

PLACE



PLATFORM OF LABORATORIES FOR ADVANCES IN CARDIAC EXPERIENCE

ROMA

Centro Congressi
di Confindustria

**Auditorium
della Tecnica**

9^a Edizione

30 Settembre

1 Ottobre

2022



Neurocardiologia

Le malattie neuromuscolari. Queste sconosciute

Giovanni Antonini

Sapienza Università di Roma

UOS Malattie Neuromuscolari

AOU Sant'Andrea

Malattie neuromuscolari

Malattie acquisite o ereditarie causate da un'anormalità nei componenti del II motoneurone, del nervo periferico, della giunzione neuromuscolare o del muscolo.



Un ampio spettro di **malattie comuni e rare**

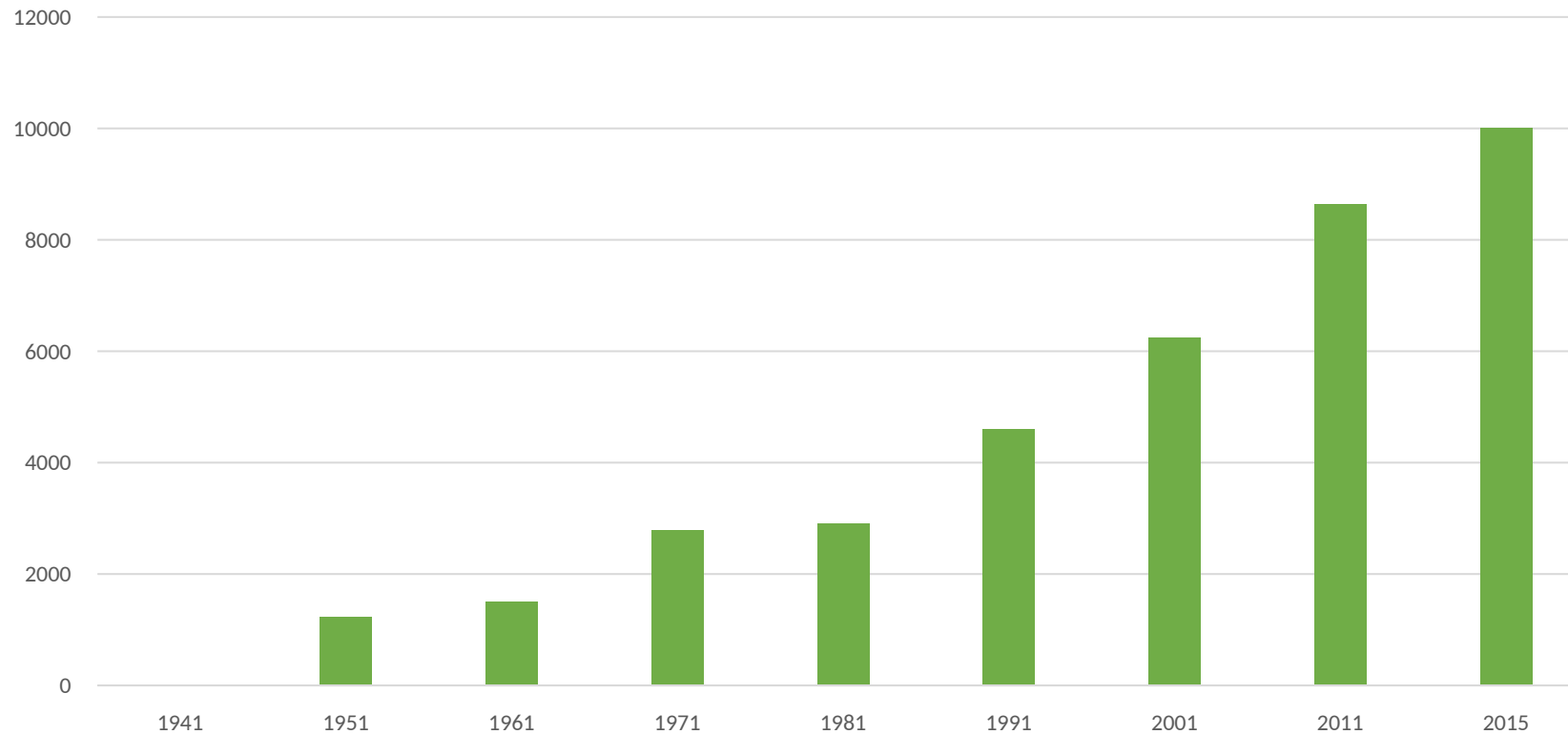
Frequenza totale 1:1000

Localizzazione anatomica	Malattia	Prevalenza media x100.000	Incidenza media 100.000/anno
Motoneurone	SMA	2 > 48	9
	SLA	5	2
Nervi periferici	CMT	20	
	CIDP	4	0.9
	GBS		1
	MMN	0.5	
	HNPP	9	
Giunzione neuromuscolare	MG	10	1
	LEMS	0.3	0.05
Muscoli	DMD	3	
	BMD	2	
	FSHD	4	
	LGMD	3	0.7
	OPMD	0.1	
	DM	10	
	POLIMIOSITE	7	2
	DERMATOMIOSITE	8	0.9
	IBM	2	0.4

Malattie neuromuscolari

La ricerca scientifica

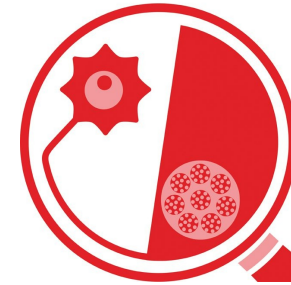
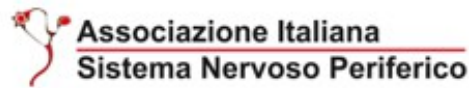
PUBMED
Neuromuscular diseases
N=345071



Pubmed research

Diseases	Total 2017	Results 2015
Cerebrovascular diseases	330,948	15,756
Neuromuscular diseases	279,910	10,012
Cerebral tumors	178,316	7,887
Epilepsy	166,654	6,758
Movement disorders	141,296	7,177
Multiple Sclerosis	72,751	4,472

Malattie Neuromuscolari in Italia – Le società scientifiche, il finanziamento e il supporto alla ricerca, le associazioni dei pazienti



ALLEANZA
NEUROMUSCOLARE



Duchenne
Parent
Project
o n l u s

DI.♡.IO.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
DISTROFIE MIOTONICHE ONLUS



KEDRION
B I O P H A R M A

genzyme
A SANOFI COMPANY

CSL Behring
Biotherapies for Life™



sigma-tau



Le terapie delle malattie neuromuscolari Ieri



Le terapie delle malattie neuromuscolari

Ieri



Oggi

- Terapie immunologiche
 - Polineuropatie infiammatorie
 - Malattie della placca neuromuscolare
 - Miopatie infiammatorie
- Terapie sostitutive
 - Miopatie metaboliche (M. di Pompe, M. di Fabry)
- Terapie geniche
 - Malattie del motoneurone (SMA)
 - Amiloidosi TTR
 - Distrofie muscolari

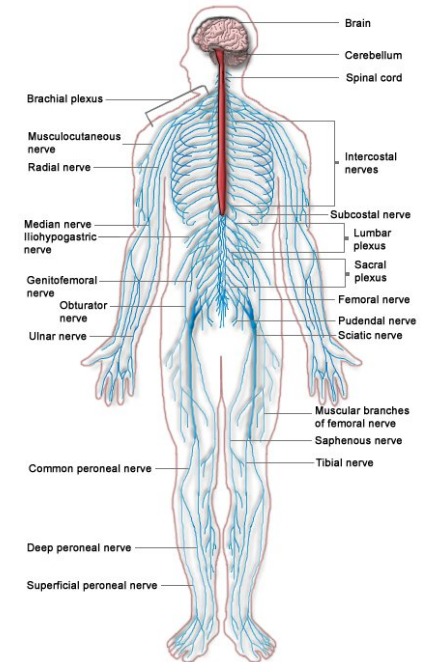
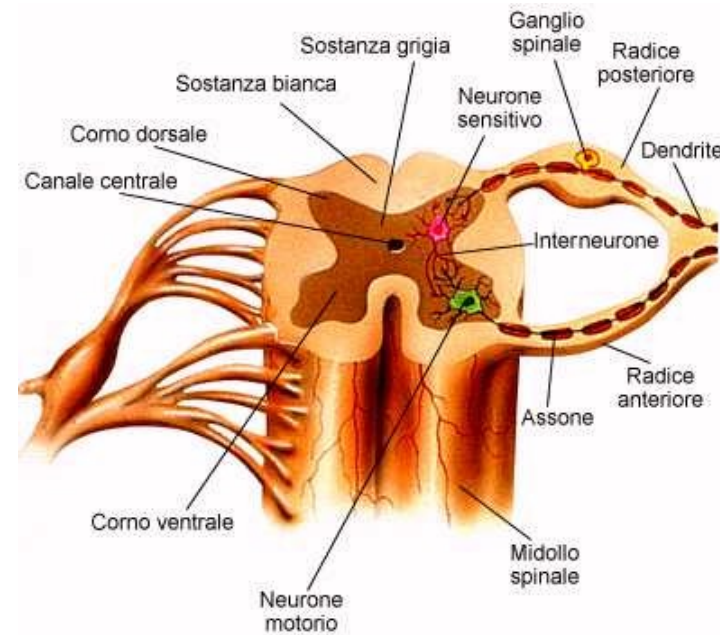
Onere socioeconomico delle malattie neuromuscolari

Country		Euros/pat/year			\$/pat/year		
		ALS	FSHD	MG	CIDP	MG	PM/DM
Spain	(Lopez-Bastida J. Amyotroph Later Scler 2008)	36,190					
Germany	(Schepelmann K. J Neurol 2009)	36,380	26,240	14,950			
	Direct Costs (health insurance) Tot	10.710	6.170	11.730	31.900	15.675	16.319
	Hospital	2,990	1,310	8,380			
	Rehabilitation/outpatient care	1,220	1,300	1,550			
	Drugs/Equipments	6,500	3,560	1,800			
	Direct Costs (Patient)	1,180	1,360	280			
	Indirect Costs Tot	21.020	16.860	2.580			
	Premature retirement	7,510	9,600	1,670			
	Informal care	13,510	7,260	910			

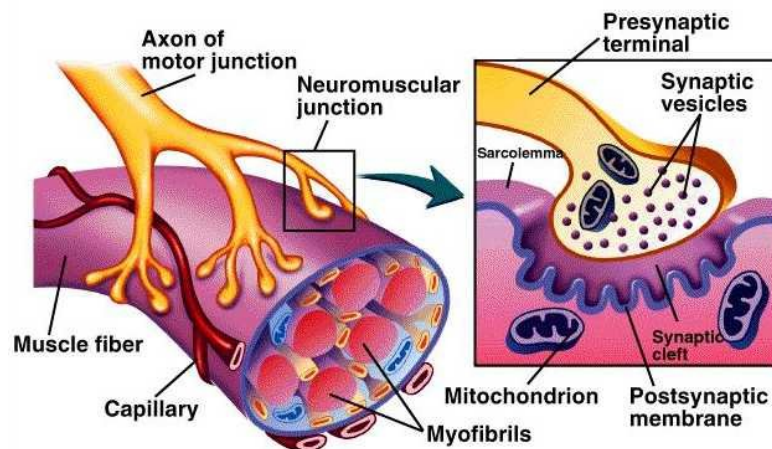
Malattie Neuromuscolari

Il target anatomico

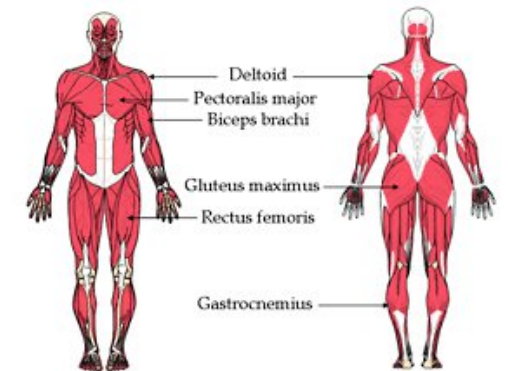
- Il Motoneurone
- Radici e Nervo periferico
 - Componente motoria
 - Sensitiva
 - Autonoma
- Giunzione neuromuscolare
 - Presinaptica
 - Intersinaptica
 - Postsinaptica
- Muscolo



Neuromuscular Junction



Human Muscular System Diagram



Malattie Neuromuscolari

Presentazione clinica

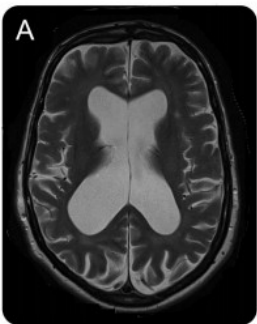
- Motoneurone e fibre motorie
 - Debolezza, atrofia muscolare, crampi, fascicolazioni, deformità scheletriche
- Neurone sensitivo e fibre sensitive
 - Ipo-anestesia, dolore, atassia
- Placca neuromuscolare
 - Perdita di forza durante l'esercizio
- Fibre muscolari
 - Debolezza, atrofia, pseudoipertrofia, ipertrofia, miotonia, deformità scheletriche, retrazioni, ridotta resistenza alla fatica, pigmenturia
- Possibile coinvolgimento del SNC
 - Interessamento di sistemi anatomici specifici (vie piramidali, vie spinocerebellari, cervelletto, ecc)
 - Alterazioni del metabolismo energetico (MELAS, MERFF, Leber)
 - Deterioramento cognitivo

Brain imaging in myotonic dystrophy type 1

A systematic review

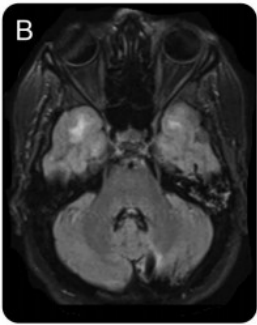
Okkersen, Neurology 2017

- Skull/cranial vault**
- Hyperostosis
 - Whole-brain atrophy
 - Increased ventricular volume



- Gray matter**
- Widespread volume reduction of cortical and deep gray matter
 - Reduced cortical thickness (occipital, parietal, temporal lobe)

- White matter**
- WMH frontal>temporal/parietal>occipital
 - Temporo-polar WMH
 - Widespread reduced FA, increased MD in projection, association, and commissural fiber systems
 - Enlarged Virchow-Robin spaces



- Functional PET/SPECT**
- Reduced whole-brain perfusion and glucose uptake; reduced perfusion and glucose uptake frontal>temporal/parietal>occipital

MRS
Reduced NAA/Cr in multiple cortical regions

fMRI
Alterations in central motor system and resting-state functional networks

SHORT REPORT

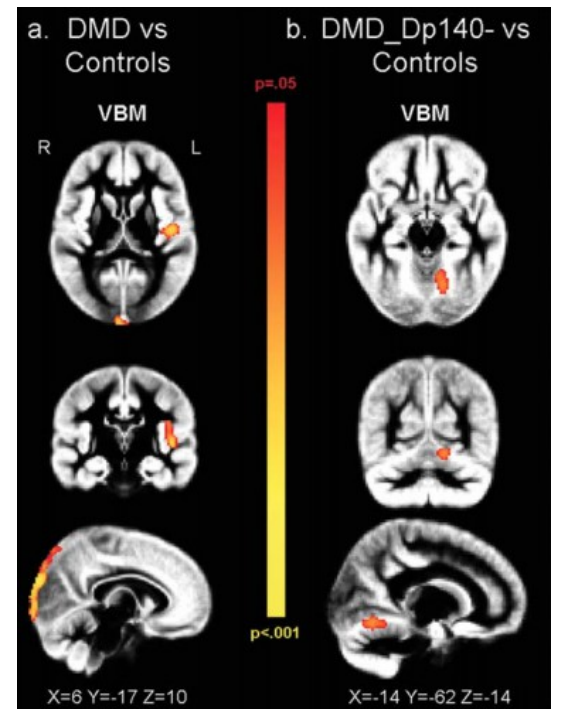
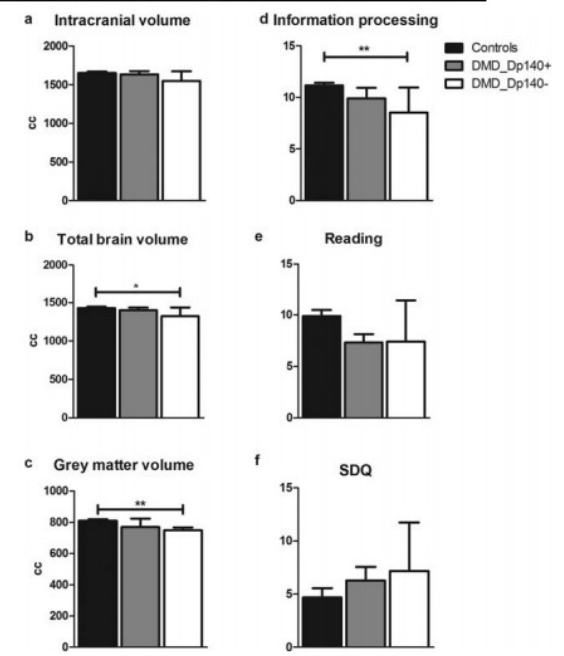
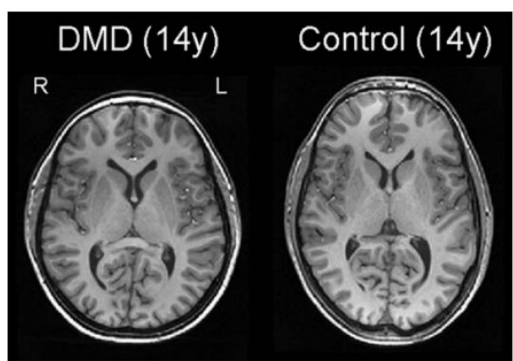
Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study

G Antonini, C Mainero, A Romano, F Giubilei, V Ceschin, F Gragnani, S Morino, M Fiorelli, F Soccia, A Di Pasquale, F Caramia

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1611-1613. doi: 10.1136/jnnp.2003.032417

Reduced Cerebral Gray Matter and Altered White Matter in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy

Nathalie Doorenweerd, MSc,^{1,2,3} Chiara S. Straathof, MD,³ Eve M. Dumas, PhD,³



- Etiologia
 - Acquisite
 - Con primitivo danno a carico del SNP
 - Infiammatorie
 - Degenerative
 - Secondarie a patologie di altri organi e apparati
 - Ereditarie
- Esordio
 - Neonatale
 - Infantile
 - Vita adulta
 - Tardivo
- Decorso
 - Acuto
 - Subacuto
 - Cronico
 - Remittente/intermittente

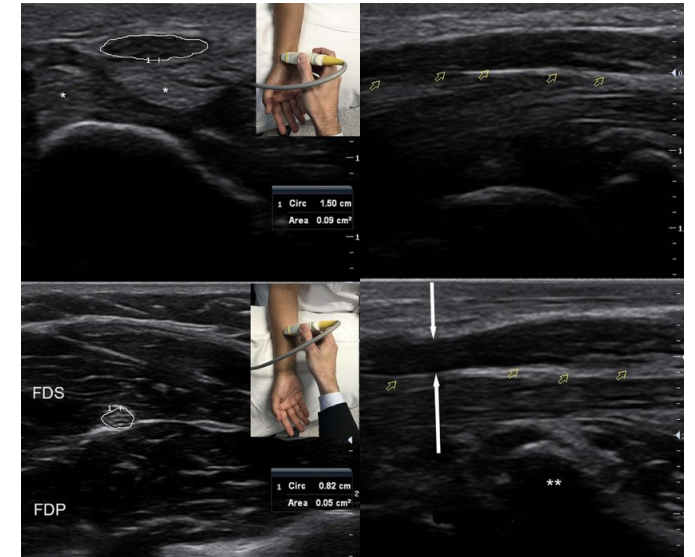
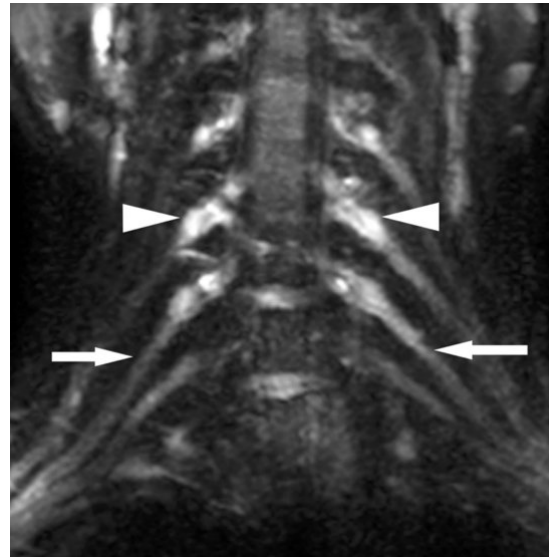
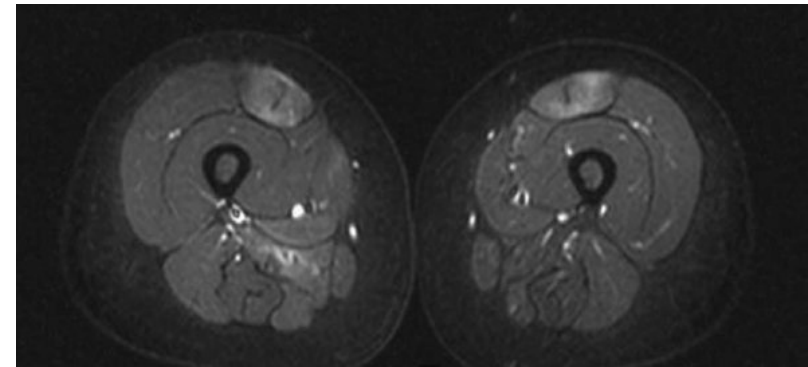
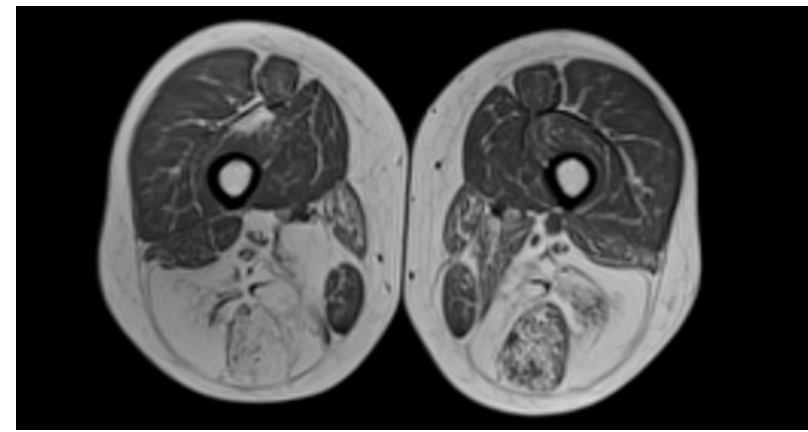
Diagnosi

- Clinica
- Strumentale
 - **Neurofisiologia (EMG/ENG)**
 - Neuroimaging (RM ed Ecografia)
 - Istologica
 - Muscolo
 - Nervo
 - Cute
- Biochimica
- Genetica

- Obiettivi
 - Distinguere l'origine neuropatica, miastenica o miopatica di un deficit di forza
 - Distinguere la natura mielinopatica o assonopatica di una neuropatia
 - Localizzare la sede di una lesione anatomica del SNP
 - Metameri
 - Radici
 - Nervi
 - Porre un giudizio prognostico
 - Evidenziare attività spontanea
 - Denervazione
 - Fascicolazioni
 - Miotonia

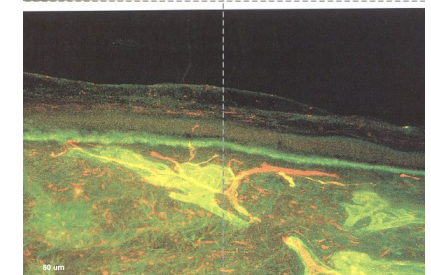
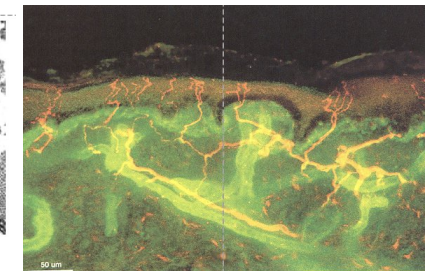
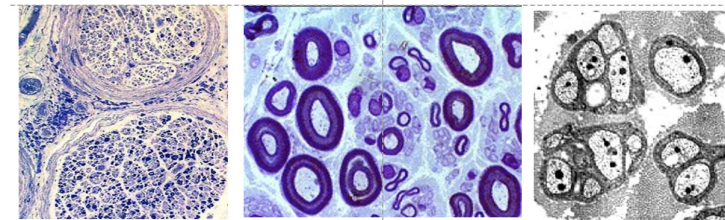
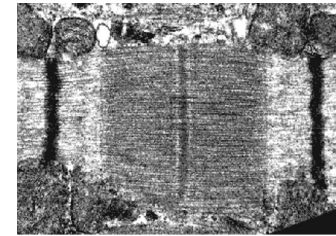
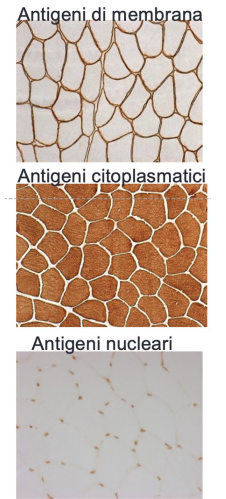
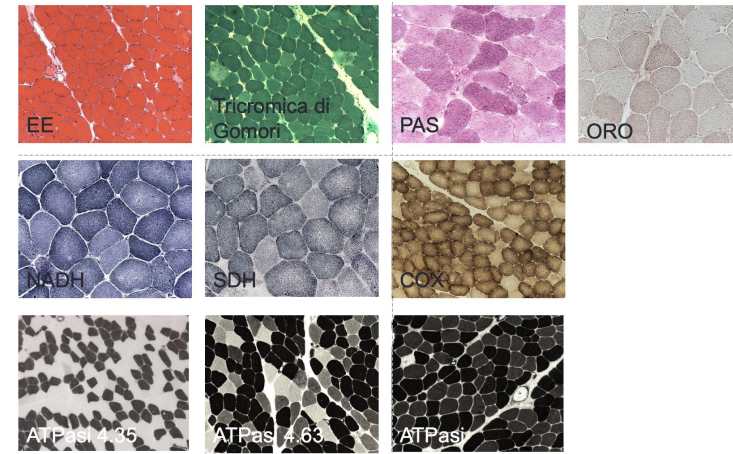
Diagnosi

- Clinica
- Strumentale
 - EMG/ENG
 - **Neuroimaging (RM ed Ecografia)**
 - Istologica
 - Muscolo
 - Nervo
 - Cute
- Biochimica
- Genetica



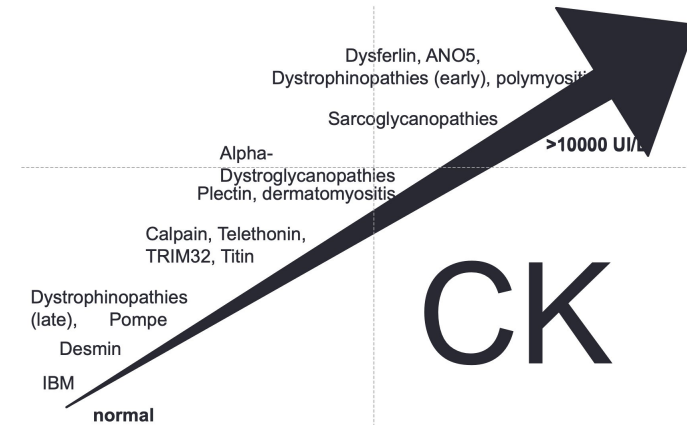
Diagnosi

- Clinica
- Strumentale
 - EMG/ENG
 - Neuroimaging (RM ed Ecografia)
 - **Istologica**
 - **Muscolo**
 - **Nervo**
 - **Cute**
- Biochimica
- Genetica



Diagnosi

- Clinica
- Strumentale
 - EMG/ENG
 - Neuroimaging (RM ed Ecografia)
 - Istologica
 - Muscolo
 - Nervo
 - Cute
- **Biochimica**
- Genetica



- **ESAME DEL LIQUOR**

- **IMMUNOLOGIA**

Neuropatie immunomediate

anticorpi antigangliosidi

Malattie della giunzione

anti-AChR, anti-MuSK, anti-LRP4,
anti-VgCaCh

Miopatie infiammatorie

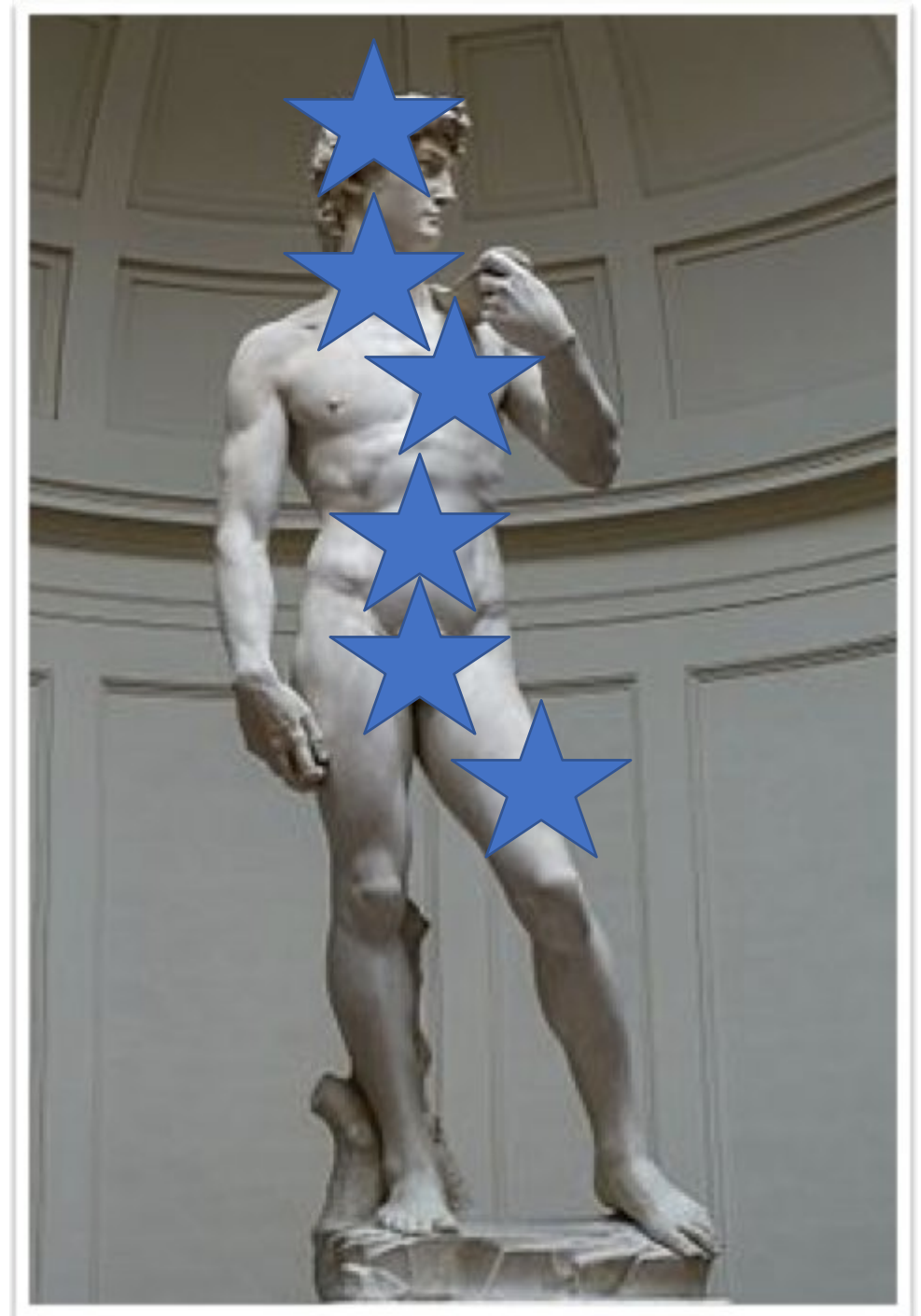
anticorpi miosite specifici

Diagnosi

- Clinica
 - Strumentale
 - EMG/ENG
 - Neuroimaging (RM ed Ecografia)
 - Istologica
 - Muscolo
 - Nervo
 - Cute
 - Biochimica
 - **Genetica**
- Obiettivi della diagnosi genetica
 - Definizione diagnostica nel probando
 - Counselling familiare per i soggetti a rischio
 - Diagnosi prenatale
 - Accesso a cure e trials
 - Circa 600 geni identificati (Aprile 2021)
 - Diagnosi ancora sconosciuta nel 50% dei pazienti
 - Elementi caratterizzanti delle NMD genetiche
 - Stessi fenotipi con genetica differente
 - Stessi genotipi con fenotipi differenti
 - Modalità di trasmissione diversa
 - Autosomica Dominante/Recessiva
 - X linked
 - Diaginica
 - Grande varietà di mutazioni: delezioni, duplicazioni, mutazioni puntiformi, varianti di singoli nucleotidi, triplettopatie, tetrapletttopatie, alterazioni nelle regioni regolatrici
 - Diagnosi genetica
 - Analisi mirata ad una mutazione specifica
 - Next generation sequencing
 - Whole exome sequencing

Le malattie neuromuscolari sono spesso **patologie multisistemiche** con un elevato carico sintomatologico derivante dal coinvolgimento di numerosi organi/apparati oltre al muscolo scheletrico.

Le relative problematiche diagnostiche e i potenziali interventi da programmare devono tener conto di questa caratteristica e richiedono competenze multispecialistiche

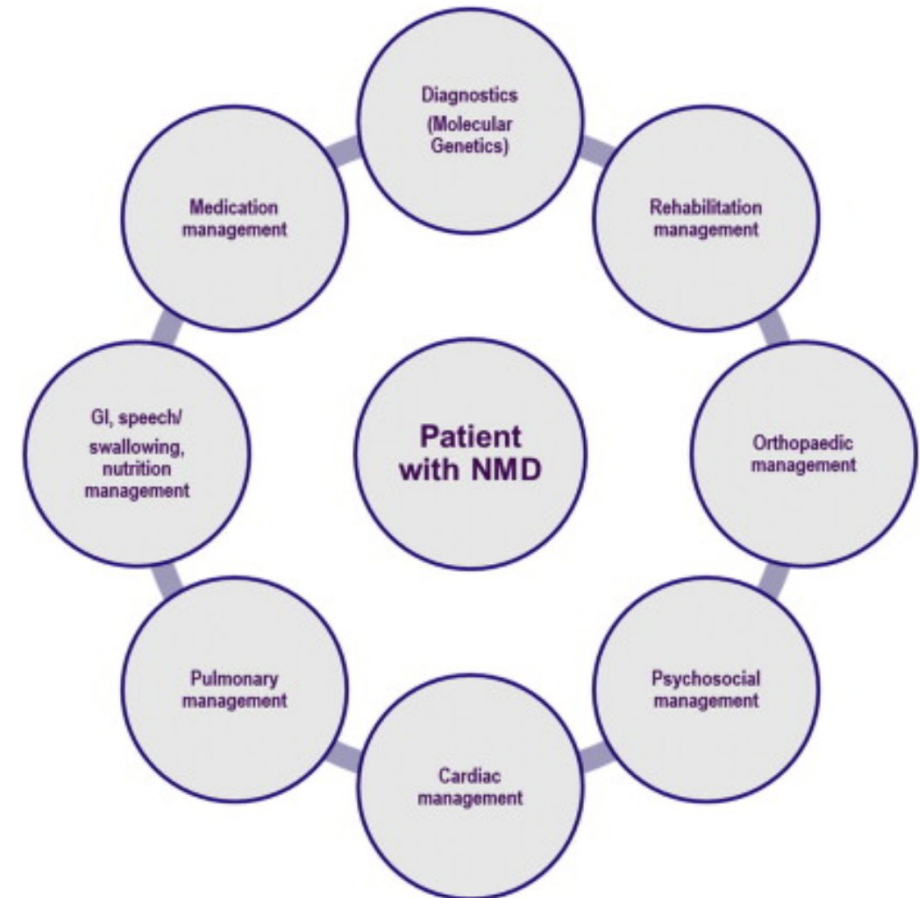


Meccanismi dell'interessamento multisistemico

- Compromissione di funzioni di altri organi o apparati secondaria al deficit muscolare o a disfunzioni autonome
- Alterazione genetica multisistemica
- Alterazione metabolica
- Accumulo di materiale anomalo
- Processi infiammatori

Meccanismi dell'interessamento multisistemico

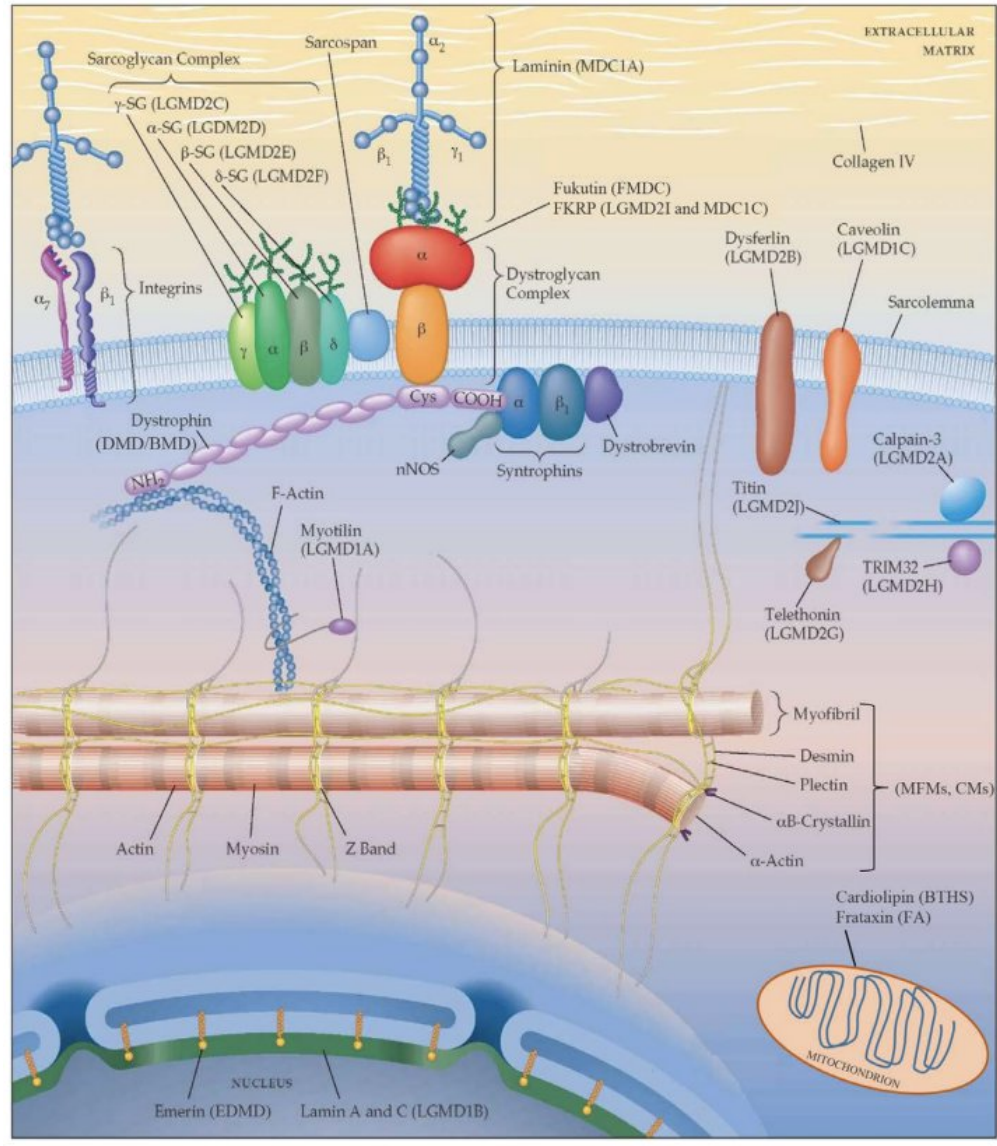
- Compromissione di funzioni di altri organi o apparati secondaria al deficit muscolare o a disfunzioni autonome
- Alterazione genetica multisistemica
- Alterazione metabolica
- Accumulo di materiale anomalo
- Processi infiammatori



L'interessamento cardiaco

- Il coinvolgimento cardiaco, insieme a quello respiratorio, è la più frequente causa di morte in alcune malattie neuromuscolari (soprattutto muscolari).
- Può manifestarsi con disturbi del ritmo, della conduzione, insufficienza contrattile e morte improvvisa.
- Regolari controlli cardiologici, terapie mediche e l'uso di opportuni devices (PMK, ICD) contribuiscono a ridurre il rischio di mortalità per cause cardiologiche.

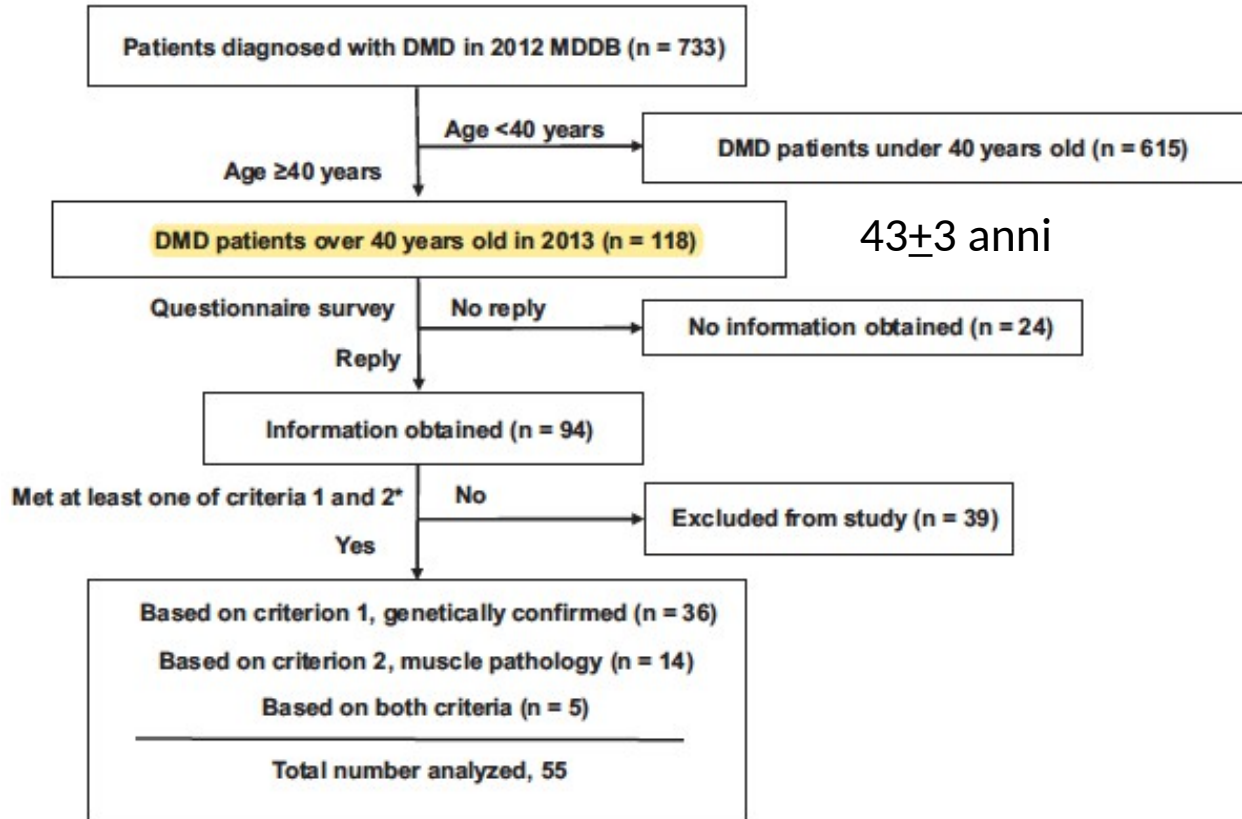
Proteins implicated in NMDs associated with cardiac involvement



- X-linked MD
 - Distrofina
 - Emerina
- LGMD
 - Lamina
 - Sarcoglicani
 - Caveolina
 - Disferlina
 - Fukutina
- Myotonic dystrophy
 - Myotonin-protein-kinase
 - Zinc-finger-protein 9
- Miopatie congenite
- Miopatie miofibrillari

Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan

Toshio Saito ^{a,*}, Mitsuru Kawai ^b, En Kimura ^c, Katsuhisa Ogata ^b, Toshiaki Takahashi ^d,
Michio Kobayashi ^c, Hiroto Takada ^f, Satoshi Kuru ^g, Takashi Mikata ^h, Tsuyoshi Matsumura ⁱ,
Naohiro Yonemoto ^c, Harutoshi Fujimura ⁱ, Saburo Sakoda ⁱ

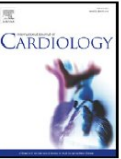


- Perdita della deambulazione: 10±1.5
- Ventilazione meccanica: 24±5.5
- **Terapia cardiovascolare: 85%**
- **Cardiomiopatia dilatativa: 27%**
- **BNP > 100 pg/ml: 15%**
- PEG o sondino NG: 27%
- Assunzione di steroidi: 23%
- Ritardo mentale: 6
- Disordine autistico: 4



A 34-year longitudinal study on long-term cardiac outcomes in DM1 patients with normal ECG at baseline at an Italian clinical centre

Elisabetta Bucci¹ · Marco Testa² · Loretta Licchelli¹ · Alessandra Frattari² · Nadia Attalla El Halabieh² · Erica Gabriele² · Giulia Pignatelli² · Tiziana De Santis¹ · Laura Fionda¹ · Fiammetta Vanoli¹ · Stefania Morino¹ · Matteo Garibaldi¹ · Antonella Di Pasquale¹ · Nicola Vanacore³ · Annalisa Botta⁴ · Giovanni Antonini¹ 



Review

Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1 [☆]

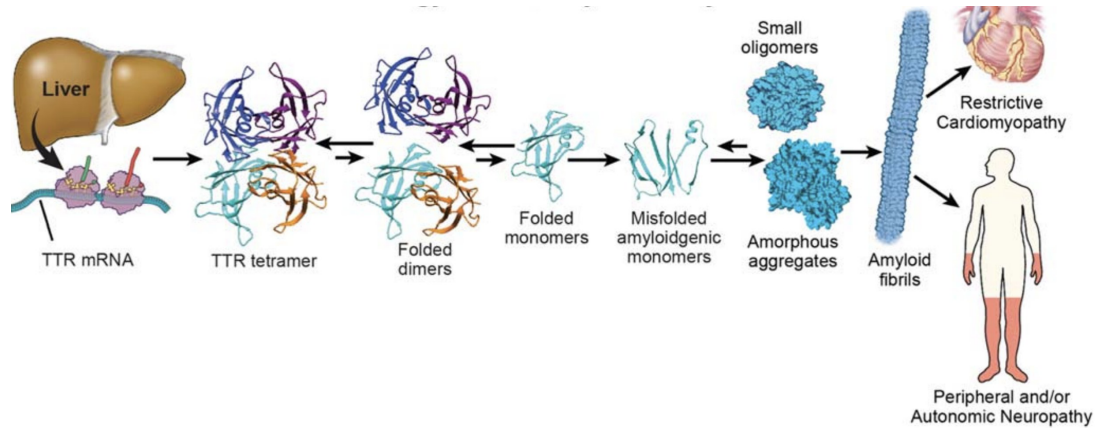
Helle Petri ^{a,*}, John Vissing ^b, Nanna Witting ^b, Henning Bundgaard ^a, Lars Køber ^a

^a Department of Cardiology, National University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

^b Department of Neurology, National University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

I pazienti DM1 possono sviluppare anomalie cardiache in qualsiasi età, ma i soggetti oltre i 30 anni, con espansioni più ampie e con più grave deficit muscolare devono sottoporsi con maggiore attenzione a un regolare monitoraggio cardiologico

Amiloidosi TTR



CNS manifestations

- Progressive dementia
- Headache
- Ataxia
- Seizures
- Spastic paresis
- Stroke-like episodes

Ocular manifestations

- Vitreous opacification
- Glaucoma
- Abnormal conjunctival vessels
- Papillary abnormalities

Renopathy

- Proteinuria
- Renal failure

Cardiovascular manifestations

- Conduction blocks
- Cardiomyopathy
- Arrhythmia
- Mild regurgitation

Carpal tunnel syndrome

GI manifestations

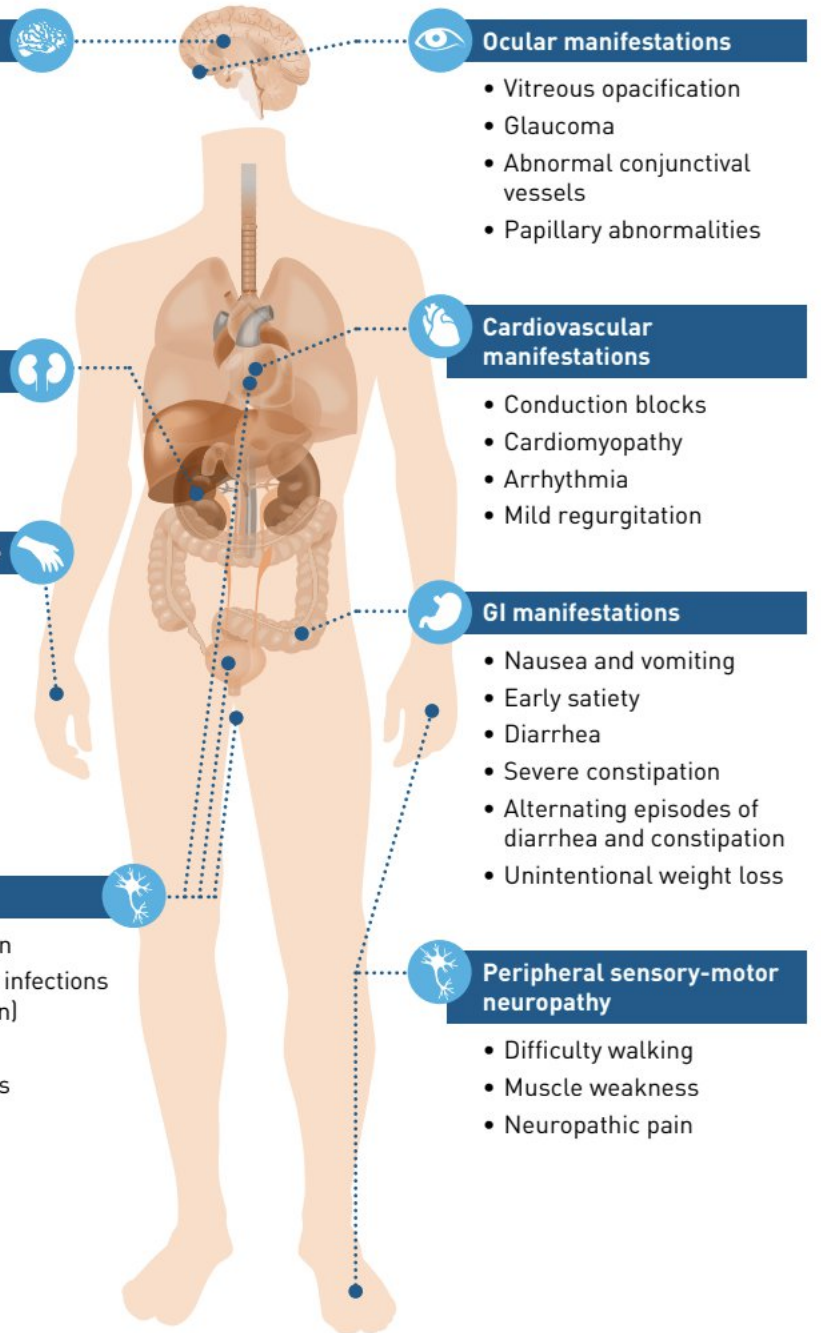
- Nausea and vomiting
- Early satiety
- Diarrhea
- Severe constipation
- Alternating episodes of diarrhea and constipation
- Unintentional weight loss

Autonomic neuropathy

- Orthostatic hypotension
- Recurrent urinary tract infections (due to urinary retention)
- Sexual dysfunction
- Sweating abnormalities

Peripheral sensory-motor neuropathy

- Difficulty walking
- Muscle weakness
- Neuropathic pain



Conclusioni

- Le singole malattie neuromuscolari sono malattie rare, ma nel loro complesso costituiscono un gruppo di patologie di frequente osservazione
- La crescente disponibilità di efficaci trattamenti rende prioritaria la precocità della diagnosi, la cui complessità richiede l'attivazione sul territorio di centri specializzati di riferimento
- Il carattere multisistemico delle problematiche cliniche di queste malattie richiede, nel contesto di questi centri, un'organizzazione multispecialistica, nella quale il cardiologo svolge in molti casi un ruolo fondamentale