

## **Le domande più frequenti sulla gravidanza in presenza di malattie neuromuscolari ereditarie**

*di Tullia Todros*

*Con perseveranza Gaia Valmarin continua a cercare informazioni di carattere medico sulla gravidanza in presenza di malattie neuromuscolari. Un tema che riscuote un certo interesse tra le persone che consultano la pagina web del Gruppo donne UILDM. Questa volta abbiamo potuto contare sulla competenza e sull'esperienza della dottoressa **Tullia Todros, docente di ginecologia e ostetricia all'Università di Torino**. Ringraziamo la dottoressa Todros per il suo prezioso aiuto e Gaia perché – anche se non abbiamo ancora capito come fa – riesce sempre a convincere i medici a scrivere per noi.*

Non è raro che le donne in età fertile affette da patologie neuromuscolari ereditarie desiderino pianificare una gravidanza e si chiedano se e come la gravidanza possa influire sulla malattia e, viceversa, se la malattia possa in qualche modo modificare il decorso della gravidanza. Questo naturale e comprensibile desiderio di conoscenza si scontra però con la scarsità dei dati riportati nella letteratura medica, costituiti soprattutto da "case reports" (cioè descrizioni della storia clinica di singole pazienti) e da studi retrospettivi che spesso, a causa della rarità delle patologie in questione, riguardano un numero di gravidanze non elevato. Cercheremo tuttavia, con i dati che abbiamo a disposizione, di rispondere ad alcuni dei più frequenti e rilevanti interrogativi riguardanti queste patologie.

### **La malattia può alterare la fertilità?**

Il tema della fertilità è stato studiato sistematicamente solo nelle **distrofie miotoniche (DM)**, malattie che colpiscono prevalentemente il muscolo scheletrico e in varia misura altri tessuti. Ne esistono due forme: la **DM1** o **distrofia di Steinert** ha un'incidenza di 1/10.000 nati vivi ed è la più frequente distrofia muscolare nelle donne gravide; in questa forma il coinvolgimento della muscolatura è evidente soprattutto nei distretti distali degli arti e nei muscoli mimici. Nella **DM2**, più rara, l'interessamento muscolare prevale invece nei distretti prossimali degli arti.

L'atrofia delle gonadi e la conseguente infertilità sono comuni negli uomini affetti da DM. Gli studi riguardanti le donne mostrano invece risultati contrastanti, ma sembra comunque che molte donne con DM1, pur avendo anomalie ovariche strutturali, mantengano un tasso di fertilità normale<sup>1,2,3</sup>.

Anomalie della funzione ovarica sono state inoltre riscontrate in alcuni casi isolati di donne con **miopatie mitocondriali**, patologie dovute ad una varietà di difetti a livello della catena enzimatica mitocondriale che si manifestano con una grande eterogeneità fenotipica<sup>4</sup>.

### **La malattia influisce sulla capacità di portare a termine la gravidanza?**

La capacità o meno di portare a termine una gravidanza è una delle questioni principali che vengono poste al ginecologo dalla donna affetta da una patologia neuromuscolare.

Non portare a termine una gravidanza può voler dire andare incontro ad una **gravidanza ectopica o extrauterina**, condizione grave da trattare in urgenza ed incompatibile con la prosecuzione della gravidanza stessa, in cui l'embrione si impianta al di fuori della cavità uterina, oppure andare incontro all'espulsione del prodotto del concepimento prima del termine della gravidanza (si parla di **aborto spontaneo** quando tale espulsione avviene entro le 25 settimane di età gestazionale e di **parto pretermine** tra 26 e 36 settimane di età gestazionale); oppure, ancora, può talora rendersi necessario interrompere la gravidanza prima del termine fisiologico per **cause materne o fetali**.

Tra le malattie neuromuscolari, si è notato un incremento della percentuale di **gravidanze extrauterine** nella **DM1** (4% di tutte le gravidanze rispetto al 2% nelle donne sane)<sup>5</sup>, che è l'unica di queste patologie ad interessare anche la muscolatura liscia (che fa parte della struttura delle tube). Deve però essere sottolineato che non sono stati effettuati studi specifici sulla gravidanza extrauterina nelle altre malattie neuromuscolari.

Dagli studi effettuati su donne con **DM**, malattia di Charcot-Marie-Tooth (**CMTD**) e distrofia facio-scapolo-omerale (**FSHD**) si può desumere che la presenza di una malattia neuromuscolare **non** comporta un **umentato rischio di aborto spontaneo** nel primo trimestre: l'aborto si verifica nel 10-20% dei casi, come nelle gravidanze in donne sane. Le donne con DM1 sintomatiche al momento della gravidanza hanno però un aumentato rischio di aborto spontaneo dopo il primo trimestre (4% delle gravidanze)<sup>5,6</sup>.

In generale si può affermare che il **rischio di parto pretermine** è **aumentato** nelle donne affette da malattie neuromuscolari, specialmente se presentano sintomi della malattia durante la gravidanza, probabilmente a causa del coinvolgimento della muscolatura striata delle strutture che supportano l'utero (parete addominale, pavimento pelvico); se questo dovesse essere confermato, potrebbe in futuro essere possibile, valutando con apposite tecniche il coinvolgimento di tali muscoli, stimare il rischio di parto pretermine in ciascuna donna e dunque agire per tentare di far proseguire la gravidanza il più possibile. In particolare, l'aumentato rischio di parto pretermine è stato accertato per la **distrofia miotonica** (in cui il 20% delle gravidanze termina prima delle 34 settimane di età gestazionale e il 30% fra 35 e 38 settimane di età gestazionale)<sup>5</sup> e per la **SMA** (atrofia muscolare spinale)<sup>7</sup>, deve ancora essere confermato per le miopatie congenite (il numero di pazienti studiate non era sufficientemente ampio per poter trarre conclusioni certe)<sup>8</sup>, mentre la CMTD e la FSHD sembrano fare eccezione<sup>8,9,10</sup>.

Infine, se la patologia neuromuscolare da cui è affetta la donna comporta un coinvolgimento della muscolatura respiratoria o cardiaca, può rendersi in alcuni casi necessario far terminare precocemente la gravidanza (che di per sé potrebbe proseguire) a causa di un **peggioramento della funzionalità respiratoria o cardiaca** della donna che, nei casi più gravi, può comportare ripercussioni negative anche sul feto (in particolare danni da ipossia).

### **La malattia è correlata all'insorgenza di complicanze ostetriche durante la gravidanza?**

La **DM1**, a differenza delle altre patologie neuromuscolari, comporta un aumentato rischio di sviluppare alcune complicanze ostetriche, come la **pre-eclampsia** (comunemente chiamata "gestosi")<sup>5,11</sup> ed il **polidramnios** (cioè la presenza di un'eccessiva quantità di liquido amniotico)<sup>12</sup>, e anomalie placentari come la **placenta previa**<sup>5</sup>.

Inoltre, un'aumentata incidenza di **infezioni delle vie urinarie** in gravidanza è stata riportata in donne affette da **DM1** (13%)<sup>5</sup> e da **SMA**<sup>13</sup>.

## Quali implicazioni comporta la presenza della malattia al momento del parto?

Caratteristiche comuni a molte malattie neuromuscolari, seppur con le dovute differenze, sono il **travaglio prolungato** ed il maggior ricorso ad **interventi operativi** (cioè all'uso di ventosa o forcipe, o al taglio cesareo)<sup>5,8,10,14</sup>. Le cause sembrano essere differenti nelle varie patologie: anomalie della muscolatura uterina nella **DM1**, debolezza della muscolatura addominale nella **FSHD**, atrofia muscolare generalizzata nella **SMA** e nella distrofia del cingolo pelvico (**LGMD**); non è stata ancora chiarita la causa di tale incremento nella **CMTD**.

Nella DM1 e nella CMTD è inoltre aumentato il rischio di **emorragia nel post-partum**, probabilmente dovuta ad atonia uterina<sup>5,14</sup>.

La presenza di **deformità muscolo-scheletriche** può talora rendere necessario l'espletamento del parto mediante taglio cesareo.

E' comunque importante sottolineare che la valutazione della modalità del parto deve essere effettuata in modo personalizzato in base al singolo caso clinico e che deve tenere conto di tutta una serie di fattori (la presenza di eventuali complicanze ostetriche della gravidanza, il rischio di travaglio prolungato, la valutazione della funzionalità respiratoria e cardiaca della donna, l'eventuale presenza di deformità muscolo-scheletriche) che rendono fortemente auspicabile un approccio multidisciplinare a tale valutazione, in modo che il ginecologo-ostetrico possa avvalersi delle consulenze di neurologi, anestesisti ed internisti.

## Quali farmaci utilizzati nella pratica ostetrica sono da evitare?

Il **magnesio solfato**, farmaco utilizzato in varie situazioni, tra cui la preeclampsia severa e l'eclampsia, può provocare improvvisa debolezza ed insufficienza respiratoria nelle donne affette da **DM1**<sup>15</sup>, ed un aumento delle mialgie e della creatin-chinasi in alcuni **disordini mitocondriali**, a causa dell'interferenza con gli enzimi calcio-dipendenti della catena respiratoria<sup>16</sup>; dev'essere usato con cautela anche nella **SMA**.

I **beta-2 simpaticomimetici** come la ritodrina, farmaci impiegati come tocolitici nelle minacce di parto pretermine, possono talora nelle **DM** causare un peggioramento della miotonia e rbdomiolisi<sup>17,18</sup>.

## **In caso di anestesia si corrono dei rischi particolari?**

Nella maggior parte dei casi il ricorso all'anestesia in gravidanza è limitato al momento del parto. I tipi di anestesia maggiormente utilizzati nella pratica ostetrica sono:

- 1. Analgesia epidurale o peridurale:** è il metodo utilizzabile per alleviare il dolore dovuto alle contrazioni uterine durante il **travaglio di parto**. L'anestetico locale viene iniettato nello spazio epidurale: l'anestesia interessa pertanto solo le strutture innervate dalle radici nervose che fuoriescono al livello al quale viene iniettato il farmaco (in questo caso l'utero).
- 2. Anestesia spinale:** è il metodo più comunemente usato quando l'espletamento del parto avviene mediante **taglio cesareo**. In questo caso l'anestetico locale viene iniettato all'interno dello spazio subaracnoideo e va ad interessare rapidamente (generalmente nell'arco di pochi minuti) tutte le strutture nervose situate al di sotto del livello al quale viene iniettato il farmaco (l'iniezione viene sempre effettuata al di sotto della seconda vertebra lombare, livello al quale termina il midollo spinale): in questo modo si perde la sensibilità dolorifica di tutta la parte inferiore del corpo.

Nella letteratura medica non vi sono studi randomizzati controllati che permettano di stabilire con certezza la sicurezza del ricorso a tali tecniche in donne gravide affette da malattie neuromuscolari, soprattutto in termini di influenza dell'anestesia sul decorso della patologia. Tuttavia alcuni case reports mostrano che nella malattia di Charcot-Marie-Tooth, nella distrofia del cingolo pelvico e nella SMA questi tipi di anestesia sono stati utilizzati con successo, con una rapida ripresa nel postpartum<sup>13,19,20</sup>.

In alcuni casi può però capitare che una donna in gravidanza debba essere sottoposta all'**anestesia generale**, ad esempio qualora sia necessario ricorrere al taglio cesareo ma vi siano controindicazioni all'anestesia spinale (come le deformità scheletriche vertebrali nel caso di donne affette da malattie neuromuscolari). Uno dei quesiti che più frequentemente vengono posti qualora sia necessario sottoporre ad anestesia generale una donna affetta da una patologia neuromuscolare è se in questa condizione sia aumentato il rischio di **ipertermia maligna (MH)**: si tratta di una sindrome che si può presentare acutamente durante l'anestesia generale qualora si utilizzino anestetici volatili (alotano, ciclopropano, etere, metossiglucono ed isoflurano), specie se associati a miorilassanti depolarizzanti

(succinilcolina, decametonio). Sul piano clinico i primi sintomi sono rappresentati da tachiaritmia, tachipnea e rigidità muscolare diffusa ed ingravescente; seguono ipertermia elevata (fino a 42°C), acidosi metabolica e respiratoria, mioglobinuria da rhabdomiolisi, fino al decesso (10% dei casi). Spesso si ritiene erroneamente che l'entità di tale rischio sia correlata ai livelli di creatin-chinasi sierica (CK), che risulta spesso aumentata in molte patologie neuromuscolari. In realtà sono stati identificati 5 geni correlati a questa sindrome, tutti coinvolti nella regolazione sarcoplasmatica del calcio, e l'unica patologia neuromuscolare in cui è documentata una maggiore incidenza di MH è la **miopatia congenita "central-core"** associata a mutazioni del recettore della rianodina (regolante appunto il rilascio intracellulare di calcio). Nelle altre patologie neuromuscolari tale rischio non è mai stato accertato, anche se sono state segnalate reazioni abnormi ad anestetici generali in vari tipi di distrofie muscolari e miopatie metaboliche, che richiedono quindi sempre cautela in caso di anestesia generale<sup>21</sup>.

In caso di anestesia generale, nella **distrofia miotonica** dovrebbero essere evitati i farmaci **miorilassanti depolarizzanti** come la succinilcolina, che possono determinare severi spasmi muscolari generalizzati. Devono inoltre essere utilizzati con cautela i **barbiturici** e gli **oppiacei**, verso i quali i soggetti con DM sono ipersensibili e dunque a rischio di depressione respiratoria<sup>5,1</sup>. Anche nella **CMT** e nella **SMA**, in caso di anestesia generale deve essere evitato l'uso della **succinilcolina**, poiché può indurre iperkaliemia ed aggravare lo status neurologico<sup>22,23</sup>.

### **La gravidanza può alterare il decorso della malattia?**

Questa importante domanda ha due ulteriori sfaccettature: la gravidanza può causare un temporaneo deterioramento delle condizioni cliniche? E può invece alterare il decorso complessivo della malattia? Analizzeremo in questo senso alcune delle malattie neuromuscolari.

Uno studio retrospettivo ha mostrato che circa il 30% delle donne affette da **DM1** ha riportato un peggioramento della sintomatologia durante la gravidanza; tuttavia in alcuni casi tale peggioramento era transitorio e correlato all'incremento ponderale, e gli autori hanno concluso che l'esacerbazione della debolezza muscolare in gravidanza è rilevante solo in una piccola frazione di casi<sup>12</sup>. È stato ipotizzato che la causa di tale peggioramento possano essere gli elevati livelli di progesterone durante la gravidanza, che porterebbero ad un aumento del potassio extracellulare<sup>1</sup>. Alcune pazienti la cui sintomatologia era rimasta

stabile durante la gravidanza hanno invece notato un'esacerbazione della debolezza in puerperio. Complessivamente, tuttavia, si può affermare che la gravidanza non aggrava il decorso globale della patologia.

La gravidanza tende invece ad aggravare i sintomi della **DM2**, che spesso però si risolvono in puerperio, e vi sono numerosi reports di donne in cui la malattia è esordita proprio durante la gravidanza<sup>6</sup>.

Nel 25% circa delle donne in gravidanza affette da **distrofia facio-scapolo-omerale** è stato osservato un aggravamento della debolezza muscolare e della sintomatologia dolorosa, con un andamento variabile in puerperio: in alcuni casi vi è stato un rapido miglioramento dopo il parto, in altri la situazione è invece rimasta stabile<sup>8,10</sup>.

Anche nella **SMA** è stato riportato un aggravamento della debolezza muscolare in gravidanza, che però è spesso transitorio: in uno studio effettuato su 12 donne in gravidanza affette da tale patologia, in 8 pazienti si è verificata un'esacerbazione della debolezza muscolare, 3 delle quali sono andate incontro ad un miglioramento in puerperio<sup>7</sup>.

In uno studio effettuato su donne affette da **LGDM** o da **miopatie congenite** in circa il 50% delle pazienti si è osservata un'esacerbazione della debolezza muscolare<sup>8</sup>; la LGDM è una patologia progressiva, pertanto il deterioramento può anche non essere dovuto specificamente alla gravidanza, mentre le miopatie congenite hanno una progressione più lenta se non del tutto assente, e dunque si può affermare che il deterioramento sia dovuto proprio alla gravidanza.

Uno studio effettuato su donne con **CMT-1** ha riscontrato in gravidanza un'esacerbazione dei sintomi legati alla patologia nel 38% dei casi; tra questi, nel 35% delle pazienti l'aggravamento della patologia è stato solo temporaneo, nel 65% è stato invece progressivo<sup>9</sup>. L'esacerbazione della sintomatologia è risultata più frequente nelle donne divenute sintomatiche nell'adolescenza che in quelle divenute sintomatiche ad età più avanzate; l'esacerbazione dei sintomi in una gravidanza è risultata inoltre aumentare il rischio di esacerbazioni nelle gravidanze successive.

### **E' possibile sapere se il feto è affetto dalla stessa malattia della madre?**

Il rischio di trasmissione di una malattia neuromuscolare dalla madre al feto varia in base al tipo di ereditarietà della patologia stessa (autosomica dominante, autosomica

recessiva, X-linked), e deve essere valutato caso per caso mediante un'apposita **consulenza genetica**.

Nelle malattie ereditarie in cui è noto il difetto genetico sottostante (come nella maggior parte delle malattie neuromuscolari ereditarie) è possibile verificare se il feto è affetto dalla patologia mediante un'analisi del suo DNA (**diagnosi prenatale**). Per poter prelevare il DNA fetale è necessario ricorrere a **metodiche invasive**, cioè che prevedono una puntura dell'utero: le due metodiche al giorno d'oggi disponibili a questo scopo sono la villocentesi e l'amniocentesi.

La **villocentesi** si esegue di norma a 11 settimane di età gestazionale. Viene dapprima eseguita un' ecografia per valutare la vitalità fetale, la corretta epoca di gravidanza e la sede di inserzione della placenta. Successivamente con un ago sottile si punge la parete addominale e quindi la parete uterina (sempre seguendo ecograficamente il decorso dell' ago), giungendo fino nel contesto del tessuto placentare, da cui si aspirano alcuni frustoli di tessuto (chiamati villi coriali) che vengono quindi inviati al laboratorio di citogenetica per essere esaminati. Questa metodica implica un rischio di aborto dell'1% circa. Ha il vantaggio di essere eseguita in un'epoca più precoce rispetto all'amniocentesi, ma in alcuni casi, se la placenta è in una posizione sfavorevole all'esecuzione della villocentesi, questa non può essere eseguita e la paziente verrà rimandata all'esecuzione dell'amniocentesi.

L'**amniocentesi** viene eseguita a partire dalle 16 settimane di età gestazionale. L'approccio è simile a quello della villocentesi, ma in questo caso si aspirano circa 15-20 cc di liquido amniotico da cui verranno isolate ed analizzate le cellule di origine fetale. Anche questa metodica comporta un rischio di aborto pari a circa l'1%.

Non in tutti i centri è possibile la diagnosi prenatale di tutte le malattie neuromuscolari, per cui spesso i prelievi andranno inviati nei laboratori specializzati nell'analisi molecolare della patologia in questione.

## **Conclusioni**

Come si può desumere dalla trattazione effettuata, non è facile trarre conclusioni univoche dal momento che ciascuna malattia neuromuscolare presenta caratteristiche specifiche.

Ciò che è certo, tuttavia, è che le **gravidanze** in donne che presentano queste patologie devono essere considerate **“a rischio”** e quindi seguite in un **centro di riferimento** da un'**equipe multidisciplinare**, composta oltre che dal ginecologo-ostetrico anche da un neurologo, un internista, un anestesista ed un neonatologo che abbiano un'esperienza specifica in questo ambito, in modo da stabilire l'approccio diagnostico-terapeutico più adatto ad ogni singolo caso.

E' inoltre auspicabile che si prosegua con la ricerca in questo campo, per poter essere in grado in futuro di fornire alle donne affette dalle patologie neuromuscolari risposte sempre più soddisfacenti.

## **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Jaffe R, Mock N, Abramovicz J, Ban Aderet N. Myotonic dystrophy and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1986;1:27-72.
- <sup>2</sup> Marinkovic Z, Prelevic G, Wurzbürger M, Nogic S. Gonadal dysfunction in patients with myotonic dystrophy. *Exp Clin Endocrinol* 1990;6:7-44.
- <sup>3</sup> Dao TN, Mathieu J, Bouchard JP, De Braekeleer M. Fertility in myotonic dystrophy in Saguenay-Lac-St.Jean: a historical perspective. *Clin Genet* 1992;42:234-9.
- <sup>4</sup> Chen CM, Huang CC. Gonadal dysfunction in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur Neurol* 1995;35:281-6
- <sup>5</sup> Rudnik-Schöneborn 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.
- <sup>6</sup> Rudnik-Schöneborn S, Schneider-Gold C, Raabe U, et al. Outcome and effect of pregnancy in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2006;66:579-80.
- <sup>7</sup> Rudnik-Schoeneborn S, Zerres K, Ignatius J, Rietschel M. Pregnancy and spinal muscular atrophy. *J Neurol* 1992;239:26-30
- <sup>8</sup> Rudnik-Schoeneborn S, Glauner B, Rohrig D, Zerres K. Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy and congenital myopathies. *Arch Neurol* 1997;54:888-94
- <sup>9</sup> Rudnik-Schoeneborn S, Roehrig D, Nicholson G, Zerres K. Pregnancy and delivery in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Neurology* 1993;43:2011-2016
- <sup>10</sup> Cialfaloni E, Pressman EK, Loi AM et al. Pregnancy and birth outcome in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2006;67:1887-9
- <sup>11</sup> Webb D, Muir I, Faulkner J, Johnson G. Myotonia dystrophica: obstetric complications. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:265-70
- <sup>12</sup> Rudnik-Schoeneborn S, Nicholson GA, Morgan G et al. Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus. *Am J Med Genet* 1998;80:314-21
- <sup>13</sup> Carter GT, Bonekat HW, Milio L. Successful pregnancies in the presence of spinal muscular atrophy: two case reports. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:229-31
- <sup>14</sup> Hoff JM, Gilhus NE, Daltneit AK. Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2005;64:459-62
- <sup>15</sup> Catanzarite V, Gambling D, Bird LM et al. Respiratory compromise after MgSO<sub>4</sub> therapy for preterm labor in a woman with myotonic dystrophy: a case report. *J Reprod Med* 2008;53:220-2
- <sup>16</sup> Hosono T, Suzuki M, Chiba Y. Contraindication of magnesium sulfate in a pregnancy complicated with late-onset diabetes mellitus and sensory deafness due to mitochondrial myopathy. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2001;10:355-6
- <sup>17</sup> Sholl JS, Hughey MJ, Hirschmann RA. Myotonic muscular dystrophy associated with ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:83-6
- <sup>18</sup> Nasu K, Sugano T, et al. Rhabdomyolysis caused by tocolysis with oral ritodrine hydrochloride in a pregnant patient with myotonic dystrophy. *Gynecol Obstet Invest* 2006;61:53-55
- <sup>19</sup> Scull T, Weeks S. Epidural analgesia for labour in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Can J Anaesth* 1996;43:1150-1152
- <sup>20</sup> T.Allen, S.Maguire. Anaesthetic management of a woman with autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy for emergency caesarean section. *International Journal of Obstetric Anaesthesia* 2007;16:370-374
- <sup>21</sup> Bergamini, Bergamasco, Mutani. La Neurologia di Bergamini. Miopatie congenite e ipertermia maligna. *Ed Libreria Cortina Torino*, 2006. 674-5
- <sup>22</sup> Brian JE Jr, Boyles GD et al. Anesthetic management for caesarian section of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Anesthesiology* 1987;66:410-412
- <sup>23</sup> Pugh CP, Healey SK, Crane JM, Young D. Successful pregnancy and spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol* 2000;95:1034

*Ultimo aggiornamento: 27.01.2010*