageJ <https://imagej.nih.gov/ij/>.

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

Il medesimo software Image J può essere utilizzato per il calcolo dell'eco intensità in almeno tre aree del medesimo muscolo che presentano alterazioni ecostrutturali qualitative ³.

Nelle porzioni muscoli maggiormente coinvolte, viene effettuata l'analisi Elastosonografica ShearWave, con l'ottenimento di valori in m/s ⁴. La sonda viene orientata lungo il maggiorasse delle fibre muscolari e verranno campionate tre differenti aree. La regione di interesse per il calcolo della rigidità dovrebbe essere posizionata entro i 3 cm superficiali del tessuto muscolare.

PROTOCOLLO STANDARD 2

Gli scopi dello studio ecografico in questo protocollo sono:

- guidare la biopsia muscolare
- graduare il danno muscolare
- eventuale integrazione del monitoraggio clinico ed elettrofisiologico.

Le acquisizioni ecotomografiche sono effettuate con la medesima tecnica del *protocollo standard 1* ed i medesimi muscoli sono oggetto di studio, tuttavia vengono valutati solo i distretti corporei maggiormente coinvolti all'esame clinico o elettrofisiologico (es: arto superiore ,arto inferiore, arto inferiore distale, ect.).

L'ecostruttura di ciascun muscolo viene graduata secondo la classificazione di Heckmatt, sopra riportata. Lo spessore muscolare e dove possibile l'area muscolare, sono gli unici parametri quantitativi considerati.

La valutazione ecostrutturale e le misurazioni sono effettuate da entrambi i lati, comparativamente.

PROTOCOLLO SPECIFICO PER MIOPATIE IN ETÀ NEONATALE/PRIMI ANNI DI VITA

Il protocollo standard sopra definito può essere adattato al paziente pediatrico in età neonatale e nei primi anni di vita, considerando anche la possibilità di eseguire un esame diagnostico in assenza di sedazione. La valutazione appare indicata per le forme di miopatie congenite ad esordio precoce.

Testa-collo:

-trapezio, paziente posizionato prono con fronte appoggiata sul lettino. Per le misurazioni di dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda posizionata a livello del processo trasverso di T1, perpendicolare all'asse longitudinale della colonna.

Arto superiore:

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

- muscolo bicipite brachiale, paziente supino, arto superiore esteso lungo il corpo, arto in extrarotazione. Per le misurazioni di dimensioni e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda a metà prossimale della sua lunghezza, perpendicolare alla diafisi omerale.

- muscolo interossei della mano, paziente supino e polso pronato. Per le misurazioni di dimensioni e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda a livello del dorso della mano a metà della lunghezza dei metacarpi, perpendicolare alla diafisi dei metacarpi.

Muscolatura assiale:

-muscolatura paravertebrale dorsale, paziente prono con fronte appoggiata sul lettino. Per le misurazioni di dimensioni e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda posizionata a livello del processo spinoso di D10, perpendicolare all'asse longitudinale della colonna vertebrale.

Arto inferiore

- muscoli estensori del tarso e delle dita (tibiale anteriore, estensore lungo dell'alluce ed estensore proprio delle dita), paziente supino, piede in posizione neutra. Per le misurazioni dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda perpendicolare alla diafisi tibiale, a metà della sua lunghezza.

- muscoli plantari: paziente supino, piede in posizione neutra. Per le misurazioni dimensionali e acquisizione di immagini statiche per il post-analisi: sonda perpendicolare alla base del V metatarso.

PROTOCOLLO SPECIFICO PER MIOPATIE SU BASE INFIAMMATORIA

In pazienti con controindicazioni alla Risonanza magnetica, Il protocollo è verrà integrato con un valutazione CEUS (Contrast- Enhanced Ultrasound) dopo somministrazione di mezzo di contrasto costituito da microbolle⁵. Il pattern di enhancement, perfusione, time-to-peak e picco-massimo di contrast enhancement sono ottenuti con i software in dotazione al sistema Ecografico utilizzato. Le aree valutate con CEUS saranno quelle maggiormente alterate alla valutazione qualitativa del muscolo.

*PROTOCOLLO SPECIFICO PER ALTERAZIONI MUSCOLARI SECONDARIE SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA ,
PATOLOGIE DEL SECONDO MOTONEURONE E NEUROPATIE PERIFERICHE*

Il protocollo standard può essere integrato con la valutazione della presenza di fascicolazioni intramuscolari. Si suggerisce di analizzare almeno tre aree differenti dello stesso muscolo, con sonda orientata in asse corto rispetto alle fibre muscolari, ed un tempo di osservazioni di circa 30 secondi. Le fascicolazioni possono essere valutate semi quantitativamente con il punteggio proposto da Tremolizzo et al⁶:

0 = assenza di fascicolazioni;

1 = una singola fascicolazione ;

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

2 =fascicolazioni continue focali;

3 = fascicolazioni continue multifocali

Le valutazioni qualitative proposte per i gruppi muscolari del protocollo standard possono essere estese ad altri muscoli al fine di individuare un pattern "neurogeno" periferico nella distribuzione delle alterazioni muscolari.

PROTOCOLLO SPECIFICO CONDIZIONE NEUROMUSCOLARI CON DISFUNZIONE VENTILATORIA

Il protocollo standard viene integrato con lo studio ecografico del diaframma, valutandone lo spessore e la contrattilità⁷. La sonda è posizionata a livello dell'VIII e IX costa tra la linea ascellare anteriore e media, orientata perpendicolarmente all'asse longitudinale delle costo. Il diaframma è visualizzato nelle regione di apposizione delle parete toracica e lo spessore è misurato a tale livello, sia alla massima inspirazione che alla massima espirazione. La frazione di ispessimento (FI)del diaframma viene valutata con la seguente formula = $\frac{\text{Spessore in inspirazione} - \text{Spessore in espirazione}}{\text{Spessore in espirazione}}$.

PROTOCOLLO PER ANALISI RADIOMICA/ APPLICAZIONI DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE.

Al fine di creare un pool di immagini su base multicentrica per sviluppare sistemi di analisi basati sull'intelligenza artificiale e reti neurali, devono essere raccolte immagini statiche in modo standardizzato e riproducibile. Vengono acquisite tre immagini statiche, in asse corto rispetto alla direzione delle fibre muscolari, la prima a livello della sede prestabilita dal protocollo, le altre due 2 cm cranialmente e due centimetri caudalmente. A seguito dell'eventuale identificazione di un centro elaboratore dedicato all'analisi avanzata dell'immagini, e immagini regolarmente salvate nei rispettivi PACS, possono successivamente essere anonimizzate, salvate in un formato prestabilito ed esportate.

REFERTAZIONE

Il referto deve prevedere i seguenti punti

- la descrizione dei metodi e della strumentazione utilizzata
- la sintesi dell'indicazione all'esame con le informazioni salienti utili secondo il medico refertatore all'inquadramento del caso;
- descrizione dei muscoli alterati, specificando i parametri qualitativi e quantitativi sopra definiti.
- Una conclusione sintetica e fruibile per il clinico inviante.

Nel caso di esame integrato allo studio elettromiografico le conclusioni possono riassumere entrambi gli esami.

Al referto vanno allegate delle immagini salienti utilizzando il supporto a disposizione del Servizio (stampe su carta fotografica, supporto digitale).

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

SICUREZZA E CONTROINDICAZIONI

Lo studio ecografico non presenta rischi o controindicazioni.

In caso di somministrazione di MDC ecografico per la CEUS, è necessario considerare le seguenti controindicazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi eccipiente
- pazienti con noti shunts destro-sinistro
- pazienti affetti da grave ipertensione polmonare severa (pressione in arteria polmonare > 90 mmHg),
- ipertensione sistemica non controllata
- pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio dell'adulto.

RESPONSABILITA'

Il medico Esaminatore (radiologo o neurofisiologo): esegue personalmente o supervisiona l'esame, definisce il protocollo di studio da utilizzare in relazione al quesito diagnostico, interpreta i dati e stila il referto

Il tecnico di neurofisiopatologia predispone l'ambulatorio ed il materiale per l'esecuzione dell'esame, collabora nell'esecuzione dell'esame, acquisisce ed archivia i dati quantitativi e le immagini.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1-Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, Al-Daghri N, Araujo de Carvalho I, Bautmans I, Bernabei R, Bruyère O, Cesari M, Cherubini A, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Kaufman JM, Landi F, Maggi S, McCloskey E, Petermans J, Rodriguez Mañas L, Reginster JY, Roller-Wirnsberger R, Schaap LA, Uebelhart D, Rizzoli R, Fielding RA. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice : A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int.* 2019 Jul;105(1):1-14.

2-Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr.* 1982;101:656-660.

	ARMONIZZAZIONE DELLE TECNICHE ULTRASONOGRAFICHE APPLICATE ALLE MALATTIE RARE	

3- Harris-Love MO, Seamon BA, Teixeira C, Ismail C. Ultrasound estimates of muscle quality in older adults: reliability and comparison of Photoshop and ImageJ for the grayscale analysis of muscle echogenicity. PeerJ. 2016 Feb 22;4:e1721.

4-Brandenburg JE, Eby SF, Song P, Zhao H, Brault JS, et al. (2014) Ultrasound Elastography: The New Frontier in Direct Measurement of Muscle Stiffness. Arch Phys Med Rehabil 95: 2207-2219.

5- Weber M-A, Jappe U, Essig M, Krix M, Ittrich C, Huttner BH, Meyding-Lamadé U, Hartmann M, Kauczor HU, Delorme S. Contrast-enhanced ultrasound in dermatomyositis- and polymyositis. J Neurol. 2006;253:1625–1632.

6- Tremolizzo L, Susani E, Aliprandi A, Salmaggi A, Ferrarese C, Appollonio I (2014) Muscle ultrasonography for detecting fasciculations in frontotemporal dementia. Amyotroph Lateral Scler Front Degener 15(7–8):546–550. <https://doi.org/10.3109/21678421.2014.913636>

7-Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. Chest. 2008 Mar;133(3):737-43. doi: 10.1378/chest.07-2200. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18198248.