

I Fatti

La Distrofia Miotonica

Seconda Edizione

Peter S. Harper

Professore Emerito di Genetica Umana dell'Università di Cardiff, Cardiff, Regno Unito

**Edizione Italiana e traduzione a cura di
Giovanni Meola**

Professore Ordinario di Neurologia
Università degli Studi di Milano
Direttore del Centro Neuromuscolare
IRCCS Policlinico San Donato

Collaborazione

Dott.ssa Alice Zanolini

TUTTE LE INFORMAZIONI NECESSARIE, DIRETTAMENTE DAGLI ESPERTI

Introduzione

Quando nel 1985 fu diagnosticata la Distrofia Miotonica a mio marito e a mio figlio di 12 anni avrei voluto avere con me una copia del libro “I Fatti”.

Uscii dalla stanza della visita sollevata per aver finalmente ricevuto una diagnosi per mio figlio, che da nove anni affrontava difficoltà nella vita quotidiana.

Dopo la diagnosi di mio figlio e di mio marito, che ricevette la diagnosi durante il medesimo consulto, non sapevo proprio dove rivolgermi per sapere di più riguardo a quella malattia di cui non avevo mai sentito parlare. Mio marito e mio figlio furono poi portati in fretta in ospedale per essere fotografati. Più tardi quello stesso giorno mi recai ad un consultorio prenatale che condividevo con un medico di medicina generale, essendo ostetrica. Riponevo la mia fiducia nel medico di medicina generale che consultò un libro di medicina in cerca di qualche informazione in più sulla Distrofia Miotonica. Il paragrafo che descriveva la malattia era lungo solo quattro righe e pieno di termini medici incomprensibili.

Questa ultima frase mi riporta al libro “I Fatti”.

È un'emozione per me oggi poter raccomandare questo libro alle famiglie che hanno appena ricevuto una diagnosi di Distrofia Miotonica, così che possano leggere della malattia oppure sfogliare questo libro per approfondire qualche aspetto che li preoccupa, come ad esempio “Perché mio figlio è nato con la Distrofia Miotonica?” oppure “Perché sono sempre stanco?”.

La risposta è scritta in un linguaggio che tutti possiamo comprendere. Qualsiasi domanda riguardante la Distrofia Miotonica potrà trovare risposta nel libro “I Fatti”.

I grafici sono facili da seguire, i titoli aiutano a trovare le informazioni giuste e il testo è comprensibile; il libro incoraggia i lettori a scoprire come poter evitare le complicanze della Distrofia Miotonica e spiega come la malattia può influenzare le nostre vite.

Mi stupisce che un esimio Professore sia riuscito a comprendere la necessità di scrivere un libro per le famiglie che soffrono di Distrofia Miotonica. Un sincero “Grazie” al Professor Harper per aver reso disponibile questo libro, e per la sua vita di lavoro dedicata ad aiutare i malati di Distrofia Miotonica, in tutto il mondo.

Margaret Bowler, S. R. N. S. C. M.

Coordinatrice Nazionale del Myotonic Dystrophy Support Group, UK.

Prefazione e ringraziamenti alla Seconda Edizione

Mi fa piacere che il libro sia risultato utile per tanti e che sia stato possibile tradurlo in diverse lingue. Preparando questa nuova edizione ho evitato di apportare modifiche non necessarie, ma ho cercato di dare più spazio alla Distrofia Miotonica di tipo 2, ancora poco definita all'epoca della prima stesura; inoltre ho cercato di includere tutti gli ultimi importanti progressi.

Vorrei ringraziare tutti i miei colleghi di Cardiff, specialmente il Dr. Mark Rogers, per il loro aiuto e supporto. Sono particolarmente grato a Margaret Bowler, Shannon Lord, e Maggie Wahl per gli utili commenti al manoscritto e per avermi suggerito del materiale aggiuntivo, e a Michele Matthews per avere steso ed organizzato il testo. Grazie anche alla Muscular Dystrophy Campaign (UK), alla MDA, alla AFM, e al Myotonic Dystrophy Support Group per i loro suggerimenti e per aver sostenuto economicamente il Centro Muscolare di Cardiff per molti anni. Ringrazio inoltre Joanne Richards per aver riorganizzato il testo.

Il 2009 è “l'anno del centenario” per la Distrofia Miotonica, ed è bello vedere che sia i clinici che i ricercatori mostrano impegno e interessi crescenti, ponendo così le basi per una cura efficace.

Peter Harper
Cardiff
2009

Prefazione alla prima edizione

L'idea di scrivere questo libro mi venne appena dopo aver terminato la terza edizione del mio libro più ampio, “La Distrofia Miotonica”. Questo libro è stato scritto per gli addetti ai lavori, per lo più medici e scienziati ma, quando uscirono le prime edizioni, numerosi pazienti e loro familiari mi dissero che avevano trovato utili alcune parti del libro. Dopo averlo completato (dopo un lungo ritardo), capii che era necessario un libro più specificamente dedicato alle famiglie con Distrofia Miotonica, così pensai di provare a scriverlo. Si potrebbe pensare che Internet ed altre fonti di informazione rendano inutile un testo del genere, ma ci sono innegabili vantaggi nell'aver la maggior parte delle informazioni necessarie concentrate in un unico libro, specialmente se breve e facile da leggere. La tempistica sembrava corretta, visto che avevo già in mente la gran parte dei dettagli dopo aver lavorato al testo principale, e le bozze erano a portata di mano. Inoltre avevo l'opportunità di trascorrere un periodo di pausa su un'isola remota nei pressi delle coste del Galles, lontano da telefoni, elettricità, e tutte le altre incombenze e distrazioni della vita moderna. Così, avendo solo il mare, le foche e gli uccelli come sottofondo ad accompagnare la pace e la tranquillità, ho scritto questo breve libro, e spero che i pazienti con la Distrofia Miotonica e le loro famiglie possano trovarlo utile.

Peter Harper

Ynys Enlli, Bardsey Island

Estate 2001

Sommario

1. Che cos'è la Distrofia Miotonica?	1
2. Sintomi muscolari e Distrofia Miotonica	7
3. Guardando al futuro	13
4. Non solo una malattia muscolare	17
5. Bambini con la Distrofia Miotonica	23
6. La Distrofia Miotonica “Tipo 2”	31
7. Aspetti familiari e rischio genetico	35
8. Progressi nella ricerca	47
9. Supporto e informazione	55
10. Attuale gestione e trattamento	59
11. Il futuro – verso una efficace prevenzione e cura della Distrofia Miotonica	67
12. Conclusioni	73
<i>Appendice 1</i>	75
<i>Appendice 2</i>	77
<i>Appendice 3</i>	80
<i>Lettere consigliate</i>	83
<i>Indice</i>	89

1.

Cos'è la Distrofia Miotonica?

Alcune informazioni per chi non sa nulla o quasi al riguardo

Quasi tutti quelli che iniziano a leggere questo libro non sanno nulla o quasi della Distrofia Miotonica. Potrebbero essere persone che hanno appena ricevuto la diagnosi o che hanno appena saputo che qualche membro della famiglia ne è affetto, ma hanno solo una vaga idea delle implicazioni che questo comporta. Se ti ritrovi in questa situazione, questo capitolo è un buon punto di partenza. Se invece possiedi già una certa conoscenza dell'argomento puoi passare ai capitoli successivi.

Perchè questo nome?

Fortunatamente, diversamente da altre patologie, *Distrofia Miotonica* è un nome abbastanza facile da ricordare e da spiegare. Il termine *Miotonia* è usato per indicare un certo tipo di rigidità muscolare, mentre *Distrofia* è il nome di qualsiasi patologia ereditaria muscolare che conduce ad una progressiva degenerazione muscolare. La Distrofia Miotonica combina entrambe queste caratteristiche - da cui il nome. A volte, i medici usano anche altri nomi per la Distrofia Miotonica, che possono confondere i pazienti; alcuni di questi sono riportati nella Tabella 1.1, ma necessitano di una piccola spiegazione.

Tabella 1.1 I diversi nomi della Distrofia Miotonica e patologie simili

Gli altri nomi della Distrofia Miotonica
Malattia di Steinert
Distrofia muscolare miotonica
Distrofia Miotonica (DM)
Miotonia distrofica
Miotonia atrofica
Distrofia Miotonica Tipo 1/Tipo 2
DM1/DM2
Nomi simili che non indicano la Distrofia Miotonica
Distrofia muscolare (molti altri tipi)
Miotonia congenita (malattia di Thomsen)
Distrofia muscolare congenita

In passato i medici erano soliti usare nomi latini, così si possono trovare nomi come *dystrophia myotonica*, *myotonia dystrophica*, oppure *myotonia atrophica*. Sono solo altri nomi della Distrofia Miotonica, ed è meglio evitarli. Se vivi nell'Europa continentale, ti può essere stata diagnosticata la *Malattia di Steinert*. Steinert, un medico tedesco del diciannovesimo secolo, è stato uno degli scopritori della malattia e la Malattia di Steinert è un altro modo per identificare la Distrofia Miotonica. Tutto considerato, è meglio usare i due termini associati. Quando la malattia si manifesta alla nascita o nella prima infanzia, i medici possono usare i termini *Distrofia Miotonica Congenita* oppure *Distrofia Miotonica ad esordio infantile*.

Da quando è stato riconosciuto il 2° tipo di Distrofia Miotonica, si possono incontrare i termini *Distrofia Miotonica tipo 1* (o *tipo 2*) o le loro abbreviazioni *DM1* e *DM2*. Gran parte dei pazienti, comunque, è affetta dalla più comune DM1 a cui si fa riferimento in questo libro se non è specificato il tipo.

Altre condizioni *differenti* ma con nomi simili includono *miotonia congenita*, altrimenti detta *malattia di Thomsen* (vedi la nota alla fine del capitolo), in cui non c'è distrofia e i muscoli rimangono inalterati per tutta la vita. Il termine *distrofia muscolare* si riferisce all'intero gruppo di patologie in cui si presenta una progressiva debolezza muscolare, e questo termine generico include la Distrofia Miotonica tra tante altre. Gran parte dei pazienti con distrofia muscolare sarà affetta da altri tipi, non dalla Distrofia Miotonica. È particolarmente importante sapere che la *distrofia muscolare congenita* non è la Distrofia Miotonica Congenita (vedi Cap. 5). Per informazioni su queste altre forme di distrofia muscolare vedi il testo “Distrofie muscolari: i fatti”, in questa collana.

Le differenze tra la Distrofia Miotonica “tipo 1” e “tipo 2” sono spiegate nel Cap. 6. Se sei già sicuro di avere il “tipo 2”, allora puoi saltare a questo capitolo, dal momento che i prossimi si occupano per lo più del “tipo 1”.

Quali sono i problemi principali?

Ora che hai le idee più chiare (spero) riguardo al nome della tua malattia, è tempo di descrivere le caratteristiche principali della Distrofia Miotonica; i capitoli successivi ne parleranno in dettaglio. Tieni a mente che la malattia è molto variabile, di conseguenza tali caratteristiche possono non combaciare perfettamente con le tue problematiche o con quelle dei tuoi familiari. Tuttavia, se non c'è alcuna somiglianza, ha senso rivedere la diagnosi. La Tabella 1.2 elenca alcuni dei problemi riscontrati in pazienti adulti con Distrofia Miotonica, e che li spingono a rivolgersi ad un medico. Certo, molti trovano difficile tradurre in parole precise i propri sintomi, così la debolezza può essere espressa come “stanchezza” e la specifica difficoltà nel rilassare i muscoli a causa della miotonia è solitamente descritta come rigidità generale, e oltretutto viene messa in relazione con le articolazioni piuttosto che con i muscoli. È utile separare i sintomi muscolari da quelli originati da altri sistemi organici. Poiché questo secondo gruppo può avere la

medesima importanza (o addirittura maggiore) dei sintomi muscolari, è essenziale riconoscere fin dal principio che la Distrofia Miotonica non è solo una malattia muscolare, bensì una patologia sistemica. Il Capitolo 4 descrive e distingue nel dettaglio questi sintomi.

Tabella 1.2 La Distrofia Miotonica - i principali sintomi negli adulti

Sintomi muscolari
Debolezza muscolare
Rigidità muscolare (miotonia)
Altri sintomi
Disturbi intestinali e dolori addominali
Alterazioni del ritmo cardiaco
Sonnolenza diurna
Cataratta

A questo punto, è fondamentale sottolineare quanto la Distrofia Miotonica sia molto variabile, non solo nella gravità ma anche nella tipologia di sintomi e nell'età di esordio. Infatti si tratta probabilmente della patologia più variabile in Medicina, a tal punto che sia i medici che i pazienti e i parenti trovano difficoltà nell'identificarla. La Tabella 1.3 riassume questo concetto, ma è importante che chi legge questo libro capisca che il lettore sappia che il singolo paziente può non presentare tutti i problemi descritti, che i diversi membri di una famiglia ne possono essere affetti in modo molto diverso e che alcuni pazienti con Distrofia Miotonica, soprattutto se diagnosticata in età avanzata, possono non sviluppare mai problemi medici seri.

Tabella 1.3 La Distrofia Miotonica – una malattia molto variabile

Età di esordio	0-80 anni
Gravità dei problemi muscolari	da nessuna a severa
Altri tipi di problemi	possono essere assenti, o possono dare più problemi di quelli muscolari
Relazione con l'età di esordio	in generale i sintomi sono più gravi quando l'esordio è precoce
Quadro clinico all'interno di una famiglia	molto variabile, specialmente tra diverse generazioni

D'altro canto, i pazienti con esordio precoce, specialmente se con problemi dalla nascita (Distrofia Miotonica Congenita), possono presentare un quadro clinico diverso rispetto a quelli con esordio in età adulta.

Una volta fatta la diagnosi di Distrofia Miotonica e quando i parenti capiscono la natura genetica della malattia, *l'ereditarietà* diventa sempre un fattore importante e fonte di preoccupazione. Questo argomento è così importante da meritare un capitolo a parte (Cap. 6), soprattutto dato che molte persone hanno difficoltà nel reperire informazioni precise riguardanti i rischi per i parenti.

Negli ultimi anni abbiamo perfezionato la nostra capacità nello spiegare il rischio genetico e nell'eseguire test genetici in grado di indicare in modo preciso chi, in una famiglia, sia o non sia a rischio di sviluppare la Distrofia Miotonica.

La ricerca genetica ha individuato il gene coinvolto (come anche l'altro gene responsabile della forma "tipo 2") e le alterazioni del gene che provocano la patologia.

Questa ricerca è iniziata per aiutare a capire come la mutazione genetica possa causare alterazioni a livello muscolare, cardiaco e negli altri organi coinvolti. Se ci si ferma a pensare alla complessità di questi organi, non sorprende che lo svelare tutti i diversi passaggi ed interazioni sia un processo difficile e lungo (oltre che costoso); tuttavia, rispetto a 10 anni fa, la nostra conoscenza è incredibilmente aumentata, come cerco di spiegare nel Capitolo 8.

Infine questo primo capitolo affronta le domande più importanti che tutti si pongono: cosa si può fare in termini di trattamenti medici, prevenzione, cura? Oppure, se questi non sono al momento attuabili, come possono i pazienti ottenere la migliore gestione medica ed il miglior supporto generale? Va detto che c'è ancora molto da fare e spero che lo scrivere questo libro possa aiutare, anche se poco, a migliorare la situazione. Gli ultimi capitoli del libro si occupano di questo aspetto. Per chi desidera un approccio storico, la Tabella 1.4 mostra alcune delle tappe principali nella scoperta e comprensione della Distrofia Miotonica. Si può vedere come sia passato un secolo dalla prima descrizione clinica nel 1909, ma le nostre conoscenze si sono accresciute negli ultimi 10 anni quanto nei precedenti 90. Speriamo che si continui così e che i nuovi progressi consentano di aver presto dei benefici nel trattamento della patologia. Spero che chi non sapeva nulla della Distrofia Miotonica, leggendo questo capitolo, sia riuscito a prendere almeno un po' di confidenza con la malattia. Ora è importante analizzare nel dettaglio i diversi argomenti.

La Miotonia Congenita (un accenno alla malattia di Thomsen)

In questa condizione, come già detto in precedenza, non si verifica una significativa debolezza, ma la rigidità causata dalla miotonia è spesso molto più severa di quella della Distrofia Miotonica.

Tabella 1.4 La Distrofia Miotonica – alcune pietre miliari

1909	La prima chiara descrizione della Distrofia Miotonica come patologia distinta
1911	La prima correlazione tra Distrofia Miotonica e cataratta
1916	La prima descrizione sulle alterazioni muscolari analizzate al microscopio

1947	I primi studi completi di genetica su famiglie
1960	Viene riconosciuta per la prima volta la forma congenita
1971	Iniziali mappaggi del gene della malattia
1992	Identificato il gene della Distrofia Miotonica sul cromosoma 19 (tipo 1)
1994	Primo riconoscimento clinico della Distrofia Miotonica di tipo 2
2000	Prima riproduzione in laboratorio della malattia in un modello animale sperimentale (topo)
2001	Isolato il gene della Distrofia Miotonica di tipo 2
2003	Si dimostra che la malattia è dovuta all'accumulo di "RNA tossico" nei muscoli e nel resto dell'organismo

Se sei affetto da questa patologia, allora questo libro non fa al caso tuo. Sfortunatamente, non mi viene in mente alcuna risorsa di informazioni disponibile, anche se Internet può essere d'aiuto. Potresti essere interessato a sapere che il Dr. Julius Thomsen, un medico danese che descrisse la patologia della Miotonia Congenita alcuni anni prima che si scoprisse la Distrofia Miotonica, ne era egli stesso affetto. Pubblicò la sua descrizione perchè suo figlio, pur essendo affetto, rischiava di essere arruolato nell'esercito perchè nessuno credeva che fosse malato. È importante sapere che questa condizione non degenera, ma rimane più o meno inalterata per tutta la vita.

2.

Sintomi muscolari e Distrofia Miotonica



Punti chiave

- I sintomi muscolari della Distrofia Miotonica sono molto variabili
- La diagnosi è spesso tardiva o mancata perché la malattia non viene considerata tra le ipotesi diagnostiche
- La rigidità muscolare (miotonia) è rilevante per la diagnosi, ma per i pazienti è molto più importante la debolezza muscolare
- Le due forme di Distrofia Miotonica (tipo 1 e 2) presentano diversi quadri di debolezza muscolare
- Una valutazione clinica approfondita (che includa anche la storia familiare) è il passo più importante per fare diagnosi.

Fare una diagnosi – il punto di vista del paziente

La prima diagnosi di Distrofia Miotonica in un paziente può essere fatta da diversi medici, a seconda di quali sintomi per primi disturbano il paziente e lo spingono a ricercare un consiglio medico. Oltre agli specialisti, un medico di base attento può sospettare la malattia; le prime persone coinvolte possono essere un pediatra se l'esordio è infantile, oppure un genetista clinico che ha valutato altri membri della famiglia, oppure te ne puoi accorgere tu stesso. Tuttavia, dal momento che la gran parte dei pazienti presenta sintomi muscolari, è il neurologo, specialista in patologie di cervello, nervi e muscoli, che in molti casi sarà coinvolto. Pare quindi sensato partire da qui e analizzare la situazione dal punto di vista del paziente che è appena stato visitato da un neurologo o a lui inviato e descrivere a grandi linee la sequenza di eventi probabili: cosa ci si aspetta che accada?

Ho già accennato nel capitolo introduttivo che *debolezza* e *rigidità* sono i due principali sintomi muscolari che si presentano nella Distrofia Miotonica. Per quasi tutti i pazienti è la debolezza il disturbo più insidioso, e potresti trovare irritante che i medici siano invece più interessati alla rigidità (miotonia) che alla debolezza. Tuttavia è importante la presenza di *entrambi* per porre diagnosi di Distrofia Miotonica. Infatti esistono diverse cause di debolezza ed un certo numero di

cause di miotonia, ma se in un paziente si ritrovano questi due sintomi associati la diagnosi di Distrofia Miotonica è piuttosto certa, anche prima di effettuare test diagnostici.

? Domande frequenti

Se è così semplice, perchè a così tanti pazienti non viene diagnosticata la Distrofia Miotonica per diversi mesi o anni? E perchè a tanti viene fatta inizialmente una diagnosi errata?

La risposta non si trova interamente nella colpa e nell'ignoranza dei medici; il medico infatti farà la diagnosi solo se la contempla tra le possibili ipotesi, e ciò dipenderà non solo dalle sue conoscenze, ma anche da quali sintomi vengono descritti dal paziente.

Anche i neurologi (eccetto quei pochi con un interesse specifico) vedranno solo pochi pazienti miotonici distrofici all'anno, mentre altri specialisti li incontreranno solo di rado; quindi, a meno che i sintomi non siano chiari, è difficile che pensino a questa malattia. Infatti, i sintomi sono spesso descritti in modo vago dai pazienti (alcuni persino li minimizzano o li negano), così con questa combinazione troppo spesso la patologia non viene considerata da nessuno. Nella Tabella 2.1 vi mostro alcune delle principali ragioni.

Quindi tu e i tuoi parenti cosa potete fare per evitare questa situazione sfortunata? La Tabella 2.1 può farvi da guida; tu stesso puoi impegnarti per evitare i problemi nella seconda parte della tabella, mentre con pazienza e costanza dovresti assicurarti che i medici ricevano le informazioni chiave – specialmente se si sa già che qualche altro membro della tua famiglia è affetto.

Tabella 2.1 I motivi che impediscono la diagnosi di Distrofia Miotonica

Medico
• non ha familiarità con le caratteristiche della malattia
• visita solo di rado pazienti affetti
• non ascolta la storia del paziente
• non raccoglie l'anamnesi familiare
• non descrive i sintomi in modo chiaro
Paziente
• minimizza o nega i sintomi muscolari
• non parla di familiari affetti

Vale la pena a questo punto sottolineare quali caratteristiche specifiche della debolezza muscolare portano alla diagnosi di Distrofia Miotonica e quali aiutano ad escludere altre forme di distrofie muscolari e altre patologie neurologiche. La prima tra queste è la distribuzione della debolezza muscolare (vedi Tabella 2.2). Essa è tipicamente caratterizzata soprattutto dal coinvolgimento del volto e dei muscoli della mandibola, incluso l'abbassamento delle palpebre (il termine medico è *ptosi*) e dalla debolezza della muscolatura del collo, insieme ai piccoli muscoli delle mani e delle gambe. Analoga importanza ha il non interessamento di certi gruppi muscolari, almeno in fase iniziale di malattia; si tratta soprattutto dei grandi muscoli delle cosce, delle spalle, del busto, che invece sono spesso i primi ad essere coinvolti in altre distrofie muscolari. Da notare il fatto che nella Distrofia Miotonica di tipo 2 i muscoli interessati possono essere abbastanza differenti (vedi Capitolo 6).

La miotonia, quando è presente insieme alla debolezza, è caratteristica della malattia. Per questo motivo è fondamentale riferire qualsiasi difficoltà nel rilassare i muscoli, specialmente nella prensione manuale, anche se ciò non ti disturba. La miotonia si testa chiedendo al paziente dapprima di stringere forte i pugni, poi di aprirli velocemente, ed anche picchiando in modo deciso sui muscoli del pollice. Alcuni pazienti affetti da distrofia miotonica, presentano importante rigidità muscolare come conseguenza della miotonia, ma poca debolezza.

In questi casi può essere difficile distinguere la Distrofia Miotonica da altre patologie, in cui c'è miotonia senza (o quasi) debolezza e che rappresentano condizioni cliniche distinte con prognosi ed ereditarietà diverse. Queste altre patologie miotoniche sono tutte molto rare; la più frequente si chiama “Miotonia Congenita” o malattia di Thomsen. Dal momento che molti pazienti con Distrofia Miotonica presentano anche altri sintomi sistemici, è importante menzionarli, anche se sembrano non essere connessi ai problemi muscolari. Infatti questi sintomi possono essere davvero molto importanti, come spiego nel prossimo capitolo.

Se hai un parente con diagnosi di Distrofia Miotonica – con caratteristiche tipiche – è molto importante che tu ne parli, anche se non ti viene posta la domanda diretta. Ciò infatti potrebbe far risparmiare tempo e limitare le difficoltà, anche se comunque si potrebbe scoprire che i tuoi sintomi non sono collegati. Se sei in grado di ottenere il permesso dai tuoi parenti, sarebbe ancora più utile far esaminare la loro documentazione clinica, risparmiando così esami inutili.

Tutti i passaggi descritti possono consentire una sola visita approfondita per sospettare fortemente la diagnosi di Distrofia Miotonica (oppure renderla improbabile). Ciò significa inoltre che i test richiesti sono probabilmente quelli giusti, e non esami che potrebbero invece confondere ulteriormente le idee.

Tabella 2.2 Distrofia Miotonica tipo 1 – I gruppi muscolari più coinvolti

Muscolo o gruppi muscolari coinvolti	Denominazione medica dei muscoli	Conseguenze per il paziente
Elevatore della palpebra	Elevatore della palpebra	Abbassamento delle palpebre (ptosi)
Muscoli facciali		Perdita di espressività
Muscoli mandibolari	Muscoli temporale e massetere	Apertura della mandibola, respirazione con la bocca (soprattutto bambini), eloquio incomprensibile, scroscio e lussazione mandibolare
Muscoli del collo (soprattutto movimento in avanti)	Muscoli sternocleidomastoidei	Difficoltà nel sollevare il capo, rischio di “colpo di frusta”
Muscoli di avambraccio e polso	Muscoli supinatore e dorsiflessori del polso	Difficoltà nel sollevare oggetti, impaccio motorio
Piccoli muscoli della mano	Muscoli interossei e flessore del pollice	Difficoltà nella scrittura e nei movimenti fini (es. Bottoni); rigidità (per la miotonia)
Muscoli di gamba e caviglia	Muscoli tibiale anteriore; peroneale; dorsiflessore della caviglia	Instabilità posturale, piede cadente

Gli effetti della debolezza muscolare

Il quadro caratteristico della distribuzione della debolezza muscolare non è importante solo per il medico per fare un'accurata diagnosi; determina anche ciò che il paziente non riesce a fare o in cui trova difficoltà, e quindi costituisce l'aspetto più importante della Distrofia Miotonica come malattia muscolare. Alcune delle conseguenze principali della debolezza in particolari muscoli sono elencate nella Tabella 2.2; qui vengono riportati i nomi anatomici dei muscoli, dal momento che sono spesso citati nei referti medici. Puoi riconoscere alcune delle tue difficoltà in questa tabella, ma è importante sottolineare quanto variabile sia la Distrofia Miotonica; per esempio, mentre per molti pazienti alzarsi da una sedia o stare su un piede solo solo (atti che richiedono l'azione dei grandi muscoli antigravitari) non costituisce un problema all'inizio della malattia. Al contrario, altri pazienti, specialmente quelli con la Distrofia Miotonica “tipo 2”, incontrano delle difficoltà. Inoltre dovresti tenere a mente che i sintomi principali di una persona si riflettono parzialmente nel lavoro o in altre attività svolte e che lo stesso grado di debolezza disturberà quindi un soggetto più di un altro.

Ci sono molti muscoli che non consideriamo mai fino a quando non insorge un problema. Per esempio i muscoli coinvolti nella respirazione e nella deglutizione sono essenziali, ma quando

queste funzioni si alterano difficilmente si penserà ad una causa muscolare. Ciò significa che molti dei problemi generali affrontati nel capitolo successivo hanno come causa sottostante proprio la debolezza muscolare, anche se il paziente (e il medico) può non rendersene conto.

Qualsiasi muscolo indebolito da una malattia muscolare o dal disuso, o da un'alterazione dell'innervazione, tenderà a degenerare; lo si può vedere in una certa misura in molti pazienti con Distrofia Miotonica, e può essere visibile prima che i sintomi diventino problematici. Le vecchie fotografie possono spesso mostrare il quadro di atrofia e debolezza, soprattutto al volto; queste immagini possono essere molto utili ai medici per cercare di datare l'età di esordio, o per decidere se qualche parente ormai deceduto era affetto.

Indagini

Tutte le manovre cliniche già descritte, possono costituire una parte del consulto medico e non richiedono nessuna particolare attrezzatura o test. A questo punto sarà possibile effettuare una diagnosi sicura di Distrofia Miotonica nella maggior parte dei casi, provvedendo a raccogliere una precisa anamnesi (compresa la storia familiare) e ad effettuare un accurato esame obiettivo.

Soprenderà molti sapere che questi due passaggi (anamnesi ed esame obiettivo), sono più importanti degli esami clinici per fare diagnosi. Infatti, se un medico non ha riconosciuto le caratteristiche principali della malattia al momento dell'anamnesi e della visita, rischia di richiedere test errati e di arrivare a risultati fuorvianti. Nonostante ciò, molti pazienti verranno sottoposti a diversi test, non solo per confermare la diagnosi, ma anche nel caso si trovassero alla visita segni di malattia molto lievi o atipici, per escludere altre patologie.

Fortunatamente questi test sono pochi e meno fastidiosi che in passato, grazie soprattutto allo sviluppo di test genetici precisi per la Distrofia Miotonica e per le altre malattie muscolari. Alcuni ulteriori test possono rendersi necessari, non per fare diagnosi, ma come parte integrante della gestione della malattia; si tratta di esami descritti più avanti nel Capitolo 10.

I test possono essere suddivisi per praticità in esami ematici e test muscolari.

Esami ematici

Il più importante esame ematico è il test genetico che ricerca l'alterazione del gene della Distrofia Miotonica, e che è presente praticamente in tutti i pazienti con la forma "tipo 1". Questo test è descritto dettagliatamente più avanti dal punto di vista dei familiari e potrà confermare (o escludere) la diagnosi di Distrofia Miotonica in molti pazienti con sintomi riconducibili alla malattia. Un diverso test genetico può identificare l'alterazione per la forma più rara di Distrofia Miotonica "tipo 2".

Un altro esame ematico misura il livello dell'enzima muscolare creatina chinasi, che è aumentato in molte patologie muscolari e può dare indicazione di quanto sia attiva la malattia. Un risultato normale *non* significa che un soggetto non sia affetto da Distrofia Miotonica.

Esami muscolari

Test neurofisiologici (elettromiografia – EMG)

Questi esami mostrano il tipico quadro di scariche elettriche, evidenziabile solo nella vera mitonia e non nelle altre condizioni di “rigidità muscolare”. Esso ha il suono di un “bombardiere in picchiata” quando si registra con l'audio acceso. Per effettuare la registrazione, si deve infilare un ago sottile nel muscolo e può essere doloroso, ma non molto (io stesso mi sono sottoposto all'esame). Al giorno d'oggi questo test si effettua per lo più se ci sono incertezze o quando nessun altro membro della famiglia ha ricevuto una diagnosi definitiva. Tuttavia, l'EMG non fornisce risultati assoluti. Se il paziente è affetto in modo lieve, la mitonia può non rivelarsi all'esame.

Biopsia Muscolare

La biopsia muscolare comprende l'estrazione di una piccola porzione di muscolo per lo studio al microscopio o con analisi istochimiche. Ciò può richiedere una piccola incisione oppure può essere effettuata con un (grande) ago. L'anestesia locale dovrebbe eliminare il dolore, ma in ogni caso non è piacevole (mi sono fatto fare anche questa!).

Nella Distrofia Miotonica la biopsia muscolare mostra cambiamenti abbastanza caratteristici, ma oggi raramente costituisce una parte essenziale della diagnostica. Può essere molto importante analizzare il muscolo per scopi di ricerca ma, se questa è la ragione per cui viene effettuata, ti dovrebbe essere richiesto un permesso specifico (consenso informato) per tale indagine.

Arrivati a questo punto, a te (o a un tuo parente) abbiamo fatto e confermato una solida diagnosi di Distrofia Miotonica. Ora potresti voler sapere cosa questo significa per te e per la tua famiglia e, in particolare, cosa il futuro ti riserva in termini di debolezza muscolare. Cerco di parlarne nel prossimo capitolo.

3.

Guardando al futuro



Punti chiave

Una volta che a un paziente è stata diagnosticata la Distrofia Miotonica ed egli ha capito di avere questa malattia, è frequente che insorgano le seguenti domande, cui bisogna rispondere:

- Quanto peggiorerà la mia debolezza muscolare?
- E quanto velocemente?
- Si diffonderà ad altri muscoli che sono al momento normali?
- Più avanti, avrò bisogno di una sedia a rotelle?
- Sarò più o meno affetto dei miei parenti?

Come puoi vedere, non è facile dare risposta a queste domande, ma è possibile in fin dei conti dare un'indicazione riguardo alla prognosi. Tratterò qui solo l'aspetto dei sintomi muscolari; gli altri effetti sulla salute sono affrontati nel capitolo successivo.

Per prima cosa, è facile parlare della prognosi della rigidità muscolare o miotonia – raramente peggiora dopo la diagnosi, anzi può migliorare con il passare degli anni. Ciò non è comunque di aiuto per i pazienti, poichè la gran parte di loro, in ogni caso, non ne viene disturbato. La debolezza rimane la preoccupazione principale. Dunque qual è la prognosi della debolezza? A questo punto, la maggior parte dei medici, soprattutto quelli con molta esperienza sulla Distrofia Miotonica come me, cominceranno ad essere cauti e poco precisi, cosa che potrai trovare poco utile. Il fatto è che sappiamo quanto la Distrofia Miotonica possa essere variabile, quindi se fossimo troppo precisi nelle nostre previsioni potremmo sbagliare. È meglio ritornare ad alcune delle domande precedenti e vedere fino a che punto si può dare una risposta.

Se hai la Distrofia Miotonica e presenti già una debolezza muscolare significativa, quasi certamente peggiorerà di un certo grado (se non si trova una terapia efficace). L'entità del peggioramento dipende molto dalla tua età; se hai già superato i 50 anni e hai solo una lieve debolezza, potrebbe aumentare solo di poco nel resto della vita. Se non hai debolezza a questa età, ma ti è stata fatta diagnosi con un test genetico o a causa della cataratta, allora potresti non sviluppare mai nessuna debolezza. D'altra parte, se la debolezza si sviluppa precocemente in età

adulta, è probabile che peggiorerà progressivamente fino a diventare grave dopo molti anni. Tuttavia, se ti è stata fatta diagnosi in giovane età a causa della miotonia, e non della debolezza, o perchè un parente è affetto, allora non si può dire con certezza se anche la debolezza costituirà per te un problema.

I bambini con la malattia possono migliorare per un periodo (*vedi Cap. 5*). Se ci si chiede se il peggioramento sarà rapido, si può rispondere con certezza che non lo sarà. La Distrofia Miotonica non cambia mai repentinamente (diversamente per es. dalla sclerosi multipla), né cambia la sua velocità di progressione. Di conseguenza la miglior indicazione è solitamente il grado di cambiamento che si è verificato negli ultimi 3, 5 o 10 anni; almeno approssimativamente si può proiettare questa evoluzione nel futuro. Alcuni pazienti cambieranno molto poco in un periodo di 5 o 10 anni, altri di più, ma in ogni caso il cambiamento avverrà in anni, non in mesi. Molti pazienti sopravviveranno senza dubbio ai loro medici.

Molti pazienti non avranno mai bisogno di una sedia a rotelle, almeno non in casa. Questo perchè i grandi muscoli necessari per sostenere il peso del corpo e per camminare sono coinvolti solo in parte, eccetto che nella forma “tipo 2”. E’ molto importante riconoscere che per questo aspetto la Distrofia Miotonica differisce completamente dalla malattia di Duchenne e da altre distrofie muscolari simili. D’altro canto la debolezza di altri muscoli può rappresentare un problema serio in un periodo in cui la mobilità è ancora accettabile.

È molto difficile predire la gravità vedendo quanto è successo ad un parente; ora sappiamo che ciò è causato dal fatto che la mutazione genetica può variare all'interno della famiglia, andando da un'alterazione minima ad una grave.

La Distrofia Miotonica accorcia la sopravvivenza? La risposta semplice è che può farlo, ma non necessariamente, e che molte delle complicanze potenzialmente fatali possono essere evitate.

Gran parte dei pazienti con Distrofia Miotonica non muore a causa della condizione muscolare, ma in seguito ai problemi generali descritti nel capitolo successivo (ad es. cardiaci o polmonari), oppure per complicanze di interventi chirurgici.

Il capitolo 10 si occupa di come evitare questi problemi, ed è essenziale che tu sappia che si può prevenire nei pazienti affetti la maggior parte delle morti precoci.

Se la malattia è esordita in età avanzata, allora la durata della vita è preservata. Solo nella forma congenita grave è presente un'alta mortalità nei primi mesi di vita. In conclusione, come paziente cui è stata appena diagnosticata la malattia, dovresti avere davanti a te molti anni di vita attiva e produttiva, se ti preoccupi di tenerti informato sulla tua condizione, di prenderti cura di te evitando problemi inutili e di usufruire di buone cure mediche. Indubbiamente avere uno sguardo positivo sulla vita ti aiuterà in questo.

Quadri clinici in una famiglia

E' normale dedurre che, dal momento che in famiglia c'è qualcuno con la Distrofia Miotonica in forma grave o moderata, la tua forma avrà lo stesso decorso clinico. Tuttavia ciò non accade quasi mai; una delle caratteristiche della patologia è infatti la sua estrema variabilità anche all'interno di una stessa famiglia. Spiegherò il perchè di questo fenomeno in un capitolo successivo. In generale, nella Distrofia Miotonica ci sono più somiglianze tra fratelli che tra generazioni successive. Spesso sembra essere più grave nei giovani che nelle vecchie generazioni, e il contrasto si mostra specialmente in quei bambini gravemente affetti (vedi Cap. 5), le cui madri sono affette solo lievemente. L'intero argomento del rischio genetico è affrontato esaurientemente nel Capitolo 7.

Che cosa può peggiorare o migliorare le cose?

Al momento attuale non esiste una terapia medica che modifichi significativamente il decorso della malattia, anche se sono in corso numerosi trial clinici. Non sono nemmeno chiari gli effetti della dieta e dell'esercizio (vedi Cap. 10). D'altro canto ci sono molti fattori che possono peggiorare la tua malattia (Tabella 3.1) e, dal momento che alcuni possono essere evitati, è bene prestarci attenzione.

Tabella 3.1 Fattori che possono peggiorare la Distrofia Miotonica

• Traumi
• Immobilità
• Interventi chirurgici o anestesie non programmate
• Sovrappeso
• Non considerare (o ignorare) complicanze note
• Essere trattati per una diagnosi sbagliata

In cima alla lista ci sono i traumi, soprattutto se causano una gamba ingessata o costringono a letto il paziente per alcune settimane. Può sorprendere quanto i muscoli possano atrofizzarsi ed indebolirsi semplicemente non utilizzandoli per un breve periodo. Quindi devi pensare bene a come evitare qualsiasi tipo di trauma, specialmente le cadute; se proprio si verificano cerca di mantenerti in movimento il più possibile.

Ovviamente qualcosa può sfuggire totalmente al tuo controllo, perciò non ha molto senso rinchiudersi in casa per evitare tutti i possibili pericoli, ma molti incidenti sono proprio prevenibili, pensandoci ed organizzandosi.

Controlla la tua casa:

- Le tue scale sono sicure?
- Dovresti mettere corrimani, maniglie o altri ausili (*vedi Cap. 10*).

Forse hai rimandato dei lavori necessari? O forse non vuoi ammettere di avere un problema? (troppo orgoglioso o testardo sono termini che ho sentito usare dai parenti!)

Condizioni di lavoro o di guida sono contesti simili che dovresti esaminare, e potresti avere bisogno di aiuto nell'attuare dei cambiamenti, ma alla fine ricordati: evita i traumi a tutti i costi.

L'immobilità dovuta a malattia o interventi chirurgici può peggiorare la Distrofia Miotonica. In questa situazione, il corpo spesso consuma tutte le sue riserve di proteine utilizzabili – compresi i muscoli.

Il peso è un problema importante e spinoso; essere in sovrappeso probabilmente non altera il decorso della malattia in sé (anche se può predisporre ai traumi), ma di sicuro farà peggiorare la debolezza, costringendo i muscoli già deboli a trasportare un peso in più, il che pare un controsenso.

La gravidanza probabilmente non è un'aggravante, se le complicanze non costringono all'immobilità. Sicuramente può rendere una paziente sempre più stanca, come accade quando ci si prende cura di bambini piccoli.

Anche **l'esercizio** non è un fattore pericoloso, purché non renda più probabili i traumatismi; in ogni caso verosimilmente non migliora il corso naturale della debolezza.

In conclusione sono poche le “regole” che un paziente con Distrofia Miotonica deve seguire oltre a quelle di comune buon senso, come ho scritto qui sopra. Tuttavia ho visto molti pazienti ignorarle e non pochi procurarsi dei danni come risultato; quindi non sento il bisogno di scusarmi per aver sottolineato punti che possono parere ovvi.

4.

Non solo una malattia muscolare



Punti chiave

La Distrofia Miotonica può causare problemi in altre parti del corpo, compresi:

- Cuore
- Polmoni
- Mandibola e lingua (causando difficoltà nella deglutizione)
- Addome (soprattutto i visceri)
- Occhi
- Cervello (spesso causando sonnolenza)
- Livelli ormonali

Gli effetti generali della Distrofia Miotonica

Se ti è appena stata diagnosticata la Distrofia Miotonica, è difficile accettare di avere una patologia muscolare che può dare seri problemi negli anni a venire. Inoltre, è un duro colpo per i pazienti venire a sapere che si possono sviluppare problemi cardiaci o di altro genere, soprattutto dal momento che la lista degli eventuali problemi sembra lunga ed impegnativa.

Cercherò in questo capitolo di presentare questi aspetti sotto una prospettiva positiva. Infatti l'essere a conoscenza che esiste la possibilità che questi si verifichino e che si tratta di aspetti importanti è il miglior modo per evitare seri problemi di salute e per programmare positivamente (e mantenere) il controllo sulla salute.

Prima che ciò accada però, sia pazienti che medici devono capire che la Distrofia Miotonica *non è solo una patologia muscolare*.

Nella tabella 4.1 elenco alcuni dei problemi di salute generali che si possono associare alla Distrofia Miotonica. La lista può apparire lunga in modo preoccupante, ma devo sottolineare che gran parte dei pazienti presenta solo alcuni dei problemi, mentre altri non ne presentano alcuno. Cosa più importante, certi problemi possono essere evitati, prevenuti o trattati con un'azione appropriata, *se* vengono riconosciuti.

Come già detto, alcuni di questi problemi generali sono indirettamente dovuti alla debolezza muscolare; altri invece sono il risultato di processi distinti. I bambini con Distrofia Miotonica spesso mostrano caratteristiche abbastanza differenti e sono descritti nel Capitolo 5.

Tabella 4.1 La Distrofia Miotonica - problemi di salute generale

Cuore	alterazioni del ritmo
Polmoni	infezioni frequenti
Deglutizione	blocco del cibo in gola (disfagia), soffocamento
Alterazioni intestinali	stipsi, diarrea
Dolore addominale	spesso associato ai disturbi intestinali
Calo della vista	può essere dovuto alla cataratta
Sonnolenza	soprattutto diurna

Inoltre, nella Distrofia Miotonica tipo 2, questi problemi non muscolari si presentano più raramente (*vedi capitolo 6*). Certo, i pazienti con Distrofia Miotonica possono sviluppare patologie completamente indipendenti, quindi bisogna capire bene se un certo sintomo è collegato o meno alla malattia.

Cuore

Poiché il cuore è un muscolo, non sorprende che possa essere interessato dalla Distrofia Miotonica, ma innanzitutto si dovrebbe sottolineare che per molti versi non lo è. Per esempio, il rischio di patologia coronarica (la causa più comune di morte in molte popolazioni) non è aumentato, come nemmeno il rischio di ipertensione arteriosa e ictus. Infatti la pressione arteriosa è spesso bassa nella Distrofia Miotonica; questo è un fatto innocuo fino a che i medici non cercano di portarla a valori “normali” (ad esempio dopo un intervento chirurgico). Vale la pena annotare i tuoi consueti valori di pressione arteriosa, così da informare se necessario i medici.

Il problema cardiaco principale che si può presentare nella Distrofia Miotonica è una alterazione di conduzione del battito cardiaco. Ciò deriva dall'interessamento da parte della malattia di piccole aree di muscolo cardiaco (il tessuto che conduce lo stimolo elettrico), spesso con gli altri parametri cardiaci nella norma. Può causare accelerazioni/rallentamenti/irregolarità del ritmo cardiaco. Ciascuna di queste alterazioni può inficiare la funzione cardiaca causando mancanza di respiro, sensazione di svenimento, perdita di coscienza o palpitazioni. Il dolore toracico è meno comune. Tutti questi sintomi dovrebbero essere presi sul serio ed indagati, sempre includendo un elettrocardiogramma (ECG) e, a seconda delle situazioni, possono essere necessarie altre indagini cardiologiche. Se è coinvolto uno specialista del cuore (cardiologo) o un medico ospedaliero (internista), allora devono sapere che hai la Distrofia Miotonica (possono non avere confidenza con la malattia quindi vale la pena di fornire loro le informazioni principali in merito). Se sei in cura da un neurologo, è importante che non trascuri il cuore (che non è di sua competenza). La maggior parte delle alterazioni di conduzione possono essere curate in modo soddisfacente (*vedi il Capitolo 10*), ma prima di tutto è meglio prevenirle. Fortunatamente, l'ECG costituisce un modo semplice per individuare probabili problematiche future, soprattutto

se è presente un leggero rallentamento di conduzione. Per questa ragione si dovrebbe effettuare un ECG ad ogni paziente al momento della diagnosi e poi probabilmente una volta all'anno. Un ECG normale riduce (anche se non esclude) la possibilità che si possa verificare un qualsiasi problema di conduzione maggiore nell'immediato futuro, e può essere confrontato di anno in anno.

È importante riconoscere che le alterazioni cardiache possono presentarsi in pazienti con problemi muscolari anche lievi.

Torace e polmoni

Anche se i polmoni non sono interessati direttamente nella Distrofia Miotonica, la muscolatura respiratoria sì (il diaframma e i muscoli intercostali). Ciò può dare problemi in diversi modi. Per prima cosa muscoli respiratori deboli possono rendere difficile tossire ed espellere le secrezioni dal torace, causando ricorrenti infezioni polmonari. Questo è un problema che solitamente coinvolge pazienti affetti in modo più severo, ma può essere peggiorato da difficoltà di deglutizione (vedi più avanti) con conseguente cibo “che va di traverso” e che entra nei polmoni. Se hai la Distrofia Miotonica e contrai un'infezione polmonare, bisognerebbe indagare sia la funzionalità della muscolatura respiratoria sia la presenza di difficoltà nella deglutizione; potrebbero rendersi necessarie indagini specifiche.

Il secondo problema che può essere dovuto a debolezza dei muscoli respiratori è il calo dei valori di ossigeno nel sangue, soprattutto di notte, che causa sonnolenza e cefalea; anche questi sono aspetti che necessitano di attenta considerazione. Come con l'ECG, i semplici test respiratori effettuati regolarmente possono indicare che si potrebbero presentare problemi in futuro, mentre risultati normali li rendono improbabili.

Problemi di deglutizione

Molti pazienti con Distrofia Miotonica notano che mandibola e lingua si possono a volte irrigidire, causando difficoltà nel masticare e deglutire; a volte la mandibola può “uscire di sede”, ma solitamente rientra da sola. Questa rigidità nella masticazione è probabilmente dovuta alla miotonia in questi muscoli, ma è meno importante di ciò che succede nella parte “involontaria” della deglutizione, una volta che il cibo ha lasciato la bocca e scende in gola (esofago) per raggiungere lo stomaco. Qui la muscolatura “involontaria” o “liscia” è coinvolta nel processo e, se è alterata, come nella Distrofia Miotonica, allora il cibo o i liquidi possono bloccarsi ad un certo punto, o possono entrare nei condotti che portano ai polmoni invece che allo stomaco. Ciò può causare infezioni polmonari (vedi sopra), ma anche far tossire e sputare mentre si mangia o si beve; il cibo può sembrare bloccato in gola e deve essere rimosso bevendo. Se i problemi di deglutizione sono importanti, può darsi che debbano essere indagati tramite speciali procedure radiologiche, e può essere di grande aiuto consultare un terapeuta del linguaggio e della deglutizione. Nel Cap. 10 vengono fornite proposte di trattamento ma, come

per i problemi cardiaci, è fondamentale che pazienti e medici riconoscano che questi problemi fanno parte della malattia.

Dolore addominale e problemi intestinali

Questi sintomi sono estremamente comuni nella Distrofia Miotonica e possono essere molto fastidiosi per i pazienti, anche se sono raramente pericolosi di per sé. Il reale pericolo è che chirurghi o altri medici li possano interpretare erroneamente e non capire che sono connessi alla Distrofia Miotonica, o addirittura non accorgersi che il paziente è affetto dalla patologia. Solo raramente necessitano di trattamento chirurgico, che può essere pericoloso e inutile.

Ecco un esempio di quanto sia importante che tutti i pazienti con la Distrofia Miotonica conoscano in modo completo gli aspetti più generali della loro condizione, anche per essere preparati ad informare il loro medico quando necessario.

Il dolore addominale nella Distrofia Miotonica è solitamente di tipo colico, spesso centrale, ma a localizzazione variabile. È probabilmente dovuto alla contrazione scoordinata dei muscoli della parete del grande intestino, ed è simile alla patologia denominata “colon irritabile” o “colon spastico”. Solitamente risponde a farmaci che rilassano la muscolatura intestinale (*vedi Cap. 10*), ma in alcuni pazienti può essere grave. Sarebbe meglio evitare antidolorifici potenti, visto che possono creare dipendenza. Una dieta salutare ricca di fibre è un rimedio efficace. Il dolore può essere scambiato per appendicite, ostruzione intestinale, o infiammazione della vescica, e portare il malato in sala operatoria. Certo i pazienti con Distrofia Miotonica non sono immuni a questi problemi, ma non dovresti mai permettere ad un chirurgo di operarti senza avere conoscenze sulla Distrofia Miotonica e i suoi problemi intestinali; anche in questo caso è meglio evitare, se possibile, la chirurgia, soprattutto come misura di emergenza.

La diarrea intermittente e la stipsi possono anch'esse creare problemi, soprattutto la stipsi per i bambini affetti. Questi sintomi possono richiedere indagini per escludere altre patologie intestinali, come il tumore del colon, ma, ribadisco, i medici coinvolti devono per prima cosa essere al corrente della diagnosi di Distrofia Miotonica.

Problemi oculari

L'abbassamento delle palpebre è già stato citato, ma raramente costituisce un problema serio. Ci si può sottoporre ad un intervento chirurgico, che però non sempre garantisce risultati duraturi. Un problema oculare più importante è la cataratta, che si può presentare in un'età relativamente giovanile. La comparsa di cataratta precoce nella Distrofia Miotonica è un elemento caratteristico, quindi i medici degli occhi (oculisti) possono essere i primi a fare diagnosi. Fortunatamente i risultati della rimozione della cataratta sono solitamente eccellenti e questa procedura reca rischi minimi visto che si può effettuare sotto leggera anestesia o in anestesia locale.

Si sa da molti anni che alcuni pazienti con Distrofia Miotonica possono presentare la cataratta come unico problema medico, con difficoltà muscolari minime o assenti. Ciò si riscontra soprattutto in pazienti con esordio in età avanzata, che possono non sapere di essere affetti finché non viene fatta la diagnosi ad un parente, sulla base di sintomi muscolari. Si trattava di un puzzle completo fino a poco tempo fa, ma ora può essere spiegato in termini di variabilità della mutazione genetica (*vedi Cap. 8*).

Nonostante la cataratta sia il principale problema oculistico nella Distrofia Miotonica, possono verificarsi altre diverse alterazioni. La più frequente è la lacrimazione eccessiva e l'irritazione dell'occhio – quindi è sempre saggio effettuare una visita oculistica completa nell'ambito della prima valutazione medica, e ripeterla a distanza di pochi anni, soprattutto se ci sono segni di cataratta. In passato, la visita oculistica si usava per individuare quei parenti che potevano sviluppare la malattia; non era sempre precisa ed ora è stata rimpiazzata dal test genetico diretto.

Sonnolenza e sintomi correlati

L'eccessiva sonnolenza è un sintomo comune nei pazienti con Distrofia Miotonica – e viene segnalato più spesso dai loro familiari. Molti pazienti “cadono addormentati” alla prima occasione, nonostante dormano a sufficienza la notte e non siano molto attivi di giorno. Anche se sono state sperimentate diverse terapie, non sempre si sono rivelate efficaci. Tuttavia molti pazienti si tranquillizzano quando si spiega loro che si tratta di un'altra caratteristica della malattia. Di recente il farmaco modafinil è risultato efficace per molti pazienti, anche se non per tutti; vale la pena provarlo per un periodo (*vedi Cap. 10*). Bisogna sempre escludere che la causa sia l'insufficienza respiratoria (vedi sopra), ma questa raramente è presente se non in alcuni pazienti affetti in modo grave.

Probabilmente l'eccessiva sonnolenza deriva dal cervello più che dai muscoli, infatti alcuni pazienti possono presentare anche altri sintomi di origine tipicamente cerebrale, come la mancanza di energie o la perdita di iniziativa. Questi problemi sono più frequenti nella malattia a esordio infantile, ma possono insorgere a qualsiasi età. Questi disturbi possono essere un problema per i genitori e per chi assiste i bambini, e a volte interferiscono con la vita quotidiana più dei sintomi muscolari. C'è bisogno di sottolineare, però, che molti pazienti con Distrofia Miotonica (probabilmente la maggioranza) non presentano questo tipo di problema, e si possono trovare a svolgere con successo qualsiasi tipo di lavoro di responsabilità, spesso specializzato e con competenze professionali.

Problemi ormonali

Questi si possono verificare sia negli uomini che nelle donne e sono probabilmente poco riconosciuti. Il diabete (molto comune nella popolazione generale) è probabilmente in qualche modo aumentato in frequenza, ma solitamente si presenta in forma lieve. Con esami approfonditi, molti più pazienti mostrano una predisposizione ad esso, ma la maggior parte di

loro in realtà non lo svilupperà. Nei maschi si può avere una riduzione della fertilità, derivante dall'atrofia dei testicoli.

L'impotenza e altre problematiche sessuali maschili sono quasi certamente sottostimate poiché le persone si imbarazzano a parlarne. Come con il diabete, è difficile sapere quanto più frequenti siano rispetto alla popolazione generale. La fertilità è meno ridotta nelle donne che negli uomini, ma in gravidanza si possono verificare una serie di problemi, di cui si parla nel Capitolo 7. Disturbi mestruali o altri comuni problemi ginecologici si possono presentare con frequenza maggiore.

Non tutti i pazienti necessitano di indagini approfondite per questi e altri possibili problemi ormonali (endocrini), ma solo laddove si presentino sintomi suggestivi o qualora dei semplici test (come per il diabete) indicassero la necessità di un approfondimento.

Non ho citato tutti i rari problemi che capitano occasionalmente nella Distrofia Miotonica, e che non sono direttamente dovuti alla malattia muscolare. Se compare un problema apparentemente non collegato alla malattia, forse la cosa migliore che puoi fare, è chiedere al tuo medico se ci può essere una relazione, soprattutto prima di essere inviato ad un chirurgo. Se c'è proprio necessità di indagini o trattamento da parte di un particolare specialista, dovresti assicurarti che non si dimentichino del “resto” della tua condizione.

Ricorda, è importante che tu conosca bene la tua condizione così da poter essere tu il tuo miglior difensore. Oggi gli specialisti sono sempre più esperti in campi ristretti e possono avere poche conoscenze al di fuori di essi.

Quando possibile dovresti farti seguire da qualcuno che ha familiarità con la tua condizione nel complesso, e che può coordinare le attività di diversi specialisti. Un medico di base ben informato è probabilmente il più adatto a questo compito, o un pediatra per i bambini affetti. La cosa migliore è farsi seguire in un centro dedicato ai pazienti con Distrofia Miotonica e disturbi correlati. Purtroppo però questi centri sono ancora rari. Tale argomento è ripreso nel Capitolo 10. In conclusione, nel frattempo, dovresti cercare di conoscere bene la tua condizione e i possibili problemi che possono insorgere. Dopo aver letto questo libro e dovendo convivere con la tua malattia, facilmente arriverai a saperne di più rispetto ai tuoi medici. Al di là del decorso della malattia muscolare, sta soprattutto a te evitare i problemi di salute generale.

5.

Bambini con la Distrofia Miotonica



Punti chiave

- Difficoltà nella respirazione e nella nutrizione possono costituire il primo indizio che un neonato è affetto dalla Distrofia Miotonica Congenita. Ciò è dovuto alla debolezza della muscolatura respiratoria.
- È difficile per genitori che sanno poco o nulla della malattia, ma cerca di informarti più che puoi; questo ti potrà aiutare a prendere decisioni su come assistere e trattare tuo figlio.
- Problematiche infantili nella più rara forma “tipo 2” sono praticamente sconosciute.

Finora in questo libro la Distrofia Miotonica è stata considerata come una malattia dell'adulto, e così la percepivano gran parte dei pazienti e dei medici fino a poco tempo fa. Caratteristiche minori si possono trovare in alcuni bambini più grandi, se le si cercano; esse di solito non danno problemi fino all'età adulta. Tuttavia, quasi tutti i pazienti con Distrofia Miotonica sono sani da bambini. Tieni a mente che, di fatto, non sono note problematiche infantili nella più rara forma di Distrofia Miotonica “tipo 2”.

Tuttavia, esiste un importante gruppo di pazienti completamente diverso, in cui la Distrofia Miotonica può dare problemi seri nei neonati o nei bambini piccoli. Molti di questi problemi sono abbastanza diversi da quelli degli adulti affetti e meritano un capitolo a parte. Ho scritto questo capitolo dalla prospettiva dei genitori di questi bambini, soprattutto della madre, in contrapposizione con il resto del libro in cui “tu” si riferisce al paziente.

Cominciamo da dove inizia la prospettiva di questi genitori. Tu non sai nulla della Distrofia Miotonica, non ci sono patologie muscolari note nella tua famiglia, ma tuo figlio appena nato presenta seri problemi nella respirazione e nell'alimentazione, e potrebbe trovarsi in un'unità di terapia intensiva, persino attaccato ad un respiratore. Probabilmente all'inizio i medici non sapevano quale fosse la causa, ma ora hanno fatto diagnosi di Distrofia Miotonica. A peggiorare le cose, a te, come madre, è stata trovata la Distrofia Miotonica in forma lieve, anche se ti sei sempre considerata abbastanza in salute. Ora sembra che tu l'abbia passata a tuo figlio, ma in una forma grave. Chiunque si sia trovato in questa situazione si deve inevitabilmente sentire come se

la propria vita andasse in frantumi, e un misto di dolore, colpa e rabbia probabilmente ti impedisce di comprendere fino in fondo ciò che ti viene inizialmente spiegato.

All’inizio della diagnosi, leggere questo capitolo difficilmente ti aiuterà. Ma con il passare del tempo, questi sentimenti iniziano a cambiare e comincerai a sentire il bisogno di saperne di più riguardo alla bufera che si è abbattuta sulla tua famiglia, e se è possibile fare qualcosa. Questo è il momento in cui diventa importante avere informazioni precise sulla malattia e i suoi effetti su tuo figlio e su te stessa.

A questo punto potresti aver già letto qualcosa sulla Distrofia Miotonica, ma il libro può averti spiegato poco sui bambini affetti. I problemi di tuo figlio sembreranno abbastanza differenti, avrai diverse domande e avrai bisogno di diverse risposte. Iniziamo con il nome, Distrofia Miotonica Congenita. “Congenita” significa semplicemente presente dalla nascita, e questo è il marchio della Distrofia Miotonica Congenita, anche se in alcuni bambini le caratteristiche alla nascita sono lievi o non riconosciute. Infatti la malattia può essere iniziata *prima* della nascita e aver dato problemi durante la gravidanza, di cui parlerò più avanti.

Quali sono i principali problemi che deve affrontare un bambino con la Distrofia Miotonica Congenita? Li elenco nella Tabella 5.1, e tutti hanno un singolo fattore in comune – i muscoli sono veramente deboli e sottosviluppati.

Tabella 5.1 La Distrofia Miotonica Congenita – I principali problemi nel bambino

Problema	Causa
Respirazione inadeguata	Scarso sviluppo della muscolatura respiratoria
Incapacità di nutrirsi o succhiare	Muscoli della deglutizione e del volto deboli
Pochi o assenti movimenti facciali	Muscolatura facciale particolarmente debole
Ipotonia; pochi movimenti spontanei	Muscolatura generalmente debole e immatura
Piedi rivolti verso il basso (“piede talo”)	Squilibrio tra muscoli in utero

Le problematiche respiratorie costituiscono il pericolo immediato più grave e possono significare la necessità di trasferire il bambino in terapia intensiva. In passato molti bambini con questa condizione morivano a questo punto, in parte perchè le tecniche di rianimazione erano meno sviluppate, ma anche perchè la Distrofia Miotonica Congenita non veniva riconosciuta e molti più bambini morivano in ogni caso appena dopo il parto.

La causa principale dei problemi respiratori è che la muscolatura respiratoria è molto debole e poco sviluppata; un problema aggiuntivo è che i bambini sani “respirano” già in utero, il che aiuta sia a sviluppare i muscoli che a far maturare i polmoni. I bambini con Distrofia Miotonica

hanno i muscoli respiratori deboli e anche i polmoni rigidi, impossibili da espandere con l'aria; questa combinazione può significare che il bambino non è in grado di sopravvivere. La deglutizione e la nutrizione sono i successivi ostacoli che un bambino affronta. Ciò richiede un completo sviluppo e una buona coordinazione proprio di quei muscoli che sono più affetti nella Distrofia Miotonica Congenita (volto, mandibola, palato). Come negli adulti, il cibo può essere aspirato nei polmoni e causare infezioni polmonari anche in un bambino che inizialmente era in grado di respirare normalmente.

Possono essere utili i biberon speciali usati per i bambini prematuri. Molti bambini con la malattia si muovono molto poco e quando vengono sollevati appaiono flosci (il termine medico è ipotonici). Potresti aver notato, come mamma, che anche nell'utero il bambino si muoveva poco. Questa generale carenza di movimenti riflette il fatto che la gran parte dei muscoli del corpo è debole e scarsamente sviluppata. Al microscopio i muscoli appaiono come se il loro sviluppo si fosse arrestato in una fase precoce della vita fetale. Questo carente sviluppo muscolare generale può avere diverse conseguenze che all'inizio sembrano non correlate alla malattia muscolare. Per esempio, i piedi possono essere rivolti verso il basso e in posizione fissa, nota come “piede talo”. A volte possono esserci anche altre contratture articolari. Ciò riflette il fatto che il bambino non si muoveva normalmente in utero, e che lo squilibrio tra diversi gruppi muscolari dà origine a una posizione fissa. Come dicevo, molte madri notavano già dei problemi verso la fine della gravidanza, come la mancanza di movimenti fetali. Oggi ecografie mirate possono spesso rilevare posture articolari anomale. Un ulteriore problema in gravidanza può essere la presenza di abbondante liquido amniotico nell'utero (il termine medico è – idramnios o polidramnios). Questo probabilmente deriva dall'incapacità del bambino di inghiottire il fluido che lo circonda, che quindi aumenta.

Nel complesso ho descritto un caso molto grave di Distrofia Miotonica Congenita; in realtà si tratta di una condizione critica per i bimbi che presentano la combinazione di problemi che ho riportato e che potresti avere vissuto tu stessa in prima persona. Nonostante tutti gli sforzi e le attrezzature della moderna terapia intensiva neonatale, molti bambini muoiono ancora e anche la prognosi per quelli che sopravvivono non è favorevole.

In generale, più i problemi iniziali sono gravi e più il bambino richiede il supporto della ventilazione artificiale, maggiori sono le possibilità che non sopravviva.

Questa domanda spesso deve essere affrontata in questa fase sia dai genitori che dai medici. Non c'è una risposta facile e in realtà è giusto che certe decisioni non lo siano, ma personalmente ritengo sia importante che tutti i genitori che si trovano in questa situazione vengano coinvolti nelle decisioni insieme ai loro medici.



Domande frequenti

Fino a dove ci si dovrebbe spingere e per quanto tempo si dovrebbe insistere con i trattamenti attivi come la ventilazione artificiale?

Qualsiasi decisione si prenda dipenderà in parte dalla gravità della malattia in quel momento in quello specifico bambino, e in parte anche dai vostri desideri e dai vostri punti di vista etici o religiosi come genitori.

È fondamentale anche conoscere i possibili problemi e la prognosi della malattia, a breve e lungo termine. È difficile per i genitori che sanno poco o nulla della patologia e che sono inevitabilmente stressati dall'accaduto, fare una scelta in piena consapevolezza, dalla quale possono anche dipendere conseguenze a lungo termine. Tuttavia, qualsiasi sia la tua decisione, dovrebbe essere accettata e appoggiata da tutti i professionisti coinvolti.

Fare la diagnosi di Distrofia Miotonica Congenita

Come puoi essere certo che tuo figlio ha davvero la Distrofia Miotonica Congenita, piuttosto che una delle altre numerose e gravi patologie muscolari e nervose che si possono presentare nei neonati? Può essere tutt'altro che facile dirlo e ciò frequentemente contribuisce al ritardo nella diagnosi. Fortunatamente questa situazione è migliorata, in parte perché sempre più pediatri, soprattutto quelli che si occupano di neonati, sono al corrente della condizione, e in parte perché il test genetico su sangue mostrerà non solo la mutazione specifica della Distrofia Miotonica, ma anche che l'alterazione è molto ampia, come si vede nella forma grave. La terza ragione, in modo più preoccupante, è che a te stessa, come madre, sono stati scoperti segni più lievi della patologia, anche se puoi non essertene mai accorta. Una storia familiare di Distrofia Miotonica in altri rami della famiglia può inoltre aver fornito un indizio, ma il fatto di trovare in te la miotonia e forse un grado lieve di debolezza, associato all'insieme di problemi di tuo figlio, avrà condotto al test genetico e confermato che la Distrofia Miotonica è il vero problema. Queste questioni familiari sono affrontate più ampiamente nel Capitolo 7.

I primi anni di vita

Se tuo figlio è sopravvissuto ai gravi problemi delle prime settimane di vita, o se la malattia non è stata così grave in questa fase, cosa ti puoi aspettare dai primi anni di vita? La prima cosa molto importante, è sapere che è molto improbabile che tuo figlio morirà in questa fase, anche se ci sono gravi problemi rimasti dopo un lungo periodo di terapia intensiva. Infatti le cose tenderanno a migliorare per quanto riguarda la respirazione e la nutrizione, anche se questi possono rimanere ambiti problematici. Le normali tappe motorie come stare seduto o camminare saranno quasi certamente rallentate, ma saranno raggiunte col tempo. I problemi ai piedi

potrebbero richiedere fisioterapia e in certi casi anche la chirurgia, ma tuo figlio camminerà e sarà in grado di farlo senza aiuto. Ciò differisce da altre patologie muscolari infantili, quindi è importante che tu e le persone professionalmente coinvolte lo sappiate. E' necessario un approccio attivo e nessuno ti dovrebbe fermare dicendoti che tuo figlio non camminerà mai. Lui o lei lo farà, col tempo.

Anche l'ipotonìa del periodo neonatale scomparirà gradualmente, ma al suo posto può comparire un certo grado di rigidità (miotonia), anche se è raramente significativa. Se un neonato o bambino piccolo presenta una marcata miotonia, è difficile che sia dovuta alla Distrofia Miotonica, ma piuttosto deriverà da uno degli altri disturbi miotonici e bisognerebbe rivedere la diagnosi. Tuttavia rimarranno alcuni problemi fisici che possono farsi via via più marcati; a volte la diagnosi viene riconosciuta solo a questo punto. La debolezza dei muscoli del viso può essere rilevante, come anche la mandibola debole. Questi disturbi possono rendere il linguaggio incomprensibile e la mancanza di espressività facciale può essere confusa per mancanza di comprensione. Un problema maggiore che ora inizia ad insorgere è quello dello sviluppo intellettuale, che creerà nei genitori tante preoccupazioni quanto i problemi fisici, se non di più. Sfortunatamente, a differenza della malattia ad esordio adulto, molti bambini con Distrofia Miotonica a esordio congenito avranno davvero un deficit intellettuale rilevante, che sembra essere presente sin dalla nascita e che spesso si riflette in alterazioni evidenti alle neuroimmagini. Solitamente non peggiora e varia molto da bambino a bambino. Esso non è del tutto conseguenza di problemi respiratori alla nascita, ed è spesso difficile da quantificare in modo preciso a causa delle difficoltà nel linguaggio dovute a problemi muscolari e alla mancanza di espressività facciale. In generale tuttavia è un serio problema a sé stante, e bisogna affrontarlo soprattutto quando si comincia a considerare l'istruzione del bambino e la sua vita futura.

Molti genitori, comprensibilmente, faticano ad accettare che il loro figlio possa avere anche questo ulteriore disturbo, oltre alle difficoltà fisiche. È però importante accettarlo, almeno come possibilità, e cercare di fare subito valutare in modo completo il bambino da un punto di vista fisico e psicologico per scoprire, per quanto possibile, quanto del ritardo di sviluppo è dovuto a problemi fisici e quanto invece a problemi mentali.

Adolescenza e oltre

Abbiamo pochi dati a lungo termine riguardanti bambini nati con la Distrofia Miotonica Congenita, perché questa forma patologica è stata universalmente riconosciuta da poco tempo. Inoltre molti di questi bambini nati 30 anni fa e che sono morti, oggi sarebbero sopravvissuti fino all'età adulta. Quindi ciò che sappiamo va considerato come provvisorio.

Solo pochi moriranno in infanzia avanzata, adolescenza o in età giovanile; quindi tu, genitore, ti devi preparare per una loro lunga sopravvivenza. Come nelle famiglie sane, è verosimile che tu muoia prima di tuo figlio. In termini di salute fisica, le più tipiche caratteristiche "adulte" della Distrofia Miotonica iniziano a svilupparsi nella tarda infanzia e diventano più evidenti

nell'adolescenza. Da adulti presenteranno più sintomi muscolari della media, ma mostreranno la stessa velocità di progressione dei pazienti con esordio in età adulta. È molto importante che quando un paziente lascia l'età pediatrica non perda il contatto con i medici; a quel punto la continuità di cura può essere assicurata da uno specialista in malattie muscolari.

I problemi di salute generali che riguardano la deglutizione e la funzione intestinale possono essere fastidiosi, soprattutto la stipsi, che può portare all'accumulo di materiale fecale. È anche importante notare che i muscoli anali possono essere molto lassi, causando perdite di feci. I medici potrebbero interpretare erroneamente questi sintomi, attribuendoli ad abusi sessuali. Ho avuto modo di constatare personalmente che ciò può provocare grande angoscia in famiglia, quindi è bene che i medici conoscano il legame diretto con la stipsi e la degenerazione della muscolatura intestinale che si verifica nella zona anale, come in altri distretti corporei.

L'esame più importante da effettuare periodicamente è un elettrocardiogramma (ECG) per monitorare la conduzione cardiaca, come per gli adulti affetti. Il problema più grande da affrontare per i genitori è il ritardo mentale. Uno studio condotto dai miei colleghi e da me, ha mostrato che solo un numero esiguo di pazienti con esordio congenito raggiunge una vita indipendente ed è in grado di praticare un lavoro senza aiuto. Probabilmente questo è il risultato dell'associazione tra disabilità mentale e fisica, ma impone alle famiglie un pesante carico a lungo termine. Ciò significa quindi che, se si vuole ottenere il miglior risultato possibile, sono necessarie attente riflessioni ed una buona organizzazione, con tutto l'aiuto possibile da parte delle autorità locali, scuole e altre istituzioni.

Infine, cosa posso dire riguardo al resto della famiglia? Tu, come madre, verosimilmente sarai affetta dalla Distrofia Miotonica. Quando è nato tuo figlio sarà sembrato irrilevante, invece è essenziale che tu prenda le adeguate precauzioni riguardo agli interventi chirurgici e agli altri aspetti descritti in altri capitoli di questo libro. Quando tuo figlio avrà 20 anni, anche tu potresti presentare alcuni problemi importanti, e dovresti assicurarti di farti controllare e monitorare regolarmente come paziente, invece di frequentare semplicemente l'ospedale come mamma. Evita gli sforzi fisici, come sollevare pesi ed in generale riguardati, invece di lasciare che la tua vita ruoti intorno al tuo figlio malato. Dopo tutto, c'è veramente bisogno che tu rimanga in salute il più possibile, lo devi a te stessa e alla tua famiglia.

Se hai altri figli, questi possono essere più o meno affetti, siano maschi oppure femmine. La questione del rischio genetico è affrontata nel Capitolo 7, ed è fondamentale che tu come paziente e genitore abbia informazioni complete e precise sulle possibilità che la Distrofia Miotonica si ripresenti nuovamente nella tua famiglia.

Distrofia Miotonica ad esordio infantile

Essa comprende pazienti con un quadro clinico intermedio tra quelli con esordio alla nascita (Distrofia Miotonica Congenita) e quelli con esordio in età adulta. Questi bambini non presentano i gravi problemi medici perinatali mostrati nella forma congenita e sia la madre che il padre possono essere affetti. Solitamente predominano i problemi di sviluppo intellettuale o comportamentali. I sintomi muscolari possono non essere notati per un certo tempo, finché appare chiaro che il bambino presenta davvero difficoltà fisiche oltre che intellettive. Può essere necessario il supporto di un'unità di psicologia infantile, anche se probabilmente sarà necessario informare lo staff delle particolari caratteristiche della Distrofia Miotonica. Ciò che più conta è che le scuole e altri centri coinvolti si rendano conto di questa associazione tra difficoltà mentali e fisiche. Normalmente i problemi medici gravi sono pochi nell'infanzia, ma in ogni caso bisogna sottolineare l'importanza di monitorare la salute generale del bambino, ad esempio tenendo sotto controllo l'aspetto cardiaco e prendere precauzioni riguardo agli interventi chirurgici.

6.

La Distrofia Miotonica “tipo 2”



Punti chiave

- Il gene della Distrofia Miotonica di tipo 2 è stato scoperto nel 2000 e la sua scoperta è stata molto importante per la comprensione della distrofia miotonica nel suo complesso.
- Questa condizione è spesso relativamente lieve e mostra solo una lenta progressione.
- In particolare, solo raramente si manifesta in infanzia e mai nella grave forma congenita come invece capita nella Distrofia Miotonica tipo 1.

Nel 1993 un esperto di malattie muscolari che lavorava in Germania, il Dr. Kenneth Ricker riconobbe una nuova malattia tra i tanti pazienti insoliti che gli venivano inviati da tutta Europa. Questi presentavano debolezza muscolare, atrofia e in gran parte miotonia, ma il quadro di coinvolgimento muscolare appariva diverso da quello atteso nella Distrofia Miotonica, con principale interessamento dei grandi muscoli degli arti (prossimali). Chiamò la condizione *miopatia miotonica prossimale* (PROMM).

Più o meno nello stesso periodo fu scoperto un altro gruppo di pazienti atipici che potevano avere la Distrofia Miotonica ma non mostravano l'alterazione genetica (mutazione) sul cromosoma 19. In particolare, una famiglia molto grande in Minnesota faceva parte di questo gruppo e mostrava caratteristiche atipiche per la Distrofia Miotonica. Si capì presto che questi due gruppi di pazienti presentavano in realtà la stessa patologia, e si decise di chiamarla *Distrofia Miotonica tipo 2* a volte abbreviata come DM2. Man mano che il numero di pazienti aumentava, le differenze e le somiglianze con la forma classica di Distrofia Miotonica sono diventate più chiare e sono riassunte nella Tabella 6.1. I dettagli tuttavia non sono ancora del tutto chiari, quindi queste informazioni vanno prese come una guida approssimativa. Da un punto di vista pratico, la principale differenza tra le due forme di distrofia miotonica è che il coinvolgimento dei grandi muscoli che sostengono il peso corporeo determina che la mobilità del paziente viene interessata precocemente. D'altro canto, la malattia è spesso relativamente lieve e solo lentamente progressiva. In particolare, di rado insorge in infanzia e mai come grave forma congenita, a differenza della Distrofia Miotonica tipo 1. Un'ulteriore importante differenza è che i problemi dovuti al coinvolgimento di altri sistemi come cervello, apparato endocrino, tratto gastroenterico sembrano rari se non assenti nella Distrofia Miotonica di tipo 2.

Tuttavia la cataratta si verifica comunemente, come verosimilmente sono presenti anche problematiche cardiache, ma ciò non è del tutto chiaro. L'ereditarietà è la stessa (dominante) nei due tipi, ma la maggiore gravità con il passare delle generazioni (anticipazione) è lieve o assente nella Distrofia Miotonica tipo 2.

Quanto è diffusa la Distrofia Miotonica tipo 2? È difficile rispondere poiché le sue caratteristiche sono spesso abbastanza sfumate e la miotonia poco evidente, portando per molti anni ad altre diagnosi. Il quadro al giorno d'oggi si sta comunque facendo più chiaro. Nella maggior parte delle nazioni, tra cui Inghilterra e Stati Uniti, è molto rara, probabilmente solo il 5%, perfino solo l'1% di tutti i pazienti con Distrofia Miotonica. In Germania è molto più comune, addirittura quasi quanto il tipo 1, e la gran parte dei pazienti nel mondo sembrano discendere da un numero esiguo di antenati tedeschi.

Il gene della Distrofia Miotonica tipo 2 è stato scoperto nel 2000 ed è stato molto importante, contribuendo alla comprensione della Distrofia Miotonica nel suo complesso, dal momento che è risultato completamente diverso dal gene tipo 1, ma con alterazione genetica in realtà simile (*vedi Cap. 8*). Oggi esiste anche uno specifico test genetico che può confermare la diagnosi e dovrebbe essere effettuato sempre, visto che è spesso impossibile fare diagnosi in altri modi.

Dal momento che molti pazienti con Distrofia Miotonica avranno ricevuto la diagnosi prima della scoperta della Distrofia Miotonica tipo 2 e non avranno saputo che esiste più di un solo tipo, questi sviluppi causano un po' di confusione; alcune delle domande più frequenti sono riportate nell'elenco sottostante.

Tabella 6.1 La Distrofia Miotonica tipo 2 (DM2; PROMM): differenze e somiglianze rispetto al tipo 1 (DM1)

Differenze
<ul style="list-style-type: none"> • I grandi muscoli (per es. cosce) sono più affetti di quelli piccoli (per es. mani)
<ul style="list-style-type: none"> • Spesso relativamente lieve e con esordio tardivo
<ul style="list-style-type: none"> • Problematiche non muscolari rare o assenti (eccetto la cataratta e verosimilmente le alterazioni del ritmo cardiaco)
<ul style="list-style-type: none"> • Molto rara (verosimilmente assente) in infanzia
<ul style="list-style-type: none"> • È coinvolto un gene diverso (e diverso test genetico)
<ul style="list-style-type: none"> • Non si presenta nella stessa famiglia come “tipo 1”
<ul style="list-style-type: none"> • Forma rara nel mondo (eccetto in Germania)
Somiglianze
<ul style="list-style-type: none"> • Entrambe solitamente mostrano un certo grado di miotonia (rigidità muscolare), anche se minore nel tipo 2
<ul style="list-style-type: none"> • Le modificazioni muscolari evidenziabili al microscopio sono simili
<ul style="list-style-type: none"> • Il pattern di ereditarietà (dominante) è lo stesso, anche se non c’è evidente peggioramento (“anticipazione”) col passare delle generazioni
<ul style="list-style-type: none"> • I meccanismi con cui la mutazione genetica produce la malattia muscolare sono simili



Domande frequenti

Mi è stata diagnosticata la Distrofia Miotonica 10 anni fa e nessuno mi ha parlato di tipo 1 o tipo 2. Come faccio a sapere da quale forma sono affetto?

Hai il tipo 1, soprattutto se tu (o un tuo parente) hai fatto il test genetico che ha mostrato la tipica mutazione.

Molti membri della mia famiglia hanno la tipica Distrofia Miotonica, uno con gravi problemi in infanzia, ma i miei sintomi sono molto lievi, anche se ho un po’ di debolezza dei grandi muscoli. Possono avere il tipo 2?

È veramente molto improbabile che le due forme si presentino nella stessa famiglia. Visto che il “tipo 1” è molto più comune ed è molto variabile, è molto più probabile che tu abbia il “tipo 1”; se ci sono dubbi, un test genetico lo può confermare.

Per molti anni mi è stato detto che ho una forma di distrofia muscolare, ma nessuno ne era sicuro. Ora i miei medici dicono che ho la Distrofia Miotonica tipo 2, ma non presento rigidità muscolare. Hanno ragione?

Molti pazienti con la distrofia di tipo 2 presentano poca o nessuna miotonia e all'inizio vengono loro diagnosticate altre patologie, quindi i tuoi medici hanno probabilmente ragione. Un test genetico renderà sicura la diagnosi.

Ho la Distrofia Miotonica tipo 2 confermata; mia figlia di 10 anni sembra in salute ma ha molte difficoltà a scuola e comportamentali. Possono essere segnali precoci della malattia e converrebbe che facesse il test genetico?

La cosa più probabile è che non ci sia un nesso. Ha senso farla valutare da un medico, ma finché sta bene fisicamente è meglio evitare il test genetico. Non aiuterebbe a rispondere alle tue preoccupazioni qualsiasi fosse il risultato, ed è meglio rimandarlo a quando sarà più grande e potrà decidere lei stessa se vuole saperlo.

Ho la Distrofia Miotonica di tipo 2, ma i medici non sembrano sicuri di quale tipo di complicazioni potrei avere in futuro o quali accertamenti periodici vanno fatti.

Ciò non dovrebbe sorprenderti, visto che la Distrofia Miotonica tipo 2 è molto rara in gran parte delle nazioni e c'è ancora molto che non sappiamo in proposito. Mi pare sensato effettuare una valutazione medica periodica, se possibile in un centro che abbia familiarità con la Distrofia Miotonica, e prendere le stesse precauzioni del tipo 1 riguardo agli anestetici e agli accertamenti cardiologici, anche se i problemi sono meno probabili. Rimani in contatto con il tuo gruppo di supporto perché ti aggiorni sulle nuove scoperte sulla malattia.

Puoi vedere da quel che ho appena scritto che esistono ancora molti punti “oscuri” riguardo la Distrofia Miotonica tipo 2; a causa della sua rarità passeranno ancora alcuni anni prima di acquisire più sicurezza riguardo a certi aspetti. Se non vivi in Germania e non hai antenati tedeschi la tua forma di Distrofia Miotonica è molto rara rispetto al tipo 1, quindi devi ricordarti che la maggior parte di ciò che leggi o senti sulla Distrofia Miotonica si riferirà al tipo 1 (e può non fare al caso tuo), e che molti medici non avranno mai sentito parlare della tua forma. Ciò potrebbe farti sentire come il “parente povero”, ma la risposta migliore è essere paziente e offrirsi per partecipare agli studi clinici in corso sulla Distrofia Miotonica di tipo 2, che dovrebbero fornire risposte alle tue domande nel lungo periodo.

7.

Aspetti familiari e rischio genetico



Punti chiave

- Nella Distrofia Miotonica tipo 1 (la forma tipica), è coinvolto solo uno specifico gene
- Nella meno frequente Distrofia Miotonica tipo 2, è alterato un gene diverso
- I geni che causano la Distrofia Miotonica si possono individuare con un test genetico
- Sia la Distrofia Miotonica tipo 1 che tipo 2 sono ereditabili. Quindi è facile che diversi componenti di una famiglia siano affetti.
- La probabilità che un bambino erediti la Distrofia Miotonica da un genitore affetto è del 50%.

Fino a questo punto del libro ho illustrato la Distrofia Miotonica dal punto di vista dei pazienti con i loro problemi: la diagnosi, il quadro e decorso della malattia, gli effetti più generali e le problematiche riguardanti i bambini affetti.

Tuttavia in una fase precoce delle indagini cliniche, avrai probabilmente sentito nominare il termine “genetico” e “ereditario”; forse i medici ti avranno fatto domande sulla tua famiglia come se si aspettassero che altri membri fossero affetti, anche se non lo sono. È possibile che tu sia già a conoscenza di altri parenti con la Distrofia Miotonica o qualcosa di simile; oppure, cosa più preoccupante, potresti collegare alla tua diagnosi i problemi dei tuoi figli o di altri parenti stretti.

Questo è un fardello pesante, e l’abbiamo già accennato affrontando l’argomento dei bambini affetti e delle loro madri. Tuttavia si scontra con diversi ambiti sensibili: le famiglie sono molto diverse tra loro e rami differenti non sempre vanno d’accordo. Alcune famiglie sono sparse per il mondo e i vari membri possono avere pochi contatti tra loro o addirittura nessuno. I “bambini” crescono rapidamente e hanno bisogno di prendere le loro decisioni autonomamente nella vita, mentre i nonni possono essere anziani e cagionevoli e possono inoltre fare fatica ad accettare che ci può essere una malattia in famiglia. Nel complesso ci sono molte difficoltà che vanno considerate.

Questo capitolo è stato inoltre scritto per i parenti i quali, pur essendo in salute, possono aver appena appreso che in famiglia è stata riscontrata la Distrofia Miotonica. Quali rischi comporta

questa informazione, che spesso salta fuori dal nulla, per te che ti trovi in questa situazione e per la tua famiglia?

Alcuni a questo punto chiudono gli occhi di fronte alla possibilità di questi rischi familiari e sotterrano per intero la questione. Questo atteggiamento è abbastanza comprensibile, ma non è saggio, in parte perché dall'ignoranza può derivare il vero pericolo, in parte perché la verità di solito emerge prima o poi, e i parenti potrebbero arrabbiarsi e sentirsi amareggiati per non aver ricevuto informazioni importanti. Sappi che è oggi disponibile un aiuto professionale da parte dei servizi di genetica clinica in grado di alleviare questo peso e aiutare a rispondere alle domande che tu, come paziente o parente sano, ti porrai e alle quali potresti non essere in grado di trovare da solo una risposta.

Avendo lavorato per 40 anni come genetista clinico, un medico specializzato nelle patologie ereditarie e loro rischi e avendo a che fare con un ampio spettro di patologie oltre alla Distrofia Miotonica, sono venuto a diretto contatto con gran parte delle domande e delle difficoltà che insorgono, e in questo capitolo proverò a evidenziare le principali.

In generale ho constatato che anche quando non si possono dare risposte precise o quando queste possono sembrare sconcertanti, gran parte dei pazienti trova utile avere l'opportunità di porre domande e che venga dedicato del tempo ad esaminare nel dettaglio le loro preoccupazioni.

Qualche cenno sulla ereditarietà

La Distrofia Miotonica è proprio una malattia derivante da una mutazione genetica e che può essere ereditata, quindi è importante sapere come si trasmette prima di addentrarsi negli aspetti pratici del rischio genetico.

Il funzionamento del corpo umano è in parte determinato da fattori genetici o geni (circa 25.000 in tutto). Se alcuni di questi sono alterati, può comparire una patologia ereditaria. Nella Distrofia Miotonica tipo 1 (la forma tipica), è alterato solo uno specifico gene (i dettagli sono descritti nel Capitolo 8). Questo gene è stato attualmente identificato e la mutazione causa della Distrofia Miotonica può essere rivelata da un test genetico. Nella meno frequente forma di Distrofia Miotonica tipo 2 è alterato un altro gene, ma il pattern di ereditarietà è lo stesso, come descritto qui.

Ognuno di noi possiede due copie di ogni gene (uno da ogni genitore). Per alcune patologie genetiche (inclusa la Distrofia Miotonica), solo una di queste due copie deve essere alterata per causare la malattia. Questo significa che ogni persona affetta possiede sia una copia alterata che una normale. Può esserti utile un semplice diagramma e albero genealogico (Fig. 7.1) per comprendere e seguire come la malattia può essere trasmessa. Qui ci sono i genitori e due figli come esempio. Tieni conto che negli alberi genealogici i maschi sono rappresentati da un quadrato e le femmine da un cerchio. Nell'esempio è il padre che è affetto dalla malattia, ma puoi notare che possiede anche una copia normale del gene. Quando viene concepito un figlio, solo una delle due copie di ogni gene viene trasmessa, la seconda copia infatti deriva dall'altro

genitore (che quasi sempre possiederà due copie normali). Di conseguenza il bambino erediterà la Distrofia Miotonica a seconda di quale copia viene trasmessa dal genitore affetto. Dal momento che entrambe le situazioni hanno la stessa possibilità di verificarsi, la probabilità è del 50% oppure 50:50 (vedi la Tabella 7.1).

Nella figura 7.1 è la figlia femmina che eredita la malattia, ma la probabilità di ereditarla (o di trasmetterla) è la stessa per maschi e femmine. Spero che questo esempio spieghi il concetto del 50% di rischio che è la base del rischio genetico nella Distrofia Miotonica.

Se guardiamo di nuovo la figura e immaginiamo che il figlio e la figlia ci chiedano delucidazioni sui rischi per i loro figli, allora possiamo chiaramente vedere che non ci sono rischi per i figli del figlio, dal momento che entrambe le copie del gene sono normali. Tuttavia la figlia ha il 50% di rischio di trasmetterla ai propri figli, come nella generazione precedente.

Questo modello molto semplice, noto come eredità autosomica dominante, è valido genericamente per le famiglie con Distrofia Miotonica. Tutte le incertezze riportate sotto non derivano dall'ereditarietà variabile del gene mutato, ma piuttosto dall'ampia variabilità con cui in realtà si manifesta la mutazione nella Distrofia Miotonica.

Prima di accantonare il quadro tipico, è importante correggere alcune idee errate che si possono presentare relativamente al 50% di rischio. Ho riscontrato le seguenti:

1. Ho due figli, ed entrambi hanno la Distrofia Miotonica. Come è potuto succedere dal momento che mi avete detto che il rischio era del 50%?
2. Ho appena avuto un figlio con la Distrofia Miotonica. Visto che la probabilità era del 50%, significa che posso andare avanti e averne un altro senza il pericolo che sia affetto?
3. Sono il primo nato della mia famiglia e ho ereditato la malattia. Il mio primo figlio avrà un rischio particolare?
4. La risposta a tutte e tre queste domande e altre simili (vedi Tabella 7.2) è che il rischio del 50% si applica ogni volta che si concepisce un figlio; non c'è alcun nesso tra un figlio affetto e il rischio per gli altri, né ha effetto l'ordine di concepimento. Si tratta di una situazione analoga alla probabilità che ha una moneta lanciata in aria di atterrare di testa o di croce.

Tabella 7.1 Rischio genetico nella Distrofia Miotonica (applicabile sia alla forma tipo 1 che tipo 2)

Discendenza di un genitore affetto	50%
Discendenza di un genitore non affetto (confermato)	0%

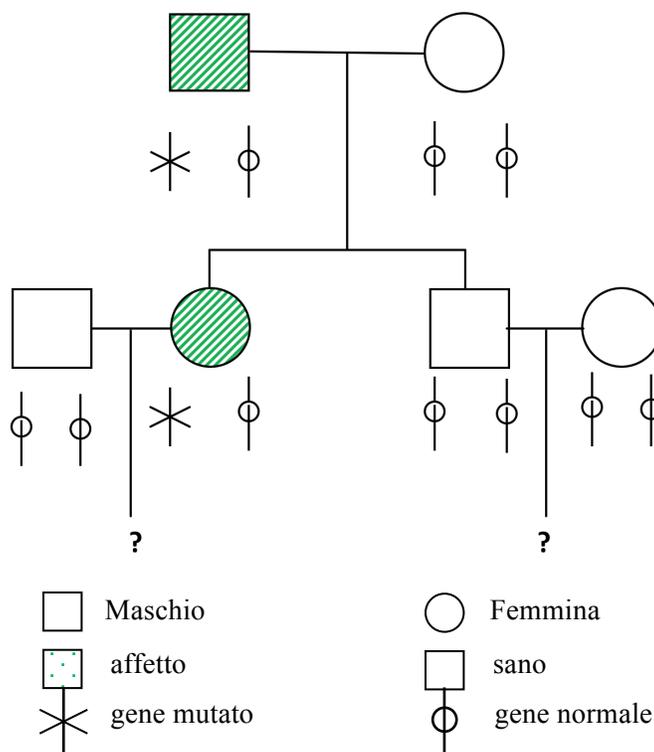


Figura 7.1 Rischio genetico nella Distrofia Miotonica

Ora possiamo passare ad alcune delle altre domande che potresti avere sull'ereditarietà.

Tabella 7.2 Fattori non coinvolti nell'entità del rischio nella Distrofia Miotonica (applicabile sia alla forma tipo 1 che tipo 2)

• Ordine di nascita in famiglia
• Maschio o femmina (genitore o discendente)*
• Malattia del figlio precedente oppure no
• Numero di altri soggetti affetti in famiglia
• Gravità della malattia in un genitore*
*Questi fattori possono essere coinvolti nella gravità della malattia (vedi il testo), anche se non incrementano il rischio genetico.

Bambini nati da un genitore affetto

Ho già spiegato che questi bambini hanno il 50% delle probabilità di *non* ereditare la malattia, non importa se il genitore affetto è maschio o femmina oppure malato in modo lieve o grave. Tuttavia per un bambino che ha ereditato il gene mutato questi fattori influenzano davvero l'età di esordio e la gravità della patologia. A questo punto le previsioni si fanno molto meno chiare, e qui non faccio ipotesi, ma ti potrebbe essere utile la consulenza genetica di un esperto. (Per favore tieni presente che questi punti si riferiscono soprattutto alla forma tipica (tipo 1) di Distrofia Miotonica).

In generale, qualsiasi discendente di un genitore affetto tenderà in qualche modo ad avere un esordio più precoce della patologia e ad essere affetto in modo più grave rispetto al genitore, anche se si tratta di una media, e non sempre ciò si verifica. Il motivo di questo fatto è spiegato nel prossimo capitolo, ma in poche parole la mutazione genetica è instabile e può aumentare di generazione in generazione. Questo fenomeno è chiamato “anticipazione”.

In secondo luogo, le donne malate hanno un rischio significativo di avere un figlio con la grave forma congenita, mentre questo capita solo eccezionalmente quando il genitore affetto è il padre. La ragione che sta alla base di questa differenza sembra essere la seguente. Lo spermatozoo che trasporta l'ampia mutazione genetica che causa la forma congenita o non sopravvive o non è in grado di fecondare l'ovocita. Va detto che solo le donne sintomatiche (anche se spesso in modo molto lieve) sono ad alto rischio di avere un bambino con la Distrofia Miotonica Congenita, ma se quel bambino è già nato allora è probabile che anche qualsiasi altro figlio *malato* avrà la forma grave. (Questo significa inoltre che i bambini apparentemente sani di queste donne avranno più probabilità di *non* aver ereditato la malattia).

Rischi per I parenti sani

Una volta che la Distrofia Miotonica è stata diagnosticata in una famiglia, non passerà molto tempo prima che altri membri, apparentemente sani, vogliano sapere se essi stessi o i loro figli sono a rischio di sviluppare la malattia, o di trasmetterla. L'entità e la rapidità della domanda varieranno molto tra le famiglie ed è naturale che sia così. Alcuni membri ci metteranno del tempo ad accettare la possibilità del rischio, mentre altri si augureranno di avere risposte il prima possibile. A questo punto si rende nuovamente necessario il supporto di una consulenza genetica professionale da parte di un servizio di genetica medica. È importante evitare la situazione in cui un folto numero di parenti si preoccupi, mostri punti di vista differenti su ciò che deve essere fatto e non sappia dove rivolgersi per ricevere aiuto. Quindi, se sei un parente stretto di qualcuno cui è stata fatta diagnosi di Distrofia Miotonica (intendo un fratello o una sorella), come puoi ottenere il consiglio e l'aiuto di cui hai bisogno? Ecco alcuni suggerimenti.

Per prima cosa dovresti chiederti se hai notato dei sintomi che potrebbero essere dovuti alla Distrofia Miotonica. Chiaramente la debolezza muscolare o la rigidità potrebbero essere importanti, ma così anche la cataratta precoce o le aritmie cardiache altrimenti inspiegabili. Potrebbe essere che tu ti stia già preoccupando da anni per questi sintomi, ma non hai ricercato consiglio medico o i medici non hanno riconosciuto i sintomi o non hanno pensato alla Distrofia Miotonica. Se ti trovi in questa situazione, allora il fatto di avere la diagnosi può essere un sollievo, e ti aiuterà ad evitare pericoli medici potenzialmente gravi. Il giusto percorso per te sarebbe quello di cercare un aiuto medico specialistico, essere esaminato a fondo e lasciare le questioni genetiche per ultime fino a quando non si è chiarito se sei veramente affetto o no. Tuttavia se sei in buona salute, o se si scopre che i tuoi sintomi non hanno nulla a che fare con la Distrofia Miotonica, potrebbero comunque insorgere domande del tipo “Potrò sviluppare la malattia più avanti?” oppure “Anche se sono sano, posso trasmetterla?”. Qui entra di nuovo in

gioco la consulenza genetica. Infatti è facile che uno specialista nel campo abbia più familiarità nel gestire queste situazioni, piuttosto che neurologi o medici sempre impegnati, la cui principale occupazione, comprensibilmente, è prendersi cura di chi è davvero malato.

Potrebbe essere utile descrivere la mia condotta medica in questa situazione, come guida per ciò che può succedere. Per prima cosa raccolgo un'anamnesi accurata, chiedendo al paziente di parlarmi delle sue preoccupazioni, soprattutto sui sintomi che possono essere collegati ad una Distrofia Miotonica lieve o precoce. Segue l'anamnesi familiare, con più dettagli possibili sui membri affetti o potenzialmente affetti. Poi passo all'esame clinico cercando segni di lieve debolezza o di miotonia che possono non aver causato ancora alcun sintomo. Infine, cerco di mettere insieme tutte le informazioni, di spiegarle al paziente che ho visitato e di rispondere alle domande nel modo più completo possibile.

Quali possono essere i risultati? Per prima cosa, possono essere presenti anomalie definite, anche se possono non essere state notate; questo succede con una frequenza sorprendente, anche se in certi casi sospetto che le persone decidano di non dare peso ai sintomi. In secondo luogo, possono essere presenti alcune caratteristiche sospette, ma non abbastanza per essere sicuri della diagnosi. A questo punto di solito dico alla persona le cose come stanno e che possono essere necessari dei test per essere sicuri in un senso o nell'altro. Terzo (e più frequente), non c'è nulla di anormale da vedere né nell'anamnesi né nell'esame clinico; in altre parole, tu *ora* non hai la Distrofia Miotonica. Solitamente è un grande sollievo, ma non risponde alla domanda “La svilupperò in futuro?”. A questo punto i test genetici possono aiutare, come spiegherò più avanti. Infatti si possono dare indicazioni ragionevolmente precise riguardo al futuro senza fare alcun test. Diversi studi hanno mostrato che circa il 90% degli adulti con un genitore o un parente affetti e che sono normali all'esame clinico scopriranno di avere un esame genetico negativo. In altre parole, la Distrofia Miotonica di solito dà segni di sé nella vita giovane adulta se la si cerca accuratamente. Inoltre, se si sviluppa più avanti nella vita, tenderà ad essere lieve, quindi un parente adulto completamente sano può essere in buona misura assicurato in merito alla propria salute futura. E se invece la tua preoccupazione più grande è quella di trasmettere la malattia, sia alla tua famiglia presente che ai figli che potresti avere in futuro? Solo un test genetico può rispondere a questo con certezza, e fortunatamente questi test sono oggi possibili, precisi e disponibili su vasta scala, cosa che non era possibile solo 15 anni fa. Prima di fare un test genetico, tuttavia, dovresti pensare attentamente al motivo per cui ti sottoponi all'esame. Ti chiedi se tu stesso hai la Distrofia Miotonica al momento attuale? Se è così, hai bisogno di un'attenta visita medica, seguita da un'altra più approfondita se ci sono segni definiti o sospetti. Se le tue domande riguardano principalmente l'ereditarietà, allora un test genetico è più appropriato.

In pratica, le domande mediche richiedono risposte mediche; quelle genetiche richiedono un approccio genetico. Certamente molte persone, forse la maggior parte, avranno bisogno di entrambi.

Test genetici per la Distrofia Miotonica

Questo è un campo che si è sviluppato totalmente negli ultimi 10 anni, come risultato della ricerca che ha identificato la mutazione genetica che causa la Distrofia Miotonica, descritta nel capitolo successivo. Prima di questo, test più vecchi usavano marcatori vicini al gene, oppure test oculistici o muscolari che potevano mostrare cambiamenti precoci prima che si sviluppassero i sintomi. A chi è stato detto che non avrebbe sviluppato la malattia sulla base di questi esami più obsoleti, dovrebbe ricordare che essi possiedono un certo margine di errore. Dal 1993, la maggior parte dei test genetici è specifica per il gene mutato e molto precisa (anche se nessun test è infallibile). Oggi esiste anche un altro test genetico per la rara forma di tipo 2, anche se non c'è ancora abbastanza esperienza per cui il risultato può essere difficile da interpretare.

L'alterazione genetica che causa la Distrofia Miotonica accompagna una persona per tutta la vita, dal concepimento alla morte, non importa se si sviluppano i sintomi oppure no. Ciò differisce dalla gran parte dei test medici, che solitamente sono alterati quando c'è la malattia o sta per svilupparsi. La cosa più importante è che chiunque faccia il test per la Distrofia Miotonica, soprattutto se asintomatico, capisca che avere un'anomalia del gene *non* è la stessa cosa che avere la malattia.

I test genetici nella Distrofia Miotonica possono essere impiegati in molte situazioni differenti, e anche se gli aspetti laboratoristici del test sono simili in tutte, non lo sono le loro implicazioni. La Tabella 7.3 riassume il loro principale utilizzo.

Il test genetico *diagnostico* è molto utile in pazienti con sintomi in cui la Distrofia Miotonica è probabile o possibile. Dal momento che il test, fatto solitamente su sangue, è molto specifico (è normale in altre malattie muscolari) e sensibile (tutti i pazienti con Distrofia Miotonica nel mondo mostrano l'alterazione), è diventato il metodo principale per confermare la diagnosi ed ha ampiamente rimpiazzato altri esami come la biopsia muscolare e i test neurofisiologici, tranne che in situazioni particolari. Può essere inoltre usato quando non c'è storia familiare positiva per la malattia.

Tabella 7.3 Test genetici per la Distrofia Miotonica

Diagnostici	Aiutano a dire se la Distrofia Miotonica è la causa dei sintomi presentati da un paziente
Presintomatici (predittivi)	Indica se un parente sano può sviluppare o trasmettere la malattia
Prenatali	Dirà se il nascituro ha ereditato o meno la malattia
Pre-impianto	Indica se un embrione ha ereditato la malattia prima dell'impianto nell'utero

Come già detto, l'alterazione genetica varia in estensione, e in una certa misura questo correla con la gravità e l'età di esordio. I bambini affetti congenitamente mostrano le alterazioni più ampie, mentre pazienti solo affetti da cataratta mostrano le più piccole, ma nel mezzo esiste solo una relazione molto debole con il decorso della malattia, quindi il risultato del test non è una guida affidabile per la prognosi in un singolo individuo. Come metodo di conferma o esclusione della Distrofia Miotonica, tuttavia, appare molto preciso.

La più rara e recente mutazione “tipo 2” può essere anch'essa riconosciuta con un test genetico su sangue, ma questo esame è differente e non così diffuso. In generale è necessario solo quando il test per la forma tipica (tipo 1) si dimostra inaspettatamente normale, o quando sono presenti caratteristiche cliniche particolari che indirizzano verso questa forma. Certamente, se un parente ha già fatto un test genetico risultato positivo, solitamente va fatto solo questo esame.

Test presintomatico (predittivo)

Ho già detto che il test genetico troverà la mutazione della Distrofia Miotonica indipendentemente dal fatto che il paziente possa o meno avere i sintomi, e così può essere di grande aiuto per quei parenti sani che vogliono sapere con sicurezza se sono portatori della mutazione e se possono trasmetterla o sviluppare essi stessi problemi in futuro. L'effettuare il test genetico a persone a rischio per malattie a esordio tardivo può aver sollevato diverse perplessità e si tratta ancora di qualcosa di nuovo nella pratica medica. In generale, il genetista clinico è lo specialista che dovrebbe occuparsi di effettuare questi test e di gestire le questioni difficili e complesse ad essi connesse, mentre invece i neurologi o gli altri specialisti si possono occupare dei test su persone sintomatiche.

Prima di sottoporsi al test predittivo per la Distrofia Miotonica in quanto persona sana a rischio, ti deve essere spiegato bene in cosa consiste il test e quali sono le sue conseguenze, e devi avere il tempo necessario per pensare se lo vuoi davvero fare oppure no. Il test non dovrebbe *mai* essere fatto a caso, come un esame di routine, solo perché il medico pensa che sia una buona idea, o perché altri in famiglia pensano che dovresti farlo. È una decisione importante e dovresti essere tu a prenderla. Ti dovrebbero fornire un consenso scritto per l'esame, che però non può sostituire spiegazioni ed informazioni complete.

Certo, la ragione principale per cui le persone richiedono un test predittivo è che sperano che dimostri che non portano l'alterazione genetica, nel cui caso possono essere rassicurati sul fatto che è improbabile che sviluppino la Distrofia Miotonica o che la trasmettano. Tuttavia devi ricordare che potresti ricevere un risultato positivo (anche se le probabilità come adulto sano sono in tuo favore, come detto prima), e devi essere preparato a questo in anticipo, non semplicemente affidarti alla possibilità che il tuo risultato sia negativo. Ecco alcuni punti su cui devi riflettere.

1. Conosci abbastanza la malattia, il suo ampio range di gravità e i suoi effetti? (Alcuni possono non avere un'esperienza personale in merito se non hanno un parente stretto affetto in vita).
2. Sei preparato a vivere sapendo che hai sicuramente ereditato l'alterazione genetica, invece di sapere che si tratta solo di un'eventualità?
3. Potrebbero esserci conseguenze per il lavoro o l'assicurazione se il test fosse positivo?
4. Quale sarà la reazione della tua famiglia al risultato del test?
5. Dirai ai tuoi figli che ora hanno il 50% di rischio come conseguenza del tuo risultato positivo?
6. Se stai pensando di avere altri figli, vorresti fare il test in gravidanza?

Puoi notare che tutte queste sono questioni che necessitano di molta riflessione, *prima* del test, non dopo. Prendere una decisione può essere difficile e potresti avere bisogno sia di informazioni sia di tempo per assimilarle. In questi casi un servizio di consulenza genetica può essere davvero utile, dal momento che i genetisti hanno confidenza con la vasta gamma di questioni e possono aiutarti a pensarci senza metterti sotto pressione in un modo o nell'altro.

È molto raro che neurologi o clinici di pari livello abbiano l'esperienza o il tempo di occuparsi di questo aspetto in modo approfondito, per cui non ho dubbi che il test genetico predittivo debba di norma essere effettuato da un servizio di genetica medica. Indipendentemente da chi vi si sottopone, dovresti assicurarti che tutte le questioni vengano affrontate approfonditamente e con tempistiche adeguate. Se il medico che ti segue non è abbastanza preparato, dovresti chiedere di essere indirizzato ad uno che lo sia.

Il test sui bambini

Si tratta di un argomento difficile che necessita di un'attenta riflessione. Come con tutti gli altri aspetti di un test genetico, la regola sarebbe di pensare per prima cosa e solo dopo testare, non nell'ordine inverso! Se un pediatra o un neurologo pediatra pensano che un neonato o un bambino possa essere affetto dalla Distrofia Miotonica, allora il test genetico può essere molto utile. Il test potrà sia confermare sia escludere la diagnosi clinica, come con gli adulti. Tuttavia il testare un bambino *sano* con una storia familiare per Distrofia Miotonica è un argomento a parte.

Come ho già detto a proposito di un adulto sano, decidere di testare necessita una riflessione molto attenta; non tutti arrivano a decidere che vogliono fare il test. I bambini piccoli non possono prendere queste decisioni nè dare il consenso, quindi, a meno di avere una indicazione medica specifica, la gran parte dei professionisti ritiene sensato non sottoporli al test, ma aspettare finchè saranno più grandi e potranno prendere da soli le loro decisioni, o almeno avere voce in capitolo. I genitori solitamente si trovano d'accordo con questo approccio, una volta discusso bene l'argomento.

Tuttavia, a volte i genitori sentono di avere il dovere e il diritto di far fare il test ai loro bambini piccoli, indipendentemente da ciò che viene consigliato dai professionisti. Nella mia esperienza

questo accade solo di rado, e non penso che ci dovrebbe essere una regola rigida contro il testare i bambini, ma credo che si dovrebbe trattare di un'eccezione e che i genitori dovrebbero avere il tempo di considerare le problematiche implicate prima di organizzare qualsiasi esame. Di solito i genitori sono preoccupati soprattutto della salute dei loro figli e un attento esame li può rassicurare in merito. I test genetici sono necessari principalmente per prendere decisioni in ambito genetico, il che appare rilevante solo quando il bambino sarà più grande. Va da sé che nessun medico dovrebbe consigliare il test genetico su un bambino sano solo perché è tecnicamente possibile effettuarlo.

Gli adolescenti che richiedono il test costituiscono uno scenario abbastanza differente dai bambini piccoli. Molti vorranno davvero sapere se sono sani e un'attenta visita medica è il modo migliore per rispondere a questa domanda. Se un giovane vuole fare il test genetico e ha avuto la possibilità di discuterne le implicazioni in modo esaustivo (preferibilmente da soli), allora non vedo ragioni per non procedere. Tuttavia spesso per queste persone è sufficiente avere la possibilità di discutere della malattia di famiglia con un esperto in consulenze genetiche, perciò decidono di rimandare il test più avanti.

I nonni e altri parenti anziani

È normale per un paziente cui è stata diagnosticata la Distrofia Miotonica in età adulta, forse già con un figlio affetto, non avere nessuno dei genitori noto per essere affetto. Oggi sappiamo che quasi sempre la mutazione genetica sarà stata trasmessa dall'una o dall'altra vecchia generazione; decidere se fare qualcosa in merito o come farlo richiede molto tatto e riflessione.

Data la tendenza della Distrofia Miotonica a presentarsi più precocemente nelle generazioni successive, i nonni saranno solitamente affetti in modo lieve, spesso con cataratta isolata e nessun sintomo muscolare rilevante. Alcuni possono essere normali sotto ogni aspetto eppure essere portatori della mutazione genetica in una forma minore. Queste persone si sentiranno comprensibilmente arrabbiate e persino in colpa dopo aver realizzato che possono aver trasmesso la malattia che ha dato seri problemi ai loro figli e forse è stata fatale per un nipote.

A volte ai nonni si chiede di fornire un campione di sangue per analisi familiari senza dar loro l'opportunità di pensare alle implicazioni o nemmeno di avere una spiegazione del perché ciò sia importante. Questo non dovrebbe succedere e, se questo test va fatto, allora questi anziani dovrebbero ricevere le stesse attenzioni che sono state riservate ai loro parenti più giovani. È possibile che i nonni preferiscano non sottoporsi all'esame, soprattutto se nessuno di loro ha sintomi. Si può essere sicuri in ogni caso che la salute di questi anziani che si sottopongono al test non sarà probabilmente intaccata in modo significativo, specialmente se la mutazione genetica riscontrata è di ridotta ampiezza. È importante che si rendano conto di questo. Allo stesso modo, se sono presenti in modo lieve le caratteristiche della malattia muscolare ma queste non sono state riconosciute, allora sapere di avere la Distrofia Miotonica in forma lieve dovrebbe aiutare ad evitare problemi durante l'anestesia o interventi chirurgici.

Il test genetico in gravidanza

Il test genetico può scoprire se il prodotto del concepimento ha ereditato le alterazioni della Distrofia Miotonica e può essere fatto all'inizio della gravidanza, così chi vuole avere figli ma non vuole trasmettere la malattia può interrompere la gravidanza, convinzioni etiche e religiose e leggi statali permettendo. Come con il test nei presintomatici, si tratta di una decisione molto personale ed individuale, e non dovrebbe essere influenzata dalle idee dei medici o di altri professionisti. In realtà, solo poche persone richiedono davvero il test prenatale e queste sono soprattutto coppie nella cui famiglia è già nato un figlio con la grave forma di Distrofia Miotonica Congenita. Dal momento che tutti i test in gravidanza presentano un certo rischio di causare un aborto, non è considerato saggio effettuare l'esame se non si ha intenzione di interrompere la gravidanza qualora il test risultasse positivo.

Il momento migliore per effettuare il test prenatale per la Distrofia Miotonica è a circa 10 settimane di gravidanza, utilizzando la procedura nota come prelievo dei villi coriali (CVS), procedura in cui viene rimossa una porzione di membrana che circonda l'embrione per mezzo di un ago, attraverso la pancia o attraverso la vagina. Passano solitamente 1-2 settimane prima di avere il risultato. Può essere effettuato un test tardivo attorno alle 15 settimane attraverso l'amniocentesi, in cui si preleva una parte di fluido dall'utero, ma in questo caso le cellule del fluido vanno fatte crescere in una coltura tissutale, e ciò richiede 2-3 settimane in più.

Tabella 7.4 I rischi in gravidanza per le madri affette da Distrofia Miotonica

• Eccessivo fluido nell'utero - “idramnios”
• Parto rapido
• Eccessivo sanguinamento dopo il parto
• Rischi connessi all'anestesia e alla chirurgia se è necessario il parto cesareo
• Insufficienza respiratoria se è necessaria una sedazione profonda

Quando possibile, se vuoi effettuare il test prenatale, dovresti pianificarlo e discuterne, prima di restare incinta, tutte le implicazioni con un professionista in consulenze genetiche. Così facendo avrai un contatto per quando sarai incinta, una persona che già ti conosce e conosce la Distrofia Miotonica. Una volta incinta, quando decidi di fare il test dovresti informare il tuo contatto immediatamente, visto che organizzare l'esame con il laboratorio e il ginecologo può richiedere del tempo. Non attendere di essere indirizzata ad una clinica per le cure prenatali e non aspettarti che la tua ostetrica/ginecologo sappia molto della Distrofia Miotonica se non c'è stata occasione di discuterne prima.

Dal momento che molte donne che richiedono test prenatali sono loro stesse affette dalla Distrofia Miotonica, è molto importante che non ci si dimentichi di te nel frattempo. Potresti sperimentare diversi problemi rilevanti, soprattutto nell'ultima parte della gravidanza o vicino al

parto. La Tabella 7.4 elenca alcuni di questi; assicurati che la tua ostetrica sia allertata e preparata in merito. Questi problemi possono presentarsi anche se il tuo bambino non è affetto. Se c'è una possibilità che il tuo bambino possa avere la forma congenita, allora bisogna organizzarsi informando in anticipo un pediatra esperto. Certo, se è il tuo partner, e non tu, ad essere affetto, allora non ti aspettare problemi particolari in gravidanza o durante il parto. Tutto ciò significa che ogni donna incinta e affetta dalla Distrofia Miotonica, specialmente se il nascituro può essere gravemente malato, dovrebbe ricevere cure prenatali e partorire in un reparto ospedaliero dotato di tutte le attrezzature e con completo sostegno per la cura sia della madre che del bambino dopo il parto, qualora insorgessero complicazioni.

Diagnosi genetica pre-impianto

La diagnosi genetica pre-impianto (PGD) sta cominciando oggi ad essere possibile, ma siamo ancora in una fase iniziale. Essenzialmente, ciò che si fa è mettere a contatto ovocita e sperma al di fuori dell'utero (fertilizzazione in vitro, FIV) e poi testare diversi embrioni nella speranza che almeno uno non mostri la mutazione genetica, per poter così essere impiantato nell'utero. Ciò dà l'opportunità di evitare l'interruzione di gravidanza, ma bisogna ricordare che la procedura di FIV è in sé complessa ed ha un basso tasso di successo (circa il 20% ogni volta) e che non è generalmente disponibile come parte del servizio sanitario nazionale. Questo potrebbe però cambiare nel prossimo futuro.

Anche gli aspetti laboratoristici sono estremamente ostici ed al momento attuale esistono solo pochi centri nel mondo con un'adeguata e rinomata esperienza, e dove sarei felice di inviare un paziente. Ce ne sono altri che si trovano in fase iniziale e (sfortunatamente) anche un certo numero di centri che si pubblicizzano senza fornire in realtà garanzie. Se stai considerando tra le opzioni la PGD, dovresti prima effettuare una consulenza genetica e chiedere al genetista in questione di fornirti informazioni complete riguardo ai centri esistenti nella tua regione o stato e ciò che fanno (e non fanno) fare. Non è saggio chiedere direttamente ad un centro per la PGD, visto che ci possono essere molti aspetti che prima vanno esclusi.

Spero di aver risposto in questo capitolo a gran parte delle difficili domande che tu e i tuoi parenti avreste voluto chiedere riguardo alla famiglia ed alle problematiche genetiche. Purtroppo, spesso i medici dedicano più attenzione agli aspetti medici della Distrofia Miotonica, piuttosto che a quelli genetici. Se ti trovi in questa situazione, allora dovresti chiedere di essere inviato ad un ambulatorio di consulenza genetica, dove ti dovrebbero fornire il tempo e la libertà necessari per sviscerare le questioni che ti preoccupano senza metterti sotto pressione. Inoltre, anche la gran parte dei neurologi sa che questa è la cosa migliore da farsi e anche che loro non sono i professionisti adatti a gestire le domande dei familiari sani (eccetto quelli che hanno un'esperienza speciale nel campo). Esiste uno stretto legame e una stretta collaborazione tra le specialità in neurologia e in genetica in quasi tutte le nazioni. In molti stati infatti esiste una rete di cliniche genetiche che può aiutarti a non dover più sopportare le preoccupazioni ed il peso delle questioni familiari da solo.

8.

Progressi della ricerca



Punti chiave

- La Distrofia Miotonica è una delle patologie più complesse conosciute in medicina.
- Attualmente è in atto un grande sforzo di ricerca sulla Distrofia Miotonica.
- Ci sono voluti 10 anni di dura ricerca prima di trovare il gene della Distrofia Miotonica, isolato all'inizio del 1992
- La ricerca che si occupa di come si altera il gene nella Distrofia Miotonica e di come dia origine al danno muscolare e agli altri problemi sta facendo rapidi progressi

Cosa sappiamo veramente sulle cause della Distrofia Miotonica?

Fino ad ora ho solo accennato alla ricerca, concentrandomi invece sugli aspetti pratici del fare la diagnosi, le problematiche cliniche che coinvolgono il muscolo ed altri apparati, la malattia in infanzia e gli aspetti genetici. La maggior parte della gente sembrerà più interessata agli scopi a lungo termine della ricerca (cura efficace e prevenzione dei sintomi) piuttosto che ai dettagli della ricerca in sè. Tuttavia ti interesserà sapere come stanno andando le cose al momento attuale; quali ambiti stanno avendo un rapido progresso e quali potrebbero dare indicazioni alla terapia e anche se puoi contribuire in qualche modo. Proverò a riassumere questi argomenti in modo semplice in questo capitolo; non si tratta di un obiettivo facile visto che la Distrofia Miotonica sta dimostrando di essere in realtà una patologia molto complessa. Quello che scriverò qui sarà una supersemplificazione e in parte già obsoleta: questo ti dovrebbe rincuorare perchè ciò significa che si fanno progressi velocemente!

Per prima cosa mi piacerebbe sottolineare che molta ricerca dipende direttamente da voi, come pazienti o membri di una famiglia. Lo dico non solo per raccogliere fondi per la ricerca (anche se ciò è davvero molto importante visto che il lavoro di laboratorio è molto costoso). Il tuo coinvolgimento diretto ha infatti un estremo valore e negli ultimi anni è stato davvero essenziale per tutti i più importanti progressi che sono stati fatti. Questa è un'occasione per dire “grazie” a tutti quelli che hanno fornito sangue o campioni di tessuto, come anche informazioni sulla famiglia o di altro genere, non solo ai miei colleghi ed a me, ma anche agli altri gruppi impegnati nella ricerca in tutto il mondo.

È impossibile sottostimare il valore di ciò, ora e anche in futuro. Puoi farti un'idea di quanta ricerca sia in corso sfogliando l'altro mio libro *La Distrofia Miotonica*, ma non posso in ogni caso citarla tutta qui. Dovresti anche sentirti incoraggiato dal grado di condivisione delle informazioni sulla ricerca in atto tra i diversi gruppi di studio in tutto il mondo. Le informazioni ottenute da un gruppo sono messe rapidamente a disposizione degli altri, ed esiste una fitta rete sia di scienziati laboratoristi che di ricercatori clinici che si incontrano regolarmente per discutere dei loro progressi e di nuove idee.

Perchè allora, se le cose stanno così, è un così lungo processo svelare le complessità della Distrofia Miotonica e trovare una cura efficace? Proverò qui a darti un'idea del perchè ciò accade. La Distrofia Miotonica è davvero una delle malattie più complesse conosciute in medicina, come avrai già potuto capire dalla sua variabilità e dalla quantità di apparati coinvolti.

Se torniamo indietro ai primi anni della ricerca, essa si occupava principalmente delle caratteristiche cliniche della malattia, dei cambiamenti del muscolo alla microscopia, del cuore e degli altri organi, dei pattern di ereditarietà nelle famiglie. Tutto ciò era importante, ma ci ha lasciato lontani dalla comprensione della causa primitiva della patologia. La vera svolta si è avuta circa 25 anni fa, quando le nuove tecniche di genetica hanno reso possibile mappare particolari geni su un cromosoma. Tutto ciò per identificarli e scoprire la specifica alterazione in una certa malattia genetica, e per dedurre dagli stessi geni qual è la loro funzione normale nel corpo e come essa si altera nella patologia.

Proverò ad accompagnarti in questo processo un passo alla volta, e mi sento molto privilegiato ad aver partecipato a questo sforzo di ricerca durante tutta la mia vita professionale e di essere stato in grado di contribuire in parte ad essa.

All'inizio degli anni '80 sapevamo già che la Distrofia Miotonica era causata da un gene principale e che esso si trovava sul cromosoma 19, ma questo cromosoma, anche se piccolo, porta molte centinaia di geni, quindi possedere questa informazione comunque ci lasciava molto lavoro da fare. Ci sono voluti 10 anni di duro lavoro prima di isolare il gene della Distrofia Miotonica all'inizio del 1992. Alla fine la ricerca poteva quindi partire sul serio.

A questo punto cominciarono ad emergere molti fatti salienti. Per prima cosa, l'alterazione genetica (termine scientifico "mutazione") era la stessa in quasi tutti i pazienti nel mondo affetti dalla Distrofia Miotonica – cosa abbastanza diversa rispetto alla gran parte delle patologie ereditarie in cui si trovano spesso diverse centinaia di mutazioni differenti, variamente distribuite in diverse popolazioni. Questo fatto inoltre aveva il grande vantaggio che un singolo test genetico su sangue poteva essere usato per i pazienti di tutto il mondo (e si dovrebbe sottolineare che gli scopritori l'hanno reso disponibile gratuitamente per tutti).

In secondo luogo, apparve chiaro che la mutazione era abbastanza variabile tra i pazienti, persino all'interno di una stessa famiglia, cosa che spiegava immediatamente il motivo dell'estrema variabilità della patologia. Inoltre essa era *instabile*, con una tendenza ad amplificarsi con il

passare delle generazioni. Questo spiegava le problematiche legate alla *anticipazione*: la tendenza ad un esordio della malattia più precoce nelle generazioni successive che era stata notata da molti anni, ma che nessuno era in grado di spiegare.

Ho già detto che i pazienti più gravi e con esordio più precoce sono solitamente quelli con la mutazione genetica più ampia; ecco un altro collegamento tra l'alterazione genetica e la patologia clinica e la spiegazione del perché la malattia sia così variabile.

Tutte queste scoperte hanno risolto gran parte delle complicate caratteristiche genetiche della Distrofia Miotonica, ma un ulteriore indizio è stato la scoperta che la porzione instabile del gene era costituita da una serie di “triplette” ripetute, gruppi di tre dei mattoni (chimici) che costituiscono il DNA della sequenza del gene. Mentre a molte persone nella popolazione generale sono state trovate meno di 30 di queste triplette in fila, i pazienti con la Distrofia Miotonica ne mostravano più di 50, di solito molte centinaia e, in alcuni casi di bambini gravemente affetti, molte migliaia. Questo “numero di ripetizioni” o “lunghezza di ripetizioni” poteva essere misurato e ora costituisce la base dei test genetici nella Distrofia Miotonica.

Gli attuali componenti della tripletta sono i mattoni C, T e G, che costituiscono la tripletta CTG.

La Figura 8.1 mostra (in modo molto approssimativo) la differenza tra la condizione normale e l'espansione nella Distrofia Miotonica.

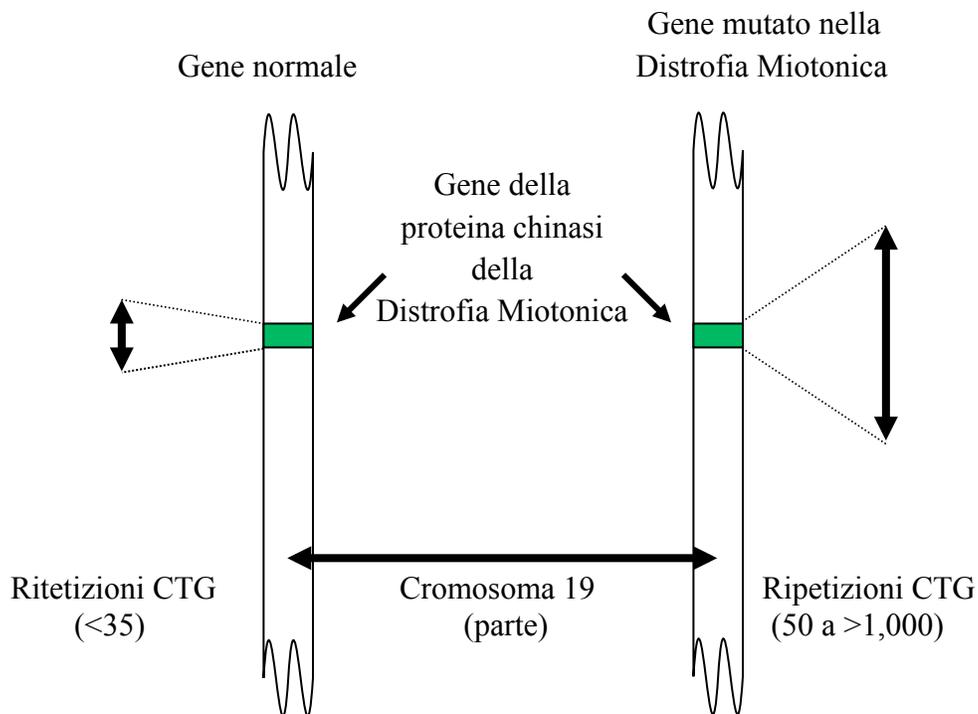


Figura 8.1 La mutazione genetica nella Distrofia Miotonica

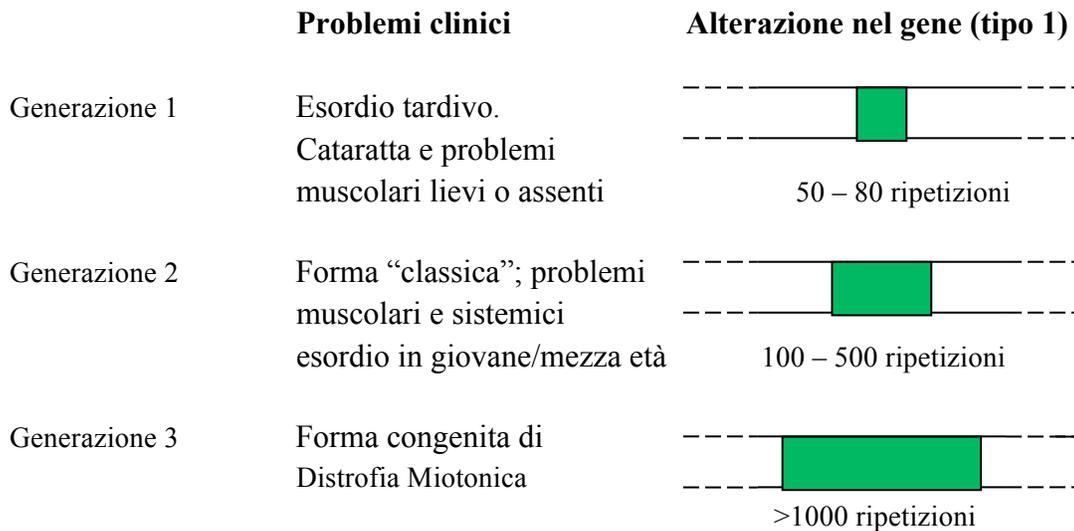


Figura 8.2 L’anticipazione nella Distrofia Miotonica (tipo 1) (vedi il testo per la spiegazione)

I ricercatori a questo punto capirono che la Distrofia Miotonica non era l’unica a mostrare un’alterazione di questo tipo. Diverse altre patologie genetiche dimostrarono nello stesso periodo di possedere una tripletta ripetuta instabile, e tutte presentavano in una famiglia la stessa instabilità della Distrofia Miotonica, anche se la natura delle patologie era molto diversa tra loro. Tra queste la Sindrome dell’X Fragile, la malattia di Huntington e altre.

Quindi, entro circa uno o due anni dalla scoperta del gene della Distrofia Miotonica, abbiamo avuto una spiegazione chiara per la sua variabilità, l’anticipazione tra generazioni e abbiamo ottenuto un test genetico preciso, tutti elementi di vitale importanza e di valore pratico per le famiglie.

Successivamente si è scoperto che la maggior parte dei pochi pazienti che non mostravano alterazioni sul cromosoma 19, presentavano invece una mutazione diversa anche se in qualche modo simile, sul cromosoma 3. Questi erano i pazienti affetti dalla Distrofia Miotonica di tipo 2 (*vedi il Capitolo 6*), e la scoperta di questo secondo gene ha portato ad importanti progressi nella comprensione della Distrofia Miotonica nel suo complesso.

Tuttavia tutto questo come può aiutarci a capire qual è in realtà la funzione del gene e come la sua alterazione produce la Distrofia Miotonica? Ciò si è dimostrato essere molto più complicato ed è stato spiegato solo di recente. Non ti preoccupare se troverai le prossime pagine di difficile comprensione. Anche per tutti gli altri, questo argomento appariva molto confuso, fino a poco tempo fa.

Quando i ricercatori trovano un gene, la prima cosa che fanno è determinare la sua esatta sequenza, in termini di quattro mattoni A, C, G e T (adenina, citosina, guanina e timina) che costituiscono la molecola di DNA che si trova nel nucleo di ogni cellula. Se si inserisce questa

sequenza su un computer, allora si può predire il tipo di proteina che il gene dovrebbe produrre, che a sua volta può indicare la sua probabile funzione nell'organismo. Quando è stato fatto per il gene della Distrofia Miotonica, è emersa una proteina appartenente alla famiglia di proteine dette "proteine chinasi"; da qui è stata nominata come proteina chinasi della Distrofia Miotonica (o DMPK in breve).

Sembrava promettente, ma le proprietà di DMPK non si sono dimostrate molto specifiche e per un certo periodo questo ha creato confusione. Alcuni ricercatori riscontravano valori aumentati in pazienti con la Distrofia Miotonica, mentre altri li trovavano ridotti. Allo stesso modo, all'inizio non risultava chiaro se essa fosse presente solo nel muscolo o in tutto il corpo, o se la sua natura fosse o meno alterata nella Distrofia Miotonica. Non era nemmeno chiaro del tutto come DMPK potesse spiegare le caratteristiche della malattia. Per scoprirlo ci vollero diversi anni, e ancora non tutti gli aspetti risultano chiari. La Tabella 8.1 mostra come è possibile esaminare le anomalie a diversi livelli.

Tabella 8.1 Cosa accade di anomalo nella Distrofia Miotonica? L'alterazione di base vista a diversi livelli (vedi anche la figura 8.1)

Il gene (DNA)	Espansione della sequenza "tripletta ripetuta" sul cromosoma numero 19
Il "messaggero" intermedio (RNA)	Intrappolato nel nucleo cellulare. Inoltre si lega e altera altri tipi di RNA
Le proteine (il principale componente dei tessuti corporei)	Produzione di molti diversi tipi di proteine alterati (che includono il muscolo, il cuore e altri organi)
Il muscolo (o altri organi affetti)	Componenti chiave delle proteine deficitarie o insufficienti. Danni secondari derivanti da altri fattori.

Ciò che invece appare oggi assodato è che DMPK è presente soprattutto nel muscolo e nel cuore, non altrove, e che la sua carenza nell'animale da esperimento *non* causa una malattia muscolare simile alla Distrofia Miotonica, anche se ci sono effetti sulla conduzione cardiaca. Perciò si deve concludere che mentre la mutazione della Distrofia Miotonica è certamente nel gene DMPK, non si possono attribuire tutte le caratteristiche della malattia a questa sola proteina. Recentemente ricercatori dell'Università della Florida hanno identificato una proteina nel cervello, che determina alterazioni cognitive.

Un progresso chiave è stato rappresentato dallo studio del topo "transgenico", nel cui DNA è stato introdotto un gene umano normale o mutato, permettendo ai ricercatori di studiarne gli effetti nel dettaglio. Inserendo in questo tipo di topo una sequenza di ripetizioni molto ampia abbiamo oggi ottenuto una reale comprensione di come si presenta la Distrofia Miotonica. Questo approccio dovrebbe anche avere un certo valore nel testare nuovi trattamenti sicuri ed efficaci, come vedremo nel Capitolo 11.

Questo topo mostra sia la miotonia che la malattia muscolare, e le alterazioni del muscolo assomigliano a quelle viste nel muscolo dei pazienti affetti dalla Distrofia Miotonica. Allo stesso modo, l'effetto della sequenza ripetuta non sembra agire solo sulla DMPK o un'altra singola proteina ma su una serie di proteine importanti. Il modo in cui ciò accade sembra essere il seguente, come mostrato nella Figura 8.3.

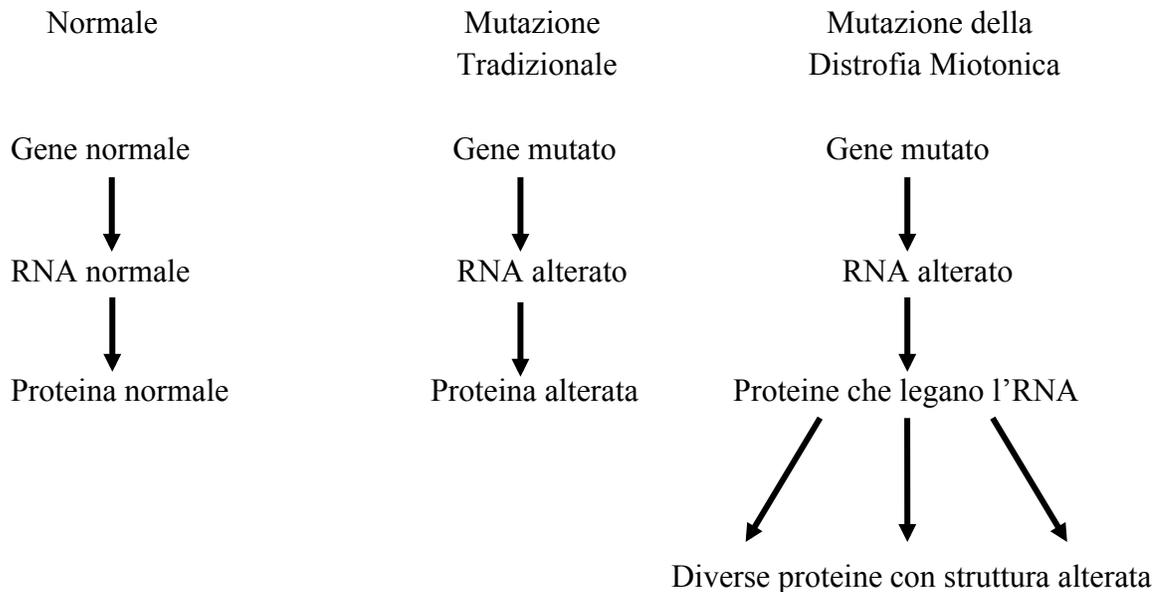


Figura 8.3 RNA tossico e la mutazione della Distrofia Miotonica

Per prima cosa la ripetizione nel DNA del gene stesso è tramutata in una analoga ripetizione nella molecola intermedia RNA, che è direttamente responsabile della formazione delle proteine. I mattoni cambiano di poco così che la ripetizione diventa CUG, non CTG, ma è per il resto simile. A questo punto sembra che questo RNA alterato sia intrappolato all'interno del nucleo della cellula, alterando altri tipi di RNA così che questi non sono più in grado di produrre proteine in modo normale. Questo processo non interessa soltanto il muscolo; alcune delle proteine coinvolte sono importanti per il cuore, per la captazione dell'insulina e per altre funzioni colpite nella Distrofia Miotonica. Un processo del genere spiegherebbe perché vengono interessati così tanti sistemi diversi nella Distrofia Miotonica – diverse proteine sarebbero effettivamente coinvolte, ma i geni non necessariamente devono essere l'uno vicino all'altro. Questo meccanismo da cui origina una funzione alterata è fortemente supportato dall'identificazione del gene della Distrofia Miotonica di tipo 2. Il gene si trova su un cromosoma diverso (3) e non mostra somiglianze con il gene DMPK o con gli altri vicino ad esso, ma contiene una ripetizione molto ampia (CCTG) nei pazienti, suggerendo che, come per il tipo 1, sia importante la mutazione vera e propria piuttosto che il gene dove essa si trova. Le

somiglianze (e le differenze) probabilmente derivano da quali particolari proteine sono coinvolte dall'RNA intrappolato nel nucleo.

Ciò che conta è che la ricerca su come la mutazione possa produrre in pratica il danno muscolare e gli altri problemi sta progredendo molto velocemente e ci sta avvicinando a obiettivi reali per testare approcci di trattamento. Se si pensa che 15 anni fa non sapevamo quasi nulla del processo che causa la Distrofia Miotonica, allora penso che sarai d'accordo nel dire che abbiamo fatto molta strada. Con il supporto e l'incoraggiamento di tutti la ricerca può continuare ancora, per poter dare un aiuto reale ai pazienti.

Piuttosto che cercare di spiegare qui nel dettaglio questi recenti progressi, ho indicato alcuni riferimenti ad articoli scientifici in "Letture di approfondimento" alla fine di questo libro.

9.

Supporto e informazione



Punti chiave

- Ci sono un certo numero di gruppi di supporto ed associazioni che possono aiutarti a capire e ad affrontare la Distrofia Miotonica.
- Questi gruppi possono aiutare sia la persona cui è stata fatta la diagnosi che i suoi parenti.
- La caratteristica essenziale dei gruppi di supporto è che sono gestiti “da” come anche “per” i pazienti e le loro famiglie.

Se hai letto questo libro fino a questo punto, dovresti aver imparato molto sulla Distrofia Miotonica, i suoi problemi associati, i suoi aspetti genetici e persino qualcosa riguardo le sue cause. Tuttavia fino ad ora non avrai trovato aiuto per i molteplici problemi che la Distrofia Miotonica causa, né per la gestione nel suo complesso né per il suo trattamento. I prossimi tre capitoli cercano di affrontare questi argomenti, i più importanti per te paziente. Ho scritto il capitolo “supporto e informazione” separandolo dagli altri, perché viene spesso trascurato o omesso nei lavori medici specifici. Il supporto può derivare da una serie di risorse (tabella 9.1) e dirò qualcosa di ognuna di loro.

Tabella 9.1 La Distrofia Miotonica – risorse di supporto

• Famiglia ed amici
• Gruppi di supporto
• Associazioni di distrofie muscolari generiche
• Gruppi disabilità
• Agenzie di supporto sociale

Il supporto della famiglia e degli amici

Si tratta della forma più spontanea di sostegno che i pazienti con Distrofia Miotonica possono ricevere. In realtà è così naturale che viene troppo spesso dimenticata o data per scontata. Se tutto il supporto fornito dalle famiglie quotidianamente per molti anni venisse improvvisamente rimosso, la società collasserebbe rapidamente. Sfortunatamente, non tutti i pazienti lo possiedono o può venir meno a causa della morte di un genitore o di un compagno o a causa di un divorzio. Alcuni trovano molto difficile accettare aiuto e sostegno, soprattutto dall'intera

famiglia o dagli amici. Nel complesso, tuttavia, la famiglia rimane la risorsa principale di supporto per la maggior parte dei pazienti.

Ciò rende fondamentale riconoscere che anche chi si prende cura del malato e i membri della famiglia necessitano di un sostegno. Essi si possono sentire minacciati dal rischio di essere anch'essi affetti, dalla perdita del reddito in famiglia o dall'essere legati ad un paziente gravemente malato senza la possibilità di un sollievo. È naturale per le persone voler raggiungere i propri obiettivi nella vita senza che ogni cosa ruoti attorno alla malattia. È spesso difficile risolvere situazioni del genere, ma alla fine aiuta il solo fatto di riconoscerle. Spero anche che questo libro possa aiutare le famiglie e chi si occupa dei pazienti a chiarire i problemi generati dalla Distrofia Miotonica.

Gli amici possono trovare difficile continuare a stare vicino a qualcuno che potrebbe forse non essere in grado di unirsi a loro per condividere le attività. Possono non essere sicuri se e quando parlare della Distrofia Miotonica o essere preoccupati di causare turbamento. Solitamente gli amici più stretti troveranno utile saperne di più sulla malattia.

Gruppi di supporto

Non ho dubbi che l'informazione e lo sviluppo di gruppi di supporto è stata di massima importanza per molte malattie, specialmente per quelle meno diffuse e meno riconosciute. La Distrofia Miotonica è un eccellente esempio di questo, e non esito a dire che la gran parte dei pazienti e le loro famiglie, partecipando a gruppi del genere, otterranno benefici paragonabili a quelli derivanti da ciò che sono in grado di offrire i medici. La mia esperienza personale deriva dalle attività del gruppo del Regno Unito, ma gruppi di supporto simili si stanno sviluppando sempre più in altre nazioni. Cos'hanno di speciale da offrire i gruppi di supporto?

Per prima cosa la consapevolezza di non essere più solo, e che la Distrofia Miotonica è un problema che affligge molte altre persone e famiglie. Ciò sarà non solo un sollievo, ma spesso anche una sorpresa, dal momento che la gran parte delle famiglie non avranno mai incontrato un'altra famiglia affetta nelle immediate vicinanze del loro quartiere o paese. Anche se non fai nulla di più, semplicemente sapere che fai parte di un gruppo più ampio di persone con la stessa malattia può essere di grande aiuto.

Il beneficio successivo è l'accesso ad informazioni precise e utili. Il gruppo di sostegno è spesso la prima fonte di tutto ciò, o almeno la prima risorsa di informazioni chiare e utili per te. Ciò si verifica anche nell'era di Internet (vedi sotto), in cui le persone possono trovare informazioni che possono confondere o essere difficili da interpretare.

Un terzo aiuto prezioso che i gruppi di supporto possono fornire riguarda suggerimenti pratici per affrontare i problemi della malattia come la mobilità, altre attività quotidiane, o problemi più specifici. Dal momento che alcune di queste problematiche possono non trarre particolare giovamento da misure mediche, l'esperienza di singoli pazienti e di famiglie che le affrontano può essere utile. Spesso questo aiuto si riceve agli incontri o sotto forma di contributi o articoli

su opuscoli periodici. Un ruolo importante dei gruppi di supporto è favorire il contatto personale attraverso grandi incontri ma anche riunioni a livello locale. Un grande incontro annuale spesso diventa un evento sociale piacevole in agenda, e può anche favorire amicizie personali strette. Ovviamente, alcuni pazienti hanno un temperamento più socievole di altri; all’inizio può essere fastidioso incontrare un gruppo di altre persone affette dalla “tua” malattia, soprattutto se hanno la forma più grave, ma nel complesso molti ottengono un reale beneficio da questi incontri.

Una delle funzioni più importanti dei gruppi di supporto è provvedere ad una rete di informazioni su quali strutture mediche e di altro genere sono disponibili in una certa zona, e di promuovere il loro sviluppo. Mentre solitamente è richiesta l’azione di associazioni più grandi per attuare cambiamenti su base nazionale, i gruppi di supporto sono l’ideale per toccare con mano l’esperienza personale di pazienti e famiglie riguardo a quali medici e cliniche in una particolare area sono più preparati e utili – e quali è meglio evitare. È spesso possibile per una o due famiglie attive creare un interesse reale tra i medici e altri professionisti, prima carente a causa di ignoranza o mancanza di informazioni riguardo la Distrofia Miotonica. Nel fare ciò è sempre meglio utilizzare un approccio graduale e diplomatico e, se si ha il sostegno e l’informazione da parte di un gruppo di supporto, l’obiettivo è più facile da raggiungere.

Associazioni più grandi per le distrofie muscolari

Il sostegno disponibile per i pazienti con Distrofia Miotonica e i membri delle famiglie derivante da queste completa le funzioni dei gruppi di supporto. Sono generalmente organizzate su scala nazionale, ed esempi sono la Muscular Dystrophy Association of America, L’Association contre les Myopathies (AFM; Francia), la Muscular Dystrophy Campaign (Regno Unito) e la Fondazione Malattie Miotoniche (FMM-Italia). Esse sono importanti soprattutto in piccole nazioni con solo poche famiglie affette da qualsiasi tipo di distrofia. Gli indirizzi Web e postali sono forniti in Appendice 1. Come risultato delle loro maggiori entrate e delle attività professionali di raccolta fondi, questi enti sono più adatti dei gruppi di supporto a finanziare la ricerca, soprattutto la costosa ricerca di laboratorio. Inoltre solitamente possiedono un comitato scientifico indipendente per assicurare che le domande di borsa di studio vengano controllate accuratamente.

La produzione di letteratura medica specifica è inoltre possibile su scala più larga rispetto a quella che sono in grado di gestire i gruppi di supporto. Di conseguenza, nel Regno Unito, sono disponibili opuscoli utili sulla Distrofia Miotonica come anche un libro completo sugli ausili per la disabilità. Il finanziamento di assistenti sociali professionisti in diverse regioni si è dimostrato di grande aiuto come connessione tra i pazienti e le strutture mediche.

Lo svantaggio di queste associazioni maggiori è che hanno bisogno di coprire un ampio raggio di malattie muscolari molto diverse, così risulta difficile focalizzarsi in modo specifico su una di esse. Questo è il motivo per cui i gruppi di supporto e gli enti maggiori hanno ognuno ruoli di valore e ben distinti.

Altri enti utili

A livello internazionale, è importante che esistano stretti contatti tra le nazioni, specialmente per aiutare i paesi più piccoli o quelli con infrastrutture meno sviluppate. La European Alliance of Muscular Dystrophy Associations (EAMDA), che agisce come una federazione, insieme all'European Neuromuscular Centre (ENMC), è stato rilevante nell'organizzare piccoli incontri tra esperti per diverse distrofie muscolari, inclusa la Distrofia Miotonica. Questi enti internazionali sono inoltre sempre più utili nell'aiutare a promuovere e standardizzare trial clinici per nuove possibili terapie.

Quando si arriva alle pressioni politiche, un approccio combinato è anche più efficace che approcci separati da parte di numerose piccole società. Nel Regno Unito, il Genetic Interest Group (GIG), che rappresenta più di 100 singole associazioni di patologie, è stato estremamente efficace nel promuovere servizi per le patologie genetiche, mentre una serie di gruppi di assistenza per disabili ha combattuto duramente su temi condivisi da diverse malattie, come la mobilità, le barriere architettoniche e l'educazione.

Internet e l'informazione

Per molte famiglie (probabilmente la maggior parte in alcuni paesi) con accesso a Internet, esso è diventato uno strumento potente per aiutare i pazienti con Distrofia Miotonica. Ad un livello pratico esso consente a chi ha una mobilità limitata di fare shopping e di acquistare con facilità una serie di articoli. Allo stesso modo, oggi sta diventando il principale erogatore di informazioni su aspetti medici di molte condizioni, inclusa la Distrofia Miotonica. L'Appendice 1 fornisce alcuni degli indirizzi Web più utili.

Al momento attuale questo enorme quantitativo di informazioni comporta che pochissime persone si trovano completamente prive di nozioni, tuttavia oggi insorge il problema di come selezionare le informazioni e come sapere che cosa è preciso, appropriato ed importante per te. Un collega ha descritto la situazione come "cercare di bere da un idrante": puoi essere travolto dal grande volume e pressione di informazioni.

Usando il materiale devi ricordarti che non è stato filtrato, controllato o censurato, quindi potrebbe essere più o meno preciso. Dovresti essere molto cauto nel rendere disponibile su Internet qualsiasi informazione personale che sarà visibile a tutti. Allo stesso modo, i gruppi di conversazione informale possono essere molto utili per le persone che hanno problemi di mobilità, per chi vive in aree isolate, o per chi è timido al contatto diretto nei gruppi di supporto, ma dovresti stare attento a come li utilizzi.

In conclusione, esiste oggi una grande mole di supporto e informazione disponibile per te e per la tua famiglia. Molte delle informazioni sono chiare ed utili e ci sono numerose persone collaborative e ben informate che ti possono aiutare. Non ti dovresti più sentire solo e, servendoti del supporto in modo oculato, sarai sia in grado di trarne beneficio e anche di aiutare altri che si trovano in una situazione simile alla tua.

10.

Attuale gestione e trattamento



Punti chiave

- Nonostante non ci siano trattamenti specifici per la Distrofia Miotonica, si può fare ancora molto nella gestione e cura di particolari aspetti della Distrofia Miotonica, così da poterti aiutare molto.
- Ogni caso di Distrofia Miotonica è diverso e differenti pazienti avranno bisogno di diversi approcci a seconda della loro età e di quanto gravi siano i loro particolari problemi.
- Le informazioni di questo capitolo possono essere usate se incontri medici o professionisti per discutere la gestione della tua malattia.
- È sicuramente importante mantenersi in buona salute generale e in attività, ma attività intense possono essere più deleterie che utili.
- Esamina gli ambienti che ti circondano, come casa tua e la tua postazione di lavoro, per vedere come possono essere modificate per aiutarti.

Molti pazienti con la Distrofia Miotonica appena diagnosticata e che hanno chiesto quale cura può essere intrapresa, si sono scoraggiati dall'aver ricevuto come risposta "nulla". Mentre all'oggi questo rimane vero per quanto riguarda una cura o un trattamento medico che possa modificare radicalmente il decorso della malattia, è certamente falso per quanto riguarda le misure che possono essere utili, persino salvavita, a molti livelli nel corso della malattia. Sintomi specifici possono inoltre essere trattati quando si presentano. Il capitolo 11 si occupa delle prospettive per un trattamento definitivo o curativo, ma in questo capitolo mi occupo di ciò che può essere fatto qui e ora, cui tutti i pazienti con la Distrofia Miotonica dovrebbero avere accesso.

In molti punti di questo libro ho enfatizzato la variabilità della Distrofia Miotonica; questo significa che diversi pazienti avranno bisogno di approcci diversi a seconda di quanto gravi sono i loro problemi e anche a seconda della loro età. Dal momento che l'età fa una notevole differenza, ho considerato separatamente la gestione del paziente adulto da quella del bambino, anche se esiste una rilevante sovrapposizione. Ho riassunto molte delle informazioni in tabelle e rimandato ai capitoli precedenti che affrontano le diverse problematiche. Potrai trovare utile fotocopiare alcune delle tabelle da portare con te agli incontri con i medici o i professionisti per discutere la gestione della malattia.

Sintomi muscolari

Vedi la tabella 10.1. Al momento la rigidità muscolare dovuta alla miotonia è il solo sintomo muscolare che può richiedere e rispondere ad un trattamento farmacologico specifico che è necessario solo per una minoranza di pazienti. Ricorda che la miotonia ti accompagnerà per molti anni e che anche se gli effetti collaterali dei farmaci antimiotonici sono poco frequenti, essi si possono verificare in un lungo periodo di tempo. Il farmaco più frequentemente utilizzato oggi è la mexiletina, ma alcuni pazienti preferiscono continuare con vecchi farmaci come la fenitoina, il chinino o la procainamide. La cosa migliore è che il tuo medico decida la dose. La maggior parte di questi farmaci può avere effetti depressivi sulla conduzione cardiaca (anche se vengono anche utilizzati al di fuori della malattia muscolare per trattare problemi cardiaci) quindi se hai problemi di cuore è meglio evitarli o utilizzarli solo sotto stretta sorveglianza medica. La fenitoina in eccesso può causare instabilità; potrebbe inoltre causare danni al feto in gravidanza, quindi se sei incinta o progetti di esserlo (cosa allo stesso modo importante), è meglio evitare tutti i farmaci per la miotonia. La debolezza muscolare non è al momento alleviata da nessun farmaco, anche se ci auguriamo che molecole al momento oggetto di studio o che compariranno in futuro, potranno modificare questa situazione. Mi sembra sensato a questo punto avvertirti che è meglio non usare farmaci che possono essere utili in altre patologie muscolari nella speranza che possano aiutare anche te. Non è probabile che possano farlo, è invece abbastanza possibile che possano essere pericolosi. Questo vale per gli steroidi di vario genere, per alte dosi di diverse vitamine e minerali e per preparati erboristici e altri rimedi tradizionali.

Tabella 10.1 Terapia dei sintomi muscolari nella Distrofia Miotonica.

Rigidità muscolare (miotonia)	Farmaci solo se i sintomi sono fastidiosi (vedi il testo)
Debolezza di gambe e piedi	Tutori di plastica; molle per i piedi
Debolezza del collo	Collare morbido su misura; sostegno del capo quando sei in macchina o su una sedia
Abbassamento delle palpebre	Occhiali sollevanti (raramente chirurgia)
Debolezza generale	Sedia a rotelle (soprattutto elettrica, da usare fuori casa)

Ricorda che le medicine “naturali” possono essere tossiche quanto quelle di sintesi. La digitale e la letale belladonna ne sono buoni esempi!

L'alimentazione è già stata citata nel capitolo 3 in termini di eccessivo aumento di peso; non ci sono evidenze che fattori alimentari possano migliorare in modo efficace la forza muscolare e, mentre una dieta generalmente nutriente appare sensata, non ha molto senso spendere denaro in più per diete speciali nella speranza che migliorino i tuoi muscoli.

L'esercizio fisico è spesso chiamato in causa ed è già stato menzionato in precedenza. È certamente importante mantenersi generalmente in salute e in movimento, ma le attività estreme

come la corsa di lunga distanza o il sollevamento pesi sono più deleterie che utili (anche se devo dire che ci sono poche evidenze obiettive al riguardo). Molti trovano utile il nuoto visto che l'acqua solleva la maggior parte del peso corporeo. Non tentare di perdere peso incrementando l'esercizio come alternativa alla riduzione del tuo introito calorico: raramente funziona.

Se non puoi rendere la tua muscolatura più forte puoi almeno, attraverso una accurata pianificazione, evitarle un po' di fatica. Qui torniamo alle misure di buon senso – ma sorprende quanto frequentemente non vengono usate. In termini di mobilità generale i bisogni dei pazienti con Distrofia Miotonica sono per un certo verso simili a quelli di altri pazienti con problemi muscolari. Vengono valutati al meglio da un esperto nel campo, solitamente un terapista occupazionale, che lavora spesso a stretto contatto con un fisioterapista. Spesso oggi questi esperti operano in centri dove le necessità possono essere valutate a fondo e in modo più semplice che in un ambulatorio e dove si può provare una gamma completa di dispositivi e ausili per la disabilità. È importante che chi è coinvolto sappia che la Distrofia Miotonica di solito causa problemi di mobilità più attraverso la debolezza delle gambe e dei piedi che tramite il coinvolgimento dei grandi muscoli che supportano il peso corporeo. Ciò può modificare l'approccio necessario.

Guidare è particolarmente importante se la tua debolezza muscolare ti impedisce di camminare e il trasporto pubblico è carente. Dovresti pensare attentamente se la tua macchina necessita o meno di adattamenti; prima di cambiarla prova a sentire un consiglio esperto sul tipo che si adatta meglio a te. Inoltre ricorda che la debolezza della muscolatura del collo rende particolarmente importante avere un adeguato poggiatesta di sostegno; sia per i passeggeri che per il guidatore.

La debolezza di particolari muscoli può inoltre essere aggirata; infatti la caduta del piede, un problema comune dovuto alla debolezza delle caviglie, può essere corretta indossando molle leggere di plastica sagomata che si inseriscono nelle scarpe e si nascondono sotto i vestiti. Può essere utile un collare morbido, come quello usato da persone con altri disturbi al collo, soprattutto se il dolore cervicale o la cefalea sono associati con la debolezza del collo. La caduta delle palpebre può essere sostenuta da occhiali speciali.

Ausili e apparecchiature domestiche

Il tentativo di aggirare la tua debolezza muscolare non dovrebbe limitarsi agli adattamenti che coinvolgono il tuo corpo; dovresti anche esaminare gli ambienti che ti circondano, per vedere come potrebbero essere modificati per aiutarti. Ciò principalmente significa la tua casa, tuttavia anche la tua postazione lavorativa è importante. Gli adattamenti per scongiurare gli incidenti sono chiaramente di importanza vitale e sono già stati citati, ma cambiamenti del genere eviteranno anche la fatica e lo sforzo ed impediranno che tu ti stanchi facilmente. Qualsiasi modifica maggiore di questo tipo necessita di organizzazione dietro consiglio esperto; di nuovo le competenze di un terapista occupazionale o di un centro di assistenza per disabili saranno utili.

Queste misure inoltre necessitano di idee e pianificazione con largo anticipo quindi non rimandare fino a quando si verifica un incidente.

Infine, se la tua debolezza è grave e la tua mobilità sempre più limitata, potresti prendere in considerazione di una sedia a rotelle, soprattutto da usare fuori casa o su terreni sconosciuti. Ho scoperto che inizialmente molte persone sono riluttanti persino a pensare a questa possibilità, anche se ciò comporterebbe smettere di praticare molte delle attività da loro preferite; una sedia a rotelle, specialmente se elettrica, potrebbe permettere loro di continuarle e rimanere relativamente indipendente. Io utilizzo con queste persone restie l’analogia dei nostri antenati di poche generazioni fa, che erano riluttanti ad usare le invenzioni moderne come la macchina o il treno. Come si potrebbe pensare oggi di andare a piedi da una città all’altra? Solitamente, una volta che le persone riescono a vedere come ne possono trarre beneficio, appare più semplice accettare l’uso di una sedia a rotelle o di qualsiasi altro ausilio per la mobilità. Per la gran parte dei pazienti con Distrofia Miotonica non sarà essenziale, ma non dovrebbe essere scartata.

Problematiche mediche

Ho già sottolineato che i diversi problemi medici che si possono associare alla Distrofia Miotonica possono essere per alcuni fastidiosi quanto la debolezza muscolare se non di più, e che, se non vengono riconosciuti e trattati, possono essere pericolosi, persino per quei pazienti che non presentano sintomi muscolari gravi. È vitale che questi aspetti generali vengano controllati regolarmente e non trascurati dai neurologi o da altri specialisti in malattie muscolari. La tabella 10.2 riassume le problematiche mediche principali che possono aver bisogno di gestione e terapia; se ne parla in modo più approfondito nel capitolo 4, quindi qui troverai solo pochi commenti riguardo ai tipi di trattamento.

Problemi cardiaci

La terapia necessaria dipenderà dal tipo di disturbo del ritmo e sarà definita al meglio da un cardiologo. Se i farmaci non ripristinano o mantengono un ritmo regolare, la stimolazione elettrica potrebbe rendersi necessaria, mentre per il rallentamento di conduzione (“blocco cardiaco”) potrebbe essere necessario l’impianto di un pacemaker. È in atto un dibattito considerevole riguardo al fatto che sia meglio posizionarlo prima che si presentino i sintomi oppure sia meglio aspettare. Tra l’altro, se queste procedure sembrano preoccupanti, dovresti ricordare che vengono spesso utilizzate in pazienti molto anziani o fragili, hanno buon esito ed in ogni caso si renderanno necessarie solo in una minoranza di pazienti affetti da Distrofia Miotonica.

Tabella 10.2 Gestione e trattamento dei problemi medici

Cuore	ECG regolari; indagini più approfondite se necessarie. Farmaci specifici per correggere il ritmo cardiaco; pacemaker cardiaco se indicato
-------	---

Torace	Evitare che cibi o liquidi entrino nei polmoni. Iniziare terapia antibiotica per le infezioni. Ventilazione assistita notturna se necessaria
Problemi intestinali	Farmaci “antispastici” per il dolore addominale e i sintomi del “colon irritabile”
Sonnolenza diurna	Escludere l’insufficienza respiratoria. Farmaci specifici come il modafinil possono essere di aiuto
Diabete	Modifica della dieta; l’insulina non si rende spesso necessaria
Cataratta	La rimozione chirurgica fornisce buoni risultati

Problemi respiratori

Se sono dovuti a cibo che “è andato di traverso”, allora la soluzione è riconoscere il problema ed arrestarlo. Correggere la dieta, in associazione con un terapista del linguaggio e della deglutizione, può aiutare, come anche evitare che il cibo risalga dallo stomaco non dormendo completamente sdraiati ed evitando cene abbondanti e a tarda ora.

Se la causa è la debolezza della muscolatura respiratoria di notte, allora può essere utile adottare un apparecchio che stimola la respirazione notturna, anche se esso non è spesso necessario. È importante trattare immediatamente ogni bronchite o infezione della gola con antibiotici per evitare che l’infezione “si estenda ai polmoni”, cosa che si verifica più facilmente se la tosse è debole. Nuovamente, un fisioterapista può essere in grado di insegnarti esercizi di respirazione che mantengono i polmoni liberi. Semplici misurazioni della funzione polmonare dovrebbero sempre far parte dei controlli medici periodici nella Distrofia Miotonica.

Problemi intestinali e dolore addominale

Questi possono essere alleviati da diversi farmaci che rilassano la muscolatura della parete intestinale, come nella condizione diffusa del “colon irritabile”. Una dieta ricca di fibre può essere utile e, se si sta trattando la stipsi, è importante evitare la paraffina liquida (in ogni caso poco utilizzata al giorno d’oggi) dal momento che può essere molto dannosa se finisce nei polmoni.

Sonnolenza diurna

Si tratta di un sintomo fastidioso per il quale sono in corso degli studi che utilizzano diversi farmaci, quindi conviene indagare come questi stanno procedendo. Il modafinil è il farmaco meglio studiato; anche se non aiuta tutti i pazienti, vale la pena provarlo se il problema è significativo.

Diabete

Il diabete si presenta solo in una piccola parte dei pazienti con Distrofia Miotonica e spesso è del tipo che non richiede insulina. Tuttavia, se è presente, un buon controllo glicemico è perfino più

importante che per gli altri pazienti diabetici; tu infatti non vuoi che si aggiungano inutilmente altri problemi di salute a quelli che già hai.

Cataratta

Infine, la cataratta si può rimuovere chirurgicamente con eccellenti risultati, persino in quei pazienti che non sono in buona salute o che sono anziani.

Certamente, ci sono numerose e rare complicazioni della Distrofia Miotonica che qui non ho nominato; in generale il loro trattamento non differisce da quello che si mette in atto in un paziente che non è affetto dalla Distrofia Miotonica. Tuttavia è sempre importante, per chiunque si stia occupando di un particolare problema, sapere che tu sei affetto dalla Distrofia Miotonica, altrimenti potrebbe rischiare di peggiorare altri aspetti della tua malattia.

Chirurgia e anestesia

Tutti noi probabilmente ne abbiamo bisogno prima o poi, sia come esito di una malattia o di un incidente. Se hai la Distrofia Miotonica, allora non ci sono ragioni per cui anche tu non dovresti beneficiarne – ma devono essere usate con la più grande attenzione, e sapendo che sei affetto dalla malattia. Ci sono molti punti che tu e il tuo medico dovreste considerare.

1. Hai davvero bisogno della chirurgia? Dovresti pensare attentamente se ciò farà una grande differenza nella tua vita, se ci sono alternative non chirurgiche e se la diagnosi chirurgica è davvero corretta. I sintomi (ad es. il dolore addominale) possono essere correlati alla tua Distrofia Miotonica e gestiti meglio con un approccio medico? Se davvero hai bisogno della chirurgia, allora la domanda successiva dovrebbe essere quella sottostante.

2. Dove dovrebbe essere fatto l'intervento chirurgico? La risposta è semplice: solo in un ospedale che possiede adeguate strutture di sostegno, tra cui la terapia intensiva se qualcosa andasse storto. Se sei una persona in salute, le procedure relativamente semplici possono essere effettuate in contesti privati o in altri in cui non ci sono questi sostegni. Se hai invece la Distrofia Miotonica, devi comunque ricorrere a strutture con terapia intensiva. Nel Regno Unito niente può sostituire un buon ospedale del Servizio Sanitario Nazionale con personale giovane, reperibile di notte anche se hai già un'assicurazione privata.

3. Il chirurgo e l'anestesista devono sapere della tua malattia *in anticipo*. Non ha alcun senso informarli mentre ti stanno accompagnando in sala operatoria! Allo stesso modo, essi devono capire i potenziali pericoli in modo da poter pianificare le strutture e le procedure necessarie.

4. Cosa deve essere fatto prima, durante e dopo l'operazione? Ciò può variare a seconda del tipo di operazione e di anestesia, quindi non è saggio seguire regole prefissate. Nell'Appendice 2 ho riportato le procedure elaborate dagli anestesisti e da altri colleghi nel nostro centro; anche se tecniche, dovresti essere in grado di copiarle e consegnarle a chi è coinvolto.

5. Chirurgia in emergenza. Se vieni coinvolto in un incidente stradale o in altre emergenze può mancare il tempo per qualsiasi delle pianificazioni riportate sopra, ma se porti con te una tessera di avvertimento o un braccialetto che attesta chiaramente che hai la Distrofia Miotonica, ciò allenterà il personale del problema. Il Gruppo di Supporto della Distrofia Miotonica del Regno Unito possiede oggi una tessera di plastica da portare nel portafoglio e un opuscolo che fornisce le informazioni essenziali (*vedi Appendice 3*).

Parto

I problemi della gravidanza e del parto sono stati accennati nel capitolo 7, ma se hai la Distrofia Miotonica e sei incinta, è importante riconoscere che il taglio cesareo e l'anestesia sono esiti comuni, quindi per te, come per il tuo bambino, è essenziale che il parto avvenga in un ospedale completo di tutte le attrezzature.

Gestione globale

Avrai capito da questo capitolo che la gestione globale sarà più facile e più efficace se i vari aspetti della presa in carico e del trattamento della tua Distrofia Miotonica vengono coordinati, piuttosto che affrontati uno per volta da una serie di diversi specialisti. Naturalmente, ciò richiederà spesso uno specialista nel campo che si occupi di problemi come la cataratta e disturbi cardiaci, ma questi specialisti non saranno veramente in grado di gestire o coordinare la tua condizione nel complesso.

Nel Regno Unito, dove chiunque è registrato con un medico di famiglia, questa figura rimane ancora la migliore per fare da coordinatore, anche se la gran parte dei medici di base è molto sotto pressione. Per avere l'aiuto migliore dal tuo medico di famiglia, è meglio non aspettare di ammalarsi ma prendere contatti con lui o lei per presentare te e la tua malattia. Porta con te i dati rilevanti così che possano essere inseriti nel tuo file (ma solo una o due pagine!) e per discutere se è meglio organizzare l'appuntamento periodico e i test necessari (elettrocardiogramma, ECG) in studio o in un ambulatorio ospedaliero.

Ricorda che la maggior parte degli ambulatori hanno un personale infermieristico che potrebbe rivelarsi il contatto migliore e che potrebbe essere più avvezzo ad organizzare sessioni di terapia

occupazionale e assistenza sociale. Se il personale dell'ambulatorio ha confidenza sia con te che con i problemi della tua malattia, allora avrai più possibilità di ricevere un aiuto consapevole quando sei malato. La gran parte dei medici sarà sinceramente interessata alla tua malattia, di cui non era precedentemente a conoscenza. Ricorda inoltre che è il medico di famiglia che avrà il maggior numero di informazioni riguardanti i diversi specialisti che si trovano nella tua zona, e saprà meglio chi consigliarti.

A livello di cure ospedaliere, potresti essere in grado di accedere ad un ambulatorio specializzato in malattie muscolari; se gestisce un numero considerevole di pazienti con Distrofia Miotonica, allora sarà sicuramente un punto di contatto utile e una risorsa di aiuto esperto. Sfortunatamente ci sono solo pochi ambulatori del genere, quindi non potranno assolutamente vedere tutti i pazienti con Distrofia Miotonica in modo regolare, ma rimangono il posto migliore dove valutare periodicamente la tua condizione muscolare e per chiedere notizie sui nuovi sviluppi.

Idealmente la miglior combinazione è avere un medico di famiglia interessato con uno staff associato, e visite periodiche (forse una all'anno) presso un ambulatorio specializzato in malattie muscolari, con la gestione dei problemi specifici di volta in volta affidata allo specialista appropriato. Aggiungi a ciò il contatto con un gruppo di supporto attivo a livello locale e nazionale e dovresti ottenere una rete soddisfacente che ti aiuti per la gran parte dei problemi che possono derivare dalla tua malattia. Sfortunatamente, solo poche persone ottengono realmente questo servizio ideale, ma si tratta di qualcosa cui aspirare e per cui battersi. Se esiste un sistema che funziona bene in alcuni ambiti, è sempre più facile convincere chi organizza i servizi sanitari che il loro ambito non dovrebbe essere carente.

Per concludere, tu come paziente puoi trarre beneficio dal miglioramento della gestione e del trattamento degli aspetti specifici della Distrofia Miotonica, anche in mancanza di una cura.

Alcuni dei punti citati richiedono un aiuto medico, sia da parte di specialisti in particolari campi che per la gestione complessiva. Tuttavia tu stesso puoi fare molto, o almeno iniziare, se sei ben informato sulla tua malattia; puoi assumere un atteggiamento assennato nell'evitare probabili errori e puoi essere preparato ad essere perseverante, ma paziente e collaborativo, con i vari medici e altro personale professionista del cui aiuto avrai bisogno e che potrebbero benissimo sapere meno cose sulla Distrofia Miotonica di te. I suggerimenti schematizzati in questo capitolo dovrebbero aiutarti a mantenerti nelle migliori condizioni possibili, così che quando si scoprirà una cura efficace per la Distrofia Miotonica, tu sia in grado di trarne il più grande vantaggio.

11.

Il futuro – verso una efficace prevenzione e cura della Distrofia Miotonica



Punti chiave

- Non esistono cure mediche provate in grado di influenzare il grado con cui la Distrofia Miotonica degenera o che può prevenire il suo esordio in chi è portatore della mutazione genetica.
- C'è molta ricerca in corso sulla Distrofia Miotonica.
- Ora che il gene responsabile della Distrofia Miotonica è stato identificato, l'obiettivo della nuova ricerca è trovare una cura efficace.
- Il lavoro su altri tipi di malattia muscolare può inoltre fornire intuizioni chiave per capire cosa accade nella Distrofia Miotonica.

Al momento della stesura di questo libro, non esistono cure mediche provate che influenzino il grado con cui la Distrofia Miotonica degenera nel complesso o che possono prevenire la sua comparsa in chi è portatore della mutazione. Ciò deve sembrare un'affermazione scoraggiante con la quale iniziare l'ultimo principale capitolo di questo libro, ma la cosa migliore è essere onesti fin dal principio, prima di vedere perché e in che modo questa situazione verosimilmente cambierà. Ti ho già mostrato come si possono prendere molti provvedimenti che possono essere d'aiuto in particolari campi, in assenza di un trattamento specifico, ma tutte queste sono essenzialmente misure provvisorie fino a che non si trova qualcosa di efficace che possa modificare il decorso della malattia. Sono più ottimista oggi che in qualsiasi momento dei passati 30 anni in cui mi sono occupato della Distrofia Miotonica. In questo capitolo quindi mi piacerebbe indicare perché e in quali ambiti sembrano emergere i progressi più promettenti da un punto di vista pratico.

Comprensione e ricerca

Il capitolo 8 schematizza a che punto ci troviamo al momento attuale; è facile dimenticare che fino al 1992 non avevamo assolutamente idea della natura dell'alterazione genetica alla base della Distrofia Miotonica, mentre è solo durante gli ultimi 5 anni che abbiamo iniziato ad essere in grado di collegare questa alterazione con il meccanismo con cui in realtà si verifica il danno al muscolo e agli altri sistemi.

Ciò non sarebbe successo senza la ricerca, per gran parte con sede nei laboratori, ma che ha anche coinvolto la ricerca clinica su persone come te e la tua famiglia. Gran parte di tutto ciò è sembrato a volte frustrante, persino scoraggiante, ma è stato l'obiettivo per comprendere come funzionassero le cose e come non andassero per il verso giusto, con la speranza che potessero condurre alla fine ad una cura efficace, grazie al lavoro di scienziati e clinici. È probabilmente vero che il 1992 è stato uno spartiacque in questo processo. Infatti, una volta scoperti il gene e la sua mutazione è apparso chiaro che solo il tempo, il duro lavoro e la perseveranza ci avrebbero consentito di comprendere nei dettagli ciò che non funziona nella Distrofia Miotonica e che ciò poteva essere il punto di partenza per lavorare ad una cura.

Poteva forse comparire dal nulla una cura per la malattia senza questo lungo processo di progressiva comprensione attraverso la ricerca? Dal mio punto di vista è molto improbabile, anche se non assolutamente impossibile. La maggior parte degli annunci di nuovi trattamenti medici non basati su fatti o prove chiare si dimostrano illusorie. Ci sono state numerose dichiarazioni con poco fondamento come queste per altre distrofie muscolari, ma nessuna è stata in grado di resistere a test rigorosi, e come risultato si è ottenuta solo la delusione di molti pazienti e famiglie. E' probabile che non esistano scorciatoie, per quanto il ritardo possa apparire frustrante. Di conseguenza è importante riconoscere che non è solo la ricerca stessa sulla Distrofia Miotonica che si dimostrerà utile. Il lavoro su altri tipi di malattie muscolari può fornire intuizioni chiave su ciò che si verifica nella Distrofia Miotonica, mentre anche la basilare ricerca "pura" sui meccanismi dei processi normali può essere della più grande importanza, anche se chi ci lavora può non aver mai sentito nominare la Distrofia Miotonica! È per questo motivo che è fondamentale che tutte le persone coinvolte nella ricerca si mantengano in stretto contatto e si incontrino per scambiarsi idee – non si sa mai da dove può arrivare il prossimo importante progresso.

Quali progetti nella ricerca è più probabile che producano una cura?

Da questo punto in poi dovrò speculare, quindi potrò essere facilmente smentito. Tuttavia non c'è pericolo nel condividere le mie idee, a patto che tu riconosca che sono solo idee, e che io sono soprattutto un clinico, non uno scienziato di laboratorio.

Terapia a livello del gene

Iniziamo con l'alterazione genetica o "mutazione" e chiediamoci se siamo verosimilmente in grado di correggerla. Abbiamo visto che potenzialmente tutti i pazienti con Distrofia Miotonica hanno la stessa mutazione genetica con espansione di una sequenza "tripletta ripetuta" in una certa parte di un gene specifico. Molto a grandi linee, più grande è l'espansione di questa, più grave sarà la malattia, quindi potremmo modificare questo in qualche modo? Di fatto ciò può raramente accadere in natura, dal momento sono stati individuati alcuni soggetti che hanno chiaramente ereditato la copia alterata del gene dal loro genitore affetto, ma sono abbastanza

sani. Ciò accade perché la sequenza ripetuta espansa si è ridotta nuovamente rientrando nel range normale. Si potrebbe in qualche modo fare in modo che ciò accada anche in un paziente? Con tutta la pubblicità fatta alla terapia genica potrebbe sembrare possibile rimpiazzare il gene alterato con una copia normale e così prevenire lo sviluppo della malattia. Sfortunatamente, dal mio punto di vista ciò non è possibile, per molte ragioni. Per prima cosa, a meno di effettuare la sostituzione in una fase embrionale molto precoce, non ci sarebbe modo di correggere il cambiamento avvenuto nel corpo, mentre aggiungere semplicemente (al muscolo) una copia normale più avanti nella vita non sarebbe probabilmente utile visto che le evidenze suggeriscono che non è la mancanza di un gene normale che causa il problema. Dopo tutto, ogni paziente con Distrofia Miotonica possiede già una copia normale del gene insieme a quella alterata, eppure questo non evita lo sviluppo della malattia. Quindi dubito che qualsiasi forma di “terapia genica” possa essere utile in modo significativo.

Modificare RNA

Questo successivo approccio è forse il più eccitante e potrebbe produrre tutto un nuovo modo di avvicinarsi al trattamento. Per quelli di voi che hanno dimenticato (dal capitolo 8) che cos'è l'RNA, si tratta del composto chimico intermedio tra il gene stesso (fatto di DNA) e le proteine, che veramente controllano le funzioni del corpo. Abbiamo visto nel capitolo 8 che uno dei risultati dell'espansione della sequenza ripetuta nella Distrofia Miotonica sembra essere quello di colpire la produzione di molecole di RNA nel nucleo della cellula legandosi a loro, e che ciò può coinvolgere una serie di diversi tipi di RNA che dà origine a proteine chiave necessarie per la funzione di muscoli, cuore, e altri sistemi. Se si potessero ideare dei modi per fermare questo processo, allora i differenti tipi di RNA potrebbero uscire dal nucleo e produrre le diverse proteine normalmente. Questo approccio è così nuovo che sarebbe poco saggio aspettarsi che produca qualsiasi rapido progresso nella cura, ma oggi che è stato riconosciuto, indica un campo su cui poter lavorare e un buon esempio di quanto sia vitale comprendere i processi coinvolti.

Si stanno già studiando modelli animali, in cui è stata introdotta una sequenza ripetuta espansa, così da poter studiare il processo di intrappolamento dell'RNA e come poterlo modificare. Dovremo attendere i risultati di questi studi prima di studiare i pazienti.

Il trattamento a livello delle proteine

Ho già detto che la Distrofia Miotonica, diversamente da alcune malattie genetiche, non è semplicemente il risultato di una sola proteina difettosa, che può essere rimpiazzata in qualche modo. Tuttavia, ora che appare più chiaro che molte diverse proteine sono verosimilmente coinvolte, probabilmente perché il coinvolgimento dell'RNA di ognuna di loro impedisce che siano generate in modo corretto, dovrebbe diventare possibile scoprire quale particolare proteina è coinvolta in ogni particolare aspetto della malattia (muscolo, cuore, occhio e così via) e focalizzarsi su come si può far lavorare meglio quella particolare proteina. Si potrebbe scoprire che questo procedimento sarà più fattibile che cercare di modificare l'RNA, soprattutto visto che

abbiamo già abbastanza informazioni su alcune proteine che sembrano essere coinvolte. Non mi sorprenderebbe se alcuni studi di terapia basati su questo approccio diventassero fattibili nei prossimi 5 anni o giù di lì.

La ricerca sugli animali

Chiunque vorrebbe evitarla se possibile, ma bisogna rendersi conto che per molte linee di ricerca, comprese alcune delle più importanti, l'utilizzo degli animali è essenziale. È soprattutto il caso dei modelli animali “transgenici”, nei quali oggi è possibile introdurre in un animale (solitamente un topo) l'alterazione genetica di una malattia umana, come la Distrofia Miotonica, e studiarne gli effetti. Ciò non potrebbe essere fatto su volontari umani per questioni etiche o di sicurezza, e alcuni dei recenti progressi più promettenti nella nostra comprensione della Distrofia Miotonica sono derivati da questo approccio.

Quando viene raggiunto il livello successivo della valutazione di nuove sostanze per la terapia, modelli animali del genere avranno un'analoga importanza per vedere se una molecola funziona e se ci sono degli effetti pericolosi oppure no. Allo stesso tempo si dovrebbe riconoscere che la ricerca genetica ha permesso di evitare molta sperimentazione sugli animali. Perciò, dato che il nostro corredo genetico è così simile a quello di tutti gli organismi viventi, si è potuta effettuare molta ricerca di base rilevante per la Distrofia Miotonica su organismi semplici come lieviti e batteri piuttosto che sui mammiferi. Allo stesso modo, le tecniche di colture cellulari consentono di studiare le cellule umane al di fuori del corpo. Tuttavia, se vogliamo comprendere e trovare trattamenti efficaci per la Distrofia Miotonica, sarebbe sbagliato concludere che oggi gli esperimenti sugli animali si possono evitare. Infatti non si può, ed è necessario che tutti quelli che sperano in una cura migliore e nella comprensione di malattie genetiche complesse lo capiscano.

Trials per nuovi trattamenti

Questo ci porta al livello successivo che necessita di riflessione; una volta che abbiamo delle ragionevoli prove riguardo i vari passaggi che sono alterati nella Distrofia Miotonica e possiamo identificare degli agenti che sembrano mostrare effetti in modelli animali e in basilari processi cellulari, come possiamo cominciare a testarli in pazienti affetti dalla malattia? È qui che è importante che tu ti renda conto che esistono procedure standardizzate simili per tutte le nuove terapie in medicina, che necessitano di essere affrontate prima che un nuovo trattamento sia accettato come efficace. Queste procedure richiedono tempo, denaro e spesso alla fine deludono, ma l'alternativa di provare semplicemente qualcosa di nuovo in modo azzardato si è rivelata molto più insoddisfacente nel corso degli anni, con l'entusiasmo iniziale che lascia il passo all'incertezza e alla confusione, e persino con rischi per i pazienti.

Ho riassunto alcuni dei punti principali di questi studi nella tabella 11.1. Potresti benissimo non sapere che un processo complesso del genere è necessario, ma ti aiuterà a capire perché qualcosa di nuovo non può semplicemente essere reso disponibile direttamente. Il primo punto da

sottolineare è che deve esistere una ragionevole evidenza persino prima di iniziare una completa valutazione. È da irresponsabili chiedere di avviare uno studio solo per una “sensazione” o perfino per la risposta di un singolo paziente; un trial adeguato costerà molte migliaia di sterline, e valutare qualcosa senza avere evidenze alle spalle può significare che i fondi vengono distolti da altri progetti con basi più solide.

Tabella 11.1 Studi clinici per nuove terapie – alcuni passaggi importanti

• Evidenza dalla ricerca di base: è adeguata?
• Sicurezza: è nota dagli animali agli umani?
• Effetti da ottenere: si possono quantificare?
• Numero di pazienti necessario: un singolo centro oppure molti?
• Gruppo di “controllo” per confronto
• Analisi dei risultati: come sappiamo che esiste un beneficio significativo?

La sicurezza è ovviamente vitale. Il vecchio adagio per i medici “primo non nuocere” è importante oggi come in passato. Certamente, potrebbe accadere che ciò che si sta testando sia un farmaco già utilizzato per altre patologie e noto per essere sicuro, ma se è completamente nuovo allora saranno necessari controlli rigorosi, prima sugli animali poi sui pazienti. Una volta che è stata raggiunta la fase di un trial adeguato, allora si deve pensare attentamente a quali sono gli obiettivi e come si misurano gli effetti. Se lo scopo è migliorare la debolezza muscolare, allora non ha molto senso valutare solo la miotonia. Inoltre, per una patologia che si modifica lentamente nel tempo come la Distrofia Miotonica, è essenziale avere un lungo periodo di tempo per valutare qualsiasi reale cambiamento, soprattutto se l’effetto probabile è arrestare il peggioramento della debolezza piuttosto che migliorarla. Ciò inoltre influenza il numero di pazienti coinvolti; a meno che gli effetti non siano radicali (poco probabile), si rendono spesso necessari molti più pazienti di quel che credi; l’aiuto degli statistici è essenziale e sono sempre più necessari degli studi multicentrici per ottenere un numero sufficiente di pazienti.

Lo stesso aiuto statistico è necessario per sapere quando si raggiunge un obiettivo chiaro che si spera sia un beneficio, ma potrebbe essere importante sapere quando fermare lo studio se sta facendo peggiorare i pazienti.

Quasi tutti gli studi hanno bisogno di avere un certo confronto o gruppo di “controllo” che non sta ricevendo il trattamento. Ciò si attua perché il solo fatto di far parte di un trial fa star meglio i pazienti, o può dar loro accesso ad una gestione complessiva migliore. L’unico modo per aggirare questo ostacolo è somministrare ad un gruppo di pazienti dello studio un trattamento inerte o “placebo” e che né il paziente né il medico ne è a conoscenza fino a quando non viene loro rivelato.

Ciò che ho qui accennato a proposito dei trial presuppone che l’obiettivo sia lo studio dell’effetto complessivo generale sulla malattia, soprattutto sulla progressione della debolezza muscolare. Tuttavia gli studi hanno un valore analogo anche per scopi più limitati correlati a specifici

sintomi e alcuni sono al momento in corso. La sonnolenza diurna o i disturbi addominali sono esempi di sintomi il cui controllo rappresenterebbe un aiuto reale, anche se il trattamento non influisse sulla malattia nel suo complesso. La struttura di un trial può e dovrebbe essere utilizzata per studiare questi sintomi come anche per valutare una terapia più curativa.

Prepararsi ai trials oggi

Puoi vedere da ciò che ho scritto sopra che persino quando la ricerca inizia a produrre agenti promettenti da testare, siano essi farmaci o altri approcci, il processo necessario per la loro valutazione è complesso e richiede tempo. Gli studi non possono semplicemente essere allestiti in una notte. Perciò è molto importante che le fondamenta siano poste oggi. Ciò essenzialmente significa avere centri clinici orientati alla ricerca con il personale e il tempo aggiuntivo in grado di permettere valutazioni dettagliate per un periodo di anni e che sono collegati con altri centri clinici, spesso a livello internazionale, così che tutti seguano uno schema simile. A quel punto, quando si rende disponibile qualcosa di promettente, esistono le fondamenta adeguate su cui ci si può basare.

Tristemente si è dimostrato essere molto difficile, almeno nel Regno Unito, convincere qualsivoglia organizzazione di raccolta fondi a mostrare interesse o supporto alla fase che precede la sperimentazione di una specifica sostanza. Nonostante si siano costituite delle reti non ufficiali, queste possono funzionare bene solo se esiste una rete di centri clinici adeguatamente retribuiti e coordinati allo scopo, ben oltre il livello necessario a erogare i servizi esistenti. È solo grazie ad una forte pressione da parte dei gruppi di supporto che operano a livello internazionale e insieme a quelli coinvolti in altri tipi di distrofia muscolare che è possibile riuscire ad ottenere qualcosa. Negli Stati Uniti, le cose sono molto più avanti.

D'altro canto, uno degli aspetti più incoraggianti del lavoro nel campo della Distrofia Miotonica è la stretta collaborazione e cameratismo tra tutti quelli che lavorano sulla malattia. Ciò si è reso palese durante il lungo periodo di lavoro per identificare la base genetica, e allo stesso modo risulta evidente nella preparazione dei trial. Il numero e la serie di interessi degli scienziati che lavorano sulla Distrofia Miotonica è enormemente incrementato rispetto al piccolo gruppo che esisteva prima che il difetto genetico fosse identificato e i contatti tra laboratorio e scienziati clinici sono probabilmente ora più stretti che mai. Visto che i contatti e le relazioni sono internazionali, qualsiasi progresso fatto in una parte del mondo avrà immediatamente impatto sulle altre nazioni, come dimostrato da un punto di vista pratico dal modo in cui l'utilizzo dell'alterazione genetica per testare il gene è stato reso immediatamente disponibile in tutto il mondo senza limiti o costi.

Ora che l'obiettivo di tutte le persone coinvolte è trovare una cura efficace, ti puoi aspettare che, se verrà fornito un supporto finanziario e un generale incoraggiamento da parte delle diverse organizzazioni coinvolte, gli scienziati e i clinici che lavorano sulla Distrofia Miotonica continueranno a fare regolari progressi verso la scoperta di agenti con un reale effetto sul decorso della malattia.

12.

Conclusioni

Sono arrivato alla fine di questo libro e sono consapevole che avrei potuto includere molte più cose e che molto di ciò di cui ho parlato è stato scritto non sempre in modo del tutto chiaro. Riconosco inoltre che le persone avranno cercato ciò che né io né altri possono fornire al momento: una cura efficace e promettente nell'immediato futuro.

Nonostante ciò spero che, almeno per alcuni di voi, questo breve libro avrà dipinto un'immagine più chiara della vostra malattia e anche che avrà fornito alcuni suggerimenti pratici su come voi possiate aiutare al meglio voi stessi e i vostri medici. Ho cercato di combinare un approccio realistico con uno positivo, essendo fermamente convinto che mentre molte reali speranze derivano dai progressi futuri, dal mio punto di vista più grandi rispetto a prima, ci sono anche numerosi passaggi utili che possono essere affrontati al momento attuale. Gran parte degli aspetti pratici che ho schematizzato saranno applicabili ovunque tu viva; e spero fortemente che il libro ti aiuterà anche ad assicurare che, per chi vive dove il sistema sanitario è assicurato in modo meno adeguato, gli standard di cura per i pazienti con Distrofia Miotonica e le loro famiglie possano progressivamente essere portati a livello degli standard disponibili in altre nazioni più fortunate.

Il futuro è nelle mani non solo di scienziati ricercatori, clinici e altri professionisti, ma anche nelle vostre stesse mani come pazienti, gruppi di supporto ed enti internazionali; lavorare a stretto contatto aumenterà sicuramente la velocità del progresso. Ci sono già stati importanti sviluppi da quando ho scritto la prima edizione di questo libro.

Infine, scrivere questo libro mi dà l'opportunità di dire che aver potuto lavorare con i pazienti affetti da Distrofia Miotonica e le loro famiglie per un periodo di 40 anni è stato un piacere e un privilegio. Spesso mi sono reso conto di quanto poco sono stato d'aiuto in particolari occasioni, ma questa è un'opportunità, soprattutto dal momento che ora mi sono ritirato dalla pratica medica, di porgere i miei ringraziamenti a tutti voi con questo libro.

Appendice 1

Gruppi di supporto e Organizzazioni

Europa (generale)

European Alliance of Muscular Dystrophy Associations (EAMDA)

E-mail: eamda@hotmail.com

European Neuromuscular Centre (ENMC)

Sponsor di una notevole serie di piccoli incontri sulle malattie neuromuscolari, inclusa la Distrofia Miotonica.

Francia

Association Francaise contre les Myopathies (AFM)

Rue de L'Internationale, 1

BP59, 91002 Evry (France)

www.afm-telethon.com

Valida soprattutto per i pazienti che vivono in Francia o in altri paesi di lingua francese.

Italia

Fondazione Malattie Miotoniche (FMM)

c/o IRCCS Policlinico San Donato

Via Morandi, 30 – 20097 San Donato Mil. (Milano)

www.fondazionemalattiemiotoniche.org

Regno Unito

Myotonic Dystrophy Support Group (UK)

www.mdsguk.org

E-mail: Mdsg@tesco.net

Un gruppo di supporto specifico per i pazienti con Distrofia Miotonica e le loro famiglie, in grado di fornire molte informazioni pratiche e aiuto.

Muscular Dystrophy Campaign (UK)

Prescott Place, 7-11

SW4 6 BS Londra (UK)

www.muscular-dystrophy.org

E-mail: info@muscular-dystrophy.org

Stati Uniti

Muscular Dystrophy Association of America (MDA)

East Sunrise Drive, 3300

Tucson, AZ 85718-3208,

www.mdausa.org

www.mdausa.org/disease/dm.html (pagina dedicata alla Distrofia Miotonica)

Myotonic Dystrophy Foundation

1259 El Camino Real, Ste. 150

Menlo Park, CA 94025

USA

www.myotonic.org

www.community.myotonic.org

Appendice 2

Considerazioni anestesilogiche nella Distrofia Miotonica

Basato sul 99° Seminario ENMC (11/10/2001)

Riprodotta per concessione del Dr. Mark T. Rogers e Paul Clyburn (Ospedale universitario di Cardiff, Galles).

L'anestesia può mettere in serio pericolo il paziente con Distrofia Miotonica. La maggior parte delle complicazioni possono essere prevenute ed evitate attraverso una attenta valutazione pre-operatoria, evitando certi farmaci e con una buona gestione del periodo post-operatorio.

Considerazioni anestesilogiche

- i. Miotonia
- ii. Sublussazione dell'articolazione temporomandibolare
- iii. Aritmie cardiache, insufficienza cardiaca (cardiomiopatia)
- iv. Ipotensione
- v. Depressione respiratoria
- vi. Sonnolenza – apnee notturne centrali od ostruttive
- vii. Difficoltà nella deglutizione
- viii. Disfunzione dello sfintere cardiaco
- ix. Diabete mellito

Quali sottogruppi di pazienti sono più a rischio?

- Sintomatici ma non diagnosticati (quindi inaspettati)
- Affetti in modo moderato e grave
- Paziente in gravidanza

Metodiche alternative per ridurre il rischio

- Anestesia locale
- Anestesia regionale:
 - Spinale
 - Epidurale
 - Blocco nervoso
 - Anestesia regionale endovenosa
- Laparoscopia

Principi anestesiológicos: pre-operatori

- Valutazione pre-operatoria e protocollo medico precisi
- Evitare premedicazioni sedative

Principi anestesiológicos: durante l'intervento chirurgico

- Minima dose di anestetico per inalazione per evitare i brividi del post-operatorio
- Coperta calda, fluidi caldi
- Evitare fluidi contenenti potassio
- Evitare bloccanti della giunzione neuromuscolare depolarizzanti
- Utilizzare bloccanti della giunzione neuromuscolare non depolarizzanti a breve emivita (per esempio atracurium o vecuronio) (quindi evita la necessità di neostigmina e l'occasionale blocco paradossale depolarizzante – un caso riportato)
- Proteggi le vie aeree e minimizza i rischi di aspirazione, soprattutto nelle pazienti in gravidanza

Principi anestesia: analgesia e post-operatorio

- Analgesia
- Evita o riduci al minimo l'utilizzo di oppiacei (l'autosomministrazione da parte del paziente è stata testata con successo) (non dimenticare il potenziale effetto sul neonato affetto dalla forma congenita)
- Anestesia locale intra-operatoria
- Anestesia epidurale o regionale (incluso il post-operatorio)
- Sintomi neurologici transitori
- Iniziale terapia sub-intensiva post-operatoria meccanica/fisioterapia toracica meccanica

Anticipa potenziali complicanze

- Aspirazione (ranitidina, pressione sulla cricoide durante l'intubazione)
- Emorragia post-parto

Protocollo anestesiológico consigliato

Basato su Bennun M., Goldstein B., Finkelstein Y., et al. (2000): Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. Br. J. Anaesth. 85, 407-9.

Pre-operatorio

- Test
 - Esami ematici completi
 - Indici biochimici
 - Ecografia

- ECG
- Test di funzione respiratoria
 - o Non medicazioni pre-anestesia
 - o In sala anestesia: capacità vitale e volume corrente a paziente supino
 - o Intubare per proteggere le vie aeree

Monitoraggio intra-operatorio

- I. ECG
- II. Pressione arteriosa non invasiva
- III. Saturazione di ossigeno
- IV. Capnografia
- V. Stimolazione nervosa
- VI. Temperatura rettale

Induzione

- I. Fentanyl 0.05 mg
- II. Propofol 2.5 mg/Kg
- III. Atracurium 0.5 mg/Kg

Mantenimento

- I. N₂O al 70%
- II. Propofol 6 mg/Kg per ora
- III. Bolo di Fentanyl
- IV. Incremento di Atracurium di 0.2 mg/Kg
- V. Diminuzione della PA più del 20% : 5 mg di efedrina

Emergenza

- ⤴ Valutazione della fase di uscita attraverso l'apertura degli occhi, il sollevamento della testa, la prensione manuale influenzati dal processo di malattia
- ⤴ L'utilizzo di agenti non depolarizzanti a breve emivita dovrebbe evitare la necessità di anticolinesterasi

Post-operatorio

- ⤴ Terapia sub-intensiva
- ⤴ Fisioterapia toracica meccanica
- ⤴ Evitare sedativi (oppiacei o ipnotici)
- ⤴ Anticipare e trattare le infezioni aggressivamente
- ⤴ Monitorare la saturazione di ossigeno.

Appendice 3

Gruppi di supporto e Organizzazioni

La Scheda Sanitaria (Care Card) della Distrofia Miotonica (per concessione del Dr. Douglas Wilcox, Glasgow)

Disponibile dallo Scottish Muscle Network al seguente link:

(<http://www.smn.scot.nhs.uk/myotonicdystrophy.html>)

Basato sulle informazioni dai centri scozzesi e del Galles e dal Gruppo di Supporto per la Distrofia Miotonica. Il foglio A4 può essere stampato dal sito web e ripiegato per essere inserito in una custodia plastificata pieghevole (i dettagli sono inoltre disponibili sul sito web riportato sopra).

Sono disponibili versioni specifiche per diverse Nazionalità.

Il seguente esempio è stato adattato dalla Myotonic Dystrophy Foundation dalla versione scozzese per i pazienti degli Stati Uniti.

RECOMMENDATIONS FOR SURGERY AND ANESTHESIA

Patients with myotonic dystrophy often exhibit adverse reactions to sedatives, anesthetics, and neuromuscular blocking agents. Serious complications and fatalities can be avoided by careful preoperative assessment, avoidance of certain drugs, careful monitoring and good postoperative patient care throughout their hospitalization. It is especially important during post-op to monitor the heart and the respiratory system for ventilatory function and airway protection. Complications are not proportional to the severity of the disease; they often arise in seemingly mildly affected patients and it is worth considering whether regional anesthesia is a viable alternative or even if the surgical procedure is really necessary.

Preoperative:

- 1) Cardiological assessment: ECG essential, 24 hour Holter monitor if any indication of arrhythmia from ECG or history
- 2) Respiratory assessment: a) FEV1 and FVC both lying and standing
b) chest x-ray, noting elevation of diaphragm or areas of atelectasis
c) arterial blood gases
- 3) Premedication: avoidance of opiates, and caution with benzodiazepines

Intraoperative:

- 1) **Induction:** preferably gaseous; avoid hypnotic agents with slow metabolism such as Thiopentone. Adverse reactions have also been reported with Propofol; lower doses are likely to be required. Careful titration of intravenous induction agents to avoid hypotension
 - 2) **Relaxation:** a) avoid Succinylcholine b) short-acting, non-depolarizing muscle relaxants are best used and may be needed in smaller doses; recovery from these may be prolonged
 - 3) **Reversal:** neostigmine may produce ACH-induced depolarization blockade
 - 4) Protection of airway to minimize risk of aspiration; tendency to temporomandibular dislocation - care needed in manipulating jaw
 - 5) Neuromuscular and capnograph monitoring
 - 6) ECG monitoring essential due to risk of arrhythmias
 - 7) Monitor core temperature; to avoid postoperative shivering, maintain normothermia by using warming pads
 - 8) Avoid Potassium (K+) containing fluids
- Postoperative: (first 24 to 48 hours)**
- 1) Ensure respiration is fully re-established
 - 2) Cardiac monitoring*
 - 3) Respiratory monitoring: pulse oximetry, arterial blood gas analysis*
 - 4) Use of a high dependency bed is preferable*
 - 5) Early chest physiotherapy: these patients are especially prone to postoperative chest infections and atelectasis
 - 6) Minimal use of opiates for analgesia; instead explore other methods, e.g. local anesthetic blocks or non-steroidal anti-inflammatory agents and paracetamol

*The extent to which these precautions are taken will depend on the length and nature of the procedure

PERSONAL DATA

Name _____
 Address _____
 City _____
 State _____ Zip _____
 Phone _____
 Cell Phone _____
 DOB _____ Blood Type _____

EMERGENCY CONTACT

Name _____
 Phone _____
 Cell Phone _____
 Relationship _____

Contact #2

Name _____
 Phone _____
 Cell Phone _____

PRIMARY PHYSICIAN

Name _____
 Address _____
 City _____
 Phone _____

INSURANCE

Primary Company _____
 Policy # _____
 Secondary Company _____
 Policy # _____

For additional information
 about myotonic dystrophy contact:
Myotonic Dystrophy Foundation
 info@myotonic.com
 www.myotonic.com

MYOTONIC DYSTROPHY



MEDICAL ALERT AND HISTORY

MEDICAL ALERT
 The bearer of this card has **MYOTONIC DYSTROPHY**, a neuromuscular condition that may cause the following symptoms:

- muscle weakness, stiffness and balance difficulties
- extreme fatigue and sleepiness
- speech difficulties
- swallowing difficulties
- abnormal heart rhythm

PROBLEMATIC MEDICATIONS

- General anesthesia
- Benzodiazepines
- Quinine, procainamide, tocainide
- Liquid paraffin
- Neuroleptics
- Opiates

This list is not exhaustive and caution is recommended in the use of any medication which decreases the metabolism in the cardio/pulmonary or muscular systems. Consult with your physician prior to taking any medication.

Anesthesia and surgery: Myotonic dystrophy can cause problems with recovery after an operation when certain anesthetic drugs are used. The surgeon and anesthesiologist must know about this diagnosis before an operation.

Digestive problems: can lead to swallowing problems, reflux, bowel pains, gallstones, severe constipation and diarrhea.

Fatigue: is very common and often extreme with excessive daytime sleepiness.

Heart problems: can cause abnormal rhythm and conduction problems requiring treatment and can sometimes be fatal.

Muscle weakness: is variable involving the face, eyelids, jaw, neck, forearms, hands, legs and feet. The muscles of speech are often affected.

Myotonia: is the difficulty in relaxing a muscle after contraction.

Optical problems: include cataracts and droopy eyelids.

Personality changes: include lack of motivation, avoidance and stubbornness.

Respiratory problems: include hypoventilation and frequent lung infections due to the weakness of breathing muscles, including the diaphragm, weak central respiratory drive or aspiration.

Other problems: include diabetes, male infertility, obstetric labor difficulties, and children may experience learning difficulties and inattention, among other problems.

PHYSICIANS:

Physician _____ Phone _____
 Specialty _____

The printed information on this Medical Alert and History has been adapted from the Myotonic Dystrophy Care Card in the UK, with permission from Dr. Douglas Wilcox, Glasgow, for use within the U.S. medical system. It has been reviewed by the MDF Medical and Scientific Advisory Committee:

Tetsuo Ashizawa, MD, Professor, Chairman of Neurology Department, University of Texas Medical Branch at Galveston
John W. Day, MD, PhD, Professor of Neurology, University of Minnesota, Director of MDA Clinic
Richard W. Lynn, PhD, NIAIMS at NIH (retired), organized Burden of Muscle Disease Medical Center, Director of Wellstone Muscular Dystrophy Center, Co-Director of MDA Clinic
Charles A. Thornton, MD, Professor of Neurology, University of Rochester Medical Center, Co-Director of MDA Clinic

<p>NAME: _____</p>	
<p>VITALS:</p> <p>Wt. _____ Ht. _____</p> <p>Baseline Temp _____ Date _____</p> <p>Blood Pressure _____ Date _____</p> <p>Heart Rate _____ Date _____</p> <p>Pulse _____ Date _____</p>	<p>ALLERGIES: (medication, food & environmental)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>MEDICATIONS:</p> <p>Medication: _____ Dosage: _____ Physician: _____ Reason: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>HOSPITALIZATIONS:</p> <p>Date: _____ Hospital: _____ Reason: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

Lecture consigliate

Generali

Emery, E.A.H. (2008) *Muscular Dystrophy. The Facts*, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford.

Questo libro scritto in modo chiaro, appartenente alla stessa serie di questo volume, si occupa principalmente della grave forma di distrofia muscolare di Duchenne, ma contiene dettagli rilevanti sulla malattia muscolare in generale, inoltre fornisce un elenco molto ampio di organizzazioni per la distrofia muscolare, che possono essere utili in pazienti che vivono in paesi dove non esistono gruppi di supporto specifici per la Distrofia Miotonica.

Harper, P.S. (2001) *Myotonic Dystrophy*, 3rd edn. Saunders, London.

Un libro scritto per i professionisti ma che, nonostante ciò, alcuni pazienti hanno trovato utile. È costoso, quindi forse è meglio se viene acquistato dal tuo medico o dall'ambulatorio!

Harper, P.S. Van Engelen, B., Eymard, B., et al. (ed) (2004) *Myotonic Dystrophy: present management, future therapy*. Oxford University Press, Oxford.

Harpin, P. (2000) *Muscular Dystrophy. Adaptations manual*. Muscular Dystrophy Campaign, London.

Questo testo fornisce dettagli utili riguardo un'ampia serie di ausili e adattamenti, molti dei quali saranno estremamente utili per i pazienti con Distrofia Miotonica, soprattutto per quelli che presentano una debolezza muscolare più marcata. È inoltre disponibile in formato CD.

Iwakita, H. (2000) *Myotonic Dystrophy*. Igaku-Shoin, Tokyo.

Questo libro, scritto in giapponese, contiene parti su ausili per la disabilità e la riabilitazione e sarà utile per pazienti e relativi medici che vivono in Giappone.

Jennekens F., De Die-Smulders, C., Busch, H., et al. (2001) *Myotone dystrofie*. Elsevier, Amsterdam.

Questo libro scritto in olandese, specificamente per i pazienti e le loro famiglie, e dovrebbe essere di grande aiuto per chi vive in Olanda o nelle regioni circostanti.

Karpati, G., Griggs, R.C., and Hilton-Jones, D. (ed) (2001) *Disorders of voluntary muscle*, 7th edn. Cambridge University Press, Cambridge.

Prime descrizioni

Batten, F.E. And Gibb, H.P. (1909) Myotonia atrophica. *Brain* **32**, 187-205.

Steinert, H. (1909) Myopathologische Beitrage 1. uber das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* **37**, 58-104.

Vanier, T.M. (1960) Dystrophia myotonica in childhood. *BMJ* **2**, 1284-8.

Muscolo liscio

Brunner, H.G., Hamel, B.G.C., Rieu, P., *et al.* (1992) Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *J. Med. Genet.* **29**,791-3.

Goldberg, H.I. and Sheft, D.J. (1972) Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. *Gastroenterology* **63**, 134-9.

Ronnbom, A., Forsberg, H., and Danielsson, A. (1966) Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand. J. Gastroenterol.* **31**, 654-7.

Cuore, polmoni e problemi anestesiolgici

Aldridge, L.M. (1985) Anaesthetic problem in myotonic dystrohy – a case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients. *Br. J. Anaesth.* **57**, 1119-30.

Bassez, G., Lazarus, A., Desguerre, I., *et al.* (2004) Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology* **63**, 1939-41.

Gilmartin, J.J., Cooper, B.G., Griffiths, C.J., *et al.* (1991) Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. *Q. J. Med.* **78**, 21-31.

Groh, W.J., Groh, M.R., Saha, C., *et al.* (2008) Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N. Engl. J. Med.* **358**. 2688-97.

Lazarus, A., Varin, J., Ounnoyghene, Z., *et al.* (1999) Relationship among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* **99**, 1041-6.

Mathieu, J., Allard, P., Gobeil, G., *et al.* (1997) Anaesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* **49**, 646-50.

Phillips, M.F. and Harper, P.S. (1997) Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc. Res.* **33**, 13-22.

Sonnolenza e problematiche correlate

- Phillips, M.F., Steere, H.M., Soldan, J.R., *et al.* (1999) Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J. Neurol.* **246**, 275-82.
- Rubinsztein, J.S., Rubinsztein, D.C., Goodburn, S., *et al.* (1998) Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **64**, 510-15.
- Talbot, K., Stradling, J., Crosby, J., *et al.* (2003) Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromusc. Disord.* **13**, 357-64.
- Wintzen, A.R., Lammers, G.J., and van Dijk, J.G. (2007) Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double blind placebo-controlled crossover study. *J. Neurol.* **254**, 26-8.

Ormoni

- Morrone, A., Pegoraro, E., Angelini, C., *et al.* (1997) RNA metabolism in myotonic dystrophy: patient muscle shows decreased insulin receptor RNA and protein consistent with abnormal insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **99**, 1691-8.
- Vazquez, J.A., Pinies, J.A., Martual, P., *et al.* (1990) Hypothalamic-pituitary testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *J. Endocrinol. Invest.* **13**, 375-9.
- Verpoest, W., de Rademaeker, M., Sermon, K., *et al.* (2008) Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum. Reprod.* **23**, 1654-60.

La Distrofia Miotonica nell' infanzia

- De Die-Smulders, C. (2000) Long-term clinical and genetic studies in myotonic dystrophy. Thesis, University of Maastricht.
- Hageman, A.T., Gabreels, F.J., Liem, K.D., *et al.* (1993) Congenital myotonic dystrophy: a report on thirteen cases and review of the literature. *J. Neurol. Sci.* **115**, 95-101.
- Sjogreen, L., Engvall, M., Ekstrom, A.B., *et al.* (2007) Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* **49**, 18-22.

Distrofia Miotonica tipo 2

- Day, J.W., Roelofs, R., Loroy, B., *et al.* (1999) Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). *Neuromusc. Disord.* **9**, 19-27.

- Day, J.W., Ricker, K., Jacobsen, J.F., *et al.* (2003) Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* **60**, 657-64.
- Liquori, C., Ricker, K., Moseley, M.L., *et al.* (2001) Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* **293**, 864-7.
- Liquori, C., Ikeda, Y., Weatherspoon, M., *et al.* (2003) Myotonic dystrophy type 2: human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. *Am. J. Hum. Genet.* **73**, 849-62.
- Ricker, K., Koch, M.C., Lehmann-Horn, F., *et al.* (1994) Proximal myotonic myopathy, a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurology* **44**, 1448-52.
- Udd, B., Meola, G., Krahe, R., *et al.* (2006) 140th ENMC International Workshop: Myotonic dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromusc. Disord.* **16**, 403-13.

Aspetti genetici

- Fokstuen, S., Myring, J., Evans, C., *et al.* (2001) Presymptomatic testing in myotonic dystrophy: genetic counselling approaches. *J. Med. Genet.* **38**, 846-50.
- Harper, P.S., Harley, H.G., Reardon, W., *et al.* (1992) Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am. J. Hum. Genet.* **51**, 10-16.
- Harper, P.S. (2004) *Practical genetic counselling*. Buitterworth-Heinemann, Oxford.

La prima parte di questo libro riguarda gli aspetti generali della consulenza genetica e aree relative.

- Höweler, C.J., Busch, H.F.M., Geraedts, J.P.M., *et al.* (1989) Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction. *Brain* **112**, 779-97.
- Kakourou, G., Dhanjal, S., Mamas, T., *et al.* (2008) Preimplantation genetic diagnosis for myotonic dystrophy type 1 in the UK. *Neuromusc. Disord.* **18**, 131-6.
- Martorell, L., Cobo, A.M., Baiget, M., *et al.* (2007) Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat. Diagn.* **27**, 68-72.
- Mathieu, J., De Braikeller, M., and Prevost, C. (1990) Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology* **40**, 839-42.
- Salehi, L.B., Bonifazi, E., Stasio, E.D., *et al.* (2007) Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients. *Genet. Test.* **11**, 84-90.

Aspetti sociali

Gagnon, C., Mathieu, J. and Noreau, L. (2007) Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J. Rehabil. Med.* **39**, 560-66.

Gagnon, C., Mathieu, J., Jean, S., *et al.* (2008) Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **89**, 1246-55.

Mathieu, J., De Braekeleer, M., Prévost, C., *et al.* (1992) Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation. *Neurology* **42**, 203-8.

Prévost, C., Veillette, and Perron, M. (2004) Psychosocial impact of predictive testing for myotonic dystrophy type 1. *Am. J. Med. Genet.* **126**, 68-77.

Ricerca di base

Brook, J.D., McCurrach, M.E., Harley, H.G., *et al.* (1992) Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* **68**, 799-808.

Cho, D.H. and Tapscott, S.J. (2007) Myotonic dystrophy: emerging mechanism for DM1 and DM2. *Biochim. Biophys. Acta.* **1772**, 195-204.

Day, J.W. and Ranum L.P. (2005) Genetics and molecular pathologies of the myotonic dystrophies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **5**, 55.

Day, J.W. and Ranum L.P. (2005) RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromusc. Disord.* **15**, 5-16.

Mankodi, A., Logigian, E., Callahan, L., *et al.* (2000) Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science* **289**, 1769-73.

Orengo, J.P., Chambon, P., Metzger, D., *et al.* (2008) Expanded CTG repeats within the DMPK 3' UTR causes severe skeletal muscle wasting in an inducible mouse model for myotonic dystrophy. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **105**, 2646-51.

Osborne R.J. and Thornton, C.A. (2006) RNA-dominant disease. *Hum. Mol. Genet.* **15**, 162-9.

Indice

A

- Adenina **50**
- Adolescenza **27**
- Amici, supporto dagli **55**
- Amniocentesi **45**
- Anestesia **12, 20, 44, 45, 64, 65, 77, 78, 79**
- Animali Transgenici **70**
- Anticipazione **32, 33, 39, 49, 50**
 - Distrofia Miotonica tipo 2, forma lieve di **2, 32**
- Articolari, contratture **25**
- Aspetti familiari e rischio genetico **35**
 - Bambini nati da un genitore affetto **38**
 - Diagnosi genetica pre-impianto **46**
 - Distrofia Miotonica tipo 2 **18, 31-36, 85**
 - Ereditarietà **4, 9, 32-38, 40, 48**
 - Nonni e altri parenti più anziani **44**
 - Parenti sani, rischio per i **39**
 - Test genetici **41**
 - Test in gravidanza **43, 45**
 - Test presintomatico **42,**
 - Test sui bambini **43**
- Association contre les Myopathies (AFM-Francia) **57**
- Atrofia muscolare **11, 21, 31**
- Ausili e apparecchiature domestiche **61**

B

- Bambini **23, 38**
 - Distrofia Miotonica tipo 2 **2, 31**
 - Nati da un genitore affetto **38**
 - Test **40, 41**

- Biopsia **12**
- Bronchite **63**

C

- Caratteristiche cliniche **42, 48**
- Cataratta; Distrofia Miotonica tipo 2 **3, 50, 63, 64**
- Cause **7, 47, 55**
- CCTG **52, 86**
- Cefalea **19, 62**
- Centri clinici specializzati in patologie muscolari **48**
- Centri di assistenza per disabili **73**
- Chinino **60**
- Chirurgia **20, 26, 45, 60, 64**
- Citosina **50**
- Complessivo **71**
 - Chirurgia ed anestesia **64**
 - Sonnolenza **21**
- Condizioni di lavoro **16**
- Consigli pratici **56**
- Contatto personale **57**
- Creatina chinasi **11**
- Cromosoma della Sindrome della X fragile **50**
- Cromosomi **50**
 - Distrofia Miotonica tipo 2 **50**
- CUG **52, 87, 90**
- Cura **5, 14, 16, 18, 28, 40, 46-48, 56, 59, 66-70, 72, 73**
 - vedi* prevenzione e cura **67**

D

- Debolezza **2, 4, 7-14, 16, 17, 19, 23, 26, 27, 31, 33, 39, 40, 60-63, 71, 83**
 - Aspetti familiari e rischi genetici **35**
 - e l'essere sovrappeso **15, 16**
 - e problemi di mobilità **58, 61**
 - effetti della **10, 15**
 - Nei neonati **23, 26**
 - Peggioramento **33**
 - Prognosi **9, 13, 25, 26, 42**
 - Quadro di **11**
- Degenerazione **1, 28**
- Diabete **63, 77**
- Diagnosi genetica pre-impianto **46**

Diagnosi **1, 2, 7-13, 15, 19-21, 23, 28, 27, 32, 34, 35, 39-41, 43, 46, 47, 55, 64**
Distrofia Miotonica Congenita **2, 3, 23-27, 29, 39, 45**
Diarrea **18, 20**
Dieta **15, 20, 60, 63**
Difficoltà di linguaggio **27**
Distrofia Miotonica Congenita **2, 3, 23-27, 30, 39, 45**
Distrofia Miotonica tipo 2 **18, 31-36, 85**
Debolezza muscolare, effetti della **10**
Ereditarietà **4, 9, 32, 33, 36-38, 40, 48**
Geni **35**
Problematiche infantili **23**
Problemi di salute **17, 18, 22, 28, 63**
Sintomi muscolari **4, 7, 8, 13, 21, 27, 29, 60, 62**
Test genetici **4, 11, 40, 41, 44, 49**
Distrofia muscolare **2, 34, 72, 83**
distrofia muscolare congenita **1**
DMPK **51, 53, 87**
DNA **49-52, 69, 84**
Dolore addominale **20**
Dominanza autosomica **37**

E

Effetti più ampi **35**
Elettrocardiogramma (ECG) **18, 28, 65**
Elettromiografia (EMG) **12**
Ereditarietà **4, 9, 32, 33, 36-38, 40, 48**
Distrofia Miotonica tipo 2 **18, 31-36, 85**
Pattern di **33, 36, 48**
Esami **9, 11, 12, 21, 41**
Bambini **10, 14-17, 20-25, 27, 29, 35, 38, 39, 42, 43, 44, 49**
Biopsia **12, 41**
Elettrico *vedi* elettrocardiogramma **18**
Elettromiografia **12**
Genetica diagnostica **41**
Genetico **4, 11, 13, 15, 21, 26, 28, 32-38, 40-44, 48, 50, 70, 72**
Gravidanza **16, 22, 24, 25, 43-46, 60, 65, 77, 78, 89**
Muscolo **11, 12, 18, 47, 48, 51, 52, 67, 69**
Pre-impianto **41**

Prenatale **45**
Sangue **19, 26, 41, 42, 44, 47, 48**
Esami ematici **11, 77**
Esercizio **15, 16, 62**
Esordio infantile **2, 21, 29**
Esordio precoce **4**
Espressività facciale, mancanza di **27**
Età di esordio **4, 11, 38, 42**
 Distrofia Miotonica Congenita **2, 3, 4, 23-27, 29, 39, 45**
 Distrofia Miotonica tipo 2 **18, 31-36, 85**
 Esordio precoce **4**
 Malattie a esordio tardivo **42**
 vedi anche esordio infantile **2**
Etici, punti di vista **26**
European Alliance of Muscular Dystrophy Associations **58, 75**
European Neuromuscular Centre **58, 75**
Evitare traumi **15**

F

Fattori di peggioramento **15**
Fenitoina **60**
Fertilità, ridotta **21**
Fertilizzazione in vitro **46**
Fisioterapia **26, 78**
Fondazione Malattie Miotoniche (FMM - Italia) **57**

G

Genetic Interest Group **58**
Genetico **4, 11, 13, 15, 21, 26, 28, 32-38, 40-44, 48, 50, 70**
 vedi aspetti familiari e rischio genetico **35**
Geni tripletta **49**
Geni **35, 36, 48, 52**
 Distrofia Miotonica tipo 2 **18, 31-36, 85**
Gestione
 Ausili e apparecchiature domestiche **61**
 Cataratta **3, 50, 63, 64**
 Diabete **63, 77**

Parto **45, 65**
Problemi cardiaci **17, 19, 60**
Problemi intestinali e dolore addominale **63**
Problemi medici **3, 29, 62**
Problemi polmonari **14, 19**
Sintomi muscolari **2, 7, 8, 13, 21, 28, 29, 61, 63**
Trattamento **5, 19, 20, 23, 53, 55, 60, 61, 63, 65-67, 65, 70-73, 84**
Gravidanza **16, 22, 24, 25 43-45, 46, 60, 65, 77, 78, 89**
 Interruzione **46**
 Test **4, 7, 9, 11-13, 19, 21, 22, 26, 32-36, 40-45, 48, 49, 50, 65, 68, 89**
Gruppi di controllo **71**
Gruppi muscolari affetti **10**
Guanina **50**
Guardando avanti **13**
 Fattori di aggravamento e fattori di miglioramento **66**
 Pattern familiari **48**
Guida **8, 16, 31, 40, 42**

H

Huntington, malattia di **50**

I

Idramnios **25, 45**
Immobilità **15**
Impotenza **21**
Indagini **11**
Infezione alla gola **63**
Infezioni polmonari **19, 25**
Informazione **35, 48, 55-58**
 vedi anche supporto e informazione **55**
Instabilità **50, 60**
Internet **58**
Ipotonia **24**

L

Lingua **17, 19, 75**

M

Malattia di Thomsen **1, 2, 4, 9**

vedi miotonia congenita **1, 2, 5, 9**

Malattie a esordio tardivo **42, 92, 94**

Mancata diagnosi **7**

Mandibola **17**

Masticazione **19, 94**

Mexiletina **60, 94**

Miglioramento, fattori di **66**

Minerali **60, 94**

Miopatia miotonica prossimale **31, 94**

vedi Distrofia Miotonica tipo 2 **18, 31-36, 85, 89-97**

Miotonia congenita (Malattia di Thomsen) **1, 2, 5, 9**

Mobilità **14, 31, 56, 58, 51, 62, 90**

Miotonica tipo 2 **18, 31-36, 85, 89-97**

Modafinil **94**

Muscolatura anale **28**

Muscolatura respiratoria **19, 23, 24, 63**

Muscular Dystrophy Association of America **57, 75**

Muscular Dystrophy Campaign (UK) **75**

Mutazione **4, 14, 21, 26, 31, 33, 36, 37, 39, 41, 42, 44, 46, 48-52, 67, 68**

Myotonic Dystrophy Support Group (UK) **75**

N

Nome, motivo del **49**

Nonni e altri parenti più anziani **44**

P

Palpebre, abbassamento delle **10, 60**

Palpitazioni **73**

Parto **45, 66**

Pattern familiari **48**

Perdita di feci **28**

Persona che assiste un paziente **21**

Peso **14, 16, 31, 36, 46, 59, 60**

Piede cadente **10**

Polidramnios **25**

- Prelievo dei villi coriali **45**
- Prevenzione e cura **68**
 - Comprensione e ricerca **67**
 - Proteina **49-52, 69**
 - Ricerca sugli animali **70**
 - RNA **5, 51, 52, 69, 84, 87**
 - Studi **5, 34, 40, 63, 69-72**
 - Trattamento a livello genico **59**
- Problematiche ormonali **21**
- Problemi **2, 3, 8-10, 14, 17-35, 42, 44-47, 50, 52, 55, 56, 58-63, 65, 66, 84**
- Problemi al collo **9, 10, 60, 61**
- Problemi cardiaci **17, 19, 60**
 - Distrofia Miotonica tipo 2 **2, 18, 31-36, 85**
- Problemi di deglutizione **19**
- Problemi ginecologici **22**
- Problemi intestinali **20**
 - Diarrea **18, 20**
 - Perdite di feci **28**
 - Stipsi **18, 20, 28, 63**
 - vedi anche* muscolatura anale **28**
- Problemi medici **3, 29, 62**
- Problemi mestruali **22**
- Problemi oculistici **41**
 - Abbassamento delle palpebre **10, 60**
 - vedi anche* cataratta **3, 50, 63, 64**
- Problemi polmonari **14, 19**
- Problemi respiratori **24, 27**
- Procainamide **60**
- PROMM **31, 33, 86**
 - vedi* Distrofia Miotonica tipo 2 **2, 18, 31-36, 85**
- Proteina **49-52, 69**
 - Chinasi **11, 49, 51**

R

- Ricerca sugli animali **70**
 - vedi anche* animali transgenici **670**
- Ricerca **4, 11, 12, 41, 47, 48, 52, 53, 57, 67, 68, 70-72**
 - Animali **69-71**

Progressi **5, 47, 48, 50, 53, 67, 70, 72, 73**
Ricker, Kenneth **31**
Rigidità **1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 19, 27, 33, 34, 39, 60**
 Aspetti familiari e rischi genetici **35**
 Prognosi **9, 13, 25, 26, 42**
Rimedi erboristici **60**
Rimedi tradizionali **60**
Rischio **4, 10, 15, 18, 28, 35-39, 42, 43, 45, 56, 77, 89, 92, 95**
 50% **35, 37, 38, 43**
 vedi anche aspetti familiari e rischi genetici **35**
Ritardo mentale **28**
RNA **5, 51, 52, 69, 85, 87**

S

Salute, controllo sulla **17**
Salute, problemi di **28**
Sani parenti, rischio per i **39**
Scheda sanitaria **80**
Sedie a rotelle **60**
Sequenza **49-52, 68, 69**
Sintomi **2, 3, 7-11, 13, 18, 20-22, 27-29, 33, 39-42, 44, 47, 60, 62-64, 71, 72**
Sintomi muscolari **2, 3, 7, 8, 13, 21, 27, 29, 60, 62**
 Diagnosi **4**
 Indagini **11**
 Distrofia Miotonica tipo 2 **18, 31-36, 85**
 Debolezza, effetti della **3**
Sonnolenza **3, 18, 21, 63, 77, 85**
Speranze personali **57**
Spiegazione della Distrofia Miotonica **2**
Stati Uniti **32, 72, 75, 80**
Statistici **72**
Steroidi **60**
Stipsi **18, 20, 29, 63**
Storia dei sintomi **7**
Storia di malattia **17**
Storia familiare **7, 11, 26, 41, 43**
Storiche, pietre miliari **4**
Supporto e informazione **55**
 Associazioni **55, 57, 58**

Famiglia e amici **55**
Internet **5, 56, 58**
Gruppi di supporto **55-58, 72, 73, 83**
Supporto familiare **55**
Svenimento **18**
Sviluppo muscolare **25**

T

Taglio cesareo **65**
Talo **24, 25**
Terapia a livello genico **68**
Terapia occupazionale **65**
Tessera/braccialetto di avvertimento **65**
Test genetico diagnostico **26**
Test genetico; Distrofia Miotonica tipo 2 **32**
Test muscolari **11**
Test pre-impianto **41**
Test predittivo **42**
Test prenatali **45**
Thomsen, Julius **5**
Timidina **50**
Trattamento **4, 19, 20, 22, 53, 55, 59, 60, 62, 64-67, 69-72**
vedi gestione e trattamento 59
Trials **70**
Trials su nuovi trattamenti **70**

V

Ventilazione artificiale **25, 26**
Visione religiosa **26**
Visita medica **40, 44**
Vitamine **60**

Versione Inglese de “I fatti – La Distrofia Miotonica”, di P. Harper, seconda Edizione, pubblicata come libro dalla Oxford University Press, 2009.

Versione in libro (solo in lingua Inglese) disponibile per acquisto sul sito:

http://ukcatalogue.oup.com/p2p/endecaSearch.do?keyword=The+Facts&soetby=authorAscend&thumbby=10&crawlpage=1&thumbby_crawl=10&page=6

<http://www.amazon.com/Myotonic-Dystrophy-Facts-Peter-Harper/dp/019957197X>

Tradotto in italiano nel 2012 con il permesso dell’Autore.