

# Aspetti multidisciplinari delle distrofie miotoniche

Dott. E. Bugiardini



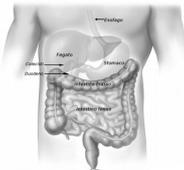
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI MILANO

## Distrofia miotonica: non solo una malattia del muscolo

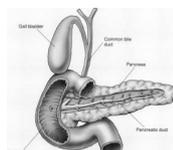
SISTEMA  
NERVOSO



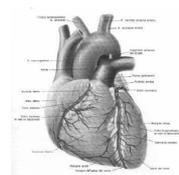
APPARATO  
DIGERENTE



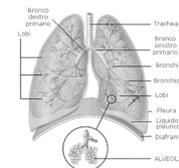
SISTEMA  
ENDOCRINO



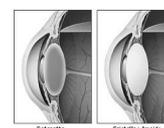
CUORE



RESPIRO

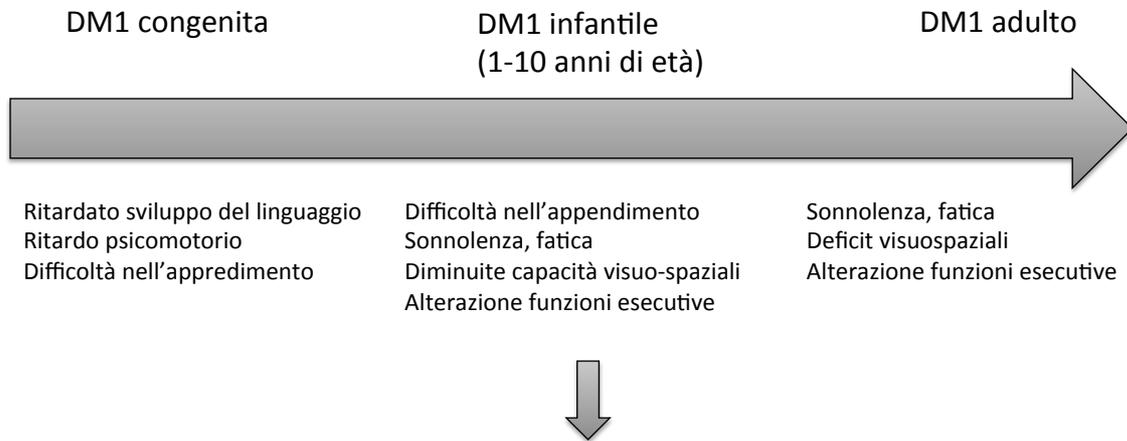


OCCHIO



# Sistema nervoso

Il cervello può essere colpito dalla malattia in particolare nelle forme più severe (distrofia miotonica congenita).



Diagnosi precoce permette programmi scolastici dedicati per sfruttare le abilità del paziente: miglior adattamento scolastico e sociale.

## Importanza dei sintomi cognitivi



Il Dr. Heatwole (Rochester-USA) ha mostrato un ampio studio su 287 pazienti per identificare i sintomi cognitivi che sono più importanti per i pazienti.

Esempi di sintomi cognitivi riportati

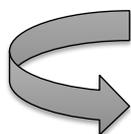
- Difficoltà nel pensare
- Problemi nella lettura
- Difficoltà visuo-spaziali
- Incapacità di fissare appuntamenti
- Confusione sogno
- Problemi di concentrazione
- Diminuita abilità a pensare veloce
- Incapacità di riconoscere un comportamento offensivo
- Difficoltà nell'apprendimento
- Deficit di memoria
- Fatica
- Diminuita motivazione
- Vivere in uno stato simile al
- Disorganizzazione
- Ridotte capacità decisionali

# LA DISTROFIA MIOTONICA NON E' PIU' CONSIDERATA UNA MALATTIA SOLO MUSCOLARE

Le future terapie sperimentali dovranno agire anche sul cervello



## Come misurare il coinvolgimento cerebrale?



Valutare l'entità di eventuali alterazioni

Valutare l'efficacia di farmaci sperimentali

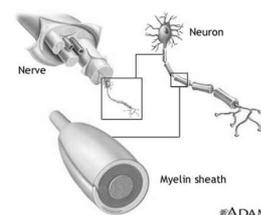
## Studi di Risonanza magnetica

La risonanza magnetica permette di visualizzare nel dettaglio le strutture anatomiche del cervello e distingue tra:

Sostanza bianca

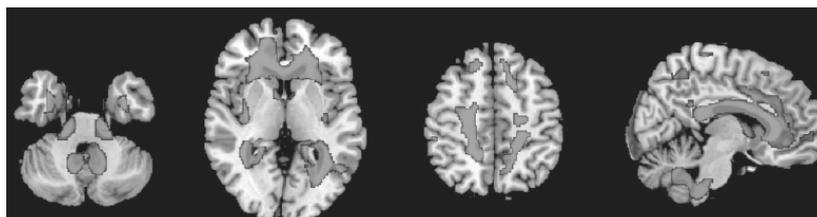
Fasci di fibre nervose (sia ascendenti che discendenti) che uniscono l'encefalo e il midollo spinale.

I fasci appaiono bianchi a causa del rivestimento dato dalla mielina.



Sostanza grigia

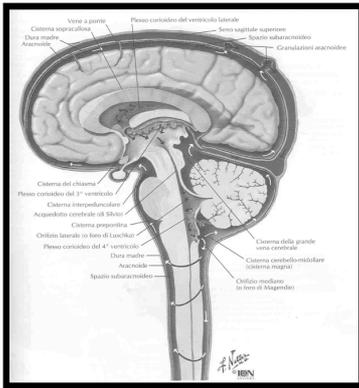
L'insieme dei neuroni



Minnerop M 2011

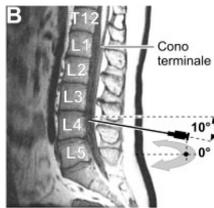
Si sono rilevate alterazioni sia della sostanza bianca che grigia nei DM1 e nei DM2. In particolare si è visto che le alterazioni della sostanza bianca sono più marcate.

# Analisi del liquido cerebrospinale



Il liquido cerebrospinale è un liquido che avvolge il SNC dando

- Protezione meccanica
- Sostegno
- Funzione escretoria (cataboliti)
- “Circolazione” neuro-ormoni



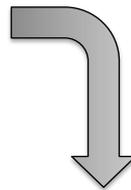
Il prelievo si fa introducendo un ago tra le vertebre lombari (L4-L5) al di sotto del midollo spinale.

Analizzando il liquor si possono misurare diverse proteine provenienti dal cervello.



Stojavenic (Serbia) ha analizzato il liquor di 51 pazienti con DM1 trovando una alterazione di alcune proteine:

- $A\beta$  42 ↑
- Proteina Tau ↓



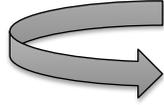
Potrebbe essere utile usare queste od altre proteine come parametri per monitorare l'efficacia di eventuali terapie sul SNC.

Il gruppo di Sergeant (Lille, France) ha mostrato una nuova metodica in grado di rilevare queste proteine nel sangue rendendo molto più eseguibili tali misurazioni.



# Sonnolenza e disturbi nel sonno

Uno dei sintomi più frequenti riportati dai pazienti con DM1.



- Lavoro
- Attività quotidiane
- Vita sociale

Origine della sonnolenza non chiara: due componenti

Eccesso di sonnolenza di origine cerebrale	Disturbo del respiro legato al sonno
Sonno frammentato e non riposante	Apnea/Ipopnea nel sonno ostruttiva o centrale
Sindrome delle gambe senza riposo	Basso ossigeno notturno
Alterazione del sonno REM	Elevata CO2 notturna

69%DM1  
43%DM2

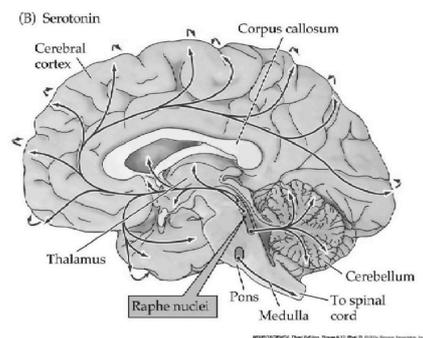
## Eccessiva sonnolenza diurna

Il ciclo sonno veglia viene regolato dal cervello.

Nella DM1 si è visto che alcune aree cerebrali coinvolte nei meccanismi del sonno sono danneggiate.



Eccesso di sonnolenza di origine cerebrale



### Terapia

Modafinil: farmaco stimolante che aiuta a mantenere la veglia.

Da usare solo se reale sonnolenza!!!

## Disturbo del respiro legato al sonno



Fig1



Fig2



Fig3



Fig4

### Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

Durante il sonno le parti molli delle vie aeree possono chiudersi determinando delle brevi apnee. Nelle DM è facilitato dalla debolezza dei muscoli che circondano le vie aeree

Diminuita ossigenazione notturna più microrisvegli (alterazione della qualità del sonno).

### Diagnosi e Terapia

Ossimetria notturna: registrazione dell'ossigeno presente nel sangue tutta la notte

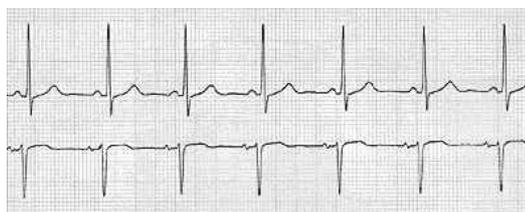
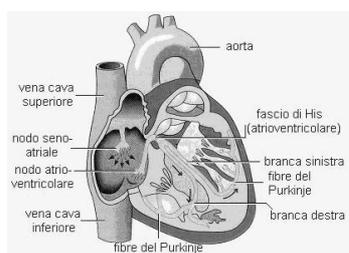
Polisonnografia: registrazione di diversi parametri come attivazione muscolare, respiro, ossigenazione, attività cerebrale durante la notte

Ventilazione meccanica non-invasiva notturna



## Cuore: alterazione del ritmo

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 (ritmo sinusale)



Se queste cellule sono danneggiate si hanno alterazioni del ritmo cardiaco:

- blocchi di conduzione: lo stimolo non viene correttamente propagato in tutto il cuore
- tachicardia/fibrillazione sopraventricolare o ventricolare

Importante individuare i pazienti a rischio ed eventualmente intervenire con posizionamento pace-maker

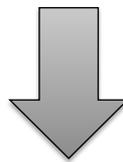


Groh W (USA)  
studio su 406 pazienti



Quando è necessario fare una valutazione cardiologica?

- pazienti sopra i 40 anni di età
- pazienti con debolezza severa tali da essere costretti all' utilizzo della sedia a rotelle
- pazienti DM1 con una espansione di tripletta CTG superiore a 1000
- presenza di alterazioni all' elettrocardiogramma.



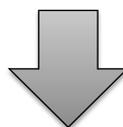
Holter ECG  
Ecocardiogramma

## Sindrome metabolica

- Obesità viscerale (circonferenza vita >94 cm M e di 80 cm nelle F) ←
- Elevati trigliceridi ←
- Bassi livelli di colesterolo HDL (colesterolo buono)
- Glicemia a digiuno >100mg/dL
- Ipertensione arteriosa



Studio presentato (Blackburn et al. Canada): presenza in un' alta % di casi di  
-obesità viscerale  
-elevati trigliceridi.



Bisogna valutare questi parametri nei pazienti con DM ed eventualmente intervenire tramite  
attività fisica  
nutrizione adeguata  
controllo del peso

# Sistema endocrino

## Alterazione del metabolismo degli zuccheri

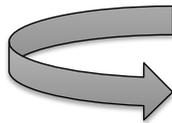
Nella distrofia miotonica c'è una tendenza a sviluppare diabete/insulino-resistenza

Importante controllare glicemia ed alimentazione (pochi zuccheri)!

## Alterazioni della tiroide

Dosare gli ormoni tiroidei regolarmente

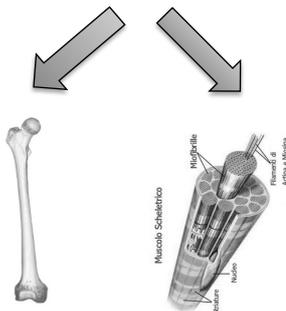
## Diminuita produzione di testosterone (ipogonadismo)



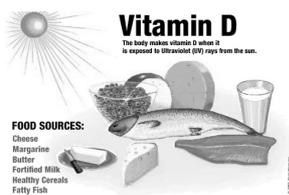
Ridotta fertilità

# Sistema endocrino: bassi livelli di vitamina D

## Vitamina D



Terapia  
Alimenti ricchi di vitamina D



Colecalciferolo



Journal of the Neurological Sciences 331 (2013) 132–135



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jns](http://www.elsevier.com/locate/jns)



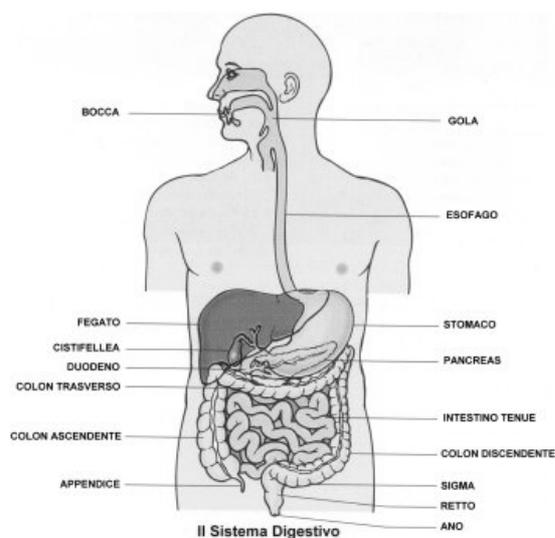
Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies

E. Passeri <sup>a,\*</sup>, E. Bugiardini <sup>b,1</sup>, V.A. Sansone <sup>b</sup>, R. Valaperta <sup>c</sup>, E. Costa <sup>c</sup>, B. Ambrosi <sup>a</sup>, G. Meola <sup>b</sup>, S. Corbetta <sup>a</sup>

Alimento	Contenuto di vitamina D in UI
Latte	3-40/L
Burro	35/100 g
Yogurt	89/100 g
Formaggi	12-44/100 g
Funghi shiitake freschi	100/100 g
Funghi shiitake secchi	1660/100 g
Tuorlo d'uovo	20-25/tuorlo
Gamberetti	152/100 g
Fegato di manzo	15-50/100 g
Tonno, sardine, salmone, sgombrato in scatola	224-332/100 g
Salmone rosa con liscia in scatola	624/100 g
Salmone, sgombrato cotto	345-360/100 g
Sgombrato dell'atlantico (crudo)	360/100 g
Aringa dell'atlantico (cruda)	1628/100 g
Aringa affumicata	120/100 g
Aringa sottoaceto	680/100 g
Merluzzo	44/100 g
Olio di fegato di merluzzo	175g - 1360/cucchiaino

Fonte: Mirra M et al. Pediatrics 2008; 122: 398-417

# Apparato digerente



Bocca: -minor forza nella masticazione  
-miotonia linguale  
-carie

Faringe: -debolezza muscolatura  
-miotonia  
-disfagia orofaringea

Esofago: -rallentato transito esofageo  
-contrazioni deboli

Stomaco: -alterato svuotamento gastrico  
-nausea

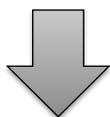
Intestino: -diarrea  
-crampi addominali  
-diminuita motilità

Colon: -dolori tipo colica  
-stipsi

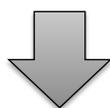
Calcoli alla colecisti

## La sindrome da sovracrescita batterica

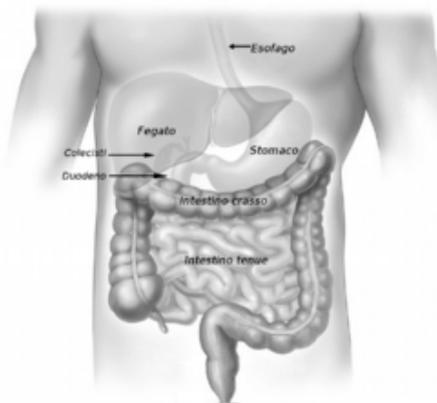
motilità intestinale rallentata e  
ridotto tempo di transito  
intestinale



sovracrescita di batteri  
nell' intestino tenue



- dolori addominali  
- crampi  
- diarrea



National Cancer Institute

# Diagnosi

## Test del respiro al glucosio

si somministra una quantità nota di glucosio e si misura ad intervalli regolari la concentrazione di anidride carbonica o idrogeno nell'aria espirata



un picco ad insorgenza precoce è spia della fermentazione batterica dello zucchero nell'intestino tenue con produzione di gas inclusa la CO<sub>2</sub> e l'H<sub>2</sub> che passano nel sangue e da qui vengono allontanati con la respirazione

## TERAPIA

Ciclo di terapia antibiotica  
(es. ciprofloxacina 500mg x2vv/die per 10gg)



**In attesa di una terapia che agisca sui meccanismi genetici della malattia un gestione multidisciplinare delle diverse complicanze permette di migliorare le condizioni e la qualità della vita dei pazienti**

