

DISTROFIA MIOTONICA TIPO 1, DISTROFIA DI STEINERT (DM1)

Frequenza: 1 su 8000

E' una delle malattie neuromuscolari più frequenti nell'adulto.

Definizione

E' una malattia genetica, autosomica dominante caratterizzata da una perdita di forza progressiva causata da una degenerazione delle cellule muscolari (distrofia) associata ad una rigidità muscolare con difficoltà nel rilasciamento muscolare (miotonia).

La malattia è detta multisistemica per l'interessamento di diversi organi (cuore, apparato digerente, sistema endocrino ecc).

Da cosa è causata?

La distrofia miotonica tipo 1 è causata da una anomalia del gene DMPK (distrofia miotonica proteina chinasi) presente sul cromosoma 19.

Normalmente in questo gene è presente una sequenza di tre nucleotidi CTG che si ripete dalle 5 alle 37 volte. Nella malattia di Steinert vi è un aumento del numero di ripetizioni che può arrivare anche fino ad alcune migliaia.

Il numero delle ripetizioni varia da paziente a paziente e anche all'interno dello stesso individuo ci può essere una variabilità tra i diversi tessuti.

In genere maggiore è il numero delle ripetizioni più gravi e precoci sono le manifestazioni cliniche della malattia.

All'interno della stessa famiglia il numero di ripetizioni può aumentare dalla madre al figlio con conseguente maggior gravità della malattia nella discendenza. Questo fenomeno viene chiamato "anticipazione".

Patogenesi: come l'espansione di tripletta causa la malattia.

La distrofia miotonica è una malattia genetica causata da una alterazione del DNA.

Quando la cellula deve sintetizzare nuove proteine trasferisce l'informazione presente nel DNA in un filamento chiamato RNA messaggero. Questo esce dal nucleo cellulare e viene usato come stampo per la produzione della proteina.

Nella distrofia miotonica si ha una alterazione molto particolare, in quanto si ha un aumento delle triplette presenti in una regione non codificante del gene DMPK sul cromosoma 19. Con regione non codificante si intende una parte del gene che non è presente nella proteina sintetizzata ma solo nel DNA o nell'RNA messaggero.

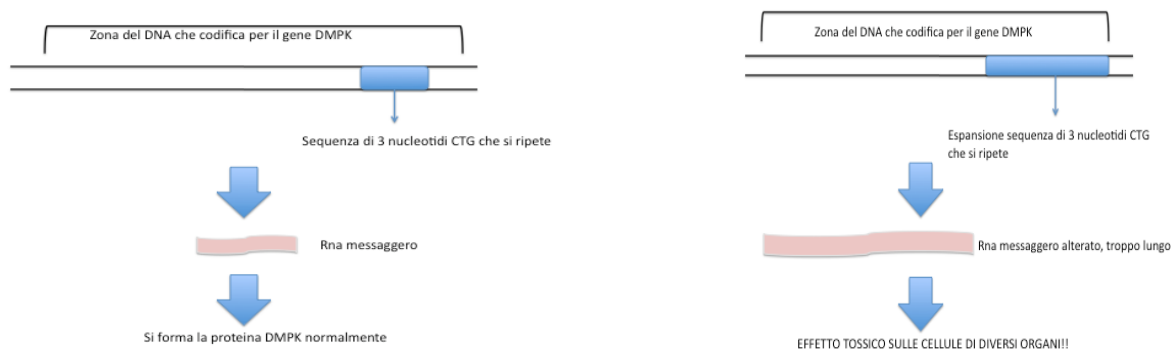
L'RNA messaggero che si forma nei pazienti con DM1 è quindi un RNA alterato, troppo lungo che non riesce ad uscire dal nucleo e vi forma degli aggregati.

Le conseguenze di questo comportamento sono:

1. una minor sintesi della proteina DMPK
2. effetto tossico del RNA accumulato nel nucleo della cellula. Questo RNA anomalo lega alcune proteine coinvolte nello splicing alterandone la funzione (si parla di spliceopatia).

Lo splicing è un meccanismo cellulare importante per la sintesi proteica; una alterazione di questo meccanismo altera diverse proteine presenti in tutto l'organismo.

Per esempio l'alterazione delle proteine che costituiscono il canale del cloro può essere responsabile della miotonia, quelle del recettore dell'insulina causa l'insensibilità all'insulina.



Come si manifesta:

La gravità delle manifestazioni cliniche è molto variabile da individuo a individuo così come l'interessamento dei diversi organi. Le manifestazioni cliniche di seguito descritte possono essere presenti tutte o solo in parte nei pazienti.

Muscolo scheletrico: il coinvolgimento del muscolo è quasi sempre presente e si manifesta con due sintomi principali. La debolezza muscolare e la miotonia.

Debolezza muscolare

L'età di esordio è variabile, in genere si colloca tra i 20 e i 40 anni.

La debolezza muscolare è dovuta alla degenerazione delle fibre muscolari; i muscoli più frequentemente colpiti sono:

- muscoli della mano (flessori delle dita)
- muscoli del collo: in particolare i muscoli flessori della nuca. Il paziente può lamentare una difficoltà ad alzare la testa quando è sdraiato.
- muscolatura facciale: le palpebre risultano abbassate (ptosi), le labbra sporgenti e vi è una atrofia del muscolo temporale

- muscoli della gamba: il paziente può avere difficoltà a sollevare il piede durante la marcia (“piede cadente”).
- muscolatura oro-faringea (bocca, gola): la debolezza di questi muscoli può portare a difficoltà nella deglutizione con possibile passaggio di alimenti nelle vie aeree con conseguente infiammazione del polmone (polmonite ab ingestis) specie nella fase avanzata della malattia. Il paziente può avere, inoltre, difficoltà nel parlare con conseguenti problemi nella vita sociale e di relazione.

Miotonia

E' una delle caratteristiche cliniche della malattia. E' causata da un alterato rilasciamento muscolare. Tipicamente dopo una contrazione (per esempio stringere i pugni) il muscolo ha difficoltà a rilassarsi e ritornare allo stato iniziale. Viene riferita dai pazienti come una sensazione di rigidità muscolare (“non riesco a ad aprire le mani”) con conseguente difficoltà ad eseguire alcuni gesti come per esempio aprire un barattolo. I muscoli più colpiti sono quelli delle mani e della lingua ed in misura minore l'orbicolare degli occhi con difficoltà a riaprire gli occhi dopo una chiusura forzata ed i muscoli della masticazione.

Il freddo peggiora questa rigidità mentre la ripetizione dell'esercizio rende il movimento più fluido (fenomeno del riscaldamento, in inglese “warm up”).

Cuore

Il coinvolgimento cardiaco è frequente e può talvolta causare un decesso precoce; è quindi importante che i pazienti siano seguiti regolarmente con una valutazione cardiologica. La gravità del quadro muscolare non è relazionata al rischio cardiaco.

I problemi cardiologici nei pazienti con malattia di Steinert sono di due tipi.

Problemi del ritmo cardiaco: il cuore è dotato di cellule specializzate che generano e trasmettono l'impulso elettrico a tutte le cellule cardiache permettendo una contrazione regolare del cuore.

Queste cellule specializzate (tessuto di conduzione) possono essere colpite dalla malattia con conseguente alterazione del ritmo cardiaco che può esprimersi in modo diverso, dai cosiddetti blocchi di conduzione fino a quadri molto gravi, anche mortali, come la tachicardia e la fibrillazione ventricolare. Le alterazioni del ritmo cardiaco possono manifestarsi clinicamente come perdite di coscienza (sincope) o palpitazioni (percezione del battito cardiaco da parte del paziente).

Cardiomiopatia: le cellule che compongono il cuore possono andare incontro ad una graduale degenerazione che comporta una compromissione della funzione cardiaca fino ad un quadro di vera e propria insufficienza cardiaca in cui il cuore non è più in grado di svolgere a pieno la sua funzione di pompa sanguigna.

Respirazione

I problemi respiratori possono essere causati da diversi fattori tra cui la debolezza muscolare che può coinvolgere i muscoli respiratori e la compromissione dei centri respiratori. Questi sono particolari aree del sistema nervoso presenti a livello del tronco cerebrale deputate alla regolazione della respirazione. Una loro alterazione può comportare delle apnee notturne con conseguente abbassamento del livello di ossigeno nel sangue durante la notte ed eccessiva sonnolenza notturna. Infine i disturbi della deglutizione precedentemente descritti possono causare complicazioni respiratorie: la saliva o piccole parti di alimenti possono “andare di traverso” causando un’ infezione dei polmoni (polmonite ab ingestis).

Sistema nervoso centrale ed alterazioni cognitive

Le forme congenite ed infantili spesso si caratterizzano per la presenza di disturbi cognitivi per cui è importante eseguire precocemente una valutazione neuropsicologica a fini diagnostici e terapeutici. Nell'adulto possono essere presenti dei disturbi del comportamento e della personalità.

Occhio

La cataratta, opacizzazione progressiva del cristallino, è frequente nei pazienti con malattia di Steinert e tipicamente la sua insorgenza è precoce (verso i 40 anni) rispetto alla popolazione generale in cui si sviluppa verso i 65 anni. La diagnosi viene fatta grazie ad una visita oculistica tramite lampada a fessura. Clinicamente si manifesta con una riduzione dell’acuità visiva che compare nelle fasi avanzate mentre inizialmente la cataratta può non dare alcun disturbo e pertanto è importante eseguire in questi pazienti controlli oculistici regolari.

Calvizie

Spesso i pazienti con malattia di Steinert presentano una calvizie precoce. La causa è sconosciuta.

Sistema endocrino

Il sistema endocrino è costituito da diverse ghiandole presenti nel nostro corpo in grado di produrre ormoni importanti per diverse funzioni dell'organismo. Nella malattia di Steinert una compromissione del sistema endocrino può comportare:

- alterazione del metabolismo degli zuccheri (glucidico) con resistenza all'azione dell'insulina o diabete.
- alterazione della funzione della tiroide.
- alterazione della produzione di ormoni sessuali (ipogonadismo) con conseguente ridotta fertilità.

Le donne con malattia di Steinert possono presentare cicli mestruali irregolari, infertilità ed un

rischio maggiore di aborto spontaneo. E' pertanto importante che le pazienti siano sottoposte a controllo ginecologici regolari.

Sistema digerente

L'intestino è rivestito da muscolo liscio che aiuta la progressione del cibo e la sua digestione. Nella malattia di Steinert può essere colpita anche questa muscolatura con conseguente stipsi e diarrea.

Nei pazienti con distrofia miotonica si è inoltre riscontrata una maggiore incidenza di calcoli biliari che possono manifestarsi con attacchi dolorosi (colica biliare). In certi casi viene suggerita la rimozione chirurgica della colecisti.

Evoluzione

L'evoluzione e la prognosi sono molto variabili da individuo a individuo.

Nella forma tardiva i sintomi sono lievi e compaiono tardivamente, la prognosi è molto buona.

Nella forma classica la principale causa di morte precoce è costituita dalle alterazioni del ritmo cardiaco. E' molto importante seguire periodicamente i pazienti in centri specializzati per valutare i diversi sistemi che possono essere colpiti dalla malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

La forma infantile presenta un quadro clinico più grave dei precedenti con problemi di tipo cognitivo con difficoltà nell'apprendimento, nella vita sociale e nell'inserimento nel mondo lavorativo.

Forma congenita (distrofia miotonica congenita): forma più grave della malattia.

DISTROFIA MIOTONICA CONGENITA

Nella forma congenita vi è un numero di ripetizioni di triplette maggiore di 1000. Questa forma è trasmessa quasi esclusivamente dalla madre.

I sintomi sono presenti fin dalla nascita: il neonato presenta una ipotonia importante e difficoltà nella respirazione che necessita di una rianimazione immediata. A questo si aggiunge una grave difficoltà nella suzione e nella deglutizione.

Se il neonato sopravvive alle prime settimane di vita residua un ritardo psicomotorio causato sia da eventuali sofferenze perinatali che dal coinvolgimento del sistema nervoso da parte della malattia.

A questo quadro di alterato sviluppo cognitivo e motorio importante si aggiungono poi nel tempo i diversi disturbi presenti nella forma classica dell'adulto.

Diagnosi

Per la diagnosi è indispensabile in primo luogo una visita neurologica. Nel sospetto di distrofia miotonica due esami sono importanti a fini diagnostici: l'elettromiografia ed il test genetico.

L'elettromiografia

E' un esame che valuta l'attività elettrica del muscolo tramite aghi-elettrodi. Nel caso della distrofia miotonica è in grado di mostrare segni caratteristici: le scariche miotoniche.

Test genetico

Il test si esegue su un campione di sangue analizzando il DNA presente all'interno dei globuli bianchi.

Permette la diagnosi di distrofia miotonica di tipo 1 e la quantificazione del numero di triplette CTG nel gene DMPK sul cromosoma 19.

Le persone sane presentano un numero di triplette che va da 5 a 34.

Le persone con una espansione da 37 a 50 triplette presentano una “premutazione” ovvero pur non presentando alcun segno clinico possono trasmettere l'anomalia genetica ai figli come tale o con una ulteriore espansione di tripletta. In presenza di una ulteriore espansione la malattia si manifesta clinicamente.

In presenza di più di 50 triplette si fa diagnosi di malattia di Steinert.

Dato che è presente una correlazione tra il numero di triplette e la gravità della malattia si distinguono tre gruppi di espansione patologica:

E1: da 50 a 150 ripetizioni

E2: da 150 a 1000 ripetizioni

E3: più di 1000 ripetizioni

Biopsia muscolare

E' utile per distinguere la distrofia miotonica da altre malattie muscolari.

Le alterazioni tipiche della malattia di Steinert sono l'atrofia delle fibre di tipo 1, un aumento di nuclei in posizione centrale e la presenza di fibre ad anello (fig.1 e 2).

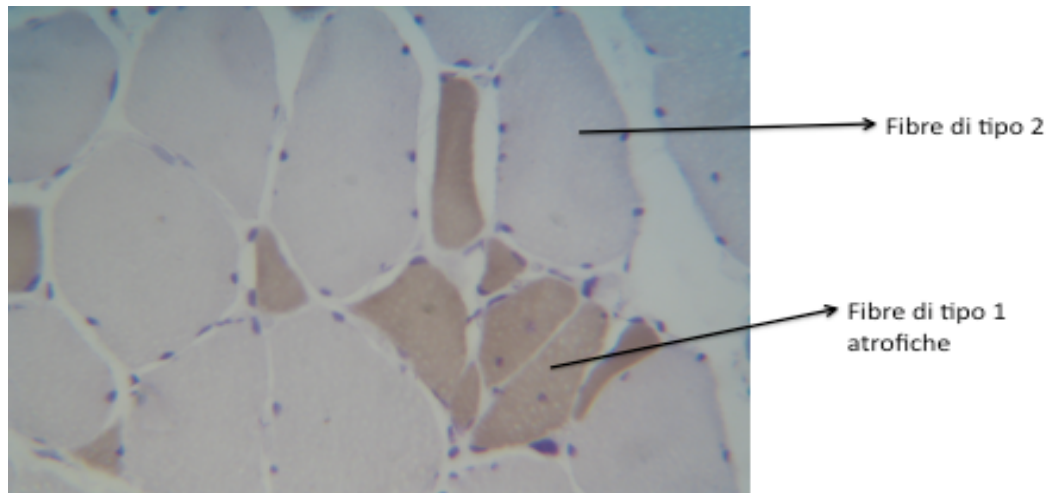


Fig.1: La sezione di muscolo è colorata con la tecnica della ATPasi 4.3 in grado di distinguere le fibre di tipo 1 (scure) da quelle di tipo 2 (chiare). Le fibre al microscopio appaiono con questa forma poligonale perché le fettine di muscolo vengono tagliate trasversalmente. Il muscolo dell'uomo è formato da due tipi di fibre. Le fibre di tipo 1 sono quelle che un tempo venivano chiamate "fibre rosse" per il colore. Sono fibre che effettuano una contrazione lenta, sostenuta, contengono molti mitocondri e ottengono energia tramite un metabolismo ossidativo.

Le fibre di tipo 2, fibre "bianche" si contraggono rapidamente ma tollerano di meno la fatica e gli sforzi sostenuti. Utilizzano un metabolismo prevalentemente anaerobico (non richiede ossigeno), tramite l'utilizzo degli zuccheri (glicolisi). Nella distrofia miotonica di tipo 1 vi è una atrofia delle fibre di tipo 1 che vediamo nella sezione come una riduzione nella grandezza di tali fibre.

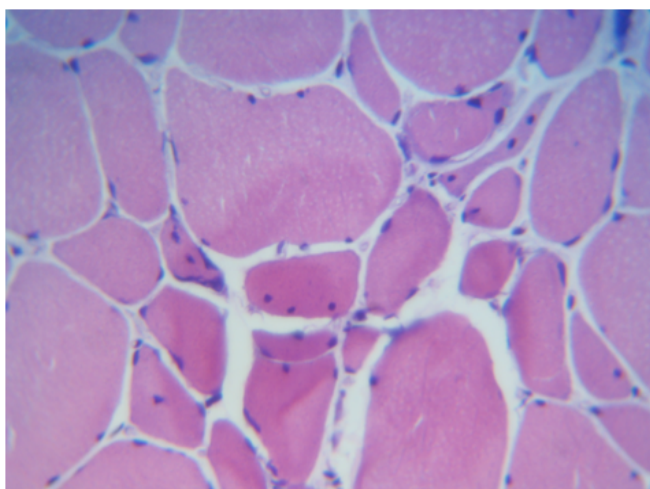


Fig.2 La sezione di muscolo è colorata con Ematossilina-Eosina. I nuclei sono colorati in blu. Normalmente i nuclei si trovano sotto la membrana della fibra muscolare e li vediamo alla periferia della cellula. La presenza di un aumento dei nuclei all'interno della cellula è una alterazione che si trova in diverse malattie tra cui la distrofia miotonica di tipo 1.

Gravidanza e parto

E' molto importante eseguire una consulenza genetica per valutare il rischio di trasmissione della malattia ai propri figli tenendo in considerazione che il quadro clinico può risultare più grave nella discendenza. In tale sede può essere anche consigliata un'eventuale diagnosi prenatale tramite biopsia dei villi coriali o amniocentesi.

In caso si volesse portare avanti la gravidanza è importante essere seguiti da centri specializzati che conoscono la malattia poiché una donna con malattia di Steinert può presentare problemi durante il parto (la debolezza del muscolo liscio uterino rende il parto più difficoltoso ed aumenta il sanguinamento).

Gestione del paziente

Attualmente non esiste una terapia in grado di guarire la malattia. E' molto importante che il paziente venga seguito periodicamente nei diversi aspetti della malattia descritti precedentemente.

Debolezza muscolare

E' importante che il paziente esegua attività fisica per cercare di preservare la forza muscolare. Allo stesso tempo deve evitare sforzi eccessivi poiché le fibre muscolari sono più fragili e vengono danneggiate più facilmente. Viene quindi consigliata una attività fisica regolare ed equilibrata.

Inoltre il paziente deve cercare di non aumentare di peso per non sovraccaricare la muscolatura.

Per la gestione dei problemi di debolezza muscolare esistono diverse soluzioni per migliorare la qualità di vita del paziente (Tab.1).

PROBLEMA	SOLUZIONE
<i>Piede cadente</i>	Gambaletto ortopedico
<i>Ipostenia dei muscoli estensori del ginocchio</i>	Tutore per ginocchio-caviglia-piede
<i>Disturbi di ventilazione per ipostenia dei muscoli respiratori</i>	Considerare ventilazione nasale, inizialmente durante la notte, successivamente anche durante il giorno.
<i>Ipostenia dei muscoli del collo</i>	Collare ortopedico per sostenere il capo quando il paziente è seduto
<i>Ptosi palpebrale</i>	Occhiali con supporti; raramente viene consigliata la soluzione chirurgica
<i>Dislocazione ricorrente della mandibola dovuta a ipostenia dei muscoli temporale e massetere</i>	Raramente viene consigliato l'intervento chirurgico

Tab.1

Miotonia

Per ridurre la rigidità si utilizza principalmente un farmaco, la mexiletina. La risposta al farmaco varia da paziente a paziente, alcuni riferiscono un netto miglioramento altri no. E' importante che il medico scelga la dose più adatta per il singolo paziente ed effettui una valutazione cardiologica prima di iniziare la terapia.

Cuore

La gestione dell'aspetto cardiologico è molto importante nei pazienti con malattia di Steinert dato il rischio di sviluppare alterazioni del ritmo cardiaco pericolose per la vita dell'individuo. Devono essere quindi eseguiti controlli cardiologici annuali con esecuzione di elettrocardiogramma ed elettrocardiogramma Holter. Quest'ultimo esame consiste nella registrazione continuativa dell'attività elettrica del cuore nelle 24 ore tramite elettrodi collegati ad uno strumento portatile e consente di rilevare alterazioni del ritmo che possono sfuggire all'elettrocardiogramma standard.

Se viene riscontrata una alterazione del ritmo si può intervenire con l'impianto di un pace-maker in grado di stimolare elettricamente il cuore per assicurarne una corretta contrazione.

Anche l'ecocardiogramma può essere utile mostrando le diverse strutture del cuore.

Respirazione

Se i parametri respiratori risultano alterati si può valutare l'utilizzo di una ventilazione non invasiva generalmente notturna tramite una maschera nasale.

Sistema endocrino

I disturbi endocrini vanno seguiti dallo specialista in endocrinologia che valuterà il trattamento più adatto nel singolo paziente.

Per leggere gli ultimi aggiornamenti sulla distrofia miotonica andare sulla pagina : “Congressi IDMC” dove vi sono gli ultimi dati emersi nel VII Congresso Internazionale sulle Distrofie Miotoniche (IDMC-7) che si è tenuto dal 9 al 13 Settembre 2009 a Wurzburg in Germania.