



fondazione
malattie miotoniche

Punto di ascolto tra malati miotonici, medici e ricercatori

San Donato Mil. - 24 novembre 2018

Recenti linee guida internazionali sulla presa in carico e terapia nella Distrofia Miotonica di tipo 1

Prof. Giovanni Meola



Università degli
Studi di Milano



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Recentemente sulla rivista internazionale **Neurology: Clinical Practice** è stato pubblicato un articolo sulle linee guida per la presa in carico del paziente affetto da DM1 frutto della collaborazione di numerosi clinici di tutto il mondo

Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1

Tetsuo Ashizawa, MD, Cynthia Gagnon, PhD, William J. Groh, MD, MPH, Laurie Gutmann, MD, Nicholas E. Johnson, MD, Giovanni Meola, MD, Richard Moxley III, MD, Shree Pandya, DPT, Mark T. Rogers, MD, Ericka Simpson, MD, Nathalie Angeard, PhD, Guillaume Bassez, MD, PhD, Kiera N. Berggren, MA, MS, Deepak Bhakta, MD, Marco Bozzali, MD, Ann Broderick, MD, MS, Janice L.B. Byrne, MD, Craig Campbell, MD, Edith Cup, PhD, John W. Day, MD, PhD, Elisa De Mattia, PT, Denis Duboc, MD, Tina Duong, MPT, PhD, Katy Eichinger, PhD, Anne-Berit Ekstrom, MD, PhD, Baziel van Engelen, MD, PhD, Belen Esparis, MD, Bruno Eymard, MD, Marla Ferschl, MD, Shahinaz M. Gadalla, MD, PhD, Benjamin Gallais, PhD, Todd Goodglick, MD, Chad Heatwole, MD, James Hilbert, MS, Venessa Holland, MD, MPH, Marie Kierkegaard, PhD, Wilma J. Koopman, NP, PhD, Kari Lane, RD, Daphne Maas, PT, MSc, Ami Mankodi, MD, Katherine D. Mathews, MD, Darren G. Monckton, PhD, David Moser, PhD, Saman Nazarian, MD, PhD, Linda Nguyen, MD, Peg Nopoulos, MD, Richard Petty, MD, Janel Phetteplace, MS, Jack Puymirat, MD, PhD, Subha Raman, MD, Louis Richer, PhD, Elisabetta Roma, MD, Jacinda Sampson, MD, PhD, Valeria Sansone, MD, PhD, Benedikt Schoser, MD, Laurie Sterling, MS, Jeffrey Statland, MD, S.H. Subramony, MD, Cuixia Tian, MD, Careniña Trujillo, RN, MSN, Gordon Tomaselli, MD, Chris Turner, MD, PhD, Shannon Venance, MD, PhD, Aparajitha Verma, MD, Molly White, MA, and Stefan Winblad, PhD on behalf of the Myotonic Dystrophy Foundation

Correspondence

Dr. White
molly.white@myotonic.org

Neurology: Clinical Practice October 2018 vol. 8 no. 5 1-14 doi:10.1212/CPJ.0000000000000531

SCOPO DEL LAVORO

**Ad oggi non esistono linee guida per la presa in carico dei pazienti con DM1
la maggior parte dei pazienti non ha accesso alle cure multidisciplinari in
centri gestiti da professionisti esperti**



Le raccomandazioni risultanti da questo studio hanno un doppio scopo:

- ✓ aiutare a standardizzare e ad elevare la cura di questi pazienti**
- ✓ ridurre la variabilità negli studi clinici**

**RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER I SINTOMI
CHE POSSONO ESSERE LETALI**

fim

Chirurgia, anestesia e dolore

- ✓ I pazienti con DM1 hanno reazioni avverse ai farmaci utilizzati per anestesia e analgesia, compresi **gli oppioidi**
- ✓ Le interazioni cardiache, respiratorie, muscolari e le manifestazioni del SNC possono portare a una varietà di risposte avverse, inclusa la mortalità, prima, durante e dopo l'intervento chirurgico.
- ✓ Eventi avversi gravi ad anestesia e oppioidi sono stati riportati anche in pazienti i cui sintomi DM1 erano lievi.
- ✓ La compromissione intellettuale, le disfunzioni cognitive e/o l'ipersonnolenza possono influenzare negativamente la capacità del paziente di risvegliarsi dall'anestesia.
- ✓ In caso di intervento chirurgico non in emergenza, includere nella valutazione preoperatoria la disfunzione cognitiva o cognitiva premorbosa perché queste manifestazioni possono complicare la cura postoperatoria del paziente e il recupero a lungo termine.
- ✓ Le complicazioni più gravi si verificano nel periodo post-anestesia

Sintomi respiratori

LE COMPLICAZIONI POLMONARI SONO LA CAUSA PRINCIPALE DI MORTE IN PAZIENTI DM1

- ✓ I medici devono monitorare i problemi come polmonite ricorrente con test di funzionalità polmonare (capacità vitale forzata, FVC).
- ✓ Indirizzare ad un **pneumologo esperto in disturbi neuromuscolari** i pazienti con sintomi respiratori quali: tosse inefficace (portata del picco di tosse espiratoria normale è > 270 L / min), insufficienza respiratoria, ricorrenti infezioni polmonari, russamento prominente, pressione massima inspiratoria < 60 cm H₂O o valori FVC $< 50\%$ dei valori normali
- ✓ Vaccinare per polmonite e influenza
- ✓ Trattare le infezioni respiratorie rapidamente e utilizzare l'assistenza per la tosse e ventilazione meccanica secondo necessità
- ✓ Alcuni pazienti richiederanno supporto del ventilatore per la notte o ventilazione a tempo pieno
- ✓ I pazienti con insufficienza respiratoria cronica rispondono al supporto ventilatorio non invasivo (NIV).

Gravidanza e gestione ostetrica (1)

- **Le donne con DM1:**
 - ✓ **Hanno maggior rischio di aborto spontaneo, parto pretermine, e insufficienza respiratoria durante la gravidanza (specialmente nel 3°trimestre) e mancanza di doglie durante il parto**
 - ✓ **Dovrebbero consultare un ostetrico esperto in parti ad alto rischio e affidarsi ad una ginecologia in grado di fornire assistenza prima del parto**
 - ✓ **Sono soggette ad affaticamento rapido durante il travaglio e a rischio emorragia postpartum, in particolare se c'è stato polidramnios.**
 - ✓ **Il parto dovrebbe essere indotto solo su indicazione dell'ostetrico e dopo tutte le necessarie consulenze**

Gravidanza e gestione ostetrica (2)

- **I pazienti sessualmente attivi con DM1:**
 - ✓ **Dovrebbero essere indirizzati alla consulenza genetica e ai servizi di pianificazione della famiglia se in età fertile.**
 - ✓ **Dovrebbero ricevere la consulenza genitoriale per la diagnosi genetica prenatale o di preimpianto**
- **Includere la presenza di uno specialista in pediatria o neonatologia durante il parto**
- **E' raccomandata un'assistenza neonatale intensiva per i neonati che potrebbero avere la DM1**
- **La presenza dello specialista pediatrico o neonatale è raccomandata anche se il feto è noto per essere sano.**
- **Anticipare il bisogno di un tubo per alimentazione e supporto ventilatorio**

The logo for FIM (Federazione Italiana Medici) is a large, light blue, stylized script 'fim' centered on the page. It is enclosed within a thin, light blue rectangular border.

**RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER
I SINTOMI E LE CONDIZIONI GRAVI**

Debolezza muscolare e riabilitazione dei muscoli scheletrici

- ✓ **Valutare annualmente:**
 - **difficoltà di deglutizione e difficoltà di linguaggio**
 - **mobilità, equilibrio e cadute**
 - **attività della vita quotidiana, inclusa l'auto-cura**
 - **attività in casa, scuola, lavoro e comunità.**
- ✓ **Rivolgersi a specialisti, inclusi fisioterapisti, terapisti occupazionali, foniatrici, dietologi, assistenti sociali e altri.**
- ✓ **Incoraggiare un'attività fisica moderata (aerobica e allenamento di resistenza).**

Miotonia del muscolo scheletrico

- ✓ **La miotonia può causare rigidità muscolare, presa della mano prolungata, dolore e difficoltà di linguaggio e deglutizione.**
- ✓ **La Mexiletina o altri farmaci antimiotonici possono essere considerati per il trattamento della miotonia.**
- ✓ **La Mexiletina è controindicato per i pazienti DM1 con coinvolgimento cardiaco.**

Sintomi oculari

- ✓ Le manifestazioni oculari rilevanti nella DM1 comprendono la cataratta (che si verifica nella maggior parte dei pazienti), strabismo e altri problemi di motilità oculare, miopia, e astigmatismo in pazienti congeniti e con esordio giovanile.
- ✓ Raccomandare una visita oculistica annuale, incluso un esame con slit lamp(lampada a fessura)
- ✓ Informare il paziente sulle misure di sicurezza relative ai cambiamenti di luce (da debole a intensa) durante la guida, soprattutto di notte, correlato agli effetti della cataratta, e sulla protezione della cornea, specialmente come progredisce la debolezza dei muscoli della faccia (a causa della debolezza di orbicularis oculi) e della muscolatura oculare.
- ✓ Rimuovere chirurgicamente le cataratte quando interferiscono con attività di vita quotidiana
- ✓ Considerare l'uso di lubrificanti oftalmici per gli occhi asciutti
- ✓ Considerare gli elevatori palpebrali prima dell'intervento chirurgico per la ptosi.

Sintomi gastrointestinali (1)

- ✓ **Chiedere se vi sono problemi con la masticazione, la deglutizione, la perdita di saliva, reflusso, gonfiore e dolore addominale, frequenza e caratteristiche del movimento intestinale, diarrea e incontinenza.**
- ✓ **L'esame obiettivo dovrebbe includere palpazione addominale, compresa la cistifellea e esame rettale per lo spasmo dello sfintere anale**
- ✓ **I pazienti con DM1 sono a rischio di pseudo-ostruzione e di altri problemi che possono causare reali ostruzione dell'intestino tenue o crasso, inclusi endometriosi, infiammazione acuta della cistifellea, rottura di cisti ovariche, volvolo sigmoide.**
- ✓ **Comportamenti preventivi non medici:**
 - **dieta ricca di fibre per diarrea o stitichezza**
 - **aumentare assunzione di acqua**
 - **integratori alimentari per la perdita di peso, aumento di peso, o disfagia**

Sintomi gastrointestinali (2)

- ✓ **Interventi medici:**
 - **Loperamide per il controllo della diarrea**
 - **lassativi per costipazione**
 - **terapia di prima linea: MiraLAX, Senna, Ducusate, o Linaclotide**
 - **terapia di seconda linea: Bisacodyl, Lubiprostone, linaclotide**
- ✓ **Evitare gli olii: se le soluzioni precedenti non funzionano è opportuno eseguire manometria anale**
- ✓ **Metoclopramide per gastroparesi, pseudoobstruction, reflusso**
- ✓ **Antibiotici per la diarrea indotta da eccessiva proliferazione batterica (basato sul test del respiro)**
- ✓ **Alimentazione enterale solo per polmonite ricorrente o grave disfagia che causa perdita di peso o causa incapacità di deglutire in sicurezza senza ricorrere all'aspirazione**
- ✓ **La mexiletina può essere considerata per il trattamento della diarrea o stipsi**

Sintomi Neuropsichiatrici

- ✓ Informare i pazienti che la DM1 è anche un "disturbo cerebrale" che può comportare deficit cognitivi e cambiamenti cognitivi nel tempo
- ✓ Includere l'esame psichiatrico e comportamentale all'inizio e durante il follow-up regolarmente programmato o quando compaiono i sintomi
- ✓ Considerare l'esecuzione di MRI basale per valutare le anomalie DM1 correlate e valutarne l'evoluzione nel tempo
- ✓ Riferire i pazienti con disturbi psichiatrici o comportamentali a professionisti della salute mentale per test e follow-up
- ✓ I pazienti possono non notare i cambiamenti cognitivi/comportamentali, è quindi importante interrogare i familiari a riguardo
- ✓ Alcuni pazienti con un fenotipo DM1 a insorgenza tardiva possono presentare un rapido declino di alcune funzioni cognitive

Sintomi psicosociali

- ✓ **Valutare la situazione sociale del paziente all'interno del nucleo familiare, valutando l'eventuale presenza di negligenza infantile, la situazione economica, atteggiamenti pericolosi alla guida, domicilio non sicuro**
- ✓ **Ricorrere ai servizi sociali o organizzazioni di supporto se necessario**

Sintomi da eccessiva sonnolenza diurna

- ✓ **Valutare la gravità dei sintomi con la scala di sonnolenza Epworth o altri questionari standardizzati e prescrivere studi del sonno se necessario**
- ✓ **Eseguire polisonnografia con monitoraggio di:**
 - **Movimenti periodici degli arti (attività muscolare durante il sonno)**
 - **Elettroencefalogramma (EEG)**
 - **Dinamica respiratoria**
 - **Questo monitoraggio permetterà di valutare la presenza di apnee notturne di tipo ostruttivo e centrali (mediate dal sistema nervoso)**
- ✓ **Riferirsi a uno pneumologo e/o specialista del sonno se le scale di valutazione mostrano un punteggio positivo per disturbi del sonno**
- ✓ **Domande da fare ai pazienti: consumo di alcool o caffeina, farmaci utilizzati, abitudini di sonno**
- ✓ **Valutare la debolezza della muscolatura respiratoria sui disturbi del sonno, con una spirometria da seduti e supini**
- ✓ **Se si sospetta ipoventilazione notturna o diurna, considerare la ventilazione non invasiva a pressione positiva**
- ✓ **Considerare trattamento con Modafinil se si sospetta una origine centrale della sintomatologia**
- ✓ **Considerare terapia cognitivo-comportamentale e/o psicostimolante per l'apatia e la stanchezza associata alla sonnolenza**

Sintomi Endocrino-metabolici

- ✓ **Seguire i criteri dell'American Diabetes Association: eseguire glicemia a digiuno e HbA1c ed eventualmente il test per la tolleranza al glucosio**
- ✓ **Richiedere la misurazione seriale di HbA1c e glicemia a digiuno annualmente coordinare la cura con uno specialista del diabete, se necessario.**
- ✓ **Considerare il trattamento dell'insulino-resistenza con uno stile di vita adeguato che prevede cambiamenti nella dieta ed esercizio fisico.**
- ✓ **Valutare i livelli dei parametri epatici e di bilirubina annualmente; l'aumento cronico degli enzimi epatici è tipico della patologia e non indica necessariamente la necessità di eseguire una biopsia epatica.**
- ✓ **Valutare i livelli degli ormoni tiroidei almeno ogni 3 anni; più frequentemente se indicato.**
- ✓ **Effettuare test per l'iperlipidemia valutando i livelli dei lipidi nel sangue ogni 3 anni; più frequentemente se indicato.**
- ✓ **Raccomandazioni specifiche per il sesso:**
 - **informare sulle mestruazioni dolorose o irregolari, cisti ovariche, endometriosi e storia riproduttiva**
 - **informare sulla disfunzione erettile; tenere conto di farmaci per il trattamento della disfunzione erettile. Considerare possibili rischi cardiovascolari associati ad alcuni tipi farmaci per la disfunzione di erezione**
 - **informare sulla infertilità e la pianificazione familiare**

Tumori

- ✓ **Tumori della pelle (pilomtricoma); fare riferimento a chirurghi per la rimozione**
- ✓ **Addestrare i pazienti a rilevare i pilomtricomi**
- ✓ **Seguire le linee guida generali per lo screening del cancro al seno, testicolare, cervice uterina e colon**
- ✓ **Valutare nuovi sintomi del Sistema Nervoso Centrale, abdominopelvici e sintomi della tiroide**