Anno XV - n.3 - 2019

la NEUROLOGIA Sin italiana

RACCOMANDAZIONI PER LA CURA DELLE PERSONE ADULTE AFFETTE DA DISTROFIA MIOTONICA DI TIPO 1

Valeria A Sansone, Giovanni Meola
a nome del Gruppo Italiano di Studio DM1 adulti
e della Myotonic Dystrophy Foundation

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

medico e paziente
MP edizioni

3

MP e edizioni

Medico e paziente | Medico e paziente Nutrizione | La Neurologia italiana | AlgosFlogos

CREDERE
NELLA SCIENZA
SIGNIFICA
CREDERE
NEL FUTURO

Umberto Veronesi

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

Bollettino di c.c.p. n. 94697885
intestato a:
M e P Edizioni - Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milan

Bonifico Bancario
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT41V0503401691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | info@medicoepaziente.it

la NEUROLOGIA italiana
Anno XV - n. 3 - 2019

Anno XV - n. 3 - 2019

MP edizioni
Periodico della M e P Edizioni
Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781
del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE
Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti
telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE
Concetta Accarrino

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE
Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Valeria A Sansone, Giovanni Meola

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, Milano
Giorgio Bernardi, Roma
Vincenzo Bonavita, Napoli
Giancarlo Comi, Milano
Ferdinando Cornelio, Milano
Fabrizio De Falco, Napoli
Paolo Livrea, Bari
Mario Manfredi, Roma
Corrado Messina, Messina
Leandro Provinciali, Ancona
Aldo Quattrone, Catanzaro
Nicola Rizzuto, Verona
Vito Toso, Vicenza

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, Milano
Alfredo Berardelli, Roma
Giovanni Luigi Mancardi, Genova
Roberto Sterzi, Milano
Gioacchino Tedeschi, Napoli
Giuseppe Vita, Messina

Direttore Responsabile
Sabina Guancia Scarfoglio

SOMMARIO 3

5
Introduzione

6
SINTOMI POTENZIALMENTE LETALI

- CHIRURGIA, ANESTESIA E CONTROLLO DEL DOLORE 6
- GESTIONE RESPIRATORIA 7
- GESTIONE CARDIOVASCOLARE 8
- GRAVIDANZA E GESTIONE OSTETRICA 11

12
SINTOMI GRAVI

- DEBOLEZZA DEI MUSCOLI SCHELETRICI E RIABILITAZIONE 12
- MIOTONIA DEI MUSCOLI SCHELETRICI 13
- GESTIONE OCULARE 13
- GESTIONE GASTROINTESTINALE 14
- GESTIONE COGNITIVA E COMPORTAMENTALE (NEUROPSICHIATRICA) 16
- GESTIONE PSICOSOCIALE 17
- ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA 17
- GESTIONE ENDOCRINA E METABOLICA 18
- TUMORI 19

20
CONSIDERAZIONI SUPPLEMENTARI

- DIAGNOSI 20
- COUNSELING GENETICO 21
- GESTIONE E COUNSELING DI FINE VITA 21

laNEUROLOGIA italiana
Anno XV - n. 2 - 2019
Periodico di aggiornamento e informazione in collaborazione con Sin

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano. L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.

Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi È FACILE:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp** n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. **Bonifico bancario**: Beneficiario:
   M e P Edizioni
   IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

23
APPENDICE 1A:
PANORAMICA DEL PROGETTO E GRUPPI DI LAVORO

25
APPENDICE 1B:
LA VERSIONE ITALIANA DEL DOCUMENTO E AUTORI PARTECIPANTI ALLA STESURA

26
APPENDICE 2:
LINEA TEMPORALE PER LE VALUTAZIONI E GLI INTERVENTI SUI PAZIENTI DM1

31
APPENDICE 3:
BIBLIOGRAFIA

- CHIRURGIA, ANESTESIA E CONTROLLO DOLORE 31
- GESTIONE RESPIRATORIA 31
- GESTIONE CARDIOVASCOLARE 32
- GRAVIDANZA E GESTIONE OSTETRICA 32
- DEBOLEZZA DEI MUSCOLI SCHELETRICI E RIABILITAZIONE 33
- MIOTONIA DEI MUSCOLI SCHELETRICI 34
- GESTIONE OCULARE 34
- GESTIONE GASTROINTESTINALE 35
- GESTIONE NEUROPSICHIATRICA E PSICOSOCIALE 35
- ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA 35
- GESTIONE ENDOCRINA E METABOLICA 36
- TUMORI 37
- DIAGNOSI E COUNSELING GENETICO 37
- GESTIONE E COUNSELING DI FINE VITA 38

RACCOMANDAZIONI per la **CURA** delle PERSONE ADULTE AFFETTE da **DISTROFIA MIOTONICA DI TIPO 1**

Questo documento è indirizzato ai medici meno esperti di **distrofia miotonica di tipo 1** (DM1) per facilitare il percorso di cura delle persone adulte affette e delle loro famiglie. Descrive le raccomandazioni per la presa in carico dei diversi sintomi presenti che riflettono l'interessamento multiorgano di questa patologia. Il documento deriva da un progetto supportato dalla **Myotonic Dystrophy Foundation** (MDF): tra la primavera del 2015 e la primavera del 2017 si sono riunite 60 figure professionali, esperte nella distrofia miotonica e provenienti da diverse parti del mondo, tra cui l'Europa occidentale, il Regno Unito, il Canada e gli Stati Uniti d'America, al fine di standardizzare e migliorare la presa in carico clinica e terapeutica di persone affette da questa patologia, creando il primo manuale di raccomandazioni [ref lavoro pubblicato]. All'appendice 1A è disponibile una lista completa degli Autori e una panoramica del procedimento scelto.

Questo documento rappresenta la **versione italiana**, adattata per il nostro contesto culturale e sanitario, vidimata da un gruppo di esperti di distrofia miotonica nell'ambito della **Associazione Italiana di Miologia**. All'appendice 1B è disponibile l'elenco completo degli Autori.

Il documento è stato strutturato in modo tale da presentare come prima necessità il percorso di presa in carico dei sintomi o situazioni in cui vi è maggiore rischio di mortalità (fasi perioperatorie, complicanze respiratorie, problemi cardiaci e gestione della gestazione e del parto), seguito da una parte in cui si affronta il percorso per i sintomi comunque importanti e gravi (es. debolezza muscolare, disturbi gastroenterici, difficoltà cognitive-comportamentali, endocrine ecc.) per concludere con una parte dedicata alla diagnosi e al counseling genetico. Il documento verrà aggiornato ogni tre anni, a partire dal 2018, con il supporto della MDF.

Per maggiori informazioni, consultare i seguenti siti:
www.miologia.org; www.uildm.org; www.dimio.it;
www.fondazionemalattiemiotoniche.org; www.centrocliniconemo.it

SINTOMI POTENZIALMENTE LETALI

CHIRURGIA, ANESTESIA E CONTROLLO DEL DOLORE

Premesse

È molto più probabile che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti con DM1 abbiano reazioni avverse a farmaci anestetici e analgesici comunemente usati nelle fasi perioperatorie. Nonostante la competenza e riuscita chirurgica, il possibile coinvolgimento del sistema cardiaco, respiratorio, muscolare e nervoso centrale in pazienti anche asintomatici o poco sintomatici su tali versanti, può portare a una serie di imprevisti che possono presentarsi prima, durante e dopo l'intervento chirurgico, complicando gli esiti dell'intervento in modo anche grave e letale.
Si veda il Myotonic Dystrophy Foundation's Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient (http://www.myotonic.org/mdf-releases-updated-anesthesia-guidelines) e Anesthesia Quick Reference Guide e il sito dell'Associazione Italiana di Miologia dove viene fatto riferimento alle raccomandazioni per le anestesie nelle malattie neuromuscolari (Racca F, Mongini T, Passoni N; http://www.uildm.org/raccomandazioni-anestesia-nei-pazienti-affetti-da-malattie-neuromuscolari).

I rischi anestesiologici risultano dall'interazione di più fattori, tra cui:

a. Difetti di conduzione cardiaca e aritmie potenzialmente letali
b. Insufficienza respiratoria e bassa protezione delle vie respiratorie
c. Mobilità gastrointestinale a cui spesso consegue una pseudo-ostruzione
d. Una pseudo-ostruzione che può causare un'aspirazione
e. Risposta anomala alla succinilcolina (anche se la DM1 non aumenta la possibilità che si manifesti ipertermia maligna, questo farmaco non si dovrebbe usare in pazienti DM1 a causa del rischio di spasmo del massetere e di ipercaliemia)
f. Una prolungata e accentuata sensibilità a sedativi e analgesici che possono provocare una serie di complicazioni nella fase immediatamente successiva all'anestesia. Dopo l'anestesia, infatti, aumenta il rischio di aspirazione e di altre complicazioni, tra cui anche l'insorgenza tardiva di apnea e l'insufficienza respiratoria; queste complicazioni possono verificarsi a causa dei seguenti eventi:

- Riduzione del livello di coscienza
- Eccessiva debolezza ventilatoria
- Disfunzione faringea con ridotta protezione delle vie respiratorie
- Assenza di mobilità gastrointestinale e potenziale pseudo-ostruzione.

Accanto ai rischi anestesiologici, va considerato che possono insorgere particolari anomalie cognitive e comportamentali immediatamente successive all'intervento complicando la gestione post-chirurgica. Questo perché, oltre ai noti aspetti cognitivo-comportamentali intrinseci alla patologia, l'ipersonnia (che può fare parte del quadro di base del paziente) e la deprivazione del sonno pre-intervento possono ulteriormente complicare la gestione di questi pazienti.

Raccomandazioni

1. Prima di effettuare qualsiasi intervento chirurgico o procedura che richieda l'anestesia generale si raccomanda di consultare il seguente documento: Raccomandazioni per l'anestesia nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari (Racca F, Mongini T, Passoni N) e i seguenti siti: www.miologia.org; www.uildm.org; www.dimio.it; www.fondazionemalattiemiotoniche.org per eventuali rischi legati all'anestesia e per le raccomandazioni.
2. Monitorare il paziente durante l'anestesia in caso di potenziali imprevisti e un eventuale coinvolgimento del sistema cardiaco, respiratorio, muscolare e nervoso centrale nelle fasi prima, durante e dopo l'intervento chirurgico.
3. Monitorare il paziente nell'eventualità che si verifichino eventi avversi, anche in caso di pazienti paucisintomatici.
4. Valutare il paziente prima dell'operazione nell'eventualità che ci siano anormalità cognitive e comportamentali; questi fattori, a pari passo con ipersonnia e deprivazione del sonno pre-operazione, possono complicare il momento immediatamente successivo all'intervento e, in caso di un ricovero a lungo termine, le fasi successive.

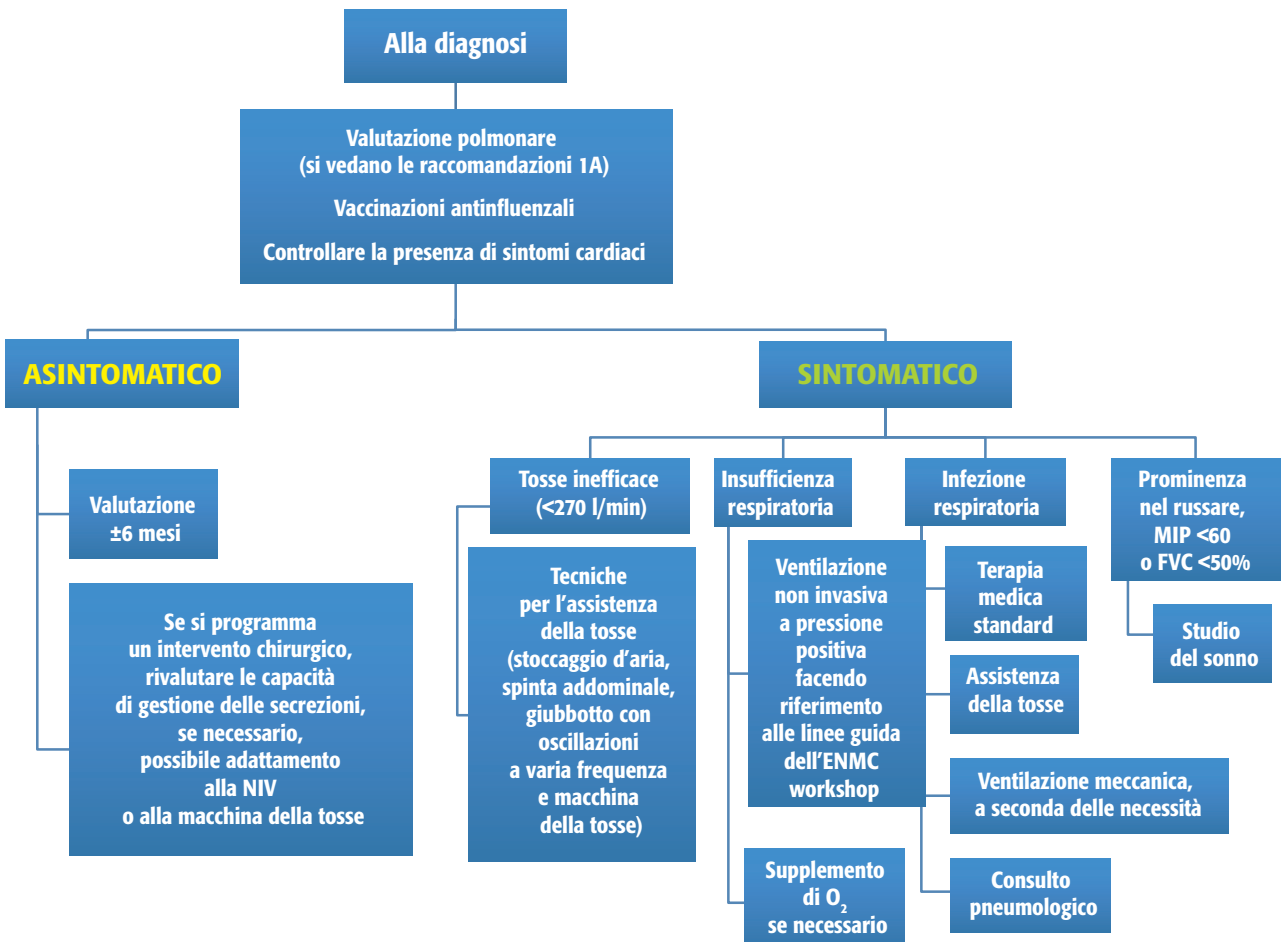
Nota: la maggioranza delle complicazioni avviene nella fase post-anestesia.

GESTIONE RESPIRATORIA

Premesse

Spesso i pazienti DM1 presentano gravi difficoltà respiratorie che possono dipendere dalla debolezza muscolare e dalla miotonia del diaframma, dell'addome e dei muscoli intercostali; debolezza e miotonia possono, infatti, ridurre la forza ventilatoria e quindi indurre bassi livelli di ossigeno ed elevati livelli di anidride carbonica nel sangue. L'insufficienza respiratoria cronica è la prima causa di mortalità e morbilità in pazienti DM1. I pazienti tuttavia non presentano i classici sintomi di dispnea e si adattano all'ipossiemia e ipercapnia sia diurna che notturna.
Uno dei sintomi ricorrenti nella DM1 è l'eccessiva sonnolenza diurna, principalmente legata a un coinvolgimento del sistema nervoso centrale ma, in una coorte di pazienti (circa 30-40 per cento) legata anche a una componente respiratoria muscolare periferica.
Il problema respiratorio non si limita alla componente ventilatoria, ma in modo molto importante coinvolge la gestione delle secrezioni. Infatti, la debolezza dei muscoli inspiratori ed espiratori riduce l'efficacia della tosse diminuendo la capacità di eliminare le secrezioni, portando a un aumento del rischio di infezioni polmonari e all'aspirazione di materiale nei polmoni. La debolezza dei muscoli deglutitori può aumentare ulteriormente il rischio di aspirazione di cibi e bevande, di saliva, secrezioni nasali e fluidi gastrici.
Spesso capita che l'anestesia generale e l'assunzione endovena di antidolorifici, soprattutto oppiacei, precipiti un'insufficienza respiratoria in pazienti fino a quel momento clinicamente stabili e asintomatici sul versante respiratorio. Si evidenzia dunque la necessità di un'attenta gestione peri-operatoria per i pazienti affetti da DM1 anche se non è evidente l'interessamento respiratorio.

Raccomandazioni per la presa in carico pneumologica



Raccomandazioni

Monitoraggio nelle fasi iniziali di un intervento e per tutto il periodo peri-operatorio.

1. Ricercare:

a. Tosse inefficace, ricorrenti infezioni polmonari, un valore FVC (capacità vitale forzata) più basso del 50 per cento dei valori normali previsti o un valore MIP (massima pressione inspiratoria) minore di 60;
Se presente, ogni 6 mesi o con maggiore frequenza:
I. Valutare storia e frequenza di infezioni respiratorie
II. Determinare il ritmo respiratorio, auscultare, valutare il movimento della parete toracica e reclutamento dei muscoli addominali (come componenti minime di un esame polmonare)
III. Verificare se presenti ortopnea, dispnea, alterazioni del sonno, mal di testa mattutino, apnee, affaticamento eccessivo al risveglio e russamento.

2. Verificare:

a. FVC e flusso espiratorio forzato (FEV_1), se possibile sia nella posizione supina che seduta; valutare ogni 6 mesi la forza dei muscoli respiratori con la MIP e la massima pressione espiratoria (MEP) da posizione supina e seduta, l'ossimetria notturna e il flusso di picco espiratorio della tosse.
b. Se presente un russamento evidente, un sonno notturno interrotto, un valore MIP minore di 60 o un valore FVC minore del 50 per cento del predetto tramite uno studio del sonno o altri test respiratori. In generale comunque, va considerata bassa la soglia necessaria per ottenere uno studio del sonno in pazienti DM1.
c. La capacità di gestione delle secrezioni ed effettuare le altre valutazioni respiratorie prima di un intervento programmato; in caso di necessità, l'adattamento alla ventilazione notturna non invasiva o alla macchina della tosse dovrebbe essere effettuato prima dell'intervento (vedi chirurgia, anestesia e controllo del dolore).

3. Cosa fare:

a. Vaccini anti-influenzali in caso non ci siano controindicazioni. I pazienti con infezioni respiratorie dovrebbero essere curati all'esordio dei sintomi, usando una terapia medica standard, in aggiunta alla macchina della tosse e alla ventilazione meccanica (se necessaria). Potrebbe essere necessario consultare gli pneumologi e i terapisti respiratori.
b. Tecniche di reclutamento del volume polmonare (per es. riespansione polmonare, spinta addominale, giubbotto con oscillazioni a varia frequenza e macchina della tosse) per pazienti DM1 con tosse inefficace (flusso di picco della tosse minore di 270 l/min), con infezioni toraciche e in fase peri-operatorie (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**).
c. Ventilazione non invasiva a pressione positiva per l'insufficienza respiratoria in pazienti che presentano debolezza dei muscoli respiratori e disturbi respiratori correlati. Alcuni pazienti dovranno accedere alla ventilazione notturna e alla ventilazione continua.
Per le indicazioni alla ventilazione non invasiva a pressione positiva si consultino le raccomandazioni delineate dal Consorzio Europeo che si è tenuto nel 2014 sulla gestione respiratoria nella DM1 (European Neuromuscular Centre Workshop 21.07.2014).
d. Ossigeno supplementare associato alla ventilazione non invasiva, da usare con cautela (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**).
e. Avere accesso a dispostivi medici per eventuali emergenze.

GESTIONE CARDIOVASCOLARE

Premesse

La patofisiologia cardiaca associata alla DM1 pur coinvolgendo tutto il tessuto miocardiaco, colpisce in maniera più selettiva il sistema di conduzione cardiaca. I difetti del sistema di conduzione sono progressivi e, mentre inizialmente magari asintomatici, possono aumentare nel tempo il rischio di aritmie sintomatiche.
Il quadro clinico include pre-sincope, sincope, palpitazioni, dispnea o morte improvvisa in seguito a un arresto cardiaco. Negli adulti con DM1 una morte improvvisa dopo un arresto cardiaco è frequente, seconda solo all'insufficienza respiratoria. L'alta incidenza di morte improvvisa sottolinea l'importanza di una valutazione cardiaca completa al fine di identificare i pazienti a rischio.
I controlli vengono effettuati valutando la sintomatologia e l'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni. Le valutazioni nel tempo permettono di monitorare l'eventuale evoluzione del quadro cardiaco. Nei pazienti a elevato rischio (con anamnesi positiva per arresto cardiaco o sincopi o con familiarità per morte improvvisa), è consigliabile anche uno studio elettrofisiologico, seppur invasivo.
I pazienti DM1 sono a rischio sia di bradiaritmia che di tachiaritmia. Un pacemaker può essere impiantanto in pazienti DM1 sia per curare una bradiaritmia sintomatica o come manovra preventiva per pazienti ad alto rischio di arresto cardiaco.
Le più comuni tachiaritmie sono la fibrillazione atriale e il flutter atriale che aumentano il rischio di embolia cardiogenica e di infarto. I pazienti DM1 hanno anche un elevato rischio di sviluppare tachiaritmia ventricolare (tachicardia o fibrillazione), un meccanismo che può causare un arresto cardiaco. Per pazienti che hanno avuto un episodio di tachiaritmia ventricolare o che sono a rischio, vi è indicazione a impiantare defibrillatori (ICD) in prevenzione primaria (http://www.giornale-

dicardiologia.it/allegati/01360_2013_11/fulltext/08-Zoni%20Berisso%20(752-772).pdf). Dato che anche in pazienti DM1 con pacemaker o ICD ci possono essere episodi di arresto cardiaco improvviso, va considerato (e ricercato) un eventuale meccanismo alternativo all'aritmia alla base dell'arresto cardiaco, così da poter ridurre la possibilità che si possa verificare o ripetere il fenomeno. Per valutare lo stato meccanico del cuore, inclusa la funzione ventricolare sinistra, si può far riferimento a studi di imaging, quali l'ecocardiografia, la tomografia computerizzata (CT), la risonanza magnetica (RM) e l'imaging nucleare.

Negli adulti con DM1 lo sviluppo di una cardiomiopatia dilatativa non ischemica è un avvenimento poco frequente, ma riconosciuto. Solitamente, una volta che si presenta una cardiomiopatia dilatativa sintomatica, la progressione è rapida e l'insufficienza cardiaca congestizia ha esito fatale.

Raccomandazioni

1. In generale:

a. Nel caso di sintomatologia cardiaca è importante avere accesso a dispositivi medici di emergenza.

2. Ricercare:

a. Palpitazioni, pre-sincope, sincope, dispnea e dolore toracico; nel caso di sintomi in atto al momento della visita, questi vanno gestiti in urgenza.

b. Aritmia, inclusa bradicardia sinusale, blocco cardiaco, fibrillazione e flutter atriale, e tachicardia ventricolare. Valutare e curare utilizzando le Linee guida ACC/AHA per la gestione di pazienti con aritmia ventricolare e la prevenzione di improvvisa morte cardiaca (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949478).

c. Sintomi cardiologici a ogni follow-up, se vi è qualche modifica del quadro clinico, se si rilevano anomalie all'imaging cardiaco, se l'ECG risulta anormale; le valutazioni dovrebbero essere svolte da un cardiologo o da un elettrofisiologo esperto in sintomi cardiaci nella DM.

3. Verificare:

a. La presenza di sintomi con ECG a 12 derivazioni, che si dovrebbe effettuare alla diagnosi e ogni anno circa.

b. La presenza di anormalità di conduzione rilevate su ECG a 12 derivazioni come per esempio ritmo sinusale <50 BPM, intervallo PR >200 ms, durata QRS >100 ms compreso un blocco di branca sinistro o destro, un blocco fascicolare sinistro anteriore o posteriore, un blocco AV di secondo o terzo grado, onde Q anormali, tachicardia atriale, fibrillazione, o flutter, e aritmie ventricolari indicative di un coinvolgimento cardiaco.

c. Se vi sono sintomi e segni compatibili con insufficienza cardiaca se l'ECG è anormale e indica un disturbo di conduzione o se sono presenti altri sintomi indicativi; in tal caso eseguire un'ecocardiografia.

4. Cosa fare:

a. Effettuare valutazioni cardiologiche periodiche ricorrenti che sono essenziali in particolare in pazienti con elettrocardiogrammi anormali e/o sintomi cardiaci.

b. Considerare la possibilità di impiantare un pacemaker preventivo o un ICD in prevenzione primaria, se durante un controllo cardiaco (invasivo o non invasivo) sono state individuate anomalie che possono aumentare il rischio di arresto cardiaco o di morte cardiaca improvvisa.

c. Prendere in considerazione la possibilità di effettuare imaging cardiaco alla diagnosi e a distanza di almeno 3-5 anni, anche se durante il controllo cardiologico non si sono riscontrati sintomi o anormalità.

d. Condurre uno studio elettrofisiologico, anche se invasivo, qualora, in seguito a un controllo non invasivo, ci sia il sospetto di grave blocco di conduzione o aritmia.

e. Utilizzare terapie farmacologiche e dispositivi appropriati, come indicato nelle Linee guida ACCF/AHA per la gestione dell'insufficienza cardiaca (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642), se è presente un'insufficienza cardiaca o una ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra.

f. Impiantare un pacemaker o ICD in prevenzione primaria (profilattica/preventiva) o secondaria (sintomatica), come indicato dalle Linee guida ACC/HRS per la terapia delle aritmie cardiache basata sull'uso di dispositivi (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498951). Questa cura/presa in carico deve essere gestita da un cardiologo e coordinata con il principale caregiver del paziente e altre figure, se necessario. Nella decisione di impiantare un pacemaker o un ICD in pazienti DM1 si dovrebbe tenere conto delle preferenze del paziente e della famiglia e della presenza di altri fattori di rischio che possano influire sulla morbilità e mortalità.

g. Effettuare un esame Holter ECG – sia delle 24-48 ore che per tempi più lunghi (30 o più giorni)- per rilevare meccanismi di aritmia in pazienti che presentano sintomi cardiaci. Se indicato dallo status sintomatico o se si osservano cambiamenti nell'ECG a 12 derivazioni durante il follow-up tale monitoraggio dovrebbe essere ripetuto periodicamente, almeno ogni 3-5 anni.

5. Fare riferimento a:

a. Un centro cardiologico specializzato in pazienti DM1 che presentano sintomi cardiologici, o che hanno un ECG annuale o biennale anormale indicativo di un coinvolgimento cardiaco, o che hanno più di 40 anni senza un precedente coinvolgimento cardiaco. A ogni modo, la presa in carico cardiologica deve essere inserita in un programma multidisciplinare; e quindi l'invio a un cardiologo è ragionevole, soprattutto se il medico curante non ha familiarità con la storia cardiaca, gli esami e le valutazioni ECG.

b. Un anestesista, indipendentemente dal medico curante, per fornire una sedazione procedurale e per monitorare gli studi elettrofisiologici e l'impianto di pacemaker o ICD.

Questi studi andrebbero accompagnati a un'anestesia in un ambiente clinico che permetta un'intubazione endotracheale immediata e una ventilazione, in modo tale da essere completamente preparati a trattare quei pazienti che possono sviluppare un'insufficienza respiratoria post-sedazione o un arresto respiratorio (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**).

c. Gli specialisti in DM1 che hanno sviluppato queste raccomandazioni non hanno raggiunto un consenso rispetto al protocollo per prescrivere e monitorare la mexiletina.

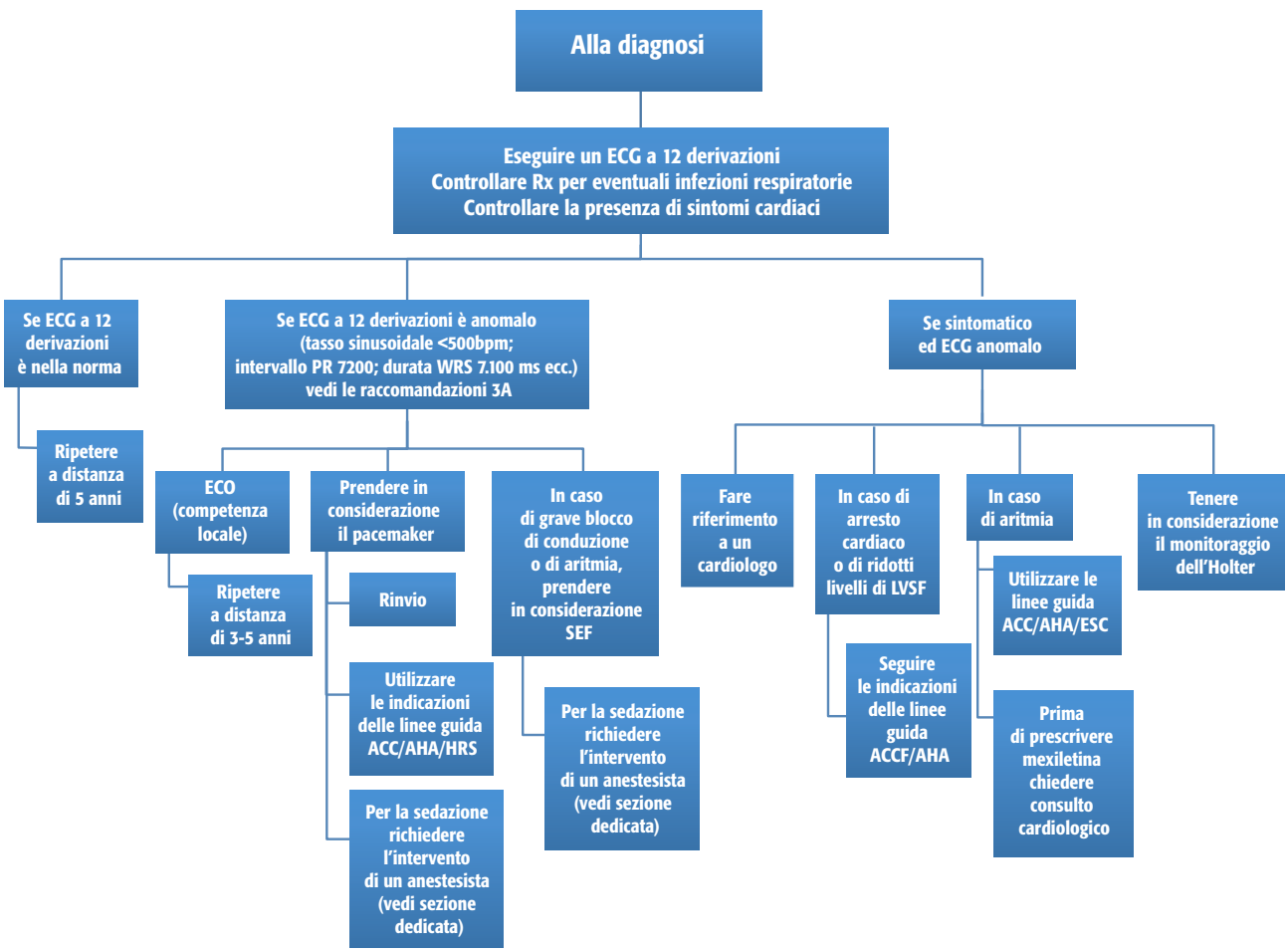
Neurologi esperti nella cura della DM1 considerano la mexiletina una terapia efficace per pazienti che non presentano anomalie cardiache, in particolare pazienti con DM congenita e con esordio in infanzia.

Le loro raccomandazioni rispetto alla mexiletina e alla gestione cardiologica includono l'esecuzione di un ECG prima della prescrizione, effettuarne un secondo di follow up entro 3 mesi e futuri controlli costanti nel tempo. Cardiologi esperti nella cura di DM1 hanno osservato che la mexiletina è un antiaritmico della classe 1B che può dare sollievo per la miotonia e qualche volta anche per la fibrillazione atriale. Si raccomanda che l'uso di qualsiasi antiaritmico in pazienti DM1 abbia inizio previo controllo completo per escludere la presenza di anormalità strutturali o funzionali sottostanti che potrebbero complicarne l'impiego.

Inoltre, si raccomanda anche che un cardiologo esperto nella cura di DM monitori il paziente durante l'inizio della terapia farmacologica.

Per maggiori informazioni far riferimento alla bibliografia relativa al coinvolgimento cardiaco nella distrofia miotonica (**Appendice 3**).

Raccomandazioni per la presa in carico cardiaca



GRAVIDANZA E GESTIONE OSTETRICA

Premesse

Gli effetti deleteri della DM1 sia sui muscoli lisci che su quelli striati possono complicare la gravidanza, il travaglio e il parto. A queste complicazioni si aggiunge la possibilità che nasca un bambino affetto da DM congenita, con gravi complicazioni neonatali, incluse anormalità respiratorie e di deglutizione. Le donne affette da DM1 hanno, rispetto alla media, un maggiore rischio di aborto spontaneo e di partorire un bambino morto, sebbene non sia escluso che possano avere un parto vaginale normale.

Rispetto alla popolazione generale, le madri affette da DM1 sono più esposte alle seguenti condizioni:

1. Gravidanze ectopiche
2. Parto pretermine
3. Travaglio e parto prolungato dovuto sia a una disfunzione muscolare uterina sia a una debolezza dei muscoli scheletrici
4. Emorragia postpartum dovuta a contrazioni uterine inadeguate o alla placenta ritenuta
5. Una sovradistensione uterina con polidramnios (dovuta a una compromessa deglutizione del fluido amniotico da parte del feto affetto da DM congenita), che può portare a un travaglio pretermine, contrazioni uterine inadeguate durante il travaglio o una prematura rottura delle membrane
6. Impreviste reazioni cardio-respiratorie o cognitivo-comportamentali, durante il travaglio e il parto, in seguito ad analgesia o anestesia
7. Una ridotta riserva ovarica con una comparsa tardiva di gonadotropina corionica (hCG) dovuta a un'insufficienza gonadica.

I bambini con un esordio congenito potrebbero presentare le seguenti complicanze:

1. Difficoltà di deglutizione, che potrebbero portare a polidramnios durante la gravidanza e a una scarsa nutrizione alla nascita, spesso tale da richiedere nutrizione enterale
2. Debolezza dei muscoli respiratori, con possibile necessità di ventilazione meccanica alla nascita
3. Tono muscolare ridotto e assenza di movimenti fetali
4. Una presentazione anormale
5. Piede equino
6. Ritenzione idrica eccessiva diffusa
7. Ventricoli cerebrali allargati
8. Artrogriposi e idrocefalia.

Una diagnosi genetica prenatale e un pre-impianto possono favorire un'interruzione di gravidanza o l'impianto selettivo di embrioni sani. Il team ostetrico deve prepararsi alla nascita di un bambino affetto da DM1 (**vedi capitolo Counseling genetico**).

Raccomandazioni

1. Ricercare:

a. L'anamnesi riproduttiva della paziente e la storia personale e familiare legata alla patologia, inclusi sintomi presenti in quel momento.

b. Un maggior affaticamento con un esordio più rapido del solito durante il travaglio e un maggior rischio di emorragia postpartum (PPH) dovuto a un livello di affaticamento più alto nelle donne affette da DM1. Si dovrebbe prevedere una emorragia postpartum quando c'è stata una prima o seconda fase prolungata del travaglio, soprattutto in casi di polidramnios.

2. Verificare:

a. La diagnosi genetica pre-impianto per determinare se l'embrione è affetto o la diagnosi genetica prenatale per determinare se il feto presenta l'espansione genetica (**vedi capitolo Counseling genetico**).

3. Cosa fare:

a. Prevedere una presa in carico prenatale in caso di rischio ostetrico elevato.

b. Utilizzare farmaci sedativi anestetici o analgesici, con estrema delicatezza dato l'elevato rischio associato alla DM1 in generale e in particolare durante una gravidanza, specialmente durante il terzo trimestre di gestazione e durante il parto (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**).

c. Prevedere accesso a dispositivi medici di emergenza.

d. Se la paziente DM1 è la madre, specialisti in pediatria o neonatologia dovrebbero essere presenti durante il parto a causa del rischio che il neonato possa avere una forma a esordio congenito, soprattutto in caso ci sia stata una trasmissione genetica materna.

e. Prevedere una presa in carico in Unità Intensiva di Neonatologa, che possa comprendere anche un'eventuale nutrizione enterale o una ventilazione meccanica, per i neonati affetti o con sospetto diagnostico.

4. Fare riferimento a:

a. Uno specialista neonatologo, anche quando si è certi che il feto non sia affetto.

b. Un'ostetrica prima che si prenda la decisione di indurre il travaglio.

c. Servizi di counseling genetico e servizi di programmazione familiare.

SINTOMI GRAVI

DEBOLEZZA DEI MUSCOLI SCHELETRICI E RIABILITAZIONE

Premesse

La debolezza dei muscoli scheletrici è una caratteristica rilevante della DM1. La debolezza associata al processo distrofico è bilaterale e progredisce a un ritmo relativamente lento, che varia annualmente dall'1 al 3 per cento. Nel tempo, interferisce con il movimento e con le attività di vita quotidiana.
In generale, i muscoli flessori si indeboliscono di più di quelli estensori, e i muscoli distali si indeboliscono prima di quelli prossimali. Solitamente, una significativa debolezza prossimale si presenta tardivamente, sebbene alcuni pazienti possano sviluppare precocemente debolezza alle spalle e ai fianchi. Anche i muscoli del tronco e dell'addome sono colpiti. Le anormalità ossee del cranio provocano tratti del viso allungati e altri effetti, incluse anomalie della mandibola e del palato. Alcune caratteristiche potrebbero richiedere un intervento chirurgico (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**).

Effetti tipici della DM1 a esordio in età adulta sui muscoli scheletrici includono:
- Debolezza e atrofia della mandibola e dei muscoli facciali, che comportano un assottigliamento del contorno del viso e una riduzione dell'espressione facciale
- Debolezza dei muscoli facciali, della lingua e del palato, che conducono a un eloquio spesso poco intelleggibile e un tono di voce flebile oltre a difficoltà nella masticazione e nella deglutizione
- Debolezza dei muscoli delle palpebre, che portano ad avere palpebre cadenti (ptosi)
- Debolezza dei flessori del collo, che comportano difficoltà nel sollevare il capo da una superficie
- Debolezza degli estensori del collo, che implicano una postura del capo cadente e difficoltà nel tenere il capo sollevato
- Debolezza degli erettori addominali e spinali
- Debolezza del diaframma e altri muscoli respiratori, che causano sintomi respiratori
- Debolezza dei muscoli distali agli arti superiori, che interferiscono con la destrezza, la scrittura e attività della vita quotidiana
- Debolezza dei muscoli dorso flessori del piede, che portano ad avere il piede cadente e conseguenti difficoltà nell'equilibrio e nella deambulazione
- Debolezza dei muscoli del polpaccio, che causano difficoltà nel saltare, nello stare in punta di piedi o nel correre
- Conseguenze sul lavoro o nella vita quotidiana a causa della perdita della deambulazione.

La combinazione di muscoli del polpaccio deboli e del piede cadente porta a instabilità delle caviglie, difficoltà nello stare in piedi fermo, cadute frequenti e difficoltà nella deambulazione e nel salire le scale. Quando vengono coinvolti anche i muscoli del ginocchio e dell'anca, i pazienti presentano maggiori difficoltà nel rialzarsi dalla posizione seduta.

Raccomandazioni

1. Ricercare:
a. Difficoltà nell'eloquio e nella deglutizione.
b. Difficoltà nel movimento e nell'equilibrio, e cadute.
c. L'effetto sulle attività della vita quotidiana e sull'autonomia.
d. L'effetto sulle attività svolte in casa, a scuola, al lavoro e nella comunità.
e. Il bisogno di dispositivi assistenziali o la necessità di effettuare cambiamenti a casa, a scuola o sul posto di lavoro.
f. Un follow-up annuale regolare, per verificare la condizione del paziente, ricercando informazioni anche tramite il caregiver primario o un professionista appropriato, che può essere il fisioterapista motorio, il terapista occupazionale, il logopedista, il nutrizionista, l'assistente sociale, l'infermiere, il fisiatra e l'ortopedico.

2. Cosa fare:
a. Esercizi, d'intensità bassa o moderata, aerobici e di resistenza, minimizzando se possibile le attività sedentarie. Prima di introdurre una nuova serie di esercizi, prendere in considerazione l'idea di effettuare una nuova valutazione cardiaca.
b. Utilizzare ortesi e tutori.
c. Utilizzare ausili per camminare, come il bastone o il deambulatore.
d. Lavori e modifiche logisitiche e strutturali della abitazione se necessario.

3. Fare riferimento a:
a. Un fisiatra per raccomandazioni inerenti a programmi/progetti individuali.
b. Un logopedista se sono presenti difficoltà nell'eloquio.

MIOTONIA DEI MUSCOLI SCHELETRICI

Premesse

La miotonia è una contrazione muscolare prolungata e difficoltà nel rilassare i muscoli: è un elemento caratteristico della DM1 ed è un aspetto della malattia che la distingue da altre distrofie muscolari. Colpisce quasi il 100 per cento delle persone affette da DM1 a esordio in età adulta. Pur non essendo l'aspetto più disabilitante della patologia, la miotonia può contribuire alla rigidità muscolare, al dolore, a difficoltà nel lasciare la presa, a difficoltà di deglutizione e di eloquio, e a problematiche gastrointestinali (GI).

La miotonia nella DM1 è maggiormente presente nei muscoli dell'avambraccio e delle dita, dove causa il blocco delle mani (evidente nella stretta intensa della mano). A volte può colpire anche i muscoli della lingua e della mandibola, portando a difficoltà nell'eloquio e nella masticazione. Alcune difficoltà nella deglutizione possono essere dovute a miotonia del volto, della lingua, della mandibola, dell'esofago e dei muscoli della gola, e la miotonia dei muscoli respiratori può comportare una scarsa forza respiratoria e contribuire ai bassi livelli di ossigeno nel sangue spesso presenti in questi pazienti.

La miotonia dei muscoli oculari clinicamente rilevabile non è tipica della miotonia presente nella DM1, sebbene sia presente in altre forme di miotonia congenita, non distrofica.

La miotonia alla mano può essere osservata chiedendo al paziente di rilassare la mano dopo aver fatto il pugno serrato per un periodo di tempo prolungato; i muscoli della mano di questi pazienti ci impiegano solitamente un paio di secondi o anche di più per rilassarsi completamente.

La miotonia da percussione può essere dimostrata tramite la percussione di specifici muscoli (tipicamente si percuote l'eminenza tenare o i muscoli estensori del polso nell'avambraccio) con un martelletto che produce una contrazione sostenuta anche per diversi secondi.

Anche la miotonia elettrica può essere valutata da una scarica spontanea della fibra muscolare rilevata durante la registrazione elettromiografica ad ago (EMG).

La miotonia associata alla DM1 solitamente peggiora con le temperature fredde ed è più pronunciata dopo un periodo di riposo. Può peggiorare nel periodo peri mestruale e durante la gestazione. Il miglioramento che segue a un'attività muscolare è noto come il fenomeno di "riscaldamento" (warm-up). Generalmente nella DM1 a esordio in età adulta, la miotonia diminuisce all'aumentare della debolezza.

I farmaci che agiscono sui canali ionici, come la mexiletina, hanno fornito un beneficio terapeutico significativo per alcuni pazienti con miotonia ***(vedi di seguito la sezione Cosa fare)***.

1. Ricercare:

Un rilassamento tardivo dopo una stretta di mano forzata o dopo percussione associate a impaccio in specifiche attività della vita quotidiana.

2. Cosa fare:

La mexiletina è spesso consigliata per la terapia della miotonia. Gli specialisti in DM1 che hanno sviluppato queste linee guida non hanno però raggiuto un consenso sul protocollo per la prescrizione e il monitoraggio della mexiletina.

a. I neurologi esperti nella presa in carico di pazienti DM1 considerano la mexiletina una cura efficace per la miotonia in persone non cardiopatiche, in particolare in forme congenite e a esordio infantile. Le raccomandazioni rispetto alla mexiletina e all'aspetto cardiologico includono l'esecuzione di un ECG prima di iniziare la terapia farmacologica, un secondo ECG di follow up entro tre mesi e un monitoraggio nel tempo. Inoltre viene anche raccomandato che la mexiletina sia assunta durante i pasti per evitare dispepsia e sensazioni transitorie di "vertigini", associate alla terapia. L'assunzione di cibo, infatti, prolunga l'assorbimento e abbassa i livelli di picco plasmatico.

b. I cardiologi esperti nella presa in carico di pazienti DM1 sottolineano che la mexiletina è un antiaritmico della classe 1B che può dare sollievo per la miotonia e qualche volta anche per la fibrillazione atriale. Essi raccomandano che l'uso di qualsiasi antiaritmico in un paziente DM1 abbia inizio con un completo controllo cardiologico per escludere la presenza di anomalie strutturali o funzionali sottostanti che potrebbero complicarne l'uso. Raccomandano anche che un cardiologo esperto nella cura di DM monitori i pazienti durante l'inizio della terapia farmacologica.

Per maggiori informazioni si vedano i riferimenti bibliografici sul sistema cardiaco e sulla miotonia (**Appendice 3)**.

GESTIONE OCULARE

Premesse

Segni e sintomi oculari clinicamente rilevanti possono includere: cataratta, ptosi palpebrale e chiusura incompleta delle palpebre, anormalità dei movimenti oculari, alterazioni retiniche e pressione intraoculare bassa.

La maggior parte delle alterazioni visive nei pazienti con DM1 è causata dalla cataratta. L'opacizzazione nella corteccia posteriore sottocapsulare del cristallino è molto indicativa di DM1 o DM2, anche se, isolatamente, non è un fattore diagnostico. La cataratta con esordio prima dei 55 anni di età o una storia clinica di cataratta prematura suggerisce una diagnosi di DM1

o di DM2 in pazienti con sintomi muscolari. La cataratta nei pazienti DM1 potrebbe progredire più velocemente del solito e quindi si potrebbe presentare una cataratta a esordio precoce. La cataratta associata a DM non è specifica e all'oftalmoscopia diretta si mostra come un'opacità punteggiata. Tramite un esame con lampada a fessura invece, la cataratta si presenta multicolorata e cangiante, ed è localizzata nella lente capsulare posteriore. L'opacizzazione nelle lenti cangianti sottocapsulari posteriori rappresenta una fase iniziale di formazione di cataratta nella DM. Questa è rilevabile solo tramite valutazione con lampada a fessura e si riscontra solitamente in pazienti che non hanno sviluppato una sintomatologia oculare.
Con il progredire dell'opacità delle lenti, i pazienti lamentano che la vista è spesso facilmente abbagliata dalla luce ed è sfuocata. Dal punto di vista oculistico si parla di una cataratta stellata e infine di franca cataratta, che potrebbe essere indistinguibile da forme di cataratta più comuni.
La cataratta può essere rimossa chirurgicamente, preferibilmente in anestesia locale in modo tale da evitare complicanze associate a un'anestesia generale (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**).
Una ptosi bilaterale delle palpebre è una caratteristica comune dei pazienti DM1. In casi gravi, può ostruire la vista e potrebbe richiedere un intervento chirurgico o non chirurgico. La debolezza dei muscoli orbicolari degli occhi è un'altra caratteristica comune dei DM1 che potrebbe provocare un danno corneale in quanto i pazienti non riescono a chiudere completamente gli occhi, soprattutto durante la notte, esponendo la cornea all'aria.
In pazienti DM1, si può presentare un'anomalia nel movimento oculare. Il rallentamento delle saccadi è stato documentato in maniera approfondita, ma l'impatto clinico è minimo. Si pensa che fattori contribuenti possano essere la miotonia dei muscoli extraoculari e/o anormalità del sistema nervoso centrale (SNC). Può essere presente nistagmo e questo potrebbe essere dovuto a una disfunzione del SNC. A ogni modo, raramente tali anomalie del movimento oculare provocano disturbi visivi.
Anche la retina può essere coinvolta nella DM1, come ben documentato. Queste alterazioni possono includere la retinite pigmentosa, la fibroplasia della membrana epiretinica e fibroplasia epiretinica. Gli effetti clinici di queste alterazioni sono poco studiati, con opinioni contrastanti rispetto ai loro effetti sull'acuità visiva.
Può anche essere presente un decremento della pressione intraoculare che potrebbe essere causato da anomalie della cornea.

Raccomandazioni

1. Ricercare:

Sintomi di cataratta e altri sintomi oculari nella DM1. Dare consigli ai pazienti su misure di sicurezza da usare per adattarsi a lievi cambiamenti, precauzioni da adottare in caso di guida diurna e notturna in presenza di cataratta, come proteggere la cornea, soprattutto in caso dormano con gli occhi parzialmente aperti a causa della debolezza dei muscoli oculari.

2. Verificare:

a. L'interessamento oculare tipico della DM1 tramite esame con lampada a fessura, che dovrebbe far parte del check-up oculare annuale.
b. Se presente ptosi palpebrale; se la ptosi diventa grave e interferisce con la visione, si può consigliare un intervento, non chirurgico, come ad esempio l'uso di "sostegni" per le palpebre che possono essere inseriti negli occhiali da vista. A causa di eventuali rischi legati all'anestesia e una concomitante debolezza nella chiusura degli occhi, questi "sostegni", come rimedio per la ptosi, dovrebbero essere provati prima di considerare un intervento chirurgico.

3. Fare riferimento a:

Un chirurgo oftalmico, quando la cataratta interferisce con la capacità di soddisfare le esigenze della vita quotidiana; si suggerisce la rimozione delle lenti opache tramite intervento chirurgico con impianto di lenti intraoculari.
Assicurarsi che al paziente DM1 e al team che condurrà l'intervento siano chiari i rischi legati all'anestesia e valutare con il paziente, con la famiglia e con eventuali caregiver, l'efficacia a lungo termine dell'intervento e gli effetti collaterali (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**).

GESTIONE GASTROINTESTINALE

Premesse

Poiché nella DM1 c'è un coinvolgimento sia dei muscoli lisci che di quelli scheletrici, l'interessamento di tutto il tratto gastrointestinale è comune. Si verifica debolezza e miotonia anche dei muscoli lisci.
Tra i problemi più comuni, si riscontra disfagia, aspirazione, dolore addominale e gonfiore, soprattutto dopo i pasti, svuotamento gastrico rallentato, reflusso gastroesofageo, costipazione, diarrea e intestino irritabile, calcoli nella cistifellea, colon dilatato (che può comportare un'occlusione intestinale, un megacolon e perfino una perforazione dell'intestino); infine anche incontinenza fecale.
Questi sintomi non sono molto frequenti nei pazienti DM1, ma in alcuni casi possono anche presentarsi come le caratteristiche cliniche iniziali o dominanti. A ogni modo, i pazienti potrebbero sottostimare o ignorare questi sintomi, che quindi vanno considerati e indagati.

Raccomandazioni

1. Ricercare:

a. Problemi nella masticazione o nella deglutizione, sbavamento, reflusso gastroesofageo, gonfiore, dolore addominale, diarrea e incontinenza fecale. Si dovrebbe prestare particolare attenzione nel differenziare una disfagia orofaringea da una esofagea. La disfagia esofagea ogni tanto provoca dolore toracico a causa del reflusso acido proveniente dallo stomaco. L'aspirazione di frustoli o frammenti di cibo può causare una polmonite, la principale cause di morte nei pazienti con DM1.

b. La perdita o l'aumento di peso non giustificato da modifiche di apporto calorico; la disfonia o la disfagia potrebbero indicare una debolezza dei muscoli della faringe; la tosse frequente o ricorrenti broncopneumopatie potrebbero indicare aspirazione; dolore addominale in seguito a palpazione (in generale o nell'area della cistifellea); gonfiore addominale durante esami fisici di routine.

c. Per pazienti sintomatici, gli esami fisici possono anche includere un esame rettale per meglio valutare la costipazione, ricercando anche la presenza di spasmo dello sfintere anale e la possibilità di riscontrare una defecazione dissinergica.

2. Verificare:

a. Sintomi addominali acuti:

I. Verificare la presenza di una pseudo-ostruzione in aggiunta a un'ostruzione meccanica

II. Effettuare un'enterografia-TC o un'enterografia-RM che possono permettere di distinguere una pseudo-ostruzione dall'emergenza chirurgica di una reale (meccanica) ostruzione, se si evidenzia un'ostruzione intestinale acuta

III. Escludere una colecistite in pazienti con dolore addominale acuto

IV. Trattare i pazienti senza ostruzione meccanica come nei casi di pseudo-ostruzione e/o colecistite secondo un approccio cautelativo

V. Effettuare una lastra addominale per valutare gas o feci intestinali anormali, o aria addominale libera.

b. Le quantità anomale di idrogeno con il glucosio rilevate nel breath test. Da considerare chei valori sono anomali in pazienti con intolleranza al lattosio e in pazienti con un'eccessiva crescita della flora batterica intestinale.

c. I segni di meteorismo intestinale, feci anormali o aria addominale libera, rilevate tramite una lastra addominale

d. Movimenti dissinergici, debolezza orale e/o faringea o aspirazione da rilevare tramite uno studio della deglutizione standard o in fibroscopia o una valutazione della deglutizione con test al bario, avvalendosi della consulenza di un logopedista

e. Anormalità anatomiche gastriche, intestinali o della cistifellea tramite ecografia addominale o risonanza magnetica.

f. La funzionalità esofagea, il reflusso, lo svuotamento gastrico, la funzionalità intestinale tramite radiografie standard o dopo pasto baritato.

g. La debolezza o la contrazione dell'esofago, dello sfintere gastroesofageo, del tratto gastro-enterico; in pazienti che non rispondono alla terapia valutare lo sfintere anale o rettale tramite manometria o motilità funzionale.

h. La struttura o la funzionalità della faringe, dell'esofago o del tratto gastro-enterico tramite studio endoscopico

i. Esami ematochimici suggestivi di colestasi (alti livelli di fosfatasi alcalina e bilirubina correlano con colestasi nella DM1). Misurare i livelli GGT, in quanto livelli elevati di AST e ALT potrebbero essere dovuti a una patologia del muscolo scheletrico derivante dalla DM1. La colecistectomia rappresenta uno dei motivi più comuni per cui i pazienti DM1 vengono sottoposti a chirurgia generale; se l'anestesia generale è necessaria per questa procedura, bisogna trattare il paziente con particolare attenzione (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**).

I pazienti con sintomi refrattari dovrebbero essere inviati per un consulto gastroenterologico preocemente. Si consiglia una presa in carico del paziente per gli esami che richiedono anestesia o sedazione (vedi chirurgia, anestesia e controllo del dolore).

3. Cosa fare:

Trattamento non farmacologico per i sintomi gastrointestinali:

a. Per pazienti che presentano diarrea o costipazione è consigliabile una dieta ricca di fibre (15-20 grammi al giorno). Un aumento di fibre dovrebbe accompagnarsi a un aumento di assunzione di acqua, escludendo bevande che contengono elevati livelli di caffeina e fruttosio.

b. Richiedere un consulto nutrizionale per pazienti con disfagia e con aumento o perdita di peso per impostare una dieta adeguata.

c. Per pazienti che presentano disfagia faringea, richiedere una terapia specifica per la disfagia, che includa strategie compensatorie e modificazioni della dieta.

Potenziale trattamento farmacologico per i sintomi gastrointestinali:

a. Per pazienti che soffrono di diarrea, prescrivere loperamide, che va però usato con attenzione

b. Per pazienti con problemi di costipazione, prescrivere lassativi leggeri (vedi di seguito). Si dovrebbe cercare di evitare oli. Se un paziente non risponde al primo o secondo trattamento riportato sotto, si dovrebbe richiedere la consulenza di uno specialista gastroenterologo per effettuare una manometria anale.

I. Raccomandazioni terapeutiche primarie: polietilenglicole, senna, docusato sodico o lattulosio

II. Raccomandazioni terapeutiche secondarie: bisacodi-

le, lubiprostone o linaclotide
III. Metoclopramide potrebbe essere usato in caso di sintomi di gastroparesi, pseudo-ostruzione e reflusso gastrico. Non si consiglia un uso a lungo termine perché può provocare discinesia tardiva
IV. Se nel breath test si riscontra la presenza di una sovrapproduzione batterica, un trattamento antibiotico potrebbe ridurre la diarrea; si veda il lavoro di Tarnopolsky et al. (2010) per il trattamento farmacologico con ciprofloxacina.

c. In casi di grave disfagia, in cui per esempio c'è una forte perdita di peso o bronco-pneumopatie ricorrenti, la nutrizione enterale potrebbe risultare utile. Solitamente però ricorrere alla nutrizione enterale non è frequente nei pazienti DM1

d. Si potrebbe considerare la mexiletina per curare la diarrea o la costipazione. Per i pazienti cardiopatici la mexiletina non è indicata; in caso di assunzione, i pazienti dovrebbero essere monitorati (**vedi capitolo Gestione cardiovascolare**).

Si dovrebbe consigliare vivamente ai pazienti DM1 di seguire le linee guida di screening per tumori al colon, applicabili alla popolazione generale. Gli studi epidemiologici hanno mostrato una percentuale più elevata di tumori maligni nei pazienti DM1, in particolare del tratto intestinale.

GESTIONE COGNITIVA E COMPORTAMENTALE (NEUROPSICHIATRICA)

Premesse

In pazienti con DM1 a esordio in età adulta si possono presentare specifici deficit cognitivi; questi sono riportati anche in pazienti con DM1 a esordio tardivo. In ogni caso l'interessamento cognitivo e comportamentale è meno pronunciato rispetto al ritardo mentale descritto nei pazienti con forma congenita o alle alterazioni comportamentali dell'esordio infantile. In aggiunta all'alterazione primaria delle funzioni cognitive che si pensa essere causata dalla mutazione genetica, cioè intrinseca alla patologia, altre condizioni potrebbero contribuire al quadro cognitivo-comportamentale tipico di questa forma, quali le alterazioni del sonno, le anormalità ormonali o altre disfunzioni sistemiche tipiche della patologia.
Nei pazienti DM1 sono stati descritti ridotti livelli di flusso ematico cerebrale a livello dei lobi frontali e temporali, ridotti volumi cerebrali rispetto a controlli di pari età, e anormalità aspecifiche della sostanza bianca, evidenti come lesioni iperintense nelle sequenze T2 alla RM cerebrale, isolate o confluenti, la cui relazione con le alterazioni cognitive e comportamentali non è chiara. A supporto dell'interessamento cognitivo va anche considerato che la proteina tau, implicata in generale nelle demenze primarie, subisce un'alterazione della sua espressione a livello cerebrale nei pazienti affetti da DM1.
Nei pazienti DM1 a esordio in età adulta, le anormalità cognitive variano a seconda dell'ambito e del grado di severità, e possono coinvolgere la sfera cognitive pura intesa come intelligenza globale, o più comunemente, le funzioni esecutive e di costruzione visuo-spaziale, le abilità aritmetiche e l'attenzione. Le criticità nelle funzioni esecutive possono causare importanti difficoltà nella pianificazione e organizzazione della vita quotidiana, con risvolti pratici negativi come per esempio ritardi nel pagamento di bollette, rispetto e programmazione di appuntamenti. Va considerato che l'interessamento cognitivo è indipendente dai livelli di QI, che sono solitamente normali nella forma adulta, pur inferiori ai valori della popolazione non affetta, di pari età e scolarità.

Nei diversi studi condotti in questa popolazione sono emersi sintomi di asse I quali ansia e depressione. Più frequentemente sono stati descritti sintomi caratterizati da comportamenti evitanti, apatia, mancanza di iniziativa, inattività. Va anche considerato che potrebbe esservi una sovrastima della depressione e dell'apatia in questa popolazione per la presenza importante e frequente di sintomi quali l'eccessiva sonnolenza e la facile affaticabilità, il tutto aggravato dall'inespressione del volto, dovuta a ipotrofia e debolezza dei muscoli facciali e masticatori e a ptosi palpebrale. È importante dunque ricercarla con appropriati test.
Gli aspetti cognitivi e personologici dei pazienti DM1 pur ancora da definire precisamente in termini scientifici circa la causa e relazione con l'espansione, possono comunque avere un forte impatto sulla qualità di vita del malato e dei familiari. Pazienti, familiari e caregiver dovrebbero essere informati sul fatto che la DM1 è anche una "patologia del cervello" e che quindi anche il pensiero e il comportamento potrebbero essere coinvolti. Gli aspetti cognitivi e personologici nella DM1 si sovrappongono considerevolmente con il deficit del funzionamento psicosociale (**vedi capitolo Gestione psicosociale**).

Raccomandazioni

1. Ricercare:

a. Difficoltà nell'organizzazione e pianificazione, apatia.

2. Verificare:

a. L'anamnesi sulla salute mentale del paziente, raccolta da altri familiari laddove il segreto professionale lo consenta, in quanto pazienti affetti da DM1 potrebbero avere una limitata intuizione riguardo la loro cognizione e il loro comportamento.

b. Problematiche psichiatriche o comportamentali e cambiamenti cognitivi, da valutare all'interno di un check-up annuale.
Si consiglia una valutazione neuropsicologica di base, con eventuali test aggiuntivi in funzione del percorso clinico del paziente.

3. Cosa fare:

a. Utilizzare psicostimolanti se l'apatia è associata con elevati livelli di affaticabilità o eccessiva sonnolenza diurna (vedi eccessiva sonnolenza diurna).

4. Fare riferimento a:

a. Professionisti della salute mentale (psicologo o psichiatra) quando la diagnosi sembra includere alterazioni psichiatriche o comportamentali; quando possibile, intraprendere una terapia medica, azioni di supporto per la coppia o per la famiglia; terapisti per impostare una terapia cognitivo comportamentale.

GESTIONE PSICOSOCIALE

Premesse

I complessi aspetti fisici, cognitivi e personologici della DM1 possono interferire gravemente con il lavoro, la scuola, il tempo libero, la famiglia e la vita sociale.
Le condizioni socioeconomiche dei pazienti e delle famiglie sono spesso compromesse a causa della bassa scolarità (associata alla compromissione cognitiva), opportunità lavorative limitate, livelli di energia ridotti, sonnolenza diurna, visione danneggiata, debolezza muscolare, la probabilità che più di una persona in famiglia abbia bisogno di cure specifiche a causa della DM1, e l'uso di alcol o droghe per gestire lo stress e l'insonnia.
I pazienti DM1 possono avere difficoltà in molte attività della vita quotidiana, incluse quelle relative all'igiene personale, l'ordine della casa, la preparazione di pasti, l'organizzazione e la pianificazione, la guida di una macchina.
I bambini di genitori affetti da DM1 potrebbero non ricevere un supporto emotivo o intellettivo ottimale e qualche volta potrebbero anche essere privati delle cure quotidiane, il che potrebbe risultare particolarmente problematico qualora anche il bambino sia affetto.
I pazienti DM1 sono vulnerabili all'isolamento sociale. I caregiver possono avere un carico maggiore a causa del comportamento evitante dei pazienti, e possono dover rinegoziare ruoli e responsabilità, sottolineando la natura complessa della presa in carico multidisciplinare di questi pazienti.
Il ritiro e l'isolamento sociale sono di frequente riscontro anche tra i caregiver.

Raccomandazioni

1. Ricercare:

a. Problemi nelle circostanze sociali del paziente e della famiglia, con particolare attenzione alla possibilità di trascuratezza degli eventuali figli a carico; la necessità di un aiuto economico per supportare il bisogno finanziario; la possibilità che la guida non sia sicura; la possibilità che vi siano barriere architettoniche in casa o che la casa non sia sicura o che vi siano le adeguate condizioni igieniche; eventuali usi/abusi di sostanze o di stili di vita socialmente inadeguati. Data l'elevata prevalenza di problematiche cognitive e/o emotive/comportamentali, così come quelle di disabilità fisica, il medico e altre figure professionali che si prendono cura del paziente DM1 dovrebbero dare i recapiti del servizio sociale appropriato, cercando di estendere il supporto anche ai caregiver.

2. Fare riferimento a:

a. Gruppi di supporto locali e organizzazioni nazionali e internazionali, come ad esempio l'Associazione Italiana Miologia (ww.miologia.org), l'Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare (www.uildm.org), l'Associazione Italiana Distrofie Miotoniche Onlus (www.dimio.it), la Fondazione Malattie Miotoniche (www.fondazionemalattiemiotoniche.org).

ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA

Premesse

Si stima che circa il 30-40 per cento dei pazienti con DM1 presenti un'eccessiva sonnolenza diurna e spesso questo ha un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e della famiglia. L'eccessiva sonnolenza diurna può anche essere il sintomo principale e di esordio della DM1 a esordio in età adulta.
A differenza dell'affaticabilità generale, anch'essa comune nella DM1, l'ipersonnia fa sì che i pazienti dormano di frequente, spesso in modo imprevedibile, durante il corso della giornata, anche se di notte hanno dormito un numero di ore normale o maggiore del solito. Il più delle volte si tratta di un'ipersonnia da inattività.
L'eccessiva sonnolenza diurna nella DM1 può risultare da uno o più meccanismi distinti. Tra questi in particolare vanno considerati lo stile di vita rispetto al ritmo sonno-veglia (errata programmazione del sonno, scarsa igiene del sonno); debolezza dei muscoli ventilatori che provoca ipoventilazione associata al sonno e un sonno non ristorativo; ostruzione delle vie aeree a causa della debolezza faringea con associate apnee

notturne ostruttive; ipoventilazione alveolare su base centrale, per ipofunzione dei centri deputati al controllo del ritmo sonno-veglia, con meccanismi di risveglio disorganizzati. La risposta positiva al farmaco psicostimolante modafinil riscontrata in alcuni studi suggerisce che il meccanismo principale alla base dell'ipersonnia nella DM1 sia di origine centrale.

Raccomandazioni

1. Ricercare:

a. Uso/abuso di alcol e caffeina, farmaci usati dal paziente, le abitudini rispetto al sonno. Se si sospetta che l'eccessiva sonnolenza diurna sia causata da errati comportamenti in uno di questi ambiti, si dovrebbe impostare un programma condiviso con proposte di modifica monitorandone la compliance e adesione anche da parte dei caregiver (es. stabilire orario per coricarsi, per svegliarsi ecc., numero di caffè ecc.).

2. Verificare:

a. La presenza di eccessiva sonnolenza diurna a livello ambulatoriale tramite l'Epworth Sleepiness Scale (EPP), ma poiché questa è spesso una sottostima del problema, nel sospetto di sonnolenza diurna con impatto sulla vita quotidiana prescrivere una polisonnografia e indirizzare al centro specialistico di riferimento, un centro del sonno e/o a specialisti pneumologi nel campo neuromuscolare in particolare miotonico (www.miologia.org; www.uildm.org; www.dimio.it; www.fondazionemalattiemiotoniche.org).

b. La presenza di debolezza muscolare che può contribuire all'eccessiva sonnolenza diurna nei pazienti DM1 (**vedi capitolo Gestione respiratoria**).

c. Se sono presenti sintomi respiratori, apnea notturna e ipersonnia centrale rilevate durante valutazioni per eccessiva sonnolenza diurna. Si precisa che i pazienti possono non rendersi conto dell'eventuale compromissione respiratoria; si può prendere in considerazione un'indagine approfondita, inviando a uno specialista pneumologo o del sonno, esperto di patologie neuromuscolari e in particolare di distrofia miotonica.

3. Cosa fare:

a. Si può considerare di impostare una ventilazione non invasiva se si pensa che la sonnolenza diurna sia legata a un'ipoventilazione notturna o diurna o ad apnea notturna in cui si sospetti una componente muscolare periferica. Bisognerebbe inviare i pazienti da uno pneumologo con esperienza in patologie neuromuscolari per valutare come adattare questi pazienti ai ventilatori nel modo migliore (**vedi capitolo Gestione respiratoria**).

b. Si può considerare la terapia con lo psicostimolante modafinil se si sospetta un'ipersonnia centrale benché questo sia off-label. In tale caso è consigliabile dimostrare la presenza del sintomo ipersonnia con l'esame considerato il gold-standard in tal senso e cioè, l'esame delle latenze multiple (MSLT), eseguibile in centri del sonno specializzati.

4. Fare riferimento a:

a. Una terapia cognitivo comportamentale (TCC) o un training quotidiano per ridurre l'affaticabilità o la sonnolenza

b. Specialisti del sonno e/o pneumologi per pazienti che lamentano eccessiva sonnolenza diurna o hanno punteggi elevati all'ESS o ad altre scale sulla sonnolenza.

GESTIONE ENDOCRINA E METABOLICA

Premesse

Le disfunzioni endocrine e metaboliche nei pazienti affetti da DM1 sono ben documentate. Gli studi sui pazienti DM1 degli ultimi 50 anni riportano casi frequenti di iperinsulinemia dopo assunzione di glucosio, valori di glucosio ed emoglobina glicata (HbA1c) sovrapponibili ai casi di prediabete o di ridotta tolleranza al glucosio, e i soggetti presentano insulino-resistenza tessuto-specifica (muscolo > grasso > fegato) a causa di un mancato splicing del recettore dell'insulina in questi tessuti. Va comunque tenuto presente che la frequenza di diabete di tipo 1 o di tipo 2 nei pazienti DM1 è paragonabile a quella della popolazione generale.

I ricercatori hanno riportato in pazienti DM1 un aumento dell'incidenza di disfunzioni della tiroide, della paratiroide e delle gonadi, in associazione a livelli sanguigni di ormoni surrenalici anormali. Si ipotizza che le anomalie nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (pituitario) potrebbero ricoprire un ruolo chiave in queste alterazioni endocrine, in particolare quelle che coinvolgono la regolazione della tiroide, dei livelli ormonali surrenalici e delle gonadi.

Un'insufficienza delle gonadi nei pazienti con DM1 contribuisce ai problemi della disfunzione erettile frequente in questa popolazione, all'infertilità nel sesso maschile in cui è presente oligospermia e azoospermia, e a un calo della riserva ovarica con comparsa tardiva di gonadotropina corionica (hCG) nelle donne. Le donne affette da DM1 potrebbero avere una ridotta capacità fertile, aborti spontanei e dare luogo a parti con feto nato morto, e potrebbero avere un tasso più alto di mestruazioni eccessivamente dolorose e irregolari rispetto alla popolazione generale. Non tutti i pazienti DM1 sono infertili, e le donne in età fertile dovrebbero consultare uno specialista in ostetricia o il medico curante per una corretta pianificazione familiare.

Vi sono diversi resoconti clinici e storici sull'alopecia nella DM1, anche se mancano studi longitudinali controllati per età e genere.

Si segnalano anche diverse testimonianze di alterazioni degli enzimi epatici in molti pazienti, generalmente non progressive. Non è ancora chiaro se rappresentino un effetto primario della DM1 sulle cellule epatiche o se siano una conseguenza dello squilibrio metabolico, stasi biliare o della steatosi epatica, frequentemente presente. È probabile che quest'ultima e l'insulino-resistenza siano i maggiori responsabili del rialzo degli enzimi epatici, benché siano ncessari ulteriori studi in tal senso. La causa della stasi biliare non è ben chiara, ma anch'essa potrebbe essere legata a miotonia dei muscoli lisci, debolezza o alterazione della circolazione enteropatica.
Ci sono alcune indicazioni a favore di una disregolazione del sistema renina-angiotensina e di alterazioni dei livelli di 25 idrossi vitamina D [25 (OH) D], di deidroepiandrosterone (DHEA), di interleuchina 6 (IL-6), del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) e del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) in pazienti DM1. Anche le funzioni dell'adrenalina della parte midollare della surrene potrebbero essere alterate in un piccolo numero di pazienti DM1 con aritmie cardiache che si sospetta essere provocate da ipercaliemia. L'omeostasi del calcio è anormale in alcuni pazienti DM1; le cause sono multifattoriali (disfunzione paratiroidea, bassi livelli di vitamina D, deficienza nutrizionale) e l'impatto clinico di queste alterazioni non è del tutto chiaro.

Raccomandazioni

1. Ricercare:

a. Se vi sono mestruazioni dolorose o irregolari in donne affette da DM1 e fare riferimento a un'ostetrica o ginecologo.

b. La storia riproduttiva, la possibile infertilità e prevedere una programmazione familiare in pazienti DM1 maschi e femmine; fare riferimento al counselor genetico o altri specialisti.

c. Se vi sono disfunzioni erettili negli uomini; se presenti considerare ulteriori controlli e terapie farmacologiche per la cura, ma stando attenti a possibili effetti collaterali cardiaci della terapia farmacologica per la disfunzione erettile (**vedi capitolo Gesione cardiovascolare**).

2. Verificare:

a. I valori degli enzimi epatici e i livelli di bilirubina alla diagnosi e con cadenza annuale. Si riscontrano spesso elevazioni croniche degli enzimi epatici in pazienti DM1 e non necessariamente indicano la necessità di una biopsia epatica.

b. La funzione tiroidea in pazienti DM1; misurare il TSH alla diagnosi e con cadenza annuale. I livelli di FT4 secondo raccomandazioni endocrine. Un controllo più frequente è necessario in caso si sospetti una disfunzione tiroidea.

c. L'assetto lipidico, alla diagnosi e ogni tre anni se normali, ma nel caso di valori alti, fare controlli con maggiore frequenza. Poiché l'impatto delle statine sulla salute dei pazienti DM1 non è certa, in caso vengano usati questi farmaci per abbassare i livelli lipidici, i medici dovrebbero monitorare con attenzione i pazienti per eventuali effetti collaterali sui muscoli.

3. Cosa fare:

a. Prescrivere minoxidil per la perdita di capelli associata alla DM1

b. Modificare la dieta e stimolare all'esercizio fisico (**vedi capitolo sulla componente muscolare**) e utilizzare l'eventuale terapia per normalizzare i livelli di glucosio nel sangue e di insulina come nei casi di insulino-resistenza. Verificare annualmente la tolleranza al glucosio orale e richiedere i livelli di HbA1c e di glucosio nel plasma a digiuno.

TUMORI

Premesse

Studi epidemiologici recenti che hanno indagato il rischio di tumori maligni in pazienti DM1, hanno mostrato che questi soggetti hanno un rischio maggiore di sviluppare alcuni tipi di tumore, specialmente alle ovaie, al colon, all'endometrio, al cervello e alla tiroide. Le neoplasie sono la terza causa di decesso nei pazienti con DM1, dopo le complicanze respiratorie e cardiovascolari. I pazienti con DM1 hanno un aumentato rischio rispetto alla media della popolazione di sviluppare un pilomatricoma, un raro tumore della pelle che colpisce i follicoli dei peli, solitamente benigno, e solo raramente maligno. Solitamente il pilomatricoma è localizzato sulla pelle della testa e del collo, ma può anche presentarsi in altre zone del corpo. Questi tumori possono essere rimossi chirurgicamente.

Raccomandazioni

1. Effettuare controlli periodici per valutare la presenza di tumori della pelle benigni o maligni, incluso il pilomatricoma, e inviare i pazienti a chirurghi che possano rimuoverli in totale sicurezza (**vedi capitolo Chirurgia, anestesia e controllo del dolore**). Insegnare ai pazienti come rilevare la presenza di un pilomatricoma cercando piccoli noduli sotto la pelle e informare i pazienti che questi si sviluppano principalmente sulla testa, soprattutto vicino all'attaccatura dei capelli, e sul collo, ma anche sulle gambe, sulle braccia e sul torace.

2. Incoraggiare molto i pazienti a seguire le linee guida rivolte alla popolazione generale per lo screening dei tumori, come per esempio quelli al colon, al seno, ai testicoli e all'utero.

3. Essere particolarmente attenti a sintomi di sospetto interessamento del sistema nervoso centrale, dell'addome, della pelvi e della tiroide in quanto possono esservi tumori anche a livello cerberale, dell'utero, delle ovaie e della tiroide.

CONSIDERAZIONI SUPPLEMENTARI

DIAGNOSI

Premesse

Se c'è un sospetto di patologia, solitamente non è difficile porre diagnosi di distrofia miotonica di tipo 1 a esordio in età adulta. Tuttavia il percorso che porta alla diagnosi è spesso complicato dall'elevato numero di sistemi corporei interessati, l'alto numero di figure professionali coinvolte, e l'elevata variabilità nella gravità dei segni e sintomi della malattia. Potrebbero passare molti anni affinché un paziente riceva una corretta diagnosi di DM1.

Si dovrebbe sospettare una diagnosi di DM1 in qualsiasi paziente che presenti almeno 3 dei seguenti sintomi:

- Ptosi delle palpebre
- Debolezza dei muscoli distali, principalmente delle dita e dei flessori del polso, senza contratture
- Miotonia o "rigidità dei muscoli"
- Cataratta presenile, soprattutto in forma policromatica.

Si dovrebbe sospettare una diagnosi di DM1 in qualsiasi paziente che presenti qualsiasi sintomo riportato sopra o una storia familiare, e abbia uno di questi sintomi in aggiunta a quanto sopra indicato:

a. Un blocco cardiaco di primo grado
b. Sindrome dell'intestino irritabile (IBS) o livelli elevati di enzimi epatici
c. Calcoli biliari in giovane età
d. Un ricovero prolungato per un un arresto respiratorio in seguito a un'anestesia
e. Insulino-resistenza o diabete
f. Ipogonadismo ipogonadotropo
g. Eccessiva sonnolenza diurna
h. Moderate difficoltà di apprendimento

Se si sospetta una DM1, si può avere una diagnosi definitiva tramite test genetico su sangue periferico che mostra un numero elevato di ripetizioni CTG nella porzione non codificabile 3' del gene DMPK sul cromosoma 19 (>50). Le ripetizioni CTG tra 37 e 50 sono considerate "premutazioni", e possono espandersi in una lunghezza patologica nelle future generazioni.

Raccomandazioni

1. Ricercare:

a. I sintomi sopra riportati.

2. Verificare:

a. La presenza di DM1 tramite test genetico molecolare come primo esame esplorativo per qualsiasi paziente con sospetto diagnostico. La biopsia muscolare non dovrebbe essere usata come criterio diagnostico quando c'è una chiara evidenza clinica. Si considerano affetti i pazienti con più di 50 ripetizioni nella regione 3' non codificabile del gene DMPK sul cromosoma 19. Si possono avere dei falsi negativi al test genetico, anche in famiglie con una diagnosi di DM1 conclamata; si consiglia il consulto di uno specialista.
b. Sintomi fisici suggestivi di DM1 tramite esami fisici con particolare attenzione alle valutazioni neuromuscolari, cardiovascolari e respiratorie; è bene ottenere anche una storia familiare risalente alle 3 generazioni precedenti.

3. Fare riferimento a:

a. Counseling genetico (**vedi capitolo Counseling genetico**) per pazienti che presentano sintomi clinici indicativi di una DM1, per familiari a rischio, in modo tale che siano messi nella posizione di prendere una decisione rispetto all'esecuzione o meno di un esame genetico. Tale esame dovrebbe essere fatto in un laboratorio accreditato con esperienza nella diagnosi di DM1 (vedi www.orphanet.it; www.miologia.org per centri in Italia). Si ritiene che sia inverosimile che si sviluppi una DM1 con sintomi rilevabili in persone con ripetizioni tra 37 e 49. A ogni modo, queste "premutazioni" potrebbero espandersi all'intervallo patologico in generazioni future, in particolare in trasmissioni paterne. Per questo si dovrebbe offrire un counseling genetico anche a queste persone (**vedi capitolo Counseling genetico**) in modo tale da discutere il rischio di trasmissione della patologia.
b. Specialisti in patologie neuromuscolari, presumibilmente un neurologo o un genetista clinico con particolare interesse in malattie neuromuscolari ereditarie, che possano facilitare una prima valutazione "globale", dando priorità a consulti per specifici sintomi, e fornendo una gestione clinica continua della condizione del paziente.
c. Il cardiologo e lo pneumologo, se sono presenti sintomi cardiaci rilevanti. Pazienti con sospetto diagnostico do-

vrebbero essere informati subito sui rischi legati all'anestesia e alla sedazione, e dovrebbero essere visitati per rilevare potenziali complicanze cardiache o respiratorie (**vedi capitoli Gestione cardiovascolare e pneumologica**).

COUNSELING GENETICO

Premesse

La DM1 è causata dall'espansione di una ripetizione CTG instabile che non viene tradotta, ma trascritta, sulla regione 3' non codificabile del gene DMPK localizzato sul cromosoma 19q13.3.
Il numero normale di ripetizioni CTG in questa regione varia da 5 a 37. Più di 50 ripetizioni sono considerate criterio diagnostico per la DM1. Occasionalmente, alcune persone ereditano una sequenza di ripetizioni che può variare da 37 a 49. Si possono incontrare sequenze di questa lunghezza in diramazioni familiari di noti pazienti DM1, in particolare in generazioni passate, o occasionalmente, per caso, nella popolazione generale. In persone che presentano ripetizioni CTG nell'intervallo tra 37 e 49 non si riportano sintomi rilevabili. A ogni modo, queste "premutazioni" possono espandersi in intervalli patologici in generazioni future, in particolare quando sono a trasmissione paterna.
Mentre l'esame genetico, incluso anche quello prenatale e presintomatico, è ormai facilmente accessibile, ci sono ancora molte potenziali insidie nell'interpretazione dei risultati sia per il paziente che per i familiari. Per questo motivo si considera il counseling genetico come parte integrante del processo diagnostico.
Una diagnosi di DM1 in una persona all'interno di un nucleo familiare ha conseguenze anche sugli altri membri della famiglia, nascono dubbi rispetto al fatto che la persona affetta possa scegliere di dire o non dire della malattia ai familiari che non presentano una sintomatologia e dubbi anche rispetto al consigliare o meno a questi familiari di sottoporsi all'esame genetico. Una diagnosi di DM1 in una persona presintomatica (incluso un bambino) può avere importanti conseguenze sul controllo della salute e sull'organizzazione familiare, ma potrebbe anche sollevare la possibilità di difficoltà nell'ottenere rassicurazioni o nello scontrarsi con pregiudizi sul lavoro e nella vita di tutti i giorni, in generale.

Raccomandazioni

1. Considerare di inviare a un servizio di counseling genetico o a un neurologo con esperienza nella DM1, anche se il paziente non ha il desiderio di avere dei figli.
2. Revisionare annualmente la genealogia del paziente. Il counseling genetico dovrebbe essere ripetuto in caso ci siano nuove informazioni o circostanze che cambiano il rischio per gli altri membri della famiglia.
3. Discutere e comunicare la complessità dei pattern ereditari che si osservano in questa patologia, in particolare il rischio di una madre paucisintomatica (leggermente affetta) che partorisce un bambino gravemente affetto, tramite consulenza genetica in famiglie affette da DM1 o l'insorgenza in forme tardive o il fatto che molti pazienti possano non lmentare disturbi pur affetti.
4. Aiutare i portatori della mutazione nell'informare i familiari sulla possibilità che anche loro abbiano ereditato la patologia o il rischio di trasmetterla e le ripercussioni che la DM1 potrebbe avere, anche se loro o i figli non ne sono affetti.

GESTIONE E COUNSELING DI FINE VITA

Premesse

La consapevolezza di pattern di progressione della patologia e la possibilità di sviluppare improvvisi e significativi cambiamenti di salute è di grande importanza nei soggetti affetti da DM1. I pazienti potrebbero confrontarsi con scelte terapeutiche importanti, tra cui anche alcune da cui potrebbe dipendere la loro sopravvivenza, senza che ci sia stata alcuna precedente discussione su questi possibili scenari. È importante offrire delle linee guida anticipatorie per controllare quali opzioni e scelte sono disponibili con l'avanzare della malattia. Si dovrebbe discutere delle diverse opzioni, quali il mantenimento dell'alimentazione tramite nutrizione enterale, l'assistenza alle funzioni respiratorie tramite ventilazione assistita (NIV e IV) e la prevenzione di aritmie cardiache tramite l'impianto di dispositivi.
Per alcune persone affette da DM1, queste decisioni possono precedere di molti anni una situazione di fine vita o di cure palliative, mentre per altre queste decisioni possono presentarsi in maniera inaspettata a causa di un evento rischioso per la vita o un cambiamento nell'aspettativa di vita (prognosi). È opportuno discutere di queste tematiche nelle fasi precoci di malattia, e successivamente a intervalli regolari durante il decorso; ciò permette alla persona, ai caregiver e al team multidisciplinare di avere una consapevolezza maggiore di quali scelte sono a disposizione e come queste possano avere un effetto su ogni persona coinvolta. Riconoscere la potenzialità del carico significativo a cui sono sottoposti i caregiver e una discussione aperta con loro favorisce una maggiore consapevolezza nel prendere le decisioni.

Raccomandazioni

I medici e le altre figure professionali che si occupano del paziente DM1 dovrebbero seguire i seguenti passaggi per fornire ai pazienti le cure di fine vita e incoraggiarli alle direttive anticipate:

1. Consigliare l'introduzione di cure palliative alla diagnosi e successivamente a intervalli regolari. Le cure palliative dovrebbero essere considerate come un'opzione terapeutica durante tutto il percorso di cura e non solo durante le fasi terminali di malattia.
2. Introdurre il paziente alle scelte condivise, cosicché sviluppi una propria consapevolezza prognostica. Tenere presente che le decisioni possono mutare nel tempo, e le cure di fine vita e le scelte in caso di emergenza respiratoria devono essere ridiscusse con la progressione e l'aggravarsi della malattia, poiché i pazienti potrebbero cambiare idea sulle direttive anticipate.
3. Identificare un rappresentante legale per l'assistenza sanitaria poco dopo la diagnosi.
4. Suggerire ai pazienti che la ventilazione non invasiva, la presenza di un pacemaker/defibrillatore, e la nutrizione enterale sono parti accettabili della cura di pazienti con DM1. È importante che i malati siano consapevoli del fatto che, in alcuni casi i sintomi di compromissione respiratoria potrebbero migliorare con una ventilazione non invasiva e questo potrebbe migliorare la loro qualità di vita; che la gestione della disfagia potrebbe ridurre il rischio di polmonite da aspirazione, la principale causa di morte in questi pazienti; che gli apparecchi per l'assistenza alla tosse potrebbero avere un ruolo importante nella gestione delle secrezioni e potrebbero evitare episodi di strozzamento e ridurre il rischio di un'insufficienza respiratoria acuta.
5. Condurre precocemente discussioni riguardo le direttive anticipate con tutti i pazienti, in particolare prima di un intervento chirurgico, un parto, l'introduzione della ventilazione assistita, l'impianto di un pacemaker o defibrillatore, o qualsiasi peggioramento della condizione medica. Tali discussioni dovrebbero includere il testamento biologico e le DAT.
6. Raccomandare sessioni didattiche e una relazione professionale continua che coinvolga le figure che si occupano delle cure palliative e quelle che lavorano negli hospice.
7. Riconoscere e affrontare il carico dei caregiver e se questo è affetto dalla DM1, offrendo supporti/ricoveri di sollievo.
8. Affrontare con i familiari e il paziente il tema del lutto, in quanto possono verificarsi perdite fisiche, relazionali e occupazionali, e offrire un counseling quando appropriato.

Appendice 1A

Panoramica del progetto e gruppi di lavoro

Le raccomandazioni per gli adulti con distrofia miotonica di tipo 1 in lingua inglese sono state create da un gruppo di oltre 60 clinici internazionali con esperienza nella cura e terapia di persone che convivono con la malattia. Questo progetto ha incluso un comitato direttivo composto da 10 persone e un gruppo di lavoro di 64 professionisti clinici, con un supporto aggiuntivo da parte dei professionisti provenienti dai Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione della malattia quali la dott.ssa Julie Bolen, gruppo Lead, Epidemiologia, e Nathalie Street, scienziata della salute e dei disturbi rari e i loro esiti. La fondazione della distrofia miotonica con sede a San Francisco (CA) ha fornito il disegno sperimentale, lo sviluppo, la gestione e la revisione del progetto.

La stesura del documento ha avuto inizio grazie al coordinamento da parte di Margaret Wahl, il cui lavoro è partito dalle seguenti pubblicazioni:

- Myotonic Dystrophy Foundation. MDF Toolkit. April 15, 2015
- Thornton C. Myotonic dystrophy. Neurologic Clinics. Aug 2014
- Gagnon C et al. Integrated care pathway tool for DM1 2015
- Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies (review) Current Opinion in Neurology, Oct 2014
- Day J, Ferschl M, Gropper M, Moxley R. Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient (revision), 2015.

Ringraziamenti

Questo progetto, che migliorerà l'informazione attualmente disponibile ai clinici che si occupano di pazienti affetti da DM1 e dei loro parenti, non sarebbe stato possibile senza l'impegno costante e instancabile da parte delle figure professionali coinvolte nello sviluppo.
Un particolare ringraziamento va al dott. Tetsuo Ashizawa e al dott. Richard Moxley III. Molto apprezzato è stato anche il supporto aggiuntivo dei dottori Nicholas Johnson, Giovanni Meola, Shree Pandya e Mark Rogers. Di seguito sono citati gli Autori che hanno collaborato alla stesura originale delle raccomandazioni di cura, suddivisi per gruppi di lavoro.

Sistema oculare, endocrino, tumori

Presidenti: Tetsuo Ashizawa, Houston Methodist Neurological Institute; Richard Moxley III, University of Rochester (USA)

Guillaume Bassez, Institut de Myologie (Francia)
Baziel van Engelen, Radboud University Medical Centre (Olanda)
Shahinaz M. Gadalla, National Institutes of Health (USA)
Todd Goodglick, Georgetown University Hospital/Medstar Washington Hospital Center (USA)
Chad Heatwole, University of Rochester (USA)
James Hilbert, University of Rochester (USA)
Jack Puymirat, CHUQ-site Enfant-Jésus (Canada)
CuixiaTian, Cincinnati Children's Hospital (USA)

Muscoli scheletrici, riabilitazione ed eloquio

Presidenti: Cynthia Gagnon, Université de Sherbrooke (Canada); Shree Pandya, University of Rochester (USA)

Guillaume Bassez, Institut de Myologie (Francia)
Edith Cup, Radboud University Medical Centre (Olanda)
Tina Duong, Stanford University (USA)
Kate Eichinger, University of Rochester (USA)
Marie Kierkegaard, Karolinska Institutet (Svezia)
Wilma J. Koopman, Western University of Canada (Canada)
Daphne Maas, Radboud University Medical Centre (Olanda)
Laurie Sterling, Houston Methodist Hospital (USA)
Shannon Venance, London Health Services Centre, University Hospital (Canada)

Sistema cardiaco

Presidente: William J. Groh, Medical University of South Carolina (USA)

Deepak Bhakta, Indiana University (USA)
Denis Duboc, Cochin Hospital, Paris-Descartes University (Francia)
Saman Nazarian, University of Pennsylvania (USA)
Subha Raman, Ohio State University (USA)
Gordon Tomaselli, Albert Einstein College of Medicine (USA)

Neuropsichiatria e sistema nervoso centrale

Presidente: Giovanni Meola, Università di Milano (Italia)

Nathalie Angeard, Institut de Myologie (Francia)
Marco Bozzali, University of Sussex (Regno Unito)
Baziel van Engelen, Radboud University Medical Centre (Olanda)
Anne-Berit Ekstrom, Queen Silvia Children's Hospital (Svezia)
Bruno Eymard, Institut de Myologie (Francia)
Benjamin Gallais, Cégep de Jonquiére (Canada)
David Moser, University of Iowa (USA)
Peg Nopoulos, University of Iowa (USA)
Louis Richer, Université du Québec à Chicoutimi (Canada)
Chris Turner, National Hospital for Neurology and Neurosurgery (Regno Unito)
Stefan Winblad, University of Gothenburg (Svezia)

Diagnosi, ostetricia-ginecologia e gestione familiare

Presidente: Mark T. Rogers, University Hospital of Wales (Regno Unito)

Janice L.B. Byrne, University of Utah (USA)
Craig Campbell, University of Western Ontario (Canada)
John W. Day, Stanford University (USA)
Katherine D. Mathews, University of Iowa (USA)
Darren G. Monckton, University of Glasgow (Regno Unito)
Richard Petty, NHS Greater Glasgow and Clyde, Southern General Hospital (Regno Unito)
Janel Phetteplace, University of Iowa (Regno Unito)
Benedikt Schoser, Ludwig-Maximilians-University (Germania)

Sistema respiratorio, eccessiva sonnolenza diurna e anestesia

Presidente: Ericka Simpson, Houston Methodist Neurological Institute (USA)

Belen Esparis, Mount Sinai Medical Center (USA)
Marla Ferschl, University of California, San Francisco (USA)
Venessa Holland, Houston Methodist Neurological Institute (USA)
Elisa De Mattia, Fondazione Serena (Italia)
Valeria Ada Sansone, Università di Milano (Italia)
Aparajitha Verma, Houston Methodist Neurological Institute (USA)

Cure palliative, counseling, gestione delle scelte di fine vita

Presidente: Laurie Gutmann, University of Iowa (USA)

Ann Broderick, Iowa City VA Medical Center (USA)
Elisabetta Roma, Fondazione Serena (Italia)
Jacinda Sampson, Stanford University (USA)
CarenTrujillo, University of Utah (USA)

Sistema gastrointestinale, miotonia e dolore

Presidente: Nicholas E. Johnson, Virginia Commonwealth University (USA)

Kiera N. Berggren, University of Utah (USA)
Kari Lane, University of Utah (USA)
Ami Mankodi, NINDS-National Institutes of Health (USA)
Linda Nguyen, Stanford University (USA)
Jacinda Sampson, Stanford University (USA)
Jeffrey Statland, University of Kansas Medical Center (USA)
S. H. Subramony, University of Florida (USA)

La lista dei rappresentanti dell'associazione MDF include Molly White, Paul Formaker e Pam Lewis. Margaret Wahl ha aggregato tutte le informazioni dal toolkit dell'associazione MDF e da altre fonti per coordinare il processo di compimento del documento.

Appendice 1B

La versione italiana del documento e autori partecipanti alla stesura

Le raccomandazioni per gli adulti con distrofia miotonica di tipo 1 in lingua italiana sono state coordinate dalla prof. Valeria Ada Sansone e dal prof. Giovanni Meola con un gruppo di 11 clinici nazionali con esperienza nella cura e nella terapia di persone che convivono con la DM1. Il progetto è stato condiviso, revisionato e quindi approvato da parte del Comitato Scientifico della Associazione Italiana di Miologia (www.miologia.org) e della Società Italiana di Neurologia (www.neuro.it). Il documento è basato sul progetto della MDF che ha fornito il disegno sperimentale e ne ha promosso lo sviluppo, la gestione e la condivisione a livello nazionale.

Ringraziamenti

Un particolare ringraziamento a Fabrizio Tognon che ha partecipato attivamente al progetto di divulgazione delle raccomandazioni di cura e che insieme al suo staff è impegnato con il Centro Clinico NEMO nel creare una versione breve e accessibile alla comunità dei pazienti e delle loro famiglie.

Gli Autori

Coordinatori: Valeria A Sansone, Giovanni Meola, Università di Milano

Traduzione: Lucia Catherine Greco, Fondazione Serena e Valeria A Sansone, Università di Milano

Esperti DMI gruppo AIM
Antonio Toscano, Università di Messina
Gabriele Siciliano, Università di Pisa
Tiziana Mongini, Università di Torino
Corrado Angelini, Fondazione Ospedale San Camillo IRCCS, Venezia
Elena Pegoraro, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova
Lorenzo Maggi, IRCCS Istituto Besta, Milano
Rocco Liguori, Università di Bologna
Luisa Politano, Università della Campania "Luigi Vanvitelli"
Gabriella Silvestri, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma
Roberto Massa, Università Tor Vergata, Roma
Giovanni Antonini, Università degli Studi La Sapienza, Roma
Giovanni Marrosu, Università di Cagliari
Giacomo P Comi, Università di Milano, IRCCS Policlinico di Milano

Appendice 2

Linea temporale per le valutazioni e gli interventi sui pazienti DM1

ALLA DIAGNOSI o in caso di **SOSPETTO DIAGNOSTICO** è consigliabile valutare la presenza di:

SEGNI DI INTERESSAMENTO MUSCOLARE

- Debolezza prevalentemente distale
- Miotonia (dando 2 dita della propria mano e chiedendo di stringere fortissimo e poi di rilasciare la presa)
- Difficoltà di deambulazione e di equilibrio, cadute

SEGNI OCULARI

- Cataratta precoce
- Ptosi palpebrale

SEGNI DI INTERESSAMENTO EXTRAMUSCOLARE

- Alterazioni del ritmo cardiaco (rilevazione Fc ed ECG)
- Sintomi del colon irritabile
- Storia di complicanze anestesiologiche precedenti
- Diabete o insulino-resistenza
- Ipogonadismo
- Eccessiva sonnolenza diurna
- Eventuali difficoltà di apprendimento
- Turbe del comportamento
- Disturbi della deglutizione
- Difficoltà nella gestione delle ADL inclusa l'igiene personale
- Difficoltà nella gestione delle attività domestiche, educazionali (scuola, università) o lavorative

GESTIONE ENDOCRINA						
Intervento di valutazione	**Alla diagnosi**	**Ogni anno**	**Ogni 3 anni**	**Ogni 3-5 anni**	**Altro**	**Considerazioni aggiuntive**
HbA1c	x	x				
Glicemia a digiuno	x	x				
Enzimi epatici (AST, ALT)	x	x				
Bilirubina	x	x				
Colesterolo e trigliceridi	x		x			Da effettuare più spesso se si sviluppa una dislipidemia
TSH, T4 libero	x		x			Secondo parere endocrinologico se c'è un sospetto di disfunzione tiroidea

GESTIONE CARDIOVASCOLARE						
Intervento di valutazione	**Alla diagnosi**	**Ogni anno**	**Ogni 3 anni**	**Ogni 3-5 anni**	**Altro**	**Considerazioni aggiuntive**
Visita cardiologica (esperto di DM1)	x				Con cambiamento dei sintomi, imaging cardiaco anormale, ECG anormale; anche prima di terapia con mexiletina o altro farmaco antimiotonico con proprietà anti-aritmiche	
ECG 12-derivazioni	x	x				
ECG-Holter 24 ore o prolungato					In caso di sintomi cardiaci	
Elettrofisiologia invasiva (SEF)					In caso di dubbia compromissione ritmica o storia familiare suggestive di arresto cardiaco, anche con test non invasivi negativi	
Impianto di un pacemaker o un ICD					In caso di aumentato rischio di arresto cardiaco improvviso	
Terapia per l'aritmia					Linee guida standard	
Terapia per arresto cardiaco o insufficienza ventricolare sinistra					Linee guida standard	

GRAVIDANZA E GESTIONE OSTETRICA						
Intervento di valutazione	**Alla diagnosi**	**Ogni anno**	**Ogni 3 anni**	**Ogni 3-5 anni**	**Altro**	**Considerazioni aggiuntive**
Visita ostetrica-ginecologica specializzata per donne ad alto rischio di avere la DM1 (carrier obbligate)	x				In caso di donne DM1 incinte	
Verificare la disponibilità di una presa in carico neonatale per donne ad alto rischio					In caso di gravidanza di donne affette da DM1	

GESTIONE RESPIRATORIA						
Intervento di valutazione	**Alla diagnosi**	**Ogni anno**	**Ogni 3 anni**	**Ogni 3-5 anni**	**Altro**	**Considerazioni aggiuntive**
Ricercare storia di infezioni respiratorie	x				Ogni 6 mesi	
Visita pneumologica standard	x				Ogni 6 mesi	
Valutare la presenza di ortopnea, dispnea, sonno non riposante, apnea, affaticamento, russamento	x				Ogni 6 mesi	
FVC, FEV_1 in posizione seduta e supina	x	x				
Ossimetria notturna	x	x				
PCEF	x	x				
MIP	x	x				
MEP	x	x				
Emogas	x	x				
Imaging toracico (radiografia, TC)					In base al quadro clinico	
Visita specialista del sonno					Se MIP è minore di 60 o FVC è minore del 50 % dell'atteso; soglia bassa	
Vaccinazioni antinfluenzali	x	x				
Trattamento standard di infezioni respiratorie					In caso di infezione respiratoria, approccio aggressivo con inizio terapia antibiotica ed evitare mucolitici o ossigenoterapia da sola. Inviare a pneumologo esperto di DM1	
Utilizzo di ausili per la tosse (tecniche o dispostivi)					In caso di infezione, di tosse non efficace, nelle fasi peri-operatorie	
Ventilazione non invasiva					In caso di debolezza dei muscoli respiratori, disturbi del respiro legati al sonno, in alcuni casi peri-operatori	
Ossigeno supplementare					Soltanto abbinato a ventilazione non invasiva	

ANESTESIA						
Intervento di valutazione	**Alla diagnosi**	**Ogni anno**	**Ogni 3 anni**	**Ogni 3-5 anni**	**Altro**	**Considerazioni aggiuntive**
Rx torace					Pre-operatorio	
Valutazione cardiaca					Pre-operatorio	
Valutazione pneumologica					Pre-operatorio	
Valutazione anestesiologica					Pre-operatorio	
Specifiche precauzioni anestesiologiche, monitoraggio					Intra-operatorio	
Terapia con miorilassanti non depolarizzanti (non succinilcolina)					Intra-operatorio	
Per invertire il blocco muscolare usare sugammadex e non neostigmina					Post-operatorio	
Uso di farmaci alternativi agli oppiacei per il dolore					Post-operatorio	
Protocollo Bach per estubazione per pazienti neuromuscolari					Post-operatorio	
Predisporre letto in terapia subintensiva previa valutazione anestesiologica					Post-operatorio	
Monitoraggio e supporto delle funzioni polmonari					Peri-operatorio	

COUNSELING GENETICO						
Intervento di valutazione	**Alla diagnosi**	**Ogni anno**	**Ogni 3 anni**	**Ogni 3-5 anni**	**Altro**	**Considerazioni aggiuntive**
Counseling genetico, incluso il rischio per parenti e figli	x				A seconda delle necessità e quando si prende in considerazione una gravidanza	
Rivedere la genealogia familiare	x	x			In caso di circostanze nuove	
Incoraggiare la partecipazione a ricerche e registri	x					

CURE PALLIATIVE						
Intervento di valutazione	**Alla diagnosi**	**Ogni anno**	**Ogni 3 anni**	**Ogni 3-5 anni**	**Altro**	**Considerazioni aggiuntive**
Introduzione delle cure palliative	x				A intervalli regolari	
Delega di responsabilità (es. tutore legale)	x (o poco dopo)					
Discutere delle direttive anticipate					A seconda delle necessità, a seconda delle esperienze precedenti all'intervento, al parto ecc.	
Incoraggiare l'uso di dispositivi medici salva vita quali PM, ICD	x					
Discutere l'assistenza in un hospice					A seconda delle necessità	
Valutare il carico del caregiver					A seconda delle necessità	
Valutare elaborazione del lutto o altre criticità					A seconda delle necessità	

Appendice 3
Bibliografia

CHIRURGIA, ANESTESIA E CONTROLLO DEL DOLORE

1. Mathieu J, Allard P et al. *Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy*. Neurology 1997; 49: 1646-50.
2. Barash PG et al. *Clinical Anesthesia*. 4th edition. pgs. 32-34, 493-494, 1997.
3. Catena V et al. *Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of intravenous anesthesia with propofol, cis-atracurium, and remifentanil. A case report*. Minerva Anestesiol 2007 Sept; 73(9): 475-9.
4. Bennum M, Goldstein B et al. *Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy*. Br J of Anaesth 2007; 85(3): 407-9.
5. Groh WJ, Groh MR et al. *Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type I*. N Engl J Med 2008; 358: 2688-97.
6. Payne B, Ashizawa T. *Practical recommendation for surgery and anesthesia in myotonic dystrophy and Recommendations for surgery and anesthesia (previous version)*. Myotonic Dystrophy Foundation. Aug 2006. 7 Jan 2009. http://www.myotonic.com/go/mdf/diseaseinformation/medical- resources/anesthesia-guidelines.
7. Aquilina A, Groves J. *A combined technique utilizing regional anesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy*. Anaesthesia 2002; 57: 385.
8. Veyckemans F, Scholtes J. *Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care*. Ped Anesth 2013; 23: 794-803.
9. Kinney MAO, Harrison BA. *Propofol-induced myotonia in myotonic dystrophy*. Anesth Analg 2009; 83: 665-6.
10. Weingarten TN, Hofer RE, Milone M, Sprung J. *Anesthesia and myotonic dystrophy type 2: a case series*. Can J Anesth 2010; 57: 248-55.

GESTIONE RESPIRATORIA

11. Petri H, Vissing J et al. *Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1*. Int J Cardiol 2012; 160: 82-8.
12. Bégin R, Bureau MA et al. *Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy: the mechanical factors*. Am Rev Respir Dis. 1982 Mar; 125(3): 312-8.
13. Anita K. Simonds. *Chronic hypoventilation and its management*. Eur Respir Rev 2013; 22: 325–332.
14. Sansone VA, Gagnon C; participants of the 207th ENMC Workshop. *207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research*, 27-29 June 2014, Naarden,The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2015 May; 25(5): 432-42.
15. *Consensus-based Care Recommendations for Adults with Myotonic Dystrophy Type 1*.
16. Ward S, Chatwin M et al. *Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia*. Thorax 2005; 60: 1019-24.
17. Nitz J, Burke B. *A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy*. Physiotherapy Research International 2002; 7: 228–38.
18. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. *Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy*. Chest 2002 Feb; 121(2): 459-64.
19. Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y. *Daytime Sleepiness and Myotonic Dystrophy*. Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13: 340.
20. Kang SW, Bach JR. *Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease*. Am J Phys Med Rehabil 2000; 79(3): 222–7.
21. Kaminska M, Browman F et al. *Feasibility of Lung Volume Recruitment in Early Neuromuscular Weakness: A Comparison Between Amyotrophic Lateral Sclerosis, Myotonic Dystrophy, and Postpolio Syndrome*. PMR 2015 Jul; 7(7): 677-84. doi: 10.1016/j. pmrj.2015.04.001. Epub 2015 Apr 3.
22. Shneerson JM, Simonds AK. *Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders*. Eur Respir J 2002 Aug; 20(2): 480-7.
23. Benditt JO. *Novel uses of noninvasive ventilation*. Respir Care 2009 Feb; 54(2): 212-19; discussion 219-22.
24. Coccagna G, Mantovani M et al. *Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1975; 38: 977-984.
25. Finnimore AJ, Jackson RV et al. *Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function*. Thorax 1994; 49: 66-70.
26. Benditt J, Boitano LJ. *Pulmonary Issues in Patients with Chronic Neuromuscular Disease*. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(10): 1046-55.
27. Begin P, Mathieu J et al. *Relationship Between Chronic Hypercapnia and Inspiratory Muscle Weakness in Myotonic Dystrophy*. Am J of Respiratory and Critical Care Medicine 1997; 156(1): Jul 01.

GESTIONE CARDIOVASCOLARE

28. Petri H, Vissing J et al. *Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1*. Int J Cardiol 2012; 160: 82-8.
29. Wahbi K, Algalarrondo V et al. *Brugada syndrome and abnormal splicing of SCN5A in myotonic dystrophy type 1*. Arch Cardiovasc Dis 2013; 106: 635-43.
30. Fernande Freyermuth, Frédérique Rau et al. *Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy*. Nature Communication 2016 Apr 11; 7: 11067. doi: 10.1038/ncomms11067.
31. Lazarus A, Varin J et al. *Relationship between cardiac arrhythmias and sleep apnoea in permanently paced patients with type I myotonic dystrophy*. Neuromuscul Disord 2007 May; 17(5): 392-9.
32. Wahbi K, Meune C et al. *Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease*. JAMA 2012 Mar 28; 307(12): 1292-301.
33. Bassez G, Lazarus A et al. *Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1*. Neurology 2004 Nov 23; 63(10): 1939-41. Review.
34. Lazarus A, Varin J et al. *Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study*. J Am Coll Cardiol 2002 Nov 6; 40(9): 1645-52.
35. Lazarus A, Varin J et al. *Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy*. Circulation. 1999 Mar 2; 99(8): 1041-6.
36. Groh WJ, Groh MR et al. *Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1*. N Engl J Med 2008 Jun 19; 358(25): 2688-97. doi: 10.1056/NEJMoa062800.
37. Otten RF, Scherschel JA et al. *Arrhythmia exacerbation after sodium channel blockade in myotonic dystrophy type 1*. Muscle Nerve 2009 Nov; 40(5): 901-2.
38. Bhakta D, Groh MR et al. *Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1*. Am Heart J 2010 Dec; 160(6): 1137-41.
39. Groh WJ. *Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1*. Neurology 2011 Jan 25; 76(4): 409; author reply 409.

GRAVIDANZA E GESTIONE OSTETRICA

40. Amicucci P, Gennarelli M et al. *Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma*. Clinical Chemistry 2000; 46(2): 301-302. PMID: 10657396.
41. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. *Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2004; 114(1): 44-53. PMID: 15099870.
42. Arulkumaran S, Rauff M et al. *Uterine activity in myotonia dystrophica*. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1986 Jun; 93(6): 634-6. PMID: 3755353.
43. Boyle R. *Antenatal and preoperative genetic and clinical assessment in myotonic dystrophy*. Anaesth Intensive Care 1999 Jun; 27(3): 301-6. PMID: 10389568.
44. Erikson A, Forsberg H et al. *Outcome of pregnancy in women with myotonic dystrophy and analysis of CTG gene expansion*. Acta Paediatr 1995 Apr; 84(4): 416-8. PMID: 7795352.
45. Esplin MS, Hallam S et al. *Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios*. Am J Obstet Gynecol. 1998 Oct; 179(4): 974-7. PMID: 9790382.
46. Fall LH, Young WW et al. *Severe congestive heart failure and cardiomyopathy as a complication of myotonic dystrophy in pregnancy*. Obstet Gynecol 1990 Sep; 76(3 Pt 2): 481-5. PMID: 2381631.
47. Fossen D, Gjerstad L. *Obstetric complications as the first sign of myotonic dystrophy*. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65(6): 667-8. PMID: 3799165.
48. Nasu K, SuganoT et al. *Rhabdomyolysis caused by tocolysis with oral ritodrine hydrochloride in a pregnant patient with myotonic dystrophy*. Gynecol Obstet Invest. 2006; 61(1): 53-5. PMID: 16192734.
49. Nazir MA, Dillon WP, McPherson EW. *Myotonic dystrophy in pregnancy. Prenatal, neonatal and maternal considerations*. J Reprod Med 1984 Mar; 29(3): 168-72. PMID: 6726694.
50. Owen PM, Chu C. *Emergency caesarean section in a patient with myotonic dystrophy: a case of failed postoperative extubation in a patient with mild disease*. Anaesth Intensive Care 2011 Mar; 39(2): 293-8. PMID: 21485681.
51. Rudnik-Schöneborn S, de Die-Smulders C. *Pregnancy and perinatal problems in myotonic dystrophy. In: Myotonic Dystrophy, present management, future therapy*. Eds: Harper PS, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE. Oxford University Press 2004
52. Rudnik-Schöneborn S, Nicholson GA et al. *Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus*. Am J Med Genet 1998 Dec 4; 80(4): 314-21. PMID: 9856556.
53. Rudnik-Schöneborn S, Röhrig D, Zerres K. *Increased risk for abnormal placentation in women affected by myotonic dystrophy*. J Perinat Med 1998; 26(3): 192-5. PMID: 9773377.
54. Zaki M, Boyd PA et al. *Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome*. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 Mar; 29(3): 284-8. PMID: 17238150.

DEBOLEZZA DEI MUSCOLI SCHELETRICI E RIABILITAZIONE

55. Raymond K, Auger LP et al. *Assessing upper extremity capacity as a potential indicator of needs for rehabilitation services in people with myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscul Disord 2015; Jun; 25(6): 522-9.
56. Petitclerc E, Hebert LJ et al. *Lower limb muscle impairment in myotonic dystrophy type 1: the need for better guidelines*. Muscle Nerve 2015; 51: 473-8.
57. Morihara R, Hishikawa N et al. *Selective disappearance of medial back muscles in a case of myotonic dystrophy type 1*. Journal of the Neurological Sciences 2015; 353: 185-6.
58. Hammarén E, Lindberg C, Kjellby-Wendt G. *Effects of a balance exercise programme in myotonic dystrophy type 1: A pilot study*. European Journal of Physiotherapy 2015; 17: 123-31.
59. Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. *Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study*. Neuromuscul Disord 2015; 25: 141-8.
60. Geirdal AØ, Lund-Petersen I, Heiberg A. *Understanding the experience of Myotonic Dystrophy. Mixed method study*. Journal of Genetic Counseling 2015; 24: 169-78.
61. Smith AE, McMullen K et al. *Symptom burden in persons with myotonic and facioscapulohumeral muscular dystrophy*. Am J Phys Med Rehabil 2014; 93: 387-95.
62. Khoshbakht R, Soltanzadeh A et al. *Correlation between distribution of muscle weakness, electrophysiological findings and CTG expansion in myotonic dystrophy*. J Clin Neurosci 2014; 21: 1123-6.
63. Hammaren E, Kjellby-Wendt G et al. *Factors of importance for dynamic balance impairment and frequency of falls in individuals with myotonic dystrophy type 1 - a cross-sectional study - including reference values of Timed Up & Go, 10m walk and step test*. Neuromuscul Disord 2014; 24: 207-15.
64. Brady LI, MacNeil LG,Tarnopolsky MA. *Impact of habitual exercise on the strength of individuals with myotonic dystrophy type 1*. Am J Phys Med Rehabil 2014; 93: 739-46; quiz 47-8.
65. Voet NB, van der Kooi EL et al. *Strength training and aerobic exercise training for muscle disease*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD003907.
66. Peric S, Stojanovic VR et al. *Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1*. Clin Neurol Neurosurg 2013; 115: 270-5.
67. Gagnon C, Chouinard MC et al. *Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1*. Can J Neurol Sci 2013; 40: 42-7.
68. Aldehag A, Jonsson H et al. *Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1--a randomised controlled cross-over pilot study*. Disabil Rehabil 2013; 35: 1798-807.
69. MizunoT, Komaki H et al. *Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients*. Brain Dev 2012; 34: 756-62.
70. Hammarén E, Ohlsson JA et al. *Reliability of static and dynamic balance tests in subjects with myotonic dystrophy type 1*. Advances in Physiotherapy 2012; 14: 48-54.
71. Galli M, Cimolin V et al. *Gait pattern in myotonic dystrophy (Steinert disease): a kinematic, kinetic and EMG evaluation using 3D gait analysis*. J Neurol Sci 2012; 314: 83-7.
72. Boerio D, Lefaucheur JP et al. *Central and peripheral components of exercise- related fatigability in myotonic dystrophy type 1*. Acta Neurol Scand 2012; 125: 38-46.
73. Sjogreen L, Lohmander A, Kiliaridis S. *Exploring quantitative methods for evaluation of lip function*. J Oral Rehabil 2011; 38: 410-22.
74. LaDonna KA, Koopman WJ, Venance SL. *Myotonic dystrophy (DM1) and dysphagia: the need for dysphagia management guidelines and an assessment tool*. Can J Neurosci Nurs 2011; 33: 42-6.
75. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K et al. *Functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1*. Disabil Rehabil 2011; 33: 1826-36.
76. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K et al. *Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study*. J Rehabil Med 2011; 43: 695-702.
77. Missaoui B, Rakotovao E et al. *Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program*. Ann Phys Rehabil Med 2010; 53: 387-98.
78. Minis MA, Kalkman JS et al. *Employment status of patients with neuromuscular diseases in relation to personal factors, fatigue and health status: a secondary analysis*. J Rehabil Med 2010; 42: 60-5.
79. Gagnon C, Chouinard MC et al. *Analysis of the nursing role in the care of patients with neuromuscular disorders*. Can J Neurosci Nurs 2010; 32: 22-9.
80. Gagnon C, Chouinard MC et al. *Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscul Disord 2010; 20: 847-51.
81. Umemoto G, Nakamura H et al. *Masticatory dysfunction in patients with myotonic dystrophy (type 1): a 5-year follow-up*. Spec Care Dentist 2009; 29: 210-4.
82. Minis MA, HeerkensY et al. *Classification of employment factors according to the International Classification of Functioning, Disability and Health in patients with neuromuscular diseases: a systematic review*. Disabil Rehabil 2009; 31: 2150-63.
83. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K et al. *Perceived functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1: a survey according to the International Classification of Functioning, Disability and Health*. J Rehabil Med 2009; 41: 512-20.
84. *Myotonic Dystrophy Foundation*. www.myotonic.org
85. Chouinard MC, Gagnon C et al.*The potential of disease management for neuromuscular hereditary disorders*. Rehabil

Nurs 2009; 34: 118-26.
86. Gagnon C, Mathieu J et al. *Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1*. Arch Phys Med Rehabil 2008; 89: 1246-55.
87. Balasubramaniam R, SollecitoTP, Stoopler ET. *Oral health considerations in muscular dystrophies*. Spec Care Dentist 2008; 28: 243-53.
88. Aldehag AS, Jonsson H et al. *Reliability of hand function testing instruments in patients with muscular dystrophies*. International Journal ofTherapy & Rehabilitation 2008; 15: 211-8.
89. Kierkegaard M, Tollback A. *Reliability and feasibility of the six minute walk test in subjects with myotonic dystrophy*. Neuromuscul Disord 2007; 17: 943-9.
90. Gagnon C, Noreau L et al. *Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 800-6.
91. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. *Life habits in myotonic dystrophy type 1*. J Rehabil Med 2007; 39: 560-6.
92. de Swart BJ, van Engelen BG, Maassen BA. *Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy*. J Commun Disord 2007; 40: 185-95.
93. Cup EH, Pieterse AJ et al. *Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review*. Arch Phys Med Rehabil 2007; 88: 1452-64.
94. Wiles CM, Busse ME et al. *Falls and stumbles in myotonic dystrophy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 393-6.
95. Whittaker RG, Ferenczi E, Hilton-Jones D. *Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 1282-3.
96. Trenell MI,Thompson CH, Sue CM. *Exercise and myotonic dystrophy: a 31P magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging case study*. Ann Neurol 2006; 59: 871-2.
97. Berard C, Payan C et al. *A motor function measurement scale for neuromuscular diseases - description and validation study*. Rev Neurol (Paris) 2006; 162: 485-93.

MIOTONIA DEI MUSCOLI SCHELETRICI

98. Heatwole C, Bode R et al. *Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1)*. Neurology 2012; 79(4): 348-357. doi:10.1212/WNL.0b013e318260cbe6.
99. de Swart BJ, van Engelen BG, Maassen BA. *Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy*. J Commun Disord 2007; 40(3): 185-195. doi:10.1016/j.jcomdis.2006.06.005.
100. Logigian EL, Martens WBet al. *Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1*. Neurology 2010; 74(18): 1441-1448. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1a3a.

GESTIONE OCULARE

101. Rakocevic-Stojanovic V, Peric S et al. *Variability of multisystemic features in myotonic dystrophy type 1--lessons from Serbian registry*. Neurol Res 2015 Nov; 37(11): 939-44. doi:10.1179/1743132815Y.0000000068. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26184384.
102. Gattey D, Zhu AY et al. *Fuchs endothelial corneal dystrophy in patients with myotonic dystrophy: a case series*. Cornea 2014 Jan; 33(1): 96-8. doi: 10.1097/ ICO.0000000000000018. PubMed PMID: 24270677; PubMed Central PMCID: PMC3898337.
103. Velazquez-Martin JP, Pavlin CJ, Simpson ER. *Association between uveal melanoma and myotonic dystrophy: a series of 3 cases*. JAMA Ophthalmol 2013 Feb; 131(2): 246-9. doi:10.1001/ jamaophthalmol.2013.581. PubMed PMID: 23411896.
104. Rosa N, Lanza M et al. *Low intraocular pressure resulting from ciliary body detachment in patients with myotonic dystrophy*. Ophthalmology 2011 Feb; 118(2): 260-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.020. PubMed PMID: 20801513.
105. Rosa N, Lanza M et al. *Corneal thickness and endothelial cell characteristics in patients with myotonic dystrophy*. Ophthalmology 2010 Feb; 117(2): 223-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.003. Epub 2009 Dec 6. PubMed PMID: 19969362.
106. Ajroud-Driss S, Sufit R et al. *Oculomotor involvement in myotonic dystrophy type 2*. Muscle Nerve 2008 Oct; 38(4): 1326-9. doi:10.1002/mus.21113. PubMed PMID: 18785188.
107. Osanai R, Kinoshita M, Hirose K. *Eye movement disorders in myotonic dystrophy type 1*. Acta Otolaryngol Suppl 2007 Dec; (559): 78-84. doi:10.1080/03655230701597192. PubMed PMID: 18340575.
108. Bollinger KE, Kattouf V et al. *Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy*. J AAPOS 2008 Feb; 12(1): 69-71. Epub 2007 Oct 29. PubMed PMID: 18029209.
109. Baig KM, Discepola M. *Recurrent capsular opacification after Nd:YAG laser treatment in myotonic dystrophy*. Can J Ophthalmol 2007 Jun; 42(3): 489-90. PubMed PMID: 17508060.
110. Verhagen WI, Huygen PL. *Abnormalities of ocular motility in myotonic dystrophy*. Brain 1997 Oct; 120: 1907-9. PubMed PMID: 9365380. 50.
111. Giordano M, Comoli AM et al. *Reassessment of the specificity of lens opacities in myotonic dystrophy*. Ophthalmic Res 1996; 28(4): 224-9. PubMed PMID: 8878185.
112. Cobo AM, Poza JJ, Blanco A et al. *Frequency of myotonic dystrophy gene carriers in cataract patients*. J Med Genet 1996 Mar; 33(3): 221-3. PMID: 8728695
113. Kidd A, Turnpenny P et al. *Ascertainment of myotonic dystrophy through cataract by selective screening*. J Med Genet 1995 Jul; 32(7): 519-23. PMID: 7562963
114. KimizukaY, Kiyosawa M et al. *Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation*. Retina 1993; 13(2): 129-35. PubMed PMID: 8337494.

115. ter Bruggen JP, van Meel GJ et al. *Foveal photopigment kinetics--abnormality: an early sign in myotonic dystrophy?* Br J Ophthalmol 1992 Oct; 76(10): 594-7. PubMed PMID: 1420041; PubMed Central PMCID:PMC505228.

GESTIONE GASTROINTESTINALE

116. Brunner HG, Hamel BC et al. *Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy*. J Med Genet 1992; 29(11): 791-3.
117. Pilz W, Baijens LWJ, Kremer B. *Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: a systematic review*. Dysphagia 2014; 29(3): 319-331. doi:10.1007/s00455-013-9510-9.
118. Tarnopolsky MA, Pearce E et al. *Bacterial overgrowth syndrome in myotonic muscular dystrophy is potentially treatable*. Muscle Nerve 2010; 42(6): 853-855. doi:10.1002/mus.21787.
119. Modolell I, Mearin F et al. *Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy*. Scand J Gastroenterol 1999; 34(9): 878-882.
120. Motlagh B, MacDonald JR,Tarnopolsky MA. *Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy*. Muscle Nerve 2005; 31(6): 713-8. doi:10.1002/mus.20317.

GESTIONE NEUROPSICHIATRICA E PSICOSOCIALE

121. Bosco G, Diamanti S, Meola G; DM-CNS Group. *Workshop Report: consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy*, 2-3 December 2014, Milan, Italy. Neuromuscul Disord 2015; 25: 813-23.
122. Caillet-Boudin ML, Fernandez-Gomez FJ et al. *Brain pathology in myotonic dystrophy: whenTauopathy meets spliceopathy and RNAopathy*. Front Mol Neurosci 2014 Jan9; 6: 57. doi: 10.3389/fnmol.2013.00057. Review.
123. Gagnon C, Meola G et al. *Report of the second Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-2);* international workshop San Sebastian, Spain, October 16, 2013. Neuromuscul Disord 2015 Jul; 25(7): 603-16.
124. Gomes-Pereira M, Cooper TA, Gourdon G. *Myotonic dystrophy mouse models: towards rational therapy development*. Trends Mol Med 2011; 17(9): 506-17.
125. Hernández-Hernández O, Guiraud-Dogan C et al. *Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behaviour*. Brain 2013 Mar; 136: 957-70.
126. Meola G, Sansone V. *Cerebral involvement in myotonic dystrophies*. Muscle Nerve 2007 Sep; 36(3): 294-306. Review.
127. Ono S, Kanda F et al. *Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy: a clinicopathological study*. Neurology 1996; 46(1): 228-31.
128. Serra L, Mancini M et al. *Brain Connectomics' Modification to Clarify Motor and Nonmotor Features of Myotonic Dystrophy Type 1*. Neural Plast 2016; 2016:2696085.
129. Serra L, Silvestri G et al. *Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type 1*. JAMA Neurol 2014 May; 71(5): 603-11.
130. Winblad S, Samuelsson L et al. *Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study*. Eur J Neurol 2016 Sep; 23(9): 1471-6.
131. Gallais B, Montreuil M et al. *Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1*. BMC Neurol 2015; 15: 148.
132. Gallais B, Gagnon C et al. *Cognitive Decline overTime in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1: A 9-year Longitudinal Study*. Neuromuscular Disorders doi:2016.10.1016/j.nmd.2016.10.003.
133. Bertrand JA, Jean S et al. *Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1*. Acta Neurologica Scandinavica 2015; 132(1): 49-58. doi: 10.1111/ane.12356.
134. Jean S, Richer L et al. *Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1)*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014; 9: 186. doi: 10.1186/s13023-014-0186-5.

ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA

135. MacDonald JR at al. *Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy*. Neurology 2002; 59: 1876-80.
136. Luc Laberge et al. *Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy*. J Sleep Res 2004; 13: 95–100.
137. Lam E et al. *Restless legs syndrome and daytime sleepiness are prominent in myotonic dystrophy type 2*. Neurology 2013; 81: 157–164.
138. Annane D, Moore DH, Miller RG. *Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 3.
139. Romigi M et al. *Sleep-Wake Cycle and Daytime Sleepiness in the Myotonic Dystrophies*. J Neurodegener Dis 2013; 2013:692026. doi: 10.1155/2013/692026. Epub 2013 Nov 4
140. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. *Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy*. Neuromuscular Disorders 2003; 13:357–364.
141. MacDonald JR at al. *Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy*. Neurology 2002; 59: 1876-80.
142. Orlikowski D, Chevret S et al. *Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial*. Clinical Therapeutics 2009; 31: 1765–1773.
143. Di Costanzo A, Mottola A et al. *Does abnormal neuronal excitability exist in myotonic dystrophy? Effects of the antiarrhythmic drug hydroquinidine on apathy and hypersomnia*.

Neurological Sciences 2000; 21: 81–6.
144. Laberge L, Gagnon C, DauvilliersY. *Daytime sleepiness and myotonic dystrophy*. Curr Neurol Neurosci Rep 2013 Apr; 13(4): 340.
145. van der Meche FGA, Bogaard JM et al. *Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1994; 57: 626-8.

GESTIONE ENDOCRINA E METABOLICA

Insulino-resistenza

146. Harper PS. *Myotonic Dystrophy*. Ed. Harper P S. 2001, London: W.B. Saunders Company.
147. Dahlqvist JR, Orngreen MC et al. *Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1*. Eur J Neurol 2015; 22: 116-22.
148. Matsumura T, Iwahashi H et al. *A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy*. Journal of the neurological sciences 2009; 276: 60-5.
149. Moxley RT, Corbett AJ et al. *Whole body insulin resistance in myotonic dystrophy*. Ann Neurol 1984; 15: 157-62.
150. Moxley RT, Griggs RC et al. *Influence of muscle wasting on oral glucose tolerance testing*. Clinical science (London, England: 1979) 1983; 64: 601-9.
151. Moxley RT, 3rd, Griggs RC et al. *Decreased insulin sensitivity of forearm muscle in myotonic dystrophy*.The Journal of clinical investigation 1978; 62: 857-67.

Disfunzioni tiroidee e paratiroidee

152. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive ServicesTask Force recommendation statement*. Ann Intern Med 2015; 162: 641-50.
153. Orngreen MC, Arlien-Soborg P et al. *Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1*. Journal of Neurology 2012; 259: 912-20.
154. Steinbeck KS, Carter JN. *Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy*. Clin Endocrinol (Oxf) 1982; 17: 449-56.
155. Passeri E, Bugiardini E et al. *Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies*. J Neurol Sci 2013; 331: 132-5.

Ipogonadismo

156. Peric S, NisicT et al. *Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1*. Acta Myol 2013; 32: 106-9.
157. Srebnik N, Margalioth EJ et al. *Ovarian reserve and PGD treatment outcome in women with myotonic dystrophy*. Reproductive biomedicine online 2014; 29: 94-101.
158. Feyereisen E, Amar A et al. *Myotonic dystrophy: does it affect ovarian follicular status and responsiveness to controlled ovarian stimulation?* Human reproduction (Oxford, England) 2006; 21: 175-82.
159. Passeri E, Bugiardini E et al. *Gonadal failure is associated with visceral adiposity in myotonic dystrophies*. European journal of clinical investigation 2015; 45: 702-10.
160. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. *Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients*. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2012; 162: 153-9.
161. Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. *Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114: 44-53.

Alopecia

162. Finsterer J, Fellinger J. *Alopecia as a prominent feature of myotonic dystrophy type 1*. Rev Invest Clin 2011; 63: 322-4.

Alterazioni enzimatiche del fegato

163. Heatwole CR, Miller J et al. *Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1*. Archives of Neurology 2006; 63: 1149-53.
164. Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. *Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy*. Muscle Nerve 2010; 41: 197-201.
165. Franzini M, Fornaciari I et al. *Serum gamma-glutamyltransferase fractions in myotonic dystrophy type I: differences with healthy subjects and patients with liver disease*. Clin Biochem 2010; 43: 1246-8.
166. Achiron A, BarakY et al. *Abnormal liver test results in myotonic dystrophy*. Journal of Clinical Gastroenterology 1998; 26: 292-5.

DHEA, vitamina D e IGF-1

167. Sugino M, Ohsawa N et al. *A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy*. Neurology 1998; 51: 586-9.
168. Penisson-Besnier I, Devillers M et al. *Dehydroepiandrosterone for myotonic dystrophy type 1*. Neurology 2008; 71: 407-12.
169. Carter JN, Steinbeck KS. *Reduced adrenal androgens in patients with myotonic dystrophy*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1985; 60: 611-4.
170. Terracciano C, Rastelli E et al. *Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1*. J Neurol 2013; 260: 2330-4.
171. Heatwole CR, Eichinger KJ et al. *Open-label trial of recombinant human insulin- like growth factor 1/recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 in myotonic dystrophy type 1*. Archives of Neurology 2011; 68: 37-44.
172. Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ et al. *Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy--a clinical research center study*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1995; 80: 3715-23.

173. *Screening for impaire glucose tolerance and type 2 diabetes*
174. Nathan DM, Davidson MB et al. *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care*. Diabetes Care 2007; 30:753-9. American Diabetes A. *Classification and diagnosis of diabetes*. Diabetes Care 2015; 38 Suppl: S8-S16.

TUMORI

175. Bianchi ML, Leoncini E et al. I*ncreased risk of tumor in DM1 is not related to exposure to common lifestyle risk factors*. Journal of Neurology 2016. Epub 2016/01/08. doi: 10.1007/s00415-015-8006-y. PubMed PMID: 26739382.
176. Zampetti A, Silvestri G et al. *Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study*. Journal of the American Academy of Dermatology 2015; 72(1): 85-91. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.038. PubMed PMID: 25440959.
177. Gadalla SM, Pfeiffer RM et al. *Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study*. European Journal of Neurology 2015; Epub 2015/10/29. doi: 10.1111/ene.12886. PubMed PMID: 26508558.
178. Lund M, Diaz LJ et al. *Risk of cancer in relatives of patients with myotonic dystrophy: a population-based cohort study*. European Journal of Neurology 2014; 21(9): 1192-7. Epub 2014/05/20. doi: 10.1111/ene.12466. PubMed PMID: 24838088.
179. Velazquez-Martin JP, Pavlin CJ, Simpson ER. *Association between uveal melanoma and myotonic dystrophy: a series of 3 cases*. JAMA Ophthalmology 2013; 131(2): 246-9. Epub 2013/02/16. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.581. PubMed PMID: 23411896.
180. Gadalla SM, Pfeiffer RM et al. *Quantifying cancer absolute risk and cancer mortality in the presence of competing events after a myotonic dystrophy diagnosis*. PloS one. 2013; 8(11): e79851. Epub 2013/11/16. doi: 10.1371/journal.pone.0079851.
181. Win AK, Perattur PG et al. *Increased cancer risks in myotonic dystrophy*. Mayo Clinic Proceedings. 2012; 87(2):130-5. Epub 2012/01/13. doi: 10.1016/j. mayocp.2011.09.005.
182. Das M, Moxley RT, 3rd et al. *Correlates of tumor development in patients with myotonic dystrophy*. Journal of Neurology 2012; 259(10): 2161- 6. Epub 2012/05/24. doi: 10.1007/s00415-012-6476-8.
183. Gadalla SM, Lund M et al. *Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy*. Jama 2011; 306(22): 2480-6. Epub 2011/12/15. doi: 10.1001/ jama.2011.1796.
184. Mueller CM, Hilbert JE et al. *Hypothesis: neoplasms in myotonic dystrophy*. Cancer causes & control 2009; 20(10): 2009-20. Epub 2009/07/31. doi: 10.1007/s10552-009-9395-y.
185. Mathieu J, Allard P et al. *A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy*. Neurology 1999; 52(8): 1658-62. Epub 1999/05/20. PubMed PMID: 10331695.
186. Jinnai K, SugioT et al. *Elongation of (CTG)n repeats in myotonic dystrophy protein kinase gene in tumors associated with myotonic dystrophy patients*. Muscle & nerve 1999; 22(9): 1271-4. Epub 1999/08/24. PubMed PMID: 10454725.
187. Geh JL, Moss AL. *Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association*. British Journal of Plastic Surgery 1999; 52(2): 143-5. Epub 1999/08/06. doi: 10.1054/bjps.1998.3036.
188. Julian CG, Bowers PW. *A clinical review of 209 pilomatricomas*. Journal of the American Academy of Dermatology 1998; 39(2 Pt 1): 191-5. Epub 1998/08/15. PubMed PMID: 9704827.
189. Fernández-Torrón R, García-Puga M et al. *Cancer risk in DM1 is sex-related and linked to miRNA-200/141 downregulation*. Neurology 2016; 87(12): 1250-7.

DIAGNOSI E COUNSELING GENETICO

190. AshizawaT, Dubel JR, Harati Y. *Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy*. Neurology 1993; 43(12): 2674–8.
191. Ashizawa T, Dubel JR et al. *Anticipation in myotonic dystrophy II. Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat*. Neurology 1992; 42(10): 1877–83.
192. AshizawaT, Dunne CJ et al. *Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings*. Neurology 1992; 42(10): 1871–7.
193. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. *Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 162(2): 153-9. Epub 2012/03/31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.020.
194. Braida C, Stefanatos RKA et al. *Variant CCG and GGC repeats within the CTG expansion dramatically modify mutational dynamics and likely contribute toward unusual symptoms in some myotonic dystrophy type 1 patients*. Human Molecular Genetics 2010; 19(8): 1399–412. http://doi.org/10.1093/hmg/ddq015.
195. Harley HG, Rundle SA et al. *Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy*. American Journal of Human Genetics 1993; 52(6): 1164–74.
196. Martorell L, Cobo AM et al. *Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1.Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families*. Prenat Diagn 2007; 27(1): 68-72. Epub 2006/12/13. doi: 10.1002/pd.1627.
197. Martorell L, Monckton DG et al. *Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation*. Neurology 2001; 56(3): 328–35.
198. Myotonic Dystrophy Foundation. www.myotonic.org

199. Monckton DG, Wong LJ et al. *Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses*. Human Molecular Genetics 1995; 4(1): 1–8.
200. Morales F, Couto JM et al. *Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity*. Human Molecular Genetics 2012; 21(16): 3558–67; http://doi.org/10.1093/hmg/dds185
201. Thornton CA, Johnson K, Moxley RT. *Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes*. Annals of Neurology 1994; 35(1): 104–7. http://doi. org/10.1002/ana.410350116.
202. Wong LJ, Ashizawa T et al. *Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent*. American Journal of Human Genetics 1995; 56(1): 114–22.
203. Verpoest W, De Rademaeker M et al. *Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis*. Hum Reprod 2008 Jul; 23(7): 1654-60.PMID: 18408243.
204. Verpoest W, Seneca S et al. *The reproductive outcome of female patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) undergoing PGD is not affected by the size of the expanded CTG repeat tract*. J Assist Reprod Genet 2010 Jun; 27(6): 327-33. PMID: 20221684.

GESTIONE E COUNSELING DI FINE VITA

205. Adelman RD,Tmanova LL et al. *Caregiver burden: a clinical review*. JAMA 2014; 311(10): 1052-9.
206. Arias R, Andrews J et al. *Palliative care services in families of males with Duchenne muscular dystrophy*. Muscle Nerve 2011; 44: 93-101.
207. Carter GT, Joyce NC et al. *Using palliative care in progressive neuromuscular disease to maximize quality of life*. Phys Med Rehabil Clin N Am 2012; 23: 903-9.
208. Clark JK, Fasciano K. *Young adult palliative care: challenges and opportunities*. Am J Hospice Pall Med 2015; 32(1): 101-11.
209. Dallara A, Meret A, Saroyan J. *Mapping the literature: palliative care within adult and child neurology*. J Child Neuro 2014; 29(12): 1728-38.
210. Lampert R, Hayes DL et al. *HRS expert consensus statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy*. Heart Rhythm 2010; 7(7): 1008-26.
211. Merluzzi TV, Philip EJ et al. *Assessment of self-efficacy for caregiving: the critical role of self-care in caregiver stress and burden*. Palliative and Supportive Care 2011; 9: 15 – 24.
212. Nolan MT, Hughes MT et al. *Development and validation of the family decision- making self-efficacy scale*. Palliat Support Care 2009; 7(3): 315-26.
213. Tripodoro VA, De Vito EL. *What does end stage in neuromuscular diseases mean? Key approach- based transitions*. Curr Opin Support Palliat Care 2015; 9: 361-8.
214. Vaszar LT, Weinacker AB et al. *Ethical issues in the long-term management of progressive degenerative neuromuscular diseases*. Seminars Respiratory and Critical Care Medicine 2002; 23(3): 307- 14.
215. Weidner NJ. Care plan for the patient with muscular dystrophy. Pediatric Annals 2005; 34 (7): 547-52.

MP edizioni

Medico e paziente | Medico e paziente Nutrizione | La Neurologia italiana | AlgosFlogos

CREDERE
NELLA SCIENZA
SIGNIFICA
CREDERE
NEL FUTURO

Umberto Veronesi

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

Bollettino di c.c.p. n. 94697885
intestato a:
M e P Edizioni - Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano

Bonifico Bancario
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT41V0503401691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

la NEUROLOGIA italiana

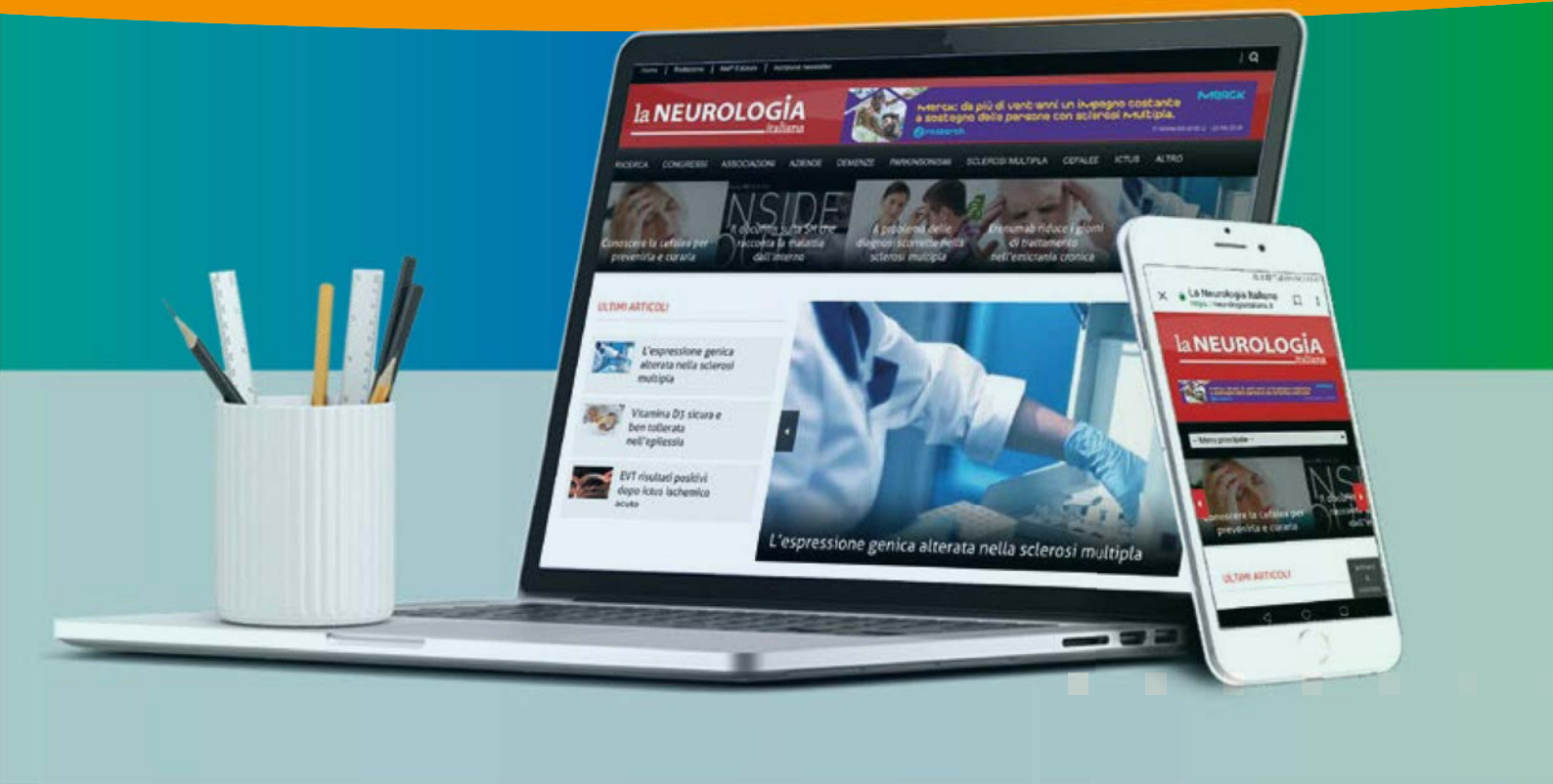
www.neurologiaitaliana.it

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER

Basta iscriversi al sito www.neurologiaitaliana.it

Oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a info@medicoepaziente.it