

# Raccomandazioni per la cura delle persone adulte affette da Distrofia Miotonica di tipo 1

**Valeria A Sansone<sup>1</sup> & Giovanni Meola<sup>2</sup>**

**a nome del Gruppo Italiano di Studio DM1 adulte<sup>3</sup> e della  
Myotonic Dystrophy Foundation<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Centro Clinico NEMO Fondazione Serena Onlus, UOC Neuroriabilitazione, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup>IRCCS Policlinico San Donato, UOC Neurologia e Stroke Unit, Università degli Studi di Milano

<sup>3</sup>Antonio Toscano, University of Messina

Gabriele Siciliano, University of Pisa

Tiziana Mongini, University of Torino

Corrado Angelini, Foundation S. Camillo Hospital, Venice

Elena Pegoraro, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

Lorenzo Maggi, IRCCS Istituto Besta, Milano

Rocco Liguori, University of Bologna

Luisa Politano, Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

Gabriella Silvestri, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma

Roberto Massa, Università Tor Vergata, Roma

Giovanni Antonini, Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso. Sapienza Università di Roma. Policlinico Sant'Andrea. Roma

Giovanni Marrosu, Università di Cagliari

Giacomo P Comi, University of Milan, IRCCS Policlinico di Milano

<sup>4</sup>Myotonic Dystrophy Foundation

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

Questo documento rappresenta la versione italiana, adattata per il nostro contesto culturale e sanitario, validata da un gruppo di esperti di distrofia miotonica nell'ambito della Associazione Italiana di Miologia. All'appendice 1b è una lista completa degli autori.

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

Per maggiori informazioni, si vedano i seguenti siti: [www.miologia.org](http://www.miologia.org); [www.uildm.org](http://www.uildm.org); [www.dimio.it](http://www.dimio.it); [www.fondazionemalattiemiotoniche.org](http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org).

## **Tabelle di contenuti**

<b>SINTOMI POTENZIALMENTE LETALI</b>	<b>3</b>
<b>CHIRURGIA, ANESTESIA E CONTROLLO DEL DOLORE</b>	<b>3</b>
<b>GESTIONE RESPIRATORIA</b>	<b>5</b>
<b>GESTIONE CARDIOVASCOLARE</b>	<b>8</b>
<b>GRAVIDANZA E GESTIONE OSTETRICA</b>	<b>13</b>
<b>SINTOMI GRAVI</b>	<b>15</b>
<b>DEBOLEZZA DEI MUSCOLI SCHELETRICI E RIABILITAZIONE</b>	<b>15</b>
<b>MIOTONIA DEI MUSCOLI SCHELETRICI</b>	<b>17</b>
<b>GESTIONE OCULARE</b>	<b>19</b>
<b>GESTIONE GASTROINTESTINALE</b>	<b>21</b>
<b>GESTIONE COGNITIVA E COMPORTAMENTALE (NEUROPSICHIATRICA)</b>	<b>24</b>
<b>GESTIONE PSICOSOCIALE</b>	<b>26</b>
<b>GESTIONE ENDOCRINA E METABOLICA</b>	<b>30</b>
<b>TUMORI</b>	<b>32</b>

<u>CONSIDERAZIONI SUPPLEMENTARI</u>	<b>33</b>
DIAGNOSI	<b>33</b>
COUNSELING GENETICO	<b>35</b>
GESTIONE E COUNSELING DI FINE VITA	<b>37</b>
<u>APPENDICE 1A: PANORAMICA DEL PROGETTO E LISTA DEGLI AUTORI</u>	<b>39</b>
PANORAMICA	<b>39</b>
RINGRAZIAMENTI	<b>39</b>
LISTA DEGLI AUTORI	<b>39</b>
<u>APPENDICE 1B: PANORAMICA DEL PROGETTO IN LINGUA ITALIANA E LISTA DEGLI AUTORI</u>	<b>43</b>
PANORAMICA	<b>43</b>
RINGRAZIAMENTI	<b>43</b>
LISTA DEGLI AUTORI	<b>43</b>
<u>APPENDICE 2: LINEA TEMPORALE PER LE VALUTAZIONI E GLI INTERVENTI SUI PAZIENTI DM1</u>	<b>44</b>
<u>APPENDICE 3: BIBLIOGRAFIA</u>	<b>50</b>
CHIRURGIA, ANESTESIA E CONTROLLO DOLORE	<b>50</b>
GESTIONE RESPIRATORIA	<b>51</b>
GESTIONE CARDIOVASCOLARE	<b>53</b>
GRAVIDANZA E GESTIONE OSTETRICA	<b>55</b>
DEBOLEZZA DEI MUSCOLI SCHELETRICI E RIABILITAZIONE	<b>57</b>
MIOTONIA DEI MUSCOLI SCHELETRICI	<b>60</b>
GESTIONE OCULARE	<b>61</b>
GESTIONE GASTROINTESTINALE	<b>63</b>
GESTIONE NEUROPSICHIATRICA E PSICOSOCIALE	<b>64</b>
ECESSIVA SONNOLENZA DIURNA	<b>66</b>
GESTIONE ENDOCRINA E METABOLICA	<b>67</b>
TUMORI	<b>69</b>
DIAGNOSI E COUNSELING GENETICO	<b>71</b>
GESTIONE E COUNSELING DI FINE VITA	<b>73</b>

## Sintomi potenzialmente letali

### Chirurgia, anestesia e controllo del dolore

#### Premesse

È molto più probabile che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti con DM1 abbiano reazioni avverse a farmaci anestetici e analgesici comunemente usati nelle fasi perioperatorie. Nonostante la competenza e riuscita chirurgica, il possibile coinvolgimento del sistema cardiaco, respiratorio, muscolare e nervoso centrale in pazienti anche asintomatici o poco sintomatici su tali versanti, può portare ad una serie di imprevisti che possono presentarsi prima, durante e dopo l'intervento chirurgico, complicando gli esiti dell'intervento in modo anche grave e letale.

Vedi il Myotonic Dystrophy Foundation's *Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient* <http://www.myotonic.org/mdf-releases-updated-anesthesia-guidelines> e Anesthesia Quick Reference Guide here [link] ed il sito dell'Associazione Italiana di Miologia ([www.miologia.org](http://www.miologia.org)) dove viene fatto riferimento alle raccomandazioni per le anestesie nelle malattie neuromuscolari (Racca F, Mongini T, Passoni N) (<http://www.uildm.org/raccomandazioni-anestesia-nei-pazienti-affetti-da-malattie-neuromuscolari>).

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

- a. Difetti di conduzione cardiaca e aritmie potenzialmente letali
- b. Insufficienza respiratoria e bassa protezione delle vie respiratorie
- c. Mobilità gastrointestinale a cui spesso consegue una pseudo-ostruzione
- d. Pseudo-ostruzione che può causare un'aspirazione
- e. Risposta anomala alla succinilcolina benché la DM1 non aumenti la possibilità di insorgenza di ipertermia maligna, è consigliabile non usare questo farmaco nei pazienti DM1, a causa del rischio di spasmo del massetere e di iperkaliemia)
- f. Prolungata ed accentuata sensibilità a sedativi / analgesici che possono provocare una serie di complicazioni nella fase immediatamente successiva all'anestesia. Dopo l'anestesia, infatti, aumenta il rischio di aspirazione e di altre complicanze, quali l'insorgenza tardiva di apnea e l'insufficienza respiratoria; queste complicanze possono verificarsi a causa dei seguenti eventi:
  - Riduzione del livello di coscienza
  - Eccessiva debolezza ventilatoria
  - Disfunzione faringea con ridotta protezione delle vie respiratorie
  - Assenza di mobilità gastrointestinale e potenziale rischio di pseudo-ostruzione

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

### **Raccomandazioni**

- a. Prima di effettuare qualsiasi intervento chirurgico o procedura che richieda l'anestesia generale si raccomanda di consultare il seguente documento: *Raccomandazioni per l'anestesia nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari (Racca F, Mongini T, Passoni N) ed i seguenti siti: [www.miologia.org](http://www.miologia.org); [www.uildm.org](http://www.uildm.org); [www.dimio.it](http://www.dimio.it); [www.fondazionemalattiemiotoniche.org](http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org) per eventuali rischi legati all'anestesia e per le raccomandazioni .*
- b. Monitorare il paziente durante l'anestesia nell'eventualità di potenziali imprevisti e di coinvolgimento dei sistemi cardiaco, respiratorio, muscolare e nervoso centrale in fase pre-, durante e post intervento chirurgico
- c. Monitorare il paziente nell'eventualità che si verifichino eventi avversi, anche in caso di pazienti paucisintomatici
- d. Valutare il paziente prima dell'operazione nell'eventualità che ci siano anomalie cognitive e comportamentali; questi fattori, a pari passo con ipersonnia e deprivazione del sonno pre-intervento, possono complicare il momento immediatamente successivo all'intervento e, in caso di un ricovero a lungo termine, le fasi successive .  
N.B. la maggioranza delle complicazioni avvengono nella fase post-anestesia

## Gestione respiratoria

### Premesse

Spesso i pazienti DM1 presentano gravi difficoltà respiratorie che possono dipendere dalla debolezza muscolare e dalla miotonia del diaframma, dell'addome e dei muscoli intercostali; debolezza e miotonia possono, infatti, ridurre la forza ventilatoria e quindi indurre bassi livelli di ossigeno ed elevati livelli di anidride carbonica nel sangue. L'insufficienza respiratoria cronica è la prima causa di mortalità e morbilità in pazienti DM1. I pazienti tuttavia non presentano i classici sintomi di dispnea e si adattano all'ipossiemia ed ipercapnia sia diurna che notturna.

Uno dei sintomi ricorrenti nella DM1 è l'eccessiva sonnolenza diurna, principalmente legata ad un coinvolgimento del sistema nervoso centrale ma, in una coorte di pazienti (circa 30-40%) legata anche ad una componente respiratoria muscolare periferica.

Il problema respiratorio non si limita alla componente ventilatoria ma in modo molto importante coinvolge la gestione delle secrezioni. Infatti, la debolezza dei muscoli inspiratori ed espiratori riduce l'efficacia della tosse riducendo la capacità di eliminare le secrezioni, con conseguente aumento del rischio di infezioni polmonari e di aspirazione di materiale nei polmoni. La debolezza dei muscoli deglutitori può aumentare ulteriormente il rischio di aspirazione di cibi e bevande, saliva, secrezioni nasali e fluidi gastrici.

Spesso capita che l'anestesia generale e l'assunzione endovena di antidolorifici, soprattutto oppiacei, precipiti un'insufficienza respiratoria latente in pazienti fino a quel momento clinicamente stabili e asintomatici sul versante respiratorio. Si evidenzia dunque la necessità di un'attenta gestione peri-operatoria dei pazienti affetti da DM1 anche in assenza di evidente interessamento respiratorio.

### Raccomandazioni

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

#### 1. Ricercare la presenza di:

- I. tosse inefficace, ricorrenti infezioni polmonari, un valore di FVC (capacità vitale forzata) più basso del 50% dei valori normali previsti o un valore di MIP (massima pressione inspiratoria) minore di 60;

se presente,:

- I. Valutare la storia e frequenza di infezioni respiratorie
- II. Determinare il ritmo respiratorio, auscultare, valutare il movimento della parete toracica e reclutamento dei muscoli addominali (come componenti minime di un esame polmonare)
- III. Verificare se presenti ortopnea, dispnea, alterazioni del sonno, mal di testa mattutino, apnee, affaticamento eccessivo al risveglio e russamento

ogni 6 mesi o con maggiore frequenza, se necessario.

## 2. Verificare:

- I. La capacità vitale forzata (FVC) e il flusso espiratorio forzato (FEV1), se possibile sia nella posizione supina che seduta; valutare ogni 6 mesi la forza dei muscoli respiratori con la massima pressione inspiratoria (MIP) e la massima pressione espiratoria (MEP) da posizione supina e seduta, l'ossimetria notturna e il flusso di picco espiratorio della tosse
- II. Se presente un russamento evidente, un sonno notturno interrotto, un valore MIP minore di 60 o un valore FVC minore del 50% di quello predetto tramite uno studio del sonno o altri test respiratori. In generale comunque va considerate bassa la soglia necessaria per ottenere uno studio del sonno in pazienti DM1.
- III. La capacità di gestione delle secrezioni ed effettuare le altre valutazioni respiratorie prima di un intervento programmato; in caso di necessità, l'adattamento alla ventilazione notturna non invasiva o alla macchina della tosse dovrebbe essere effettuato prima dell'intervento (vedi chirurgia, anestesia e controllo del dolore).

## 3. Cosa fare:

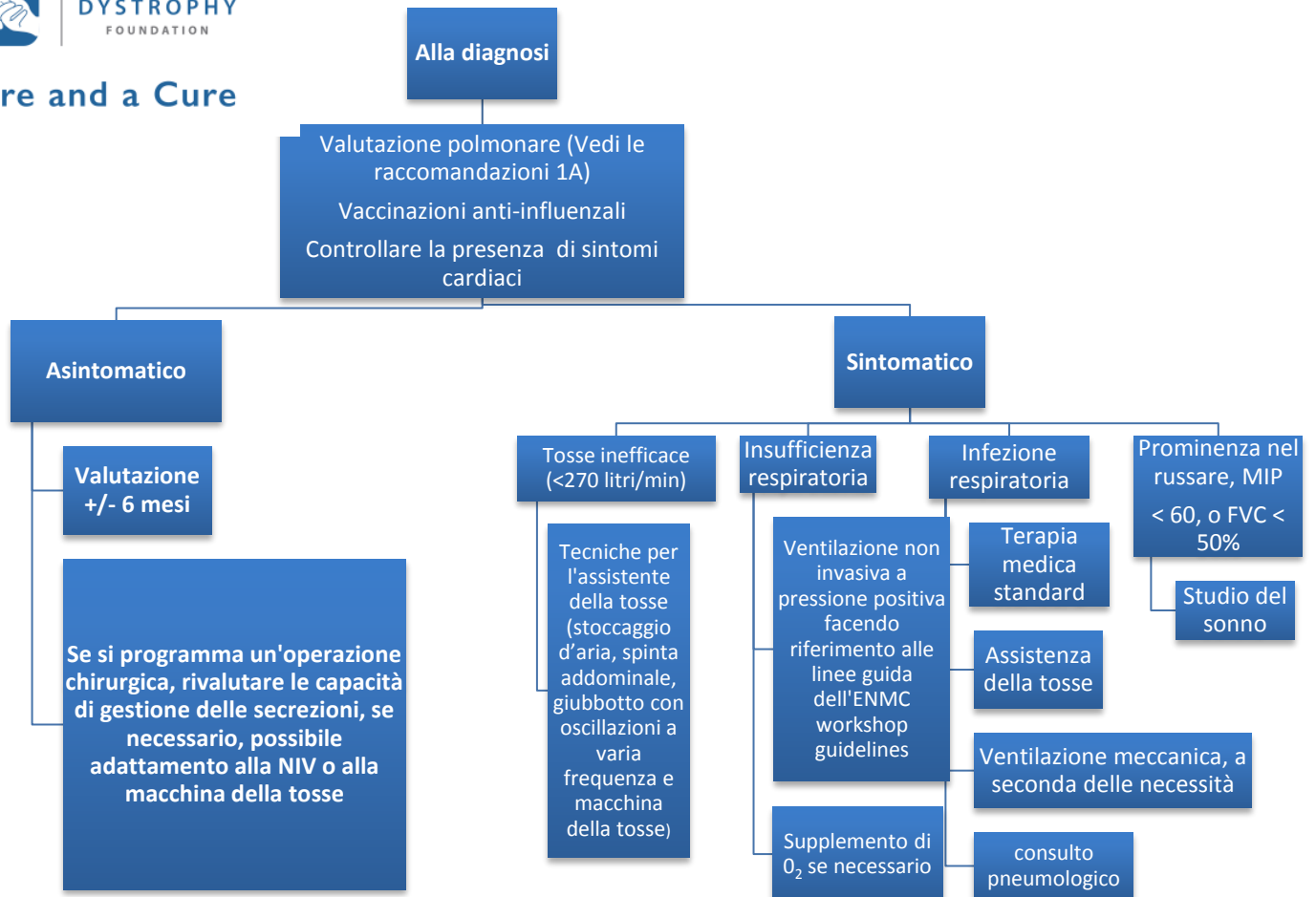
- I. Vaccini anti-influenzali in caso non ci siano controindicazioni. I pazienti con infezioni respiratorie dovrebbero essere curati all'esordio dei sintomi, usando una terapia medica standard, in aggiunta alla macchina della tosse e alla ventilazione meccanica (se necessaria). Potrebbe essere necessario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

## Flowchart delle raccomandazioni per la presa in carico pneumologica



MYOTONIC  
DYSTROPHY  
FOUNDATION

### Care and a Cure





## Gestione Cardiovascolare

### Premesse

La patofisiologia cardiaca associata alla DM1, pur coinvolgendo tutto il tessuto miocardico, colpisce in maniera più selettiva il sistema di conduzione cardiaca. I difetti del sistema di conduzione sono progressivi e, benchè inizialmente magari asintomatici, possono più avanti aumentare il rischio di aritmie sintomatiche.

Il quadro clinico include pre-sincope, sincope, palpitazioni, dispnea o morte improvvisa in seguito ad un arresto cardiaco. Negli adulti con DM1 una morte improvvisa in seguito ad arresto cardiaco è frequente, seconda solo all'insufficienza respiratoria. L'alta incidenza di morte improvvisa sottolinea l'importanza di una valutazione cardiaca completa al fine di identificare i pazienti a rischio.

I controlli vengono effettuati valutando la sintomatologia e l'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni e l'ECG Holter. Le valutazioni nel tempo permettono di monitorare l'evoluzione eventuale del quadro cardiaco. Nei pazienti a elevato rischio (con anamnesi positive per arresto cardiaco o sincopi o con familiarità per morte improvvisa, o che mostrino la presenza di blocchi SA o AV, o tachiaritmie all'Holter), è consigliabile anche uno studio elettrofisiologico, se pur invasivo.

I pazienti DM1 sono a rischio sia di bradiaritmia che di tachiaritmia. Un pacemaker può essere impiantato in pazienti DM1 sia per curare una bradiaritmia sintomatica o come manovra preventiva per pazienti ad alto rischio di arresto cardiaco.

Le più comuni tachiaritmie sono la fibrillazione atriale e il flutter atriale, che aumentano il rischio di embolia cardiogenica e di infarto. I pazienti DM1 hanno anche un elevato rischio di sviluppare tachiaritmia ventricolare (tachicardia o fibrillazione), un meccanismo che può causare arresto cardiaco. Per pazienti che hanno avuto un episodio di tachiaritmia ventricolare o che sono a rischio, vi è indicazione ad impiantare defibrillatori (ICD) in prevenzione primaria ed in elezione ([http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/01360\\_2013\\_11/fulltext/08-Zoni%20Berisso%20\(752-772\).pdf](http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/01360_2013_11/fulltext/08-Zoni%20Berisso%20(752-772).pdf)).

Dato che anche in pazienti DM1 con pacemaker / ICD ci possono essere episodi di arresto cardiaco improvviso, va considerato (e ricercato) un eventuale meccanismo alternativo all'aritmia alla base dell'arresto cardiaco, così da potere ridurre la possibilità che si possa verificare o ripetere il fenomeno.

Per valutare la funzione di pompa del cuore, inclusa la funzione ventricolare sinistra, si possono utilizzare studi di imaging, quali l'ecocardiografia, la tomografia computerizzata (CT), la risonanza magnetica (RM) e l'imaging nucleare.

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

### **Raccomandazioni**

#### **1. In generale:**

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

#### **2. Ricercare:**

- a. Palpitazioni, pre-sincope, sincope, dispnea e dolore toracico; nel caso di sintomi in atto al momento della visita vanno gestiti in urgenza
- b. Aritmie, inclusa bradicardia sinusale, blocco cardiaco, fibrillazione e flutter atriale, e tachicardia ventricolare. Valutare e curare utilizzando ACC [American College of Cardiology]/AHA [American Heart Association]/ESC [European Society of Cardiology] Linee guida per la gestione di pazienti con aritmia ventricolare e la prevenzione di improvvisa morte cardiaca (vedi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949478>)
- c. Sintomi cardiologici ad ogni follow-up, quali modifica del quadro clinico, anomalie all'ECG Holter, o all'imaging cardiaco, se l'ECG risulta anormale; le valutazioni dovrebbero essere fatte da cardiologi o elettrofisiologi esperti in sintomi cardiaci della DM1

#### **3. Verificare:**

- a. La presenza di sintomi tramite ECG a 12 derivazioni, che si dovrebbe effettuare alla diagnosi e ogni anno circa
- b. La presenza di anomalie di conduzione rilevate su ECG a 12 derivazioni come per esempio ritmo sinusale < 50 BPM, intervallo PR > 200 ms, durata QRS > 100 ms compreso un blocco di branca sinistro o destro, un blocco fascicolare sinistro anteriore o posteriore, un blocco AV di secondo o terzo grado, onde Q anormali, tachicardia atriale, fibrillazione, o flutter, e aritmie ventricolari- indicative di un coinvolgimento cardiaco.
- c. La presenza di alterazioni del ritmo o della conduzione cardiaca all'ECG Holter
- d. Se vi sono sintomi e segni compatibili con insufficienza cardiaca se l'ECG è anormale e indica un disturbo di conduzione o se sono presenti altri sintomi indicativi; in tale caso eseguire un'ecocardiografia

#### 4. Cosa fare:

- a. Effettuare valutazioni cardiologiche periodiche ricorrenti; in particolare essenziali in pazienti con elettrocardiogrammi anormali e/o sintomi cardiaci
  - b. Considerare la possibilità di impiantare un pacemaker preventivo o un ICD, in prevenzione primaria se durante un controllo cardiaco (invasivo o non invasivo) sono state individuate delle anomalie che possono aumentare il rischio di arresto cardiaco o di morte cardiaca improvvisa
  - c. Prendere in considerazione la possibilità di effettuare imaging cardiaco alla diagnosi e a distanza di almeno 3-5 anni, anche se durante il controllo cardiaco non si sono riscontrati sintomi o anomalie
  - d. Condurre uno studio elettrofisiologico, pur invasivo qualora, in seguito ad un controllo cardiaco non invasivo, ci fosse il sospetto di grave blocco di conduzione o aritmia
  - e. Utilizzare terapie farmacologiche e dispositivi appropriati, come indicati dal ACCF [American College of Cardiology Foundation]/AHA [American Heart Association] Linee guida per la gestione dell'insufficienza cardiaca (vedi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>) se è presente un'insufficienza cardiaca o una ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra
  - f. Impiantare un pacemaker o ICD in prevenzione primaria (profilattica/preventiva) o secondaria (sintomatica), come indicato dal ACC [American College of Cardiology]/AHA [American Heart Association]/HRS [Heart Rhythm Society] Linee guida per la terapia delle aritmie cardiache basata sull'uso di dispositivi (vedi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498951>). Questa cura/presa in carico dev'essere gestita dal cardiologo e coordinata con il principale caregiver del paziente e altre figure se necessario. Nella decisione di impiantare un pacemaker o un ICD in pazienti DM1 si dovrebbe tenere conto delle preferenze del paziente e della famiglia e della presenza di fattori di rischio che possano influire sulla morbilità e mortalità
  - g. Effettuare un esame Holter ECG – sia delle 24-48 ore che per tempi più lunghi (30 o più giorni)- per rilevare meccanismi di aritmia in pazienti che presentano sintomi cardiaci. Se indicato dallo status sintomatico o se si osservano cambiamenti nell'ECG a 12 derivazioni durante il follow-up tale monitoraggio dovrebbe essere ripetuto periodicamente, almeno 1 volta l'anno.
5. Valuterei l'opportunità di aggiungere anche l' impianto di reveal cardiaco come strumento di monitoraggio a lungo termine per diagnosi di disturbo del ritmo cardiaco in pazienti con sintomi suggestivi quali palpitazioni e sincopi ed esami diagnostici cardiologici negativi **Fare riferimento a:**
- a. Un centro cardiologico specializzato nella gestione dei pazienti DM1. Ad ogni modo, la presa in carico cardiologica deve essere inserita in un programma multidisciplinare; e

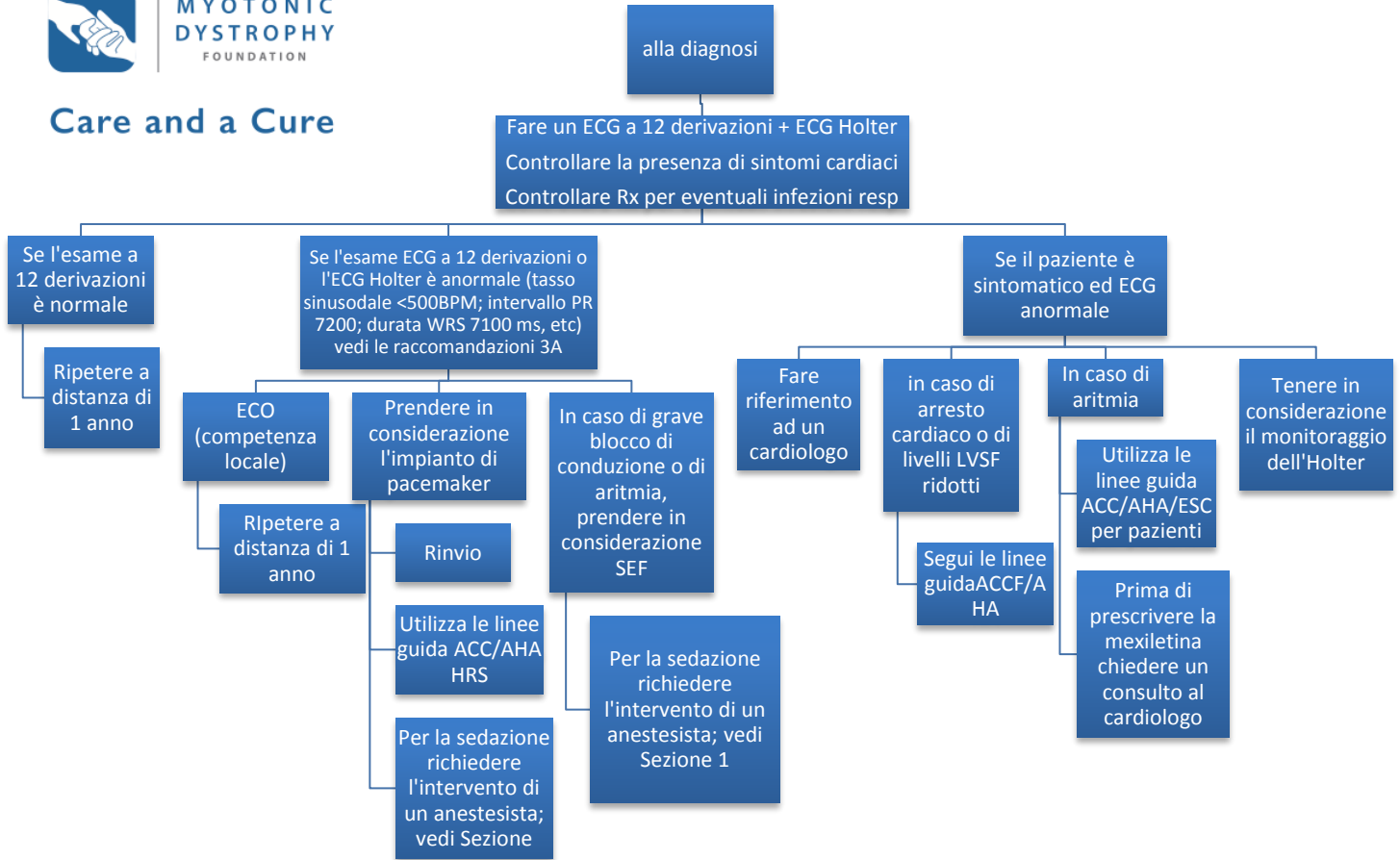
quindi l'invio al cardiologo è indicato, soprattutto se il medico curante non ha familiarità con la storia cardiaca, gli esami e le valutazioni ECG

- b. Un professionista anestesista, curante dovrebbe essere presente, per fornire una sedazione procedurale in caso di studi elettrofisiologici ed impianto di pacemaker o ICD. Queste procedure dovrebbero essere effettuate in ambiente clinico protetto ove sia possibile – se necessario - un'intubazione endotracheale immediata e una ventilazione, in modo tale da essere completamente preparati a trattare quei pazienti che possono sviluppare un'insufficienza respiratoria post sedazione o un arresto respiratorio (vedi chirurgia, anestesia e controllo del dolore)
- c. Gli esperti clinici di DM1 che hanno sviluppato queste raccomandazioni non hanno raggiunto un consenso rispetto al protocollo per prescrivere e monitorare la mexiletina. Neurologi esperti nella cura della DM1, considerano la mexiletina una terapia efficace per pazienti che non presentano anomalie cardiache, in particolare pazienti con DM congenita e con esordio nell'infanzia. Le loro raccomandazioni rispetto alla mexiletina e alla gestione cardiologica includono l'effettuare un ECG prima della prescrizione, effettuarne un secondo di follow up entro 3 mesi e controlli successivi costanti nel tempo. Cardiologi esperti nella cura di DM1 hanno osservato che la mexiletina è un antiaritmico della classe 1B che può dare sollievo per la miotonia e qualche volta anche per la fibrillazione atriale. Raccomandano che l'uso di qualsiasi antiaritmico in pazienti DM1 abbia inizio previo controllo completo cardiologico per escludere la presenza di anomalie strutturali o funzionali sottostanti che potrebbero complicarne l'uso. Inoltre, raccomandano che l'inizio della terapia farmacologica avvenga sotto il controllo di un cardiologo esperto nella cura di pazienti con DM1.

Per maggiori informazioni guardare la bibliografia relative al coinvolgimento cardiaco nella distrofia miotonica nell'Appendice 2.



## Flowchart delle raccomandazioni per la presa in carico cardiaca



## Gravidanza e gestione ostetrica

### Premesse

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

Le madri affette da DM1, rispetto alla popolazione generale, possono presentare più facilmente le seguenti complicanze:

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

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

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

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

## **Raccomandazioni**

### **1. Ricercare:**

- a. L'anamnesi riproduttiva della paziente e la storia personale e familiare legata alla patologia, inclusi sintomi presenti in quel momento
- b. Presenza di un maggior affaticamento con un esordio più rapido del solito durante il travaglio ed un maggior rischio di emorragia postpartum (PPH). Si dovrebbe essere pronti all'evenienza di un'emorragia postpartum in caso di prolungata prima o seconda fase del travaglio, soprattutto in casi di polidramnios.

### **2. Verificare:**

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

### **3. Cosa fare:**

- a. Prevedere una presa in carico prenatale in caso di rischio ostetrico elevato
- b. Utilizzare farmaci sedativi anestetici o analgesici, con estrema delicatezza dato l'elevato rischio associato alla DM1 in generale e in particolare durante la gravidanza, in particolar modo durante il terzo trimestre di gestazione e durante il parto (vedi chirurgia, anestesia e controllo del dolore)
- c. Prevedere accesso a dispositivi medici di emergenza
- d. Se la paziente DM1 è la madre, specialisti in pediatria o neonatologia dovrebbero essere presenti durante il parto a causa del rischio che il neonato possa avere una forma ad esordio congenito, soprattutto in caso ci sia stata una trasmissione genetica materna
- e. Prevedere una presa in carico in Unità Intensiva di Neonatologia, che possa comprendere anche un'eventuale nutrizione enterale o una ventilazione meccanica, per i neonati affetti con patologia manifesta o con sospetto diagnostico

### **4. Fare riferimento a:**

- a. Uno specialista neonatologo, anche quando si è certi che il feto non sia affetto
- b. Un'ostetrica prima che si prenda la decisione di indurre il travaglio
- c. Servizi di counseling genetico e servizi di programmazione familiare

## Sintomi gravi

### Debolezza dei muscoli scheletrici e riabilitazione

#### Premesse

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

Gli effetti tipici della DM1 a esordio in età adulta, sui muscoli scheletrici, includono:

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

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



## **Raccomandazioni**

### **1. Ricercare:**

- a. Difficoltà nell'eloquio e nella deglutizione
- b. Difficoltà nel movimento e nell'equilibrio, presenza di cadute
- c. Eventuali effetti sulle attività della vita quotidiana e sull'autonomia
- d. Eventuali effetti sulle attività svolte in casa, a scuola, al lavoro e nella comunità
- e. Bisogno di dispositivi assistenziali o necessità di effettuare cambiamenti a casa, a scuola o sul posto di lavoro

### **2. Effettuare**

- a. Un follow-up annuale regolare, per verificare la condizione del paziente, ricercando informazioni anche tramite il caregiver primario o un professionista appropriato, che può essere il fisioterapista motorio, il terapeuta occupazionale, il logopedista, il nutrizionista, l'assistente sociale, l'infermiere, il fisiatra e l'ortopedico

### **3. Cosa fare:**

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

### **4. Fare riferimento a:**

- a. Un Fisiatra per raccomandazioni inerenti a programmi/progetti individuali
- b. Un logopedista se sono presenti difficoltà nell'eloquio

## Miotonia dei muscoli scheletrici

### Premesse

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

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

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

La miotonia alle mani può essere osservata chiedendo al paziente di riaprire la mano dopo aver serrato il pugno per un periodo di tempo prolungato; i muscoli della mano di questi pazienti impiegano solitamente un paio di secondi o anche di più per rilassarsi completamente. La miotonia da percussione può essere dimostrata tramite la percussione di specifici muscoli (tipicamente si percuote l'eminanza tenare o i muscoli estensori del polso nell'avambraccio) con un martelletto che produce una contrazione sostenuta anche per diversi secondi. Anche la miotonia elettrica può essere valutata mediante una scarica spontanea della fibra muscolare rilevata durante la registrazione elettromiografica ad ago (EMG).

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

I farmaci che agiscono sui canali ionici, come la mexiletina, hanno fornito un beneficio terapeutico significativo per alcuni pazienti con miotonia. Vedi "Curare con" qui sotto per maggiori informazioni.

- **Ricercare:**
  - Un rilassamento tardivo dopo una stretta di mano forzata o dopo percussione associate ad impaccio in specifiche attività della vita quotidiana

- **Cosa fare:**

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

- I neurologi esperti nella presa in carico di pazienti DM1 considerano la mexiletina una cura efficace per la miotonia in persone non cardiopatiche, in particolare in forme congenite e a esordio infantile. Le loro raccomandazioni rispetto alla mexiletina e all'aspetto cardiologico includono l'ottenere un ECG (elettrocardiogramma) prima di iniziare la terapia farmacologica, un secondo ECG di follow up entro tre mesi e un monitoraggio nel tempo. Inoltre raccomandano anche che la mexiletina sia assunta durante i pasti per evitare dispepsia e sensazioni transitorie di "vertigini", associate alla terapia. L'assunzione di cibo, infatti, prolunga l'assorbimento e abbassa i livelli di picco plasmatico.
- I cardiologi esperti nella presa in carico di pazienti DM1 sottolineano che la mexiletina è un antiaritmico della classe 1B che può dare sollievo per la miotonia e qualche volta anche per la fibrillazione atriale. Essi raccomandano che l'uso di qualsiasi antiaritmico in un paziente DM1 abbia inizio con un controllo completo cardiologico per escludere la presenza di anomalie strutturali o funzionali sottostanti che potrebbero complicarne l'uso. Inoltre, raccomandano anche che un cardiologo esperto nella cura di DM monitori i pazienti durante l'inizio della terapia farmacologica.

Per maggiori informazioni vedi riferimenti bibliografici sul sistema cardiaco e sulla miotonia nell'Appendice 2.

## Gestione oculare

### Premesse

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

La maggior parte delle alterazioni visive nei pazienti con DM1 sono causate dalla *cataratta*. L'opacizzazione nella corteccia posteriore sottocapsulare del cristallino è molto indicativa di DM1 o DM2, anche se, isolatamente, non è un fattore diagnostico. La cataratta con esordio prima dei 55 anni di età o una storia clinica di cataratta prematura suggerisce una diagnosi di DM1 o di DM2 in pazienti con sintomi muscolari. La cataratta nei pazienti DM1 potrebbe progredire più velocemente del solito e quindi si potrebbe presentare come una cataratta ad esordio precoce.

Tramite un'oftalmoscopia diretta, la cataratta associata a DM non è specifica e si mostra come un'opacità punteggiata. Tramite un esame con lampada a fessura invece, la cataratta si presenta multicolorata e cangiante ed è localizzata nella lente capsulare posteriore. L'opacizzazione nelle lenti cangianti sottocapsulari posteriori rappresenta una fase iniziale di formazione di cataratta nella DM. Questa è rilevabile solo tramite valutazione con lampada a fessura e si riscontra solitamente in pazienti che non hanno sviluppato una sintomatologia oculare.

Con il progredire dell'opacità delle lenti, i pazienti lamentano che la vista è spesso facilmente abbagliata dalla luce ed è sfuocata. Dal punto di vista oculistico si parla di cataratta stellata ed infine di franca cataratta, che potrebbe essere indistinguibile da forme di cataratta più comuni.

La cataratta può essere rimossa chirurgicamente, preferibilmente in anestesia locale in modo tale da evitare complicanze associate ad un'anestesia generale (vedi Chirurgia, anestesia e controllo del dolore).

Una *ptosi bilaterale delle palpebre* è una caratteristica comune dei DM1. In casi gravi, può ostruire la vista e potrebbe richiedere un intervento chirurgico o non chirurgico. La debolezza dei muscoli responsabili orbicolari degli occhi è un'altra caratteristica comune dei DM1 che potrebbe provocare un danno corneale in quanto i pazienti non riescono a chiudere completamente gli occhi, soprattutto durante la notte, esponendo la cornea all'aria.

Si può presentare un'anormalità nel movimento oculare in pazienti DM1. Il rallentamento delle saccadi è stato documentato in maniera approfondita, ma l'impatto clinico è minimo. Si pensa che fattori contribuenti possano essere la miotonia dei muscoli extraoculari e/o anormalità del sistema nervoso centrale (SNC). Può essere presente nistagmo e questo potrebbe essere dovuto ad una disfunzione del sistema nervoso centrale (SNC). Ad ogni modo, raramente queste anormalità del movimento oculare provocano disturbi visivi.

Anche il coinvolgimento della retina è ben documentato nella DM1. Queste alterazioni possono includere la retinite pigmentosa, la fibroplasia della membrana epiretinica e fibroplasia epiretinica. Gli effetti clinici di queste alterazioni sono poco studiati, con opinioni contrastanti rispetto ai loro effetti sull'acuità visiva.

Può anche essere presente un decremento della pressione intraoculare che potrebbe essere causato da anomalie della cornea.

### **Raccomandazioni**

- **Ricercare:**
  - Sintomi di cataratta e altri sintomi oculari nella DM1. Dare consigli ai pazienti su misure di sicurezza da usare per adattarsi a lievi cambiamenti, precauzioni da adottare in caso di guida diurna e notturna in presenza di cataratta, come proteggere la cornea, soprattutto in caso dormano con gli occhi parzialmente aperti a causa della debolezza dei muscoli oculari.
  
- **Verificare:**
  - L'interessamento oculare tipico della DM1 tramite esame con lampada a fessura, che dovrebbe far parte del check-up oculare annuale
  - Se presente ptosi palpebrale; se la ptosi diventa grave e interferisce con la visione, si può consigliare un intervento, non chirurgico, come ad esempio l'uso di "sostegni" per le palpebre che possono essere inseriti negli occhiali da vista. A causa di eventuali rischi legati all'anestesia e una concomitante debolezza nella chiusura degli occhi, questi "sostegni", come rimedio per la ptosi, dovrebbero essere provati prima di considerare un intervento chirurgico.
  
- **Fare riferimento a:**
  - Un chirurgo oftalmico, quando la cataratta interferisce con la capacità di soddisfare le esigenze della vita quotidiana; si suggerisce la rimozione delle lenti opache tramite intervento chirurgico con impianto di lenti intraoculari. Assicurarsi che al paziente DM1 e al team che condurrà l'intervento siano chiari i rischi legati all'anestesia e valutare con il paziente, con la famiglia e con eventuali caregiver, l'efficacia a lungo termine dell'intervento e gli effetti collaterali (vedi chirurgia, anestesia e controllo del dolore).

## Gestione gastrointestinale

### **Premesse**

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

### **Raccomandazioni**

#### **1. Ricercare:**

1. Problemi nella masticazione o nella deglutizione, sbavamento, reflusso gastroesofageo, gonfiore, dolore addominale, diarrea e incontinenza fecale. Si dovrebbe prestare particolare attenzione nel differenziare una disfagia orofaringea da una esofagea. La disfagia esofagea ogni tanto provoca dolore toracico a causa del reflusso acido proveniente dallo stomaco. L'aspirazione di frustoli o frammenti di cibo può causare una polmonite, la principale causa di morte nei pazienti con DM1.
2. La perdita o l'aumento di peso non giustificato da modifiche di apporto calorico; la disfonia o la disfagia potrebbero indicare una debolezza dei muscoli della faringe; la tosse frequente o ricorrenti bronco-pneumopatie potrebbero indicare aspirazione; dolore addominale in seguito a palpazione (in generale o nell'area della cistifellea); gonfiore addominale durante esami fisici di routine
3. Per pazienti sintomatici, gli esami fisici possono anche includere un esame rettale per meglio valutare la costipazione, ricercando anche la presenza di spasmo dello sfintere anale e la possibilità di riscontrare una defecazione dissinergica

#### **2. Verificare:**

- a. Sintomi addominali acuti:
  - I. Verificare la presenza di una pseudo-ostruzione in aggiunta ad un'ostruzione meccanica
  - II. Effettuare una enterografia-TC (tomografia computerizzata) o un'enterografia-RM (risonanza magnetica) che possono permettere di distinguere una pseudo-ostruzione dall'emergenza chirurgica di una reale (meccanica) ostruzione se si evidenzia un'ostruzione intestinale acuta
  - III. Escludere una colecistite in pazienti con un dolore addominale acuto

- IV. Trattare i pazienti senza un'ostruzione meccanica come nei casi di pseudo-ostruzione e/o colecistite secondo un approccio cautelativo
- V. Effettuare una lastra addominale per valutare gas o feci intestinali anormali, o aria addominale libera
- b. Le quantità anormali di idrogeno con il glucosio rilevate nel *breath test*. Da considerare che è anormale in pazienti con intolleranza al lattosio e in pazienti con un'eccessiva crescita della flora batterica intestinale
- c. I segni di meteorismo intestinale, feci anormali o aria addominale libera, rilevate tramite una lastra addominale
- d. Movimenti dissinergici, debolezza orale e/o faringea o aspirazione da rilevare tramite uno studio della deglutizione standard o in fibroscopia o una valutazione della deglutizione con test al bario, avvalendosi della consulenza di un logopedista o la scintigrafia oro-faringea
- e. Anormalità anatomiche gastriche, intestinali o della cistifella tramite ecografia addominale o risonanza magnetica (RM)
- f. La funzionalità esofagea, il reflusso, lo svuotamento gastrico, la funzionalità intestinale tramite radiografie standard o dopo pasto baritato
- g. La debolezza o la contrazione dell'esofago, dello sfintere gastroesofageo, del tratto gastro-enterico; in pazienti che non rispondono alla terapia valutare lo sfintere anale o rettale tramite manometria o motilità funzionale
- h. La struttura o la funzionalità della faringe, dell'esofago o del tratto gastro-enterico tramite studio endoscopico
- i. Esami ematochimici suggestive di colestasi (alti livelli di fosfatasi alcalina e bilirubina correlano con colestasi nella DM1). Misurare i livelli GGT, in quanto livelli elevati di AST e ALT potrebbero essere dovuti ad una patologia del muscolo scheletrico derivante dalla DM1. Uno dei motivi più comuni per cui i pazienti DM1 vengono sottoposti a chirurgia generale è la colecistectomia; se l'anestesia generale è necessaria per questa procedura, bisogna trattare il paziente con particolare attenzione (vedi chirurgia, anestesia e controllo del dolore)

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

### 3. Cosa fare:

Trattamento non farmacologico per i sintomi gastrointestinali:

- a. Per pazienti che presentano diarrea o costipazione, è consigliabile una dieta ricca di fibre (15-20 grammi al giorno). Un aumento di fibre dovrebbe accompagnarsi ad un aumento di assunzione di acqua, escludendo bevande che contengono elevati livelli di caffeina e fruttosio
- b. Richiedere un consulto nutrizionale per pazienti con disfagia e con aumento o perdita di peso per impostare una dieta adeguata

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

Potenziale trattamento farmacologico per i sintomi gastrointestinali:

- a. Per pazienti che soffrono di diarrea, prescrivere Loperamide (Imodium), che va però usato con attenzione
- b. Per pazienti con problemi di costipazione, prescrivere lassativi leggeri (vedi sotto). Si dovrebbe cercare di evitare oli. Se un paziente non risponde al primo o secondo trattamento riportato sotto, si dovrebbe richiedere la consulenza di un gastroenterologo specialista per effettuare una manometria anale
  - I. Raccomandazioni terapeutiche primarie: polietilenglicolo (Miralax), senna (exlax, senokot), docusato sodico (colace) o lattulosio (cholac)
  - II. Raccomandazioni terapeutiche secondarie: bisacodile (dulcolax, correctol), lubiprostone (amitiza) o linaclotide (linzess)
  - III. Metoclopramide (Reglan, Plasil) potrebbe essere usato in caso di sintomi di gastroparesi, pseudo-ostruzione e reflusso gastrico. Non si consiglia un uso a lungo termine perchè può provocare discinesia tardiva
  - IV. Se nel *breath test* si riscontra la presenza di una sovrapproduzione batterica, un trattamento antibiotico potrebbe ridurre la diarrea; vedere articolo di Tarnopolsky et al, 2010 per il trattamento farmacologico con ciprofloxacina
- c. In casi di grave disfagia, in cui ad esempio c'è una forte perdita di peso o bronco-pneumopatie ricorrenti, la nutrizione enterale potrebbe risultare utile. Solitamente però ricorrere alla nutrizione enterale non è frequente nei pazienti DM1
- d. Si potrebbe considerare la mexiletina per curare la diarrea o la costipazione. Per i pazienti cardiopatici la mexiletina non è indicata, e tutti i pazienti che assumono mexiletina dovrebbero essere monitorati. Vedi la sezione cardiologica (pg)

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



## Gestione cognitiva e comportamentale (neuropsichiatrica)

### Premesse

In pazienti con DM1 ad esordio in età adulta, si possono presentare specifici deficit cognitivi; questi sono riportati anche in pazienti con DM1 a esordio tardivo. In ogni caso l'interessamento cognitivo e comportamentale è meno pronunciato rispetto al ritardo mentale descritto nei pazienti con forma congenita o alle alterazioni comportamentali dell'esordio infantile. In aggiunta all'alterazione primaria delle funzioni cognitive che si pensa essere causata dalla mutazione genetica, cioè intrinseca alla patologia, altre condizioni potrebbero contribuire al quadro cognitivo-comportamentale tipico di questa forma, quali le alterazioni del sonno, le anomalie ormonali o altre disfunzioni sistemiche tipiche della patologia.

Nei pazienti DM1 sono stati descritti ridotti livelli di flusso ematico cerebrale a livello dei lobi frontali e temporali, ridotti volume cerebrali rispetto a controlli di età equivalente, ed anomalie aspecifiche della sostanza bianca, evidenti come lesioni iperintense nelle sequenze T2 alla RM cerebrale, isolate o confluenti, la cui relazione con le anomalie cognitive e comportamentali non è chiara. A supporto dell'interessamento cognitivo va anche considerato che la proteina tau, implicata in generale nelle demenze primarie, subisce un'alterazione della sua espressione a livello cerebrale nei pazienti affetti da DM1.

Nei pazienti DM1 ad esordio in età adulta, le *anomalie cognitive* variano a seconda dell'ambito e del grado di gravità, e possono coinvolgere la sfera cognitiva pura intesa come intelligenza globale, o più comunemente, le funzioni esecutive e di costruzione visuo-spaziale, le abilità aritmetiche e l'attenzione. Le problematiche nelle funzioni esecutive possono causare importanti difficoltà nella pianificazione e organizzazione della vita quotidiana, con risvolti pratici negativi come per esempio ritardi nel pagamento di bollette, rispetto e programmazione di appuntamenti. Va considerato che l'interessamento cognitivo è indipendente dai livelli di QI, che sono solitamente normali nella forma adulta, pur inferiori ai valori della popolazione non affetta, di pari età e scolarità.

Nei diversi studi in questa popolazione sono emersi *sintomi di asse I* quali ansia e depressione. Più frequentemente sono stati descritti sintomi caratterizzati da comportamenti evitanti, apatia, mancanza di iniziativa, inattività. Va anche considerato che potrebbe esservi una sovrastima della depressione e dell'apatia in questa popolazione per la presenza importante e frequente di sintomi quali l'eccessiva sonnolenza e la facile affaticabilità, il tutto aggravato dalla inpressione del volto, dovuta alla ipotrofia e debolezza dei muscoli facciali e masticatori, e dalla ptosi palpebrale. E' importante dunque ricercarla con test appropriati.

Gli aspetti cognitivi e personologici dei pazienti DM1 pur ancora da definire precisamente in termini scientifici circa la causa e relazione con l'espansione, possono comunque avere un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e dei familiari. Familiari e caregiver di pazienti affetti da DM1, oltre ai pazienti stessi, dovrebbero essere informati sul fatto che la DM1 è anche una "patologia del cervello" e che quindi anche il pensiero e il comportamento potrebbero essere coinvolti. Gli aspetti cognitivi e personologici della DM1 si sovrappongono considerevolmente con il deficit del funzionamento psicosociale (vedi considerazioni psicologiche)

### ***Raccomandazioni***

#### **1. Ricercare:**

- a. Difficoltà nell'organizzazione e pianificazione, apatia

#### **2. Verificare:**

- a. L'anamnesi di salute mentale del paziente, raccolta da altri familiari laddove il segreto professionale lo consenta, in quanto pazienti affetti da DM1 potrebbero avere una limitata intuizione riguardo la loro cognizione e il loro comportamento
- b. Problematiche psichiatriche o comportamentali e cambiamenti cognitivi, da valutare all'interno di un check-up annuale. Si consiglia una valutazione neuropsicologica di base, con eventuali test aggiuntivi in base al percorso clinico del paziente

#### **3. Cosa fare:**

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

#### **4. Fare riferimento a:**

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

## Gestione psicosociale

### Premesse

Gli aspetti fisici, cognitivi e personologici complessi della DM1 possono gravemente interferire con il lavoro, la scuola, il tempo libero, la famiglia e la vita sociale. Le condizioni socioeconomiche dei pazienti affetti da DM1 e dalle loro famiglie sono spesso compromesse a causa della bassa scolarità (associata alla compromissione cognitiva), opportunità lavorative limitate, livelli di energia ridotti, sonnolenza diurna, visione danneggiata, debolezza muscolare, la probabilità che più di una persona in famiglia abbia bisogno di cure specifiche a causa della DM1, e l'uso di alcool o droghe per gestire lo stress e l'insonnia.

I pazienti DM1 possono avere difficoltà in molte attività della vita quotidiana, incluse quelle relative all'igiene personale, l'ordine della casa, la preparazione di pasti, l'organizzazione e la pianificazione, la guida dell'auto. I bambini di genitori affetti da DM1 potrebbero non ricevere un supporto emotivo o intellettuale ottimale e qualche volta potrebbero anche essere privati delle cure quotidiane, il che potrebbe risultare particolarmente problematico qualora anche il bambino sia affetto. I pazienti DM1 sono vulnerabili all'isolamento sociale. I caregiver possono avere un carico maggiore a causa del comportamento evitante dei pazienti, e possono dovere rinegoziare ruoli e responsabilità, sottolineando la natura complessa della presa in carico multidisciplinare di questi pazienti. Sono comuni il ritiro e l'isolamento sociale anche dei caregiver.

### Raccomandazioni

#### 1. Ricercare:

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

#### 2. Fare riferimento a:

- Gruppi di supporto locali e organizzazioni nazionali e internazionali, come ad esempio l'Associazione Italiana Miologia ([www.miologia.org](http://www.miologia.org)), l'Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare ([www.uildm.org](http://www.uildm.org)), l'Associazione

Italiana Distrofie Miotoniche Onlus ([www.dimio.it](http://www.dimio.it)), la Fondazione Malattie Miotoniche ([www.fondazionemalattiemiotoniche.org](http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org)).

## Eccessiva sonnolenza diurna

### Premesse

Si stima che circa il 30-40% dei pazienti con DM1 presenti una eccessiva sonnolenza diurna e spesso questo ha un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e della famiglia. L'eccessiva sonnolenza diurna può anche essere il sintomo principale e di esordio della DM1 in età adulta.

A differenza dell'affaticabilità generale, anch'essa comune nella DM1, l'ipersonnia fa sì che i pazienti dormano di frequente, spesso in modo imprevedibile, durante il corso della giornata, anche se di notte hanno dormito un numero di ore normale o maggiore del solito. Il più delle volte si tratta di una ipersonnia da inattività.

L'eccessiva sonnolenza diurna nella DM1 può risultare da uno o più meccanismi distinti. Tra questi in particolare vanno considerati lo stile di vita rispetto al ritmo sonno-veglia (programmazione del sonno errata, scarsa igiene del sonno); debolezza dei muscoli ventilatori che provoca ipoventilazione associata al sonno e un sonno non ristorativo; ostruzione delle vie aeree a causa della debolezza faringea con associate apnee notturne ostruttive; ipoventilazione alveolare su base centrale, per ipofunzione dei centri deputati al controllo del ritmo sonno-veglia, con meccanismi di risveglio disorganizzati. La risposta positiva al farmaco psicostimolante modafinil (provigil) riscontrata in alcuni studi suggerisce che il meccanismo principale alla base della ipersonnia sia di origine centrale.

### Raccomandazioni

#### 1. Ricercare:

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

#### 2. Verificare:

- a. La presenza di eccessiva sonnolenza diurna a livello ambulatoriale tramite l'Epworth Sleepiness Scale (EPP), ma poichè questa è spesso una sottostima del problema, nel sospetto di sonnolenza diurna con impatto sulla vita quotidiana prescrivere una polisonnografia ed indirizzare al Centro specialistico di riferimento, un Centro del sonno e/o a specialisti pneumologi nel campo neuromuscolare, in particolare della DM1 ([www.miologia.org](http://www.miologia.org); [www.uildm.org](http://www.uildm.org); [www.dimio.it](http://www.dimio.it); [www.fondazionemalattiemiotoniche.org](http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org))

- b. La presenza di debolezza muscolare che può contribuire all'eccessiva sonnolenza diurna nei pazienti DM1 (vedi considerazioni respiratorie)
- c. La presenza di sintomi respiratori, apnea notturna e ipersonnia centrale rilevate durante valutazioni per eccessiva sonnolenza diurna. Si ricorda che i pazienti possono non rendersi conto della eventuale compromissione respiratoria, che si può indagare inviando il paziente ad uno specialista pneumologo o del sonno, esperto di patologie neuromuscolari ed in particolare di Distrofia Miotonica.

### **3. Cosa fare:**

- a. Si può considerare di impostare una ventilazione non invasiva se si pensa che la sonnolenza diurna sia legata ad una ipoventilazione notturna o diurna o ad apnea notturna in cui si sospetti una componente muscolare periferica, inviando il paziente da uno pneumologo con esperienza in patologie neuromuscolari per valutare come adattare questi pazienti ai ventilatori nel modo migliore (vedi considerazioni respiratorie)
- b. Si può considerare la terapia stimolante con lo psicostimolante modafinil (provigil) se si sospetta un'ipersonnia centrale benchè questo farmaco sia off-label. In tale caso è consigliabile dimostrare la presenza del sintomo ipersonnia con l'esame considerato il gold-standard in tale senso e cioè l'esame delle latenze multiple (MSLT), eseguibile in centri del sonno specializzati.

### **4. Fare riferimento a:**

- a. Una terapia cognitivo comportamentale (TCC) o un training quotidiano per ridurre l'affaticabilità o la sonnolenza
- b. Specialisti del sonno e/o pneumologi per pazienti che si lamentano di eccessiva sonnolenza diurna o hanno punteggi elevati all'ESS o altre scale sulla sonnolenza

## Gestione endocrina e metabolica

### Premesse

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

Sono stati riportati nei pazienti DM1 anche aumento dell'incidenza di disfunzioni della tiroide, delle paratiroidi e delle gonadi, in associazione a livelli sanguigni di ormoni surrenalici anormali. Si ipotizza che le anomalie nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (pituitario) possano ricoprire un ruolo chiave in queste alterazioni, in particolare in quelle che coinvolgono la regolazione della tiroide, dei livelli ormonali surrenalici e delle gonadi.

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

Vi sono diversi riscontri clinici e storici sull'alopecia nella DM1 ma mancano studi longitudinali controllati per età e genere.

E' stato anche frequentemente segnalato un aumento degli enzimi epatici in molti pazienti affetti da DM1. Queste alterazioni non sono generalmente progressive. Non è ancora chiaro se rappresentino un effetto primario della DM1 sulle cellule epatiche o se siano una conseguenza dello squilibrio metabolico, stasi biliare o della steatosi epatica, frequentemente presente. È probabile che quest'ultima e l'insulino resistenza siano i maggiori responsabili del rialzo degli enzimi epatici, benchè siano necessari ulteriori studi in tale senso. La causa della stasi biliare non è ben chiara, ma anch'essa potrebbe essere legata ad una miotonia dei muscoli lisci, debolezza o alterazione della circolazione enteropatica. Bisogna tuttavia ricordare che le transaminasi sono presenti anche nel muscolo scheletrico ed il loro aumento può essere correlato al concomitante interessamento muscolare.

Ci sono alcune indicazioni a favore di una disregolazione del sistema renina-angiotensina e di alterazioni dei livelli di 25 idrossi vitamina D [25 (OH) D], di deidroandrosterone (DHEA), di interleuchina 6 (IL6), del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa) e del fattore di crescita insulino-simile (IGF1) in pazienti DM1. Anche le funzioni dell'adrenalina della parte midollare della surrene potrebbero essere alterate in un piccolo numero di pazienti DM1 con aritmie cardiache che si sospetta essere provocate da ipercaliemia. L'omeostasi del calcio è anormale in alcuni pazienti DM1, e le cause sono multifattoriali (disfunzione paratiroidea, bassi livelli di vitamina D, deficienza nutrizionale) e l'impatto clinico di queste alterazioni non è del tutto chiaro.

### **Raccomandazioni**

#### **1. Ricercare:**

- a. Presenza di mestruazioni dolorose o irregolari in donne affette da DM1 e fare riferimento ad un'ostetrica o ginecologo
- b. La storia riproduttiva, la possibile infertilità e prevedere una programmazione familiare in pazienti DM1 maschi e femmine; fare riferimento al counselor genetico o altre figure specialiste
- c. Presenza di disfunzioni erettile negli uomini; se presenti considerare ulteriori controlli e terapie farmacologiche per la cura, ma stando attenti a possibili effetti collaterali cardiaci della terapia farmacologica per la disfunzione erettile (vedi considerazioni cardiovascolari)

#### **2. Verificare:**

- a. I valori degli enzimi epatici ed i livelli di bilirubina alla diagnosi e con cadenza annuale. Si riscontrano spesso elevazioni croniche degli enzimi epatici in pazienti DM1 e non sempre indicano la necessità di una biopsia epatica.
- b. La funzione tiroidea: misurare il TSH alla diagnosi e con cadenza annuale. I livelli di FT4 secondo raccomandazioni endocrine. Un controllo più frequente è necessario in caso si sospetti una disfunzione tiroidea.
- c. L'assetto lipidico (colesterolemia, trigliceridemia), alla diagnosi ed ogni tre anni se i valori sono nei limiti della norma, con maggiore frequenza nel caso siano aumentati. Nel caso vengano usati le statine e/o i fenofibrati per abbassare i livelli lipidici, è consigliabile monitorare con attenzione i pazienti per eventuali effetti collaterali a livello muscolare.
- d. Verificare il dosaggio della vitamina D annualmente per il frequente riscontro di livello sotto la norma, e meritevoli in base ai valori di eventuale supplemento

#### **3. Cosa fare:**

- a. Prescrivere Minoxidil (Rogaine) per la perdita di capelli associata alla DM1



- b. Modificare la dieta e stimolare all'esercizio fisico (vedi parte relative alla componente muscolare) ed utilizzare terapia appropriate per normalizzare i livelli di glucosio e di insulina nel sangue, come nei casi di insulino resistenza. Verificare annualmente la tolleranza al glucosio orale e richiedere i livelli di HbA1c e di glucosio nel plasma a digiuno.

## Tumori

### Premesse

Studi epidemiologici recenti che hanno paragonato il rischio di tumori maligni in pazienti DM1 alla popolazione generale hanno mostrato che i pazienti DM1 hanno un rischio maggiore di sviluppare alcuni tipi di tumore, specialmente quelli delle ovaie, del colon, dell'endometrio, del cervello e della tiroide. Le cause neoplastiche sono la terza causa di morte nei pazienti con DM1, dopo le complicanze respiratorie e cardiovascolari.

I pazienti con DM1 rischiano più della media della popolazione di sviluppare un pilomatricoma, un raro tumore della pelle che colpisce i follicoli dei peli, solitamente benigno, e solo raramente maligno. Solitamente il pilomatricoma si trova nella pelle della testa e del collo ma può anche presentarsi in altre zone del corpo. Questi tumori possono essere rimossi chirurgicamente.

### Raccomandazioni

1. Effettuare controlli periodici per valutare la presenza di tumori della pelle benigni o maligni, incluso il pilomatricoma, anche per epiluminescenza in relazione ad aumentato rischio di melanomi, e inviare i pazienti a chirurghi che possano rimuoverli in totale sicurezza (vedi chirurgia, anestesia e controllo del dolore). Insegnare ai pazienti come rilevare la presenza di un pilomatricoma cercando piccoli noduli sotto la pelle e informare i pazienti che questi si sviluppano principalmente sulla testa, soprattutto vicino all'attaccatura dei capelli, e sul collo, ma anche sulle gambe, sulle braccia e sul torace.
2. Incoraggiare molto i pazienti a seguire le linee guida della popolazione generale per il controllo di tumori, come ad esempio quelli per tumori al colon, al seno, ai testicoli ed all'utero
3. Essere particolarmente attenti a sintomi di sospetto interessamento del sistema nervoso centrale, dell'addome, della pelvi e della tiroide in quanto possono esservi tumori anche a livello di cervello, utero, ovaie e tiroide.

## Considerazioni supplementari

### Diagnosi

#### Premesse

Se c'è un sospetto di patologia, solitamente non è difficile porre diagnosi di distrofia miotonica di tipo 1 (DM1) a esordio in età adulta. Ad ogni modo, il percorso che porta alla diagnosi è spesso complicato dall'elevato numero di apparati coinvolti, l'elevato numero di figure professionali coinvolte, e l'elevata variabilità nella gravità dei segni e sintomi della malattia. Ci possono volere molti anni affinché un paziente riceva una corretta diagnosi di DM1, in ambienti non specialistici.

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

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

Si dovrebbe sospettare una diagnosi di DM1 in qualsiasi paziente che presenti uno dei sintomi sopra riportato o una storia familiare positiva per DM1, o presenti in aggiunta a quanto indicato sopra:

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

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

## **Raccomandazioni**

### **1. Ricercare:**

- a. L'eventuale presenza dei sintomi sopra riportati

### **2. Verificare:**

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

### **3. Fare riferimento a:**

- a. Counseling genetico (vedi counseling genetico) per i pazienti che presentano sintomi clinici indicativi di DM1, i familiari a rischio, in modo tale che possano prendere una decisione rispetto al procedere o meno ad un esame genetico. Tale esame dovrebbe essere fatto in un laboratorio accreditato con esperienza nella diagnosi di DM1 (vedi [www.oprhanet.it](http://www.oprhanet.it); [www.miologia.org](http://www.miologia.org) per centri in Italia). Si ritiene che sia inverosimile che si sviluppi una DM1 con sintomi rilevabili in soggetti con ripetizioni tra 37 e 49. Ad ogni modo, queste "premutazioni" potrebbero espandersi all'intervallo patologico in generazioni future, in particolare in trasmissioni paterne. Per questo si dovrebbe offrire un counseling genetico anche a queste persone (vedi counseling genetico) in modo tale da discutere il rischio di trasmissione della patologia.
- b. Specialisti in patologie neuromuscolari, presumibilmente un neuromiologo o un genetista clinico con particolare esperienza nel campo delle malattie neuromuscolari ereditarie, che possano facilitare una prima valutazione "globale", dando priorità a consulti per specifici sintomi, e fornendo una gestione clinica continua della condizione del paziente.
- c. Il cardiologo e lo pneumologo, se sono presenti sintomi cardiaci o respiratori rilevanti. Pazienti con sospetto diagnostico dovrebbero essere informati subito sui rischi legati all'anestesia e alla sedazione e dovrebbero essere sottoposti a visite specialistiche per rilevare complicanze cardiache o respiratori potenziali (vedi cardiovascolare e pneumologico)

## Counseling genetico

### Premesse

La DM1 è causata dall'espansione di una ripetizione CTG instabile che non viene tradotta, ma trascritta, sulla regione 3' non codificabile del gene DMPK localizzato sul braccio lungo del cromosoma 19, in posizione 19q13.3.

Il numero normale di ripetizioni CTG in questa regione varia da 5 a 37. Più di 50 ripetizioni sono considerate criterio diagnostico per la DM1. Occasionalmente, delle persone ereditano una sequenza di ripetizioni che può variare da 37 a 49. Si possono incontrare sequenze di questa lunghezza in diramazioni familiari di noti pazienti DM1, in particolare in generazioni passate, o occasionalmente, nella popolazione generale. In soggetti che presentano ripetizioni CTG nell'intervallo tra 37 e 49 di solito non si riportano sintomi rilevabili. Ad ogni modo, queste "premutazioni" possono espandersi in intervalli patologici nelle generazioni successive, in particolare quando sono a trasmissione paterna.

Mentre l'esame genetico, incluso anche quello prenatale e presintomatico, è ormai facilmente accessibile, ci sono ancora molte potenziali insidie nell'interpretazione dei risultati sia per il paziente che per i familiari. Per questo motivo si considera il counseling genetico come parte integrante del processo diagnostico.

Una diagnosi di DM1 in una persona all'interno di un nucleo familiare ha conseguenze anche sugli altri membri della famiglia, nascono dubbi rispetto al fatto che la persona affetta possa scegliere di dire o non dire della malattia ai familiari che non presentano una sintomatologia e dubbi anche rispetto al consigliare o meno a questi famigliari di sottoporsi all'esame genetico. Una diagnosi di DM1 in un soggetto presintomatico (incluso un bambino) può avere importanti conseguenze sul controllo della salute e sull'organizzazione familiare, ma potrebbe anche sollevare difficoltà sul lavoro e nella vita di tutti i giorni in generale.

### Raccomandazioni

1. Inviare il paziente ad un consultorio genetico o ad un neuromiologo con esperienza nella DM1, anche se il paziente non manifesta il desiderio di avere figli
2. Revisionare annualmente la genealogia del paziente. Il counseling genetico dovrebbe essere ripetuto in caso ci siano nuove informazioni o circostanze che cambiano il rischio per gli altri membri della famiglia
3. Discutere e comunicare la complessità dei pattern ereditari che questa sono propri della patologia, in particolare il rischio di una madre paucisintomatica (leggermente affetta) che partorisce un bambino gravemente affetto, tramite consulenza genetica nelle famiglie con affetti da DM1 o l'insorgenza in forme tardive o il fatto che molti pazienti possano non lamentare disturbi pur avendo ereditato la patologia.

4. Aiutare mutazione gli affetti nell'informare i familiari della possibilità che anch'essi abbiano ereditato la patologia o il rischio di trasmetterla, e le ripercussioni che la DM1 può avere sui pazienti, anche se essi stessi o i figli non sono affetti sintomatici.

## Gestione e counseling di fine vita

### **Premesse**

La consapevolezza del pattern di progressione della patologia e la possibilità di sviluppare improvvisi e significativi cambiamenti di salute è di grande importanza nei pazienti affetti da DM1. Le persone affette dalla DM1 potrebbero confrontarsi con scelte terapeutiche importanti, tra cui anche alcune da cui potrebbe dipendere la loro sopravvivenza, senza che ci sia stata alcuna discussione in precedenza di questi possibili scenari. È importante offrire delle linee guida anticipatorie per controllare quali opzioni e scelte sono disponibili con l'avanzare della malattia. Si dovrebbe discutere delle diverse opzioni, quali il mantenimento dell'alimentazione tramite nutrizione enterale, l'assistenza alle funzioni respiratorie tramite ventilazione assistita (NIV e IV) e la prevenzione di aritmie cardiache tramite l'impianto di dispositivi.

Per alcuni soggetti affetti da DM1, queste decisioni possono precedere di molti anni una situazione di fine vita o di cure palliative, mentre per altri queste decisioni possono presentarsi in maniera inaspettata a causa di un evento a rischio vita o un cambiamento nell'aspettativa di vita (prognosi). È opportuno discutere queste tematiche nelle fasi precoci di malattia, e successivamente a intermittenza durante il decorso di essa per permettere all'individuo, ai caregiver e al team multidisciplinare di avere una consapevolezza maggiore di quali scelte siano a disposizione e come queste possano sortire un effetto diverso su ogni persona coinvolta. Riconoscere la potenzialità del carico significativo cui sono sottoposti i caregiver e favorire una maggiore loro consapevolezza nel prendere le decisioni, mediante un'ampia ed aperta discussione.

### **Raccomandazioni**

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

1. Consigliare l'introduzione di cure palliative alla diagnosi e successivamente a intervalli regolari. Le cure palliative dovrebbero essere considerate come un'opzione terapeutica durante tutto il percorso di cura e non solo durante le fasi di fine vita della malattia
2. Introdurre il paziente alle scelte condivise, cosicché sviluppino una propria consapevolezza prognostica. Tenere presente che le decisioni possono mutare nel tempo, e le cure di fine vita e le scelte in caso di emergenza respiratoria devono essere ridiscusse con il progredire della malattia poiché i pazienti con il peggioramento della malattia potrebbero cambiare idea sulle direttive anticipate
3. Documentare/registrare un rappresentante legale durevole per l'assistenza sanitaria poco dopo la diagnosi

4. Suggestire ai pazienti che la ventilazione non invasiva, la presenza di un pacemaker/defibrillatore, e la nutrizione enterale sono parti accettabili della cura di pazienti con DM1. È importante che i pazienti siano consapevoli del fatto che, in alcuni, i sintomi di compromissione respiratoria potrebbero migliorare con una ventilazione non invasiva e questo potrebbe migliorare la loro qualità di vita; che la gestione della disfagia potrebbe ridurre il rischio di polmonite da aspirazione, la principale causa di morte in questi pazienti; che gli apparecchi per l'assistenza alla tosse potrebbero avere un ruolo importante nella gestione delle secrezioni e potrebbero evitare episodi di strozzamento e ridurre il rischio di un'insufficienza respiratoria acuta
5. Condurre precocemente discussioni riguardo le direttive anticipate con tutti i pazienti, in particolare prima di un intervento chirurgico, un parto, l'introduzione della ventilazione assistita, l'impianto di un pacemaker o defibrillatore, o qualsiasi peggioramento della condizione medica. Tali discussioni dovrebbero includere il testamento biologico e le DAT.
6. Raccomandare sessioni didattiche e una relazione professionale continua che coinvolga le figure che si occupano delle cure palliative e quelle che lavorano negli hospice
7. Riconoscere e affrontare il carico dei caregiver e se questo è affetto da DM1, offrire supporti/ricoveri di sollievo
8. Affrontare con i familiari e il paziente la normalità del lutto, verificarsi per l'alta probabilità di perdite fisiche, relazionali e occupazionali e offrire un counseling, quando appropriato.

## Appendice 1a: panoramica del progetto e lista degli autori

### Panoramica

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

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

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

### Ringraziamenti

Questo progetto, che migliorerà l'informazione attualmente disponibile ai clinici che si occupano di pazienti affetti da DM e dei loro parenti, non sarebbe stato possibile senza l'impegno costante e instancabile da parte delle figure professionali coinvolte nello sviluppo. Il progetto ringrazia in particolare il Dott. Tetsuo Ashizawa e il Dott. Richard Moxley III. Il supporto aggiuntivo fornito dal Dott. Nicholas Johnson, il Dott. Giovanni Meola, Dott. Shree Pandya e Dott. Mark Rogers è stato anche molto apprezzato. Di seguito la lista degli autori che hanno collaborato al progetto per la stesura originale delle raccomandazioni di cura.

### Lista degli autori della stesura originale del progetto

#### Sistema oculare, Malignancy ed endocrino

Presidenti: Tetsuo Ashizawa, M.D., Houston Methodist Neurological Institute & Richard Moxley, III, M.D., University of Rochester

Guillaume Bassez, M.D., Ph.D., Institut de Myologie

Baziel van Engelen, M.D., Ph.D., Radboud University Medical Centre

Shahinaz M. Gadalla, M.D., Ph.D., National Institutes of Health



Todd Goodglick, M.D., Georgetown University Hospital / Medstar Washington Hospital Center  
 Chad Heatwole, M.D., University of Rochester  
 James Hilbert, M.S., University of Rochester  
 Jack Puymirat, M.D., Ph.D., CHUQ-site Enfant-Jésus  
 CuixiaTian, M.D., Cincinnati Children's Hospital

### **Muscoli scheletrici, riabilitazione ed eloquio**

Presidenti: Cynthia Gagnon, Ph.D., Université de Sherbrooke & Shree Pandya, D.P.T., University of Rochester

Guillaume Bassez, M.D., Ph.D., Institut de Myologie  
 Edith Cup, Ph.D., Radboud University Medical Centre  
 Tina Duong, M.P.T., Ph.D., Stanford University  
 Kate Eichinger, D.P.T., University of Rochester  
 Marie Kierkegaard, Ph.D., Karolinska Institutet  
 Wilma J. Koopman, N.P., Ph.D., Western University of Canada  
 Daphne Maas, P.T., M.Sc., Radboud University Medical Centre  
 Laurie Sterling, M.S., Houston Methodist Hospital  
 Shannan Venance, M.D., Ph.D., London Health Services Centre, University Hospital

### **Sistema cardiaco**

Presidente: William J. Groh, M.D., MPH, Medical University of South Carolina

Deepak Bhakta, M.D., Indiana University  
 Denis Duboc, M.D., Cochin Hospital, Paris-Descartes University  
 Saman Nazarian, M.D., Ph.D., University of Pennsylvania  
 Subha Raman, M.D., Ohio State University  
 Gordon Tomaselli, M.D., Albert Einstein College of Medicine

### **Neuropsichiatria e Sistema Nervoso Centrale**

Presidente: Giovanni Meola, M.D., University of Milan

Nathalie Angeard, Ph.D., Institut de Myologie  
 Marco Bozzali, M.D., University of Sussex  
 Baziel van Engelen, M.D., Ph.D., Radboud University Medical Centre  
 Anne-Berit Ekstrom, M.D., Queen Silvia Children's Hospital  
 Bruno Eymard, M.D., Institut de Myologie  
 Benjamin Gallais, Ph.D., Cégep de Jonquiére  
 David Moser, Ph.D., University of Iowa  
 Peg Nopoulos, M.D., University of Iowa  
 Louis Richer, Ph.D., Université du Québec à Chicoutimi  
 ChrisTurner, M.D., Ph.D., National Hospital for Neurology and Neurosurgery

Stefan Winblad, Ph.D., University of Gothenburg

### **Diagnosi, OBGYN e gestione familiare**

Presidente: [Mark T. Rogers, M.D., University Hospital of Wales](#)

Janice L.B. Byrne, M.D., University of Utah

Craig Campbell, M.D., University of Western Ontario

John W. Day, M.D., Ph.D., Stanford University

Katherine D. Mathews, M.D., University of Iowa

Darren G. Monckton, Ph.D., University of Glasgow

Richard Petty, M.D., NHS Greater Glasgow and Clyde, Southern General Hospital

Janel Phetteplace, M.S., University of Iowa

Benedikt Schoser, M.D., Ludwig-Maximilians-University

### **Sistema respiratorio, eccessiva sonnolenza diurna ed anestesia**

Presidente: [Ericka Simpson, M.D., Houston Methodist Neurological Institute](#)

Belen Esparis, M.D., Mount Sinai Medical Center

Marla Ferschl, M.D., University of California, San Francisco

Venessa Holland, M.D., MPH, Houston Methodist Neurological Institute

Elisa De Mattia, P.T., Fondazione Serena

Valeria Ada Sansone, M.D., Ph.D., University of Milan

Aparajitha Verma, M.D., Houston Methodist Neurological Institute

### **Cure palliative e counseling e gestione delle scelte di fine vita**

Presidente: [Laurie Gutmann, M.D., University of Iowa](#)

Ann Broderick, M.D., M.S., Iowa City VA Medical Center

Elisabetta Roma, M.D., Fondazione Serena

Jacinda Sampson, M.D., Ph.D., Stanford University

CarenTrujillo, R.N., M.S.N., University of Utah

### **Sistema gastrointestinale, miotonia e dolore**

Presidente: [Nicholas E. Johnson, M.D., Virginia Commonwealth University](#)

Kiera N. Berggren, M.A., M.S., University of Utah

Kari Lane, R.D., University of Utah

Ami Mankodi, M.D., NINDS, National Institutes of Health

Linda Nguyen, M.D., Stanford University

Jacinda Sampson, M.D., Ph.D., Stanford University

Jeffrey Statland, M.D., University of Kansas Medical Center

S. H. Subramony, M.D., University of Florida

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

## Appendice 1b: panoramica del progetto in lingua italiana e lista degli autori

### Panoramica

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

### Ringraziamenti

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

### Lista degli autori

**Coordinatori:** Valeria Ada Sansone, M.D., Ph.D., University of Milan e G Meola, M.D. PhD, University of Milan

**Traduzione:** Lucia Catherine Greco, Fondazione Serena e Valeria Ada Sansone, M.D., Ph.D., University of Milan

#### Esperti DMI gruppo AIM

Antonio Toscano, University of Messina

Gabriele Siciliano, University of Pisa

Tiziana Mongini, University of Torino

Corrado Angelini, Foundation S. Camillo Hospital, Venice

Elena Pegoraro, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

Lorenzo Maggi, IRCCS Istituto Besta, Milano

Rocco Liguori, University of Bologna

Luisa Politano, Campania University "Luigi Vanvitelli"

Gabriella Silvestri, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma

Roberto Massa, Università Tor Vergata, Roma

Giovanni Antonini, Università degli Studi La Sapienza, Roma

Giovanni Marrosu, Università di Cagliari

Giacomo P Comi, University of Milan, IRCCS Policlinico di Milano



## Appendice 2: linea temporale per le valutazioni e gli interventi sui pazienti DM1

**ALLA DIAGNOSI O SE SOSPETTO DIAGNOSTICO è consigliabile valutare se presenti:**

### SEGNI DI INTERESSAMENTO MUSCOLARE

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

### SEGNI OCULARI

- ✓ Cataratta precoce
- ✓ Ptosi palpebrale

### SEGNI DI INTERESSAMENTO EXTRAMUSCOLARE

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

Gestione endocrina						
Intervento di valutazione	Alla diagnosi	Ogni anno	Ogni 3 anni	Ogni 3-5 anni	Altro	Considerazioni aggiuntive
HbA1c	x	x				
glicemia a digiuno	x	x				

enzimi epatici (AST, ALT)	x	x				
biliburina	x	x				
colesterolo e trigliceridi	x		x			Da effettuare più spesso se si sviluppa una dislipidemia
TSH, T4 libero	x		x			Secondo parere endocrinologico se c'è un sospetto di disfunzione tiroidea
<b>Gestione cardiovascolare</b>						
visita cardiologica (esperto di DM1)	x				Con cambiamento dei sintomi, imaging cardiaco anormale, ECG anormale; anche prima di terapia con mexiletine o altro farmaco antimiotonico con proprietà anti-aritmiche	
ECG 12-derivazioni	x	x				
ECG-Holter 24 ore o oltre					In caso di sintomi cardiaci	
Elettrofisiologia invasive (SEF)					In caso di dubbia compromissione ritmica o storia familiar suggestive anche con test non invasive negativi	
Impianto di un pacemaker o un ICD					In caso di rischio to aumentadi arresto cardiaco improvviso	
Terpia per l'aritmia					Per linee guida standard	
Terapia per arresto cardiaco o insufficienza ventricolare sinistra					Per linee guida standard	

Gestione respiratoria						
Ricercare storia di infezioni respiratorie	x				Ogni 6 mesi	
Visita pneumologica standard	x				Ogni 6 mesi	
Valutare la presenza di ortopnea, dispnea, sonno non riposante, apnea, affaticamento, russamento	x				Ogni 6 mesi	
FVC, FEV1 in posizione seduta e supina	x	x				
Ossimetria notturna	x	x				
PCEF	x	x				
MIP	x	x				
MEP	x	x				
Emogas	x	x				
Imaging toracico (radiografia, TC)					Se si sospetta la patologia	
Visita specialista del sonno					Se MIP è minore di 60 o FVC è minore del 50 % previsto predicted; soglia bassa	
Vaccinazioni anti-influenzali	x	x				
Trattamento standard di infezioni respiratorie					In caso di infezione respiratoria essere aggressivi con inizio terapia antibiotica ed evitare mucolitici o ossigenoterapia da sola. Inviare a pneumologo esperto di DM1	
Utilizzo dell'assistente per la tosse (tecniche o dispositivi)					In caso di infezione, di tosse non efficace, nelle fasi peri-operatorie	
Ventilazione non invasive					In caso di debolezza dei muscoli respiratori, disturbi del respiro legati al sonno, in alcuni casi peri-operatori	
Ossigeno supplementare					Soltanto abbinato a ventilazione non invasiva	



Gravidanza e gestione ostetrica						
visita ostetrica-ginecologica specializzata in donne ad alto rischio					In caso di donne DM1 incinte	
Sicurezza della disponibilità di una presa in carico neonatale per donne ad alto rischio					In caso di gravidanza di donne affette da DM1	
Anestesia						
Rx torace					Pre-operatorio	
Valutazione cardiaca					Pre-operatorio	
Valutazione pneumologica					Pre-operatorio	
Valutazione anestesiologicala					Pre-operatorio	
Specifiche precauzioni anestesiologicalhe, monitoraggio					Intra-operatorio	
Terapia con mio rilassanti non depolarizzante ( <b>non</b> la succinilcolina)					Intra-operatorio	
Per invertire il blocco muscolare usare sugamma-dex e <b>non</b> neostigmine					Post-operatorio	
Uso di farmaci alternativi agli oppiacei per il dolore					Post-operatorio	
Protocollo Bach per estubazione per pazienti neuromuscolari					Post-operatorio	
Predisporre letto in subintensiva previa valutazione anestesiologicala					Post-operatorio	
Monitoraggio e supporto delle funzioni polmonari					Peri-operatorio	

Counseling genetico						
Counseling genetico, inclusi il rischio per parenti e figli	x				A seconda delle necessità e quando si prende in considerazione una gravidanza	
Rivedere la genealogia familiare	x	x			In caso ci siano novità delle circostanze	
Incoraggiare alla partecipazione a ricerche e registry	x					
Cure palliative						
Introduzione delle cure palliative	x				A intervalli regolari	
Delega di responsabilità (es tutore legale)	x (o poco dopo)					
Discutere delle direttive anticipate					A seconda delle necessità, a seconda delle esperienze precedenti all'intervento, al parto, ecc	
Incoraggiare all'uso di dispositivi medici salva vita quali PM, ICD	x					
Discutere l'assistenza in un hospice					A seconda delle necessità	
Valutare il carico del caregiver					A seconda delle necessità	
Valutare elaborazione del lutto o altre criticità					A seconda delle necessità	

## Appendice 2: Bibliografia

### Chirurgia, anestesia e controllo del dolore

1. Mathieu J, Allard P, et al: Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997; 49:1646-1650.
2. Barash PG, et al. *Clinical Anesthesia*. 4th edition. pgs. 32-34, 493-494, 1997.
3. Catena V, et al. Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of intravenous anesthesia with propofol, cis-atracurium, and remifentanyl. A case report. *Minerva Anestesiologica*. 2007 Sept; 73(9) 475-9.
4. Bennum M, Goldstein B, et al. Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. *Br J of Anaesth* 2007; 85(3):407-9.
5. Groh WJ, Groh MR, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type I. *N Engl J Med* 2008; 358:2688-97.
6. Payne B, Ashizawa T. Practical recommendation for surgery and anesthesia in myotonic dystrophy and Recommendations for surgery and anesthesia (previous version). Myotonic Dystrophy Foundation. Aug 2006. 7 Jan 2009.  
<<http://www.myotonic.com/go/mdf/diseaseinformation/medical-resources/anesthesia-guidelines>>
7. Aquilina A, Groves J. A combined technique utilizing regional anesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy. *Anaesthesia* 2002; 57:385.
8. Veyckemans F, Scholtes J. Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care. *Ped Anesth* 2013; 23: 794-803.
9. Kinney MAO, Harrison BA. Propofol-induced myotonia in myotonic dystrophy. *Anesth Analg* 2009; 83:665-6.
10. Weingarten TN, Hofer RE, Milone M, Sprung J. Anesthesia and myotonic dystrophy type 2: a case series. *Can J Anesth* 2010; 57: 248-55

## Gestione respiratoria

11. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol.* 2012;160:82-88.
12. Bégin R, Bureau MA, Lupien L, Bernier JP, Lemieux B. Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy: the mechanical factors. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Mar;125(3):312-8.
13. Anita K. Simonds. Chronic hypoventilation and its management. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 325–332
14. Sansone VA, Gagnon C; participants of the 207th ENMC Workshop. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015 May;25(5):432-42
15. Consensus-based Care Recommendations for Adults with Myotonic Dystrophy Type 1
16. S Ward, M Chatwin, S Heather, A K Simonds. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019-1024
17. Nitz J, Burke B. A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy. *Physiotherapy Research International* 2002;7:228–238.
18. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest.* 2002 Feb;121(2):459-64.
19. Laberge L , Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime Sleepiness and Myotonic Dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2013) 13:340.
20. Kang S.W., Bach J.R. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79(3):222–7.
21. Kaminska M, Browman F, Trojan DA, Genge A, Benedetti A, Petrof B.J. Feasibility of Lung Volume Recruitment in Early Neuromuscular Weakness: A Comparison Between Amyotrophic Lateral Sclerosis, Myotonic Dystrophy, and Postpolio Syndrome. *PM R.* 2015 Jul;7(7):677-84. doi: 10.1016/j. pmrj.2015.04.001. Epub 2015 Apr 3.
22. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J.* 2002 Aug;20(2):480-7.
23. Benditt JO. Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2009 Feb;54(2):212-19; discussion 219-22.
24. Giorgio Coccagna, Madga Mantovani, Claudio Parchi, Filippo Mironi, and Elio Lugaresi. Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 1975, 38,977-984.
25. AJ Finnimore, RV Jackson, A Morton, E Lynch. Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function. *Thorax* 1994;49:66-70.
26. Joshua Benditt and Louis J. Boitano. Pulmonary Issues in Patients with Chronic Neuromuscular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss 10, 1046-1055, May 15, 2013.

27. Paul Begin, Jean Mathieu, Jose Almirall, Alejandro Grassino. Relationship Between Chronic Hypercapnia and Inspiratory Muscle Weakness in Myotonic Dystrophy. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 156, No. 1: Jul 01, 1997.

## Gestione cardiovascolare

28. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol.* 2012;160:82-88.
29. Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Fressart V, Beldjord C, Azibi K, Lazarus A, Berber N, Radvanyi-Hoffman H, Stojkovic T, Béhin A, Laforêt P, Eymard B, Hatem S, Duboc D. Brugada syndrome and abnormal splicing of SCN5A in myotonic dystrophy type 1. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:635-643.
30. Fernande Freyermuth, Frédérique Rau, Yosuke Kokunai, Thomas Linke, Chantal Sellier, Masayuki Nakamori, Yoshihiro Kino, Ludovic Arandel, Arnaud Jollet, Christelle Thibault, Muriel Philipps, Serge Vicaire, Bernard Jost, Bjarne Udd, John Day, Denis Duboc, Karim Wahbi, Tsuyoshi Matsumura, Harutoshi Fujimura, Hideki Mochizuki, François Deryckere, Takashi Kimura, Nobuyuki Nukina, Shoichi Ishiura, Vincent Lacroix, Amandine Campan-Fournier, Vincent Navratil, Emilie Chautard, Didier Auboeuf, Minoru Horie, Keiji Imoto, Kuang-Yung Lee, Maurice Swanson, Adolfo Lopez de Munain, Shin Inada, Hideki Itoh, Kazuo Nakazawa, Takashi Ashihara, Eric Wang, Thomas Zimmer, Denis Furling, Masanori Takahashi, and nicolas charlet "Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy." *Nature Communication*
31. Lazarus A, Varin J, Jauvert G, Alonso C, Duboc D. Relationship between cardiac arrhythmias and sleep apnoea in permanently paced patients with type I myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2007 May;17(5):392-9.
32. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Bécane HM, Lazarus A, Laforêt P, Stojkovic T, Béhin A, Radvanyi-Hoffmann H, Eymard B, Duboc D. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA.* 2012 Mar 28;307(12):1292-301.
33. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforêt P, Bécane HM, Meune C, Arne-Bes MC, Ounnoughene Z, Radvanyi H, Eymard B, Duboc D. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1939-41. Review.
34. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6;40(9):1645-52.
35. Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z, Radvanyi H, Junien C, Coste J, Laforet P, Eymard B, Becane HM, Weber S, Duboc D. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation.* 1999 Mar 2;99(8):1041-6.
36. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marshdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med.* 2008 Jun 19;358(25):2688-97. doi: 10.1056/NEJMoa062800.
37. Otten RF, Scherschel JA, Lopshire JC, Bhakta D, Pascuzzi RM, Groh WJ. Arrhythmia exacerbation after sodium channel blockade in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* 2009 Nov;40(5):901-2.

38. Bhakta D, Groh MR, Shen C, Pascuzzi RM, Groh WJ. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J.* 2010 Dec;160(6):1137-41, 1141.
39. Groh WJ. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2011 Jan 25;76(4):409; author reply 409.

## Gravidanza e gestione ostetrica

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



54. Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Mar;29(3):284-8. PMID: 17238150

## Debolezza dei muscoli scheletrici e riabilitazione

55. Raymond, K., L. P. Auger, M. F. Cormier, C. Vachon, S. St-Onge, J. Mathieu and C. Gagnon (2015). "Assessing upper extremity capacity as a potential indicator of needs for rehabilitation services in people with myotonic dystrophy type 1." *Neuromuscul Disord* Jun;25(6):522-9.
56. Petitclerc E, Hebert LJ, Desrosiers J, Gagnon C. Lower limb muscle impairment in myotonic dystrophy type 1: the need for better guidelines. *Muscle Nerve* 2015;51:473-8.
57. Morihara R, Hishikawa N, Yamashita T, Deguchi K, Kurata T, Abe K. Selective disappearance of medial back muscles in a case of myotonic dystrophy type 1. *Journal of the Neurological Sciences* 2015;353:185-6.
58. Hammarén E, Lindberg C, Kjellby-Wendt G. Effects of a balance exercise programme in myotonic dystrophy type 1: A pilot study. *European Journal of Physiotherapy* 2015;17:123-31 9p.
59. Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Muscle force, balance and falls in muscularly impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study. *Neuromuscul Disord* 2015;25:141-8.
60. Geirdal AØ, Lund-Petersen I, Heiberg A. Understanding the experience of Myotonic Dystrophy. Mixed method study. *Journal of Genetic Counseling* 2015;24:169-78.
61. Smith AE, McMullen K, Jensen MP, Carter GT, Molton IR. Symptom burden in persons with myotonic and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:387-95.
62. Khoshbakht R, Soltanzadeh A, Zamani B, et al. Correlation between distribution of muscle weakness, electrophysiological findings and CTG expansion in myotonic dystrophy. *J Clin Neurosci* 2014;21:1123-6.
63. Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Kowalski J, Lindberg C. Factors of importance for dynamic balance impairment and frequency of falls in individuals with myotonic dystrophy type 1 - a cross-sectional study - including reference values of Timed Up & Go, 10m walk and step test. *Neuromuscul Disord* 2014;24:207-15.
64. Brady LI, MacNeil LG, Tarnopolsky MA. Impact of habitual exercise on the strength of individuals with myotonic dystrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:739-46; quiz 47-8.
65. Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen, II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003907.
66. Peric S, Stojanovic VR, Basta I, et al. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:270-5.
67. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, et al. Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci* 2013;40:42-7.
68. Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, Kottorp A, Ansvet T, Kierkegaard M. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1--a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil* 2013;35:1798-807.

69. Mizuno T, Komaki H, Sasaki M, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients. *Brain Dev* 2012;34:756-62.
70. Hammarén E, Ohlsson JA, Lindberg C, Kjellby-Wendt G. Reliability of static and dynamic balance tests in subjects with myotonic dystrophy type 1. *Advances in Physiotherapy* 2012;14:48-54 7p.
71. Galli M, Cimolin V, Crugnola V, et al. Gait pattern in myotonic dystrophy (Steinert disease): a kinematic, kinetic and EMG evaluation using 3D gait analysis. *J Neurol Sci* 2012;314:83-7.
72. Boerio D, Lefaucheur JP, Bassez G, Hogrel JY. Central and peripheral components of exercise-related fatigability in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2012;125:38-46.
73. Sjogreen L, Lohmander A, Kiliaridis S. Exploring quantitative methods for evaluation of lip function. *J Oral Rehabil* 2011;38:410-22.
74. LaDonna KA, Koopman WJ, Venance SL. Myotonic dystrophy (DM1) and dysphagia: the need for dysphagia management guidelines and an assessment tool. *Can J Neurosci Nurs* 2011;33:42-6.
75. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Holmqvist LW, Tollback A. Functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1. *Disabil Rehabil* 2011;33:1826-36.
76. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edstrom L, Widen Holmqvist L, Tollback A. Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med* 2011;43:695-702.
77. Missaoui B, Rakotovo E, Bendaya S, et al. Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. *Ann Phys Rehabil Med* 2010;53:387-98.
78. Minis MA, Kalkman JS, Akkermans RP, et al. Employment status of patients with neuromuscular diseases in relation to personal factors, fatigue and health status: a secondary analysis. *J Rehabil Med* 2010;42:60-5.
79. Gagnon C, Chouinard MC, Lavoie M, Champagne F. Analysis of the nursing role in the care of patients with neuromuscular disorders. *Can J Neurosci Nurs* 2010;32:22-9.
80. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, et al. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2010;20:847-51.
81. Umemoto G, Nakamura H, Oya Y, Kikuta T. Masticatory dysfunction in patients with myotonic dystrophy (type 1): a 5-year follow-up. *Spec Care Dentist* 2009;29:210-4.
82. Minis MA, Heerkens Y, Engels J, Oostendorp R, van Engelen B. Classification of employment factors according to the International Classification of Functioning, Disability and Health in patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2009;31:2150-63.
83. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Widen Holmqvist L, Tollback A. Perceived functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1: a survey according to the International Classification of Functioning, Disability and Health. *J Rehabil Med* 2009;41:512-20.
84. Myotonic Dystrophy Foundation [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)
85. 45
86. Chouinard MC, Gagnon C, Laberge L, et al. The potential of disease management for neuromuscular hereditary disorders. *Rehabil Nurs* 2009;34:118-26.

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

## Miotonia dei muscoli scheletrici

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

## Gestione oculare

98. Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Basta I, Dobricic V, Ralic V, Kacar A, Peric M, Novakovic I. Variability of multisystemic features in myotonic dystrophy type 1--lessons from Serbian registry. *Neurol Res.* 2015 Nov;37(11):939-44. doi:10.1179/1743132815Y.0000000068. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26184384.
99. Gattley D, Zhu AY, Stagner A, Terry MA, Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy in patients with myotonic dystrophy: a case series. *Cornea.* 2014 Jan;33(1):96-8. doi: 10.1097/ICO.000000000000018. PubMed PMID: 24270677; PubMed Central PMCID: PMC3898337.
100. Velazquez-Martin JP, Pavlin CJ, Simpson ER. Association between uveal melanoma and myotonic dystrophy: a series of 3 cases. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Feb;131(2):246-9. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.581. PubMed PMID: 23411896.
101. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, De Bernardo M, Palladino A, Di Gregorio MG, Pascotto F, Politano L. Low intraocular pressure resulting from ciliary body detachment in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology.* 2011 Feb;118(2):260-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.020. PubMed PMID: 20801513.
102. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, Filosa ML, De Bernardo M, Ventriglia VM, Cecio MR, Politano L. Corneal thickness and endothelial cell characteristics in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology.* 2010 Feb;117(2):223-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.003. Epub 2009 Dec 6. PubMed PMID: 19969362.
103. Ajroud-Driss S, Sufit R, Siddique T, Hain TC. Oculomotor involvement in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve.* 2008 Oct;38(4):1326-9. doi:10.1002/mus.21113. PubMed PMID: 18785188.
104. Osanai R, Kinoshita M, Hirose K. Eye movement disorders in myotonic dystrophy type 1. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007 Dec;(559):78-84. doi:10.1080/03655230701597192. PubMed PMID: 18340575.
105. Bollinger KE, Kattouf V, Arthur B, Weiss AH, Kivlin J, Kerr N, West CE, Kipp M, Traboulsi EI. Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy. *J AAPOS.* 2008 Feb;12(1):69-71. Epub 2007 Oct 29. PubMed PMID: 18029209.
106. Baig KM, Discepolo M. Recurrent capsular opacification after Nd:YAG laser treatment in myotonic dystrophy. *Can J Ophthalmol.* 2007 Jun;42(3):489-90. PubMed PMID: 17508060.
107. Verhagen WI, Huygen PL. Abnormalities of ocular motility in myotonic dystrophy. *Brain.* 1997 Oct;120 ( Pt 10):1907-9. PubMed PMID: 9365380. 50:
108. Giordano M, Comoli AM, De Angelis MS, Mutani R, Sebastiani F, Richiardi PM. Reassessment of the specificity of lens opacities in myotonic dystrophy. *Ophthalmic Res.* 1996;28(4):224-9. PubMed PMID: 8878185.

109. Cobo AM, Poza JJ, Blanco A, López de Munain A, Saénz A, Azpitarte M, Marchessi J, Martí Massó JF. Frequency of myotonic dystrophy gene carriers in cataract patients. *J Med Genet.* 1996 Mar;33(3):221-3. PMID: 8728695
110. Kidd A, Turnpenny P, Kelly K, Clark C, Church W, Hutchinson C, Dean JC, Haites NE. Ascertainment of myotonic dystrophy through cataract by selective screening. *J Med Genet.* 1995 Jul;32(7):519-23. PMID: 7562963
111. Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, Takase S. Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. *Retina.* 1993;13(2):129-35. PubMed PMID: 8337494.
112. ter Bruggen JP, van Meel GJ, Paridaens AD, Tijssen CC, van Norren D. Foveal photopigment kinetics--abnormality: an early sign in myotonic dystrophy? *Br J Ophthalmol.* 1992 Oct;76(10):594-7. PubMed PMID: 1420041; PubMed Central PMCID: PMC505228.

## Gestione gastrointestinale

113. Brunner HG, Hamel BC, Rieu P, Höweler CJ, Peters FT. Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *J Med Genet.* 1992;29(11):791-793. (GI)
114. Pilz W, Baijens LWJ, Kremer B. Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *Dysphagia.* 2014;29(3):319-331. doi:10.1007/s00455-013-9510-9.
115. Tarnopolsky MA, Pearce E, Matteliano A, James C, Armstrong D. Bacterial overgrowth syndrome in myotonic muscular dystrophy is potentially treatable. *Muscle Nerve.* 2010;42(6):853-855. doi:10.1002/mus.21787.
116. Modolell I, Mearin F, Baudet JS, Gámez J, Cervera C, Malagelada JR. Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(9):878-882. (GI)
117. Motlagh B, MacDonald JR, Tarnopolsky MA. Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2005;31(6):713-718. doi:10.1002/mus.20317. (GI)



## Gestione neuropsichiatrica e psicosociale

118. Bosco G, Diamanti S, Meola G; DM-CNS Group. Workshop Report: consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy, 2-3 December 2014, Milan, Italy. *Neuromuscul Disord* 2015;25:813-23
119. Caillet-Boudin ML, Fernandez-Gomez FJ, Tran H, Dhaenens CM, Buee L, Sergeant N. Brain pathology in myotonic dystrophy: when Tauopathy meets spliceopathy and RNAopathy. *Front Mol Neurosci*. 2014 Jan 9;6:57. doi: 10.3389/fnmol.2013.00057. Review.
120. Gagnon C, Meola G, Hébert LJ, Laberge L, Leone M, Heatwole C. Report of the second Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-2) international workshop San Sebastian, Spain, October 16, 2013. *Neuromuscul Disord*. 2015 Jul;25(7):603-16
121. Gomes-Pereira M, Cooper TA, Gourdon G. Myotonic dystrophy mouse models: towards rational therapy development. *Trends Mol Med*. 2011;17(9):506-17.
122. Hernández-Hernández O, Guiraud-Dogan C, Sicot G, Huguet A, Gomes-Pereira M, et al. Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behaviour. *Brain*. 2013 Mar;136(Pt 3):957-70.
123. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*. 2007 Sep;36(3):294-306, Review
124. Ono S, Kanda F, Takahashi K, Fukuoka Y, Jinnai K, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Nagao K. Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy: a clinicopathological study. *Neurology*. 1996;46(1):228-31.
125. Serra L, Mancini M, Silvestri G, Petrucci A, Bozzali M, et al. Brain Connectomics' Modification to Clarify Motor and Nonmotor Features of Myotonic Dystrophy Type 1. *Neural Plast*. 2016;2016:2696085.
126. Serra L, Silvestri G, Petrucci A, Basile B, Bozzali M, et al. Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type 1. *JAMA Neurol*. 2014 May;71(5):603-11.
127. Winblad S, Samuelsson L, Lindberg C, Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *Eur J Neurol* 2016 Sep;23(9):1471-6.
128. Gallais B, Montreuil M, Gargiulo M, Eymard B, Gagnon C, Laberge L. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol*. 2015;15:148.
129. Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive Decline over Time in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1: A 9-year Longitudinal Study. *Neuromuscular Disorders*. doi:2016.10.1016/j.nmd.2016.10.003.
130. Bertrand, J.-A., Jean, S., Laberge, L., Gagnon, C., Mathieu, J., Gagnon, J.-F., & Richer, L. (2015). Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(1), 49-58. doi: 10.1111/ane.12356.

131. Jean, S., Richer, L., Laberge, L., & Mathieu, J. (2014). Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 186. doi: 10.1186/s13023-014-0186-5.

## Eccessiva sonnolenza diurna

132. MacDonald JR et al. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-80.
133. Luc Laberge et al. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J. Sleep Res.* (2004) 13, 95–100.
134. Lam, Erek et al. Restless legs syndrome and daytime sleepiness are prominent in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2013;81:157–164.
135. Annane D, Moore DH, Miller RG. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
136. Romigi, M et al. Sleep-Wake Cycle and Daytime Sleepiness in the Myotonic Dystrophies. *Journal of Neurodegenerative Diseases* Volume 2013.
137. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2003;13:357–364.
138. MacDonald JR et al. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-1880.
139. Orlikowski D, Chevret S, Quera-Salva MA, et al. Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial. *Clinical Therapeutics* 2009;31:1765–1773.
140. Di Costanzo A, Mottola A, Toriello A, Di Iorio G, Tedeschi G, Bonavita V. Does abnormal neuronal excitability exist in myotonic dystrophy? II. Effects of the antiarrhythmic drug hydroquinidine on apathy and hypersomnia. *Neurological Sciences* 2000;21:81–86.
141. Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Apr;13(4):340.
142. FGA van der Meche, J M Bogaard, J C M van der Sluys, R J Schimsheimer, CCM Ververs, HFM Busch. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994; 57:626-628.

## Gestione endocrina e metabolica

### Insulino resistenza

143. Harper PS, Myotonic Dystrophy, ed. Harper P S. 2001, London: W.B. Saunders Company.
144. Dahlqvist JR, Orngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2015;22:116-22.
145. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *Journal of the neurological sciences* 2009;276:60-5.
146. Moxley RT, Corbett AJ, Minaker KL, Rowe JW. Whole body insulin resistance in myotonic dystrophy. *Ann Neurol* 1984;15:157-62.
147. Moxley RT, Griggs RC, Forbes GB, Goldblatt D, Donohoe K. Influence of muscle wasting on oral glucose tolerance testing. *Clinical science (London, England : 1979)* 1983;64:601-9.
148. Moxley RT, 3rd, Griggs RC, Goldblatt D, VanGelder V, Herr BE, Thiel R. Decreased insulin sensitivity of forearm muscle in myotonic dystrophy. *The Journal of clinical investigation* 1978;62:857-67.

### Tiroide e paratiroide

149. LeFevre ML, Force USPST. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162:641-50.
150. Orngreen MC, Arlien-Soborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of neurology* 2012;259:912-920.
151. Steinbeck KS, Carter JN. Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;17:449-56.
152. Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *J Neurol Sci* 2013;331:132-5.

### Ipogonadismo

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

**Alopecia**

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

**Alterazioni enzimatiche del fegato**

160. Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley RT, 3rd. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Archives of Neurology* 2006;63:1149-1153.
161. Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2010;41:197-201.
162. Franzini M, Fornaciari I, Siciliano G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase fractions in myotonic dystrophy type I: differences with healthy subjects and patients with liver disease. *Clin Biochem* 2010;43:1246-8.
163. Achiron A, Barak Y, Magal N, et al. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy. *Journal of clinical gastroenterology* 1998;26:292-5.

**DHEA, Vitamina D e IGF-1**

164. Sugino M, Ohsawa N, Ito T, et al. A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. *Neurology* 1998;51:586-589.
165. Penisson-Besnier I, Devillers M, Porcher R, et al. Dehydroepiandrosterone for myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008;71:407-12.
166. Carter JN, Steinbeck KS. Reduced adrenal androgens in patients with myotonic dystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985;60:611-614.
167. Terracciano C, Rastelli E, Morello M, et al. Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2013;260:2330-4.
168. Heatwole CR, Eichinger KJ, Friedman DI, et al. Open-label trial of recombinant human insulin-like growth factor 1/recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 in myotonic dystrophy type 1. *Archives of Neurology* 2011;68:37-44.
169. Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ, Gertner JM, et al. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy--a clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995;80:3715-3723.
170. Screening for impaired glucose tolerance and type 2 diabetes
171. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9. American Diabetes A. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S8-S16.

## Tumori

172. Bianchi ML, Leoncini E, Masciullo M, Modoni A, Silvestri G, et al. Increased risk of tumor in DM1 is not related to exposure to common lifestyle risk factors. *Journal of neurology*. 2016. Epub 2016/01/08. doi: 10.1007/s00415-015-8006-y. PubMed PMID: 26739382.
173. Zampetti A, Silvestri G, Manco S, Khamis K, Feliciani C, et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(1):85-91. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.038. PubMed PMID: 25440959.
174. Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Bjorkholm M, Landgren O, Greene MH. Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study. *European journal of neurology*. 2015. Epub 2015/10/29. doi: 10.1111/ene.12886. PubMed PMID: 26508558.
175. Lund M, Diaz LJ, Gortz S, Feenstra B, Duno M, Juncker I, Eiberg H, Vissing J, Wohlfahrt J, Melbye M. Risk of cancer in relatives of patients with myotonic dystrophy: a population-based cohort study. *European journal of neurology*. 2014;21(9):1192-7. Epub 2014/05/20. doi: 10.1111/ene.12466. PubMed PMID: 24838088.
176. Velazquez-Martin JP, Pavlin CJ, Simpson ER. Association between uveal melanoma and myotonic dystrophy: a series of 3 cases. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(2):246-9. Epub 2013/02/16. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.581. PubMed PMID: 23411896.
177. Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Bjorkholm M, Hilbert JE, Moxley RT, 3rd, Landgren O, Greene MH. Quantifying cancer absolute risk and cancer mortality in the presence of competing events after a myotonic dystrophy diagnosis. *PloS one*. 2013;8(11):e79851. Epub 2013/11/16. doi: 10.1371/journal.pone.0079851. PubMed PMID: 24236163; PMCID: Pmc3827449.
178. Win AK, Perattur PG, Pulido JS, Pulido CM, Lindor NM. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clinic proceedings*. 2012;87(2):130-5. Epub 2012/01/13. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.005. PubMed PMID: 22237010; PMCID: Pmc3498332.
179. Das M, Moxley RT, 3rd, Hilbert JE, Martens WB, Letren L, Greene MH, Gadalla SM. Correlates of tumor development in patients with myotonic dystrophy. *Journal of neurology*. 2012;259(10):2161-6. Epub 2012/05/24. doi: 10.1007/s00415-012-6476-8. PubMed PMID: 22619053; PMCID: Pmc3469723.
180. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, Gortz S, Greene MH, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *Jama*. 2011;306(22):2480-6. Epub 2011/12/15. doi: 10.1001/jama.2011.1796. PubMed PMID: 22166607; PMCID: Pmc3286183.
181. Mueller CM, Hilbert JE, Martens W, Thornton CA, Moxley RT, 3rd, Greene MH. Hypothesis: neoplasms in myotonic dystrophy. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(10):2009-20. Epub 2009/07/31. doi: 10.1007/s10552-009-9395-y. PubMed PMID: 19642006; PMCID: Pmc3110730.

182. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 1999;52(8):1658-62. Epub 1999/05/20. PubMed PMID: 10331695.
183. Jinnai K, Sugio T, Mitani M, Hashimoto K, Takahashi K. Elongation of (CTG)<sub>n</sub> repeats in myotonic dystrophy protein kinase gene in tumors associated with myotonic dystrophy patients. *Muscle & nerve*. 1999;22(9):1271-4. Epub 1999/08/24. PubMed PMID: 10454725.
184. Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(2):143-5. Epub 1999/08/06. doi: 10.1054/bjps.1998.3036. PubMed PMID: 10434894.
185. Julian CG, Bowers PW. A clinical review of 209 pilomatricomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;39(2 Pt 1):191-5. Epub 1998/08/15. PubMed PMID: 9704827.
186. Fernández-Torrón R, García-Puga M, Emparanza JI, Maneiro M, López de Munain A, et al. Cancer risk in DM1 is sex-related and linked to miRNA-200/141 downregulation. *Neurology* 2016;87(12):1250-7.

## Diagnosi e counseling genetico

188. Ashizawa, T., Dubel, J. R., & Harati, Y. (1993). Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. *Neurology*, 43(12), 2674–2678.
189. Ashizawa, T., Dubel, J. R., Dunne, P. W., Dunne, C. J., Fu, Y. H., Pizzuti, A., et al. (1992). Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. *Neurology*, 42(10), 1877–1883.
190. Ashizawa, T., Dunne, C. J., Dubel, J. R., Perryman, M. B., Epstein, H. F., Boerwinkle, E., & Hejtmancik, J. F. (1992b). Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings. *Neurology*, 42(10), 1871–1877.
191. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(2):153-9. Epub 2012/03/31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.020. PubMed PMID: 22459654.
192. Braidă, C., Stefanatos, R. K. A., Adam, B., Mahajan, N., Smeets, H. J. M., Niel, F., et al. (2010). Variant CCG and GGC repeats within the CTG expansion dramatically modify mutational dynamics and likely contribute toward unusual symptoms in some myotonic dystrophy type 1 patients. *Human Molecular Genetics*, 19(8), 1399–1412. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddq015>
193. Harley, H. G., Rundle, S. A., MacMillan, J. C., Myring, J., Brook, J. D., Crow, S., et al. (1993). Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, 52(6), 1164–1174.
194. Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naudo M, Poza JJ, Parra J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn*. 2007;27(1):68-72. Epub 2006/12/13. doi: 10.1002/pd.1627. PubMed PMID: 17154336.
195. Martorell, L., Monckton, D. G., Sanchez, A., Lopez De Munain, A., & Baiget, M. (2001). Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology*, 56(3), 328–335.
196. Myotonic Dystrophy Foundation [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)
197. 53
198. Monckton, D. G., Wong, L. J., Ashizawa, T., & Caskey, C. T. (1995). Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses. *Human Molecular Genetics*, 4(1), 1–8.
199. Morales, F., Couto, J. M., Higham, C. F., Hogg, G., Cuenca, P., Braidă, C., et al. (2012). Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Human Molecular Genetics*, 21(16), 3558–3567. <http://doi.org/10.1093/hmg/dds185>



200. Thornton, C. A., Johnson, K., & Moxley, R. T. (1994). Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. *Annals of Neurology*, 35(1), 104–107. <http://doi.org/10.1002/ana.410350116>
201. Wong, L. J., Ashizawa, T., Monckton, D. G., Caskey, C.T., & Richards, C. S. (1995). Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *American Journal of Human Genetics*, 56(1), 114–122.
202. Verpoest W, De Rademaeker M, Sermon K, De Rycke M, Liebaers I, et al. Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2008 Jul;23(7):1654-60. PMID: 18408243
203. Verpoest W, Seneca S, De Rademaeker M, Sermon K, Liebaers I, et al. The reproductive outcome of female patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) undergoing PGD is not affected by the size of the expanded CTG repeat tract. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Jun;27(6):327-33. PMID: 20221684

## Gestione e counseling di fine vita

204. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA* 2014; 311(10):1052-9
205. Arias R, Andrews J, Pandya S, Petit K. Palliative care services in families of males with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011; 44:93-101
206. Carter GT, Joyce NC, Abresch AL, Smith AE, VandeKeift GK. Using palliative care in progressive neuromuscular disease to maximize quality of life. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23:903-9
207. Clark JK, Fasciano K. Young adult palliative care: challenges and opportunities. *Am J Hospice Pall Med* 2015; 32(1):101-11
208. Dallara A, Meret A, Saroyan J. Mapping the literature: palliative care within adult and child neurology. *J Child Neuro* 2014;29(12): 1728-38
209. Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, Farley MA, et al. HRS expert consensus statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm* 2010;7(7):1008-26
210. Merluzzi TV, Philip EJ, Vachon DO, Heitzmann CA. Assessment of self-efficacy for caregiving: the critical role of self-care in caregiver stress and burden. *Palliative and Supportive Care* 2011; 9:15 – 24
211. Nolan MT, Hughes MT, Kub J, Terry PB, et al. Development and validation of the family decision-making self-efficacy scale. *Palliat Support Care* 2009; 7(3):315-26
212. Tripodoro VA, De Vito EL. What does end stage in neuromuscular diseases mean? Key approach-based transitions. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9:361-8
213. Vaszar LT, Weinacker AB, Henig NR, Raffin TA. Ethical issues in the long-term management of progressive degenerative neuromuscular diseases. *Seminars Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 23(3):307- 314
214. Weidner NJ. Care plan for the patient with muscular dystrophy. *Pediatric Annals* 2005; 34 (7):547-52