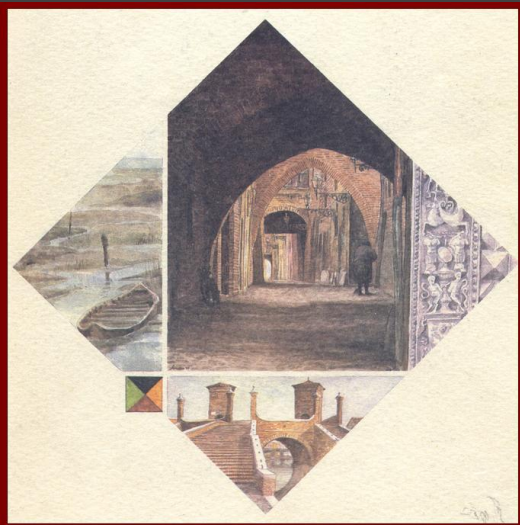


Anno Accademico 2015 - 2016

# Sistema neuromuscolare: muscoli e giunzione neuro- muscolare

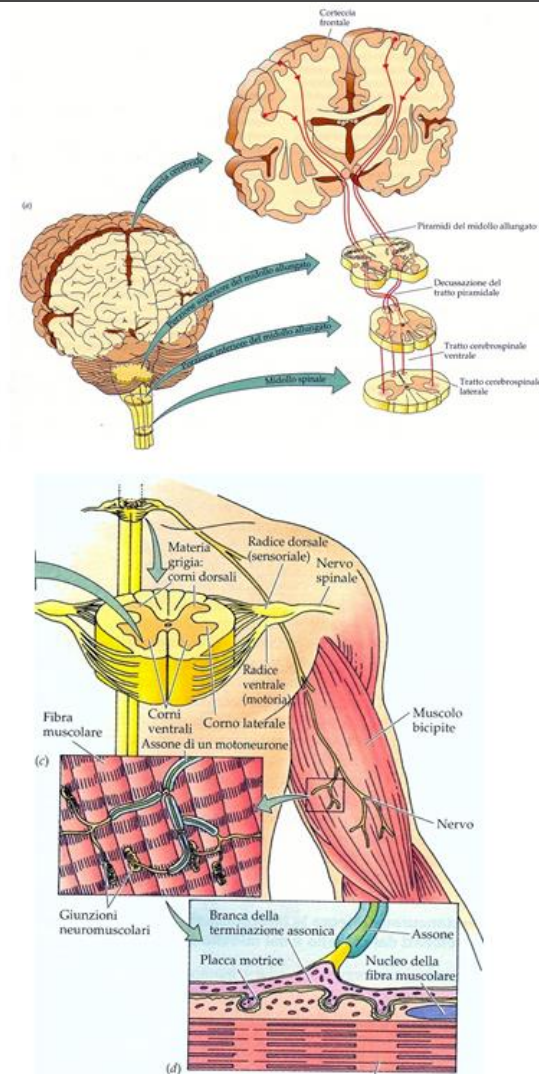


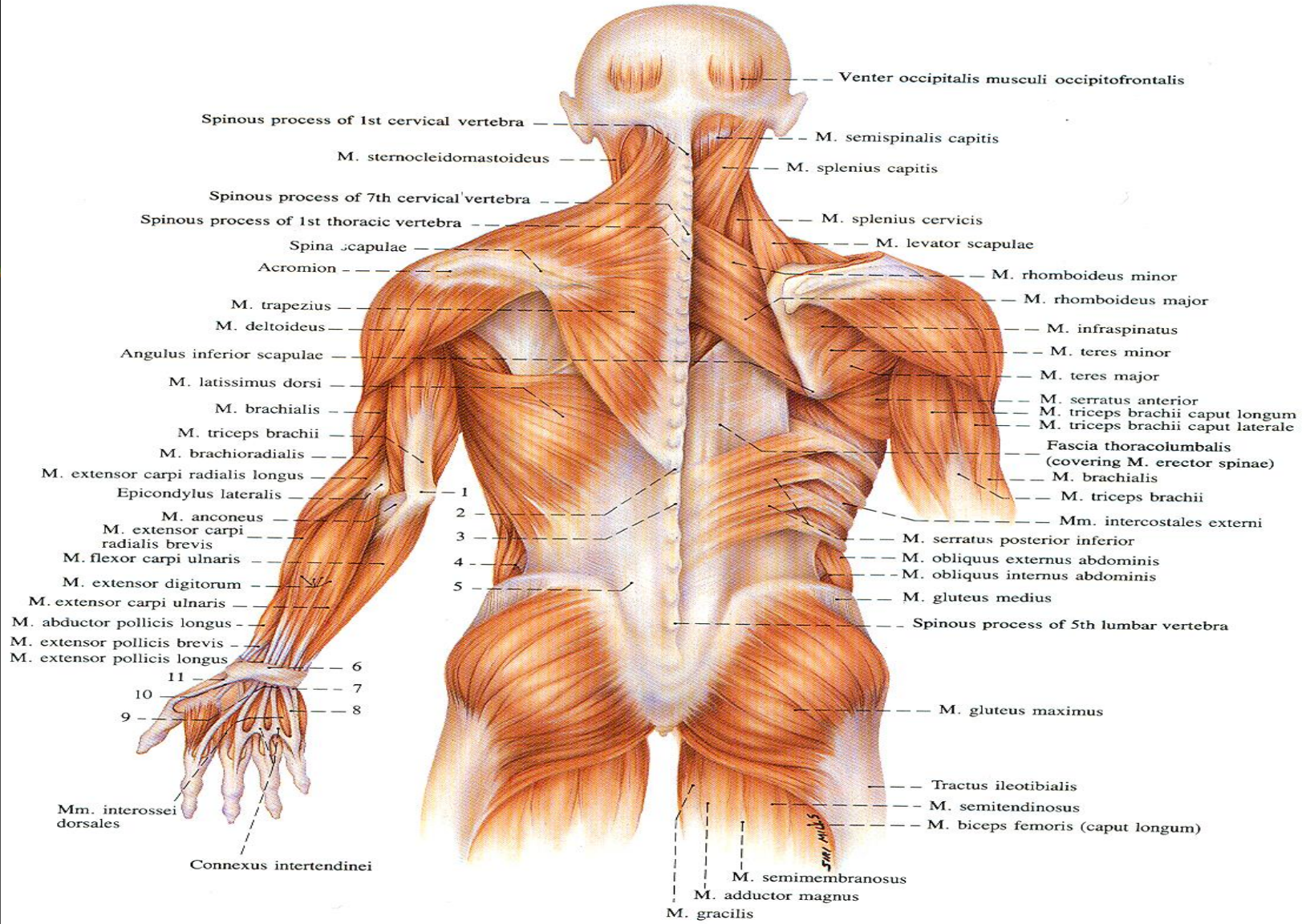
Prof. Enrico Granieri  
Direttore della Clinica Neurologica  
Università degli Studi di Ferrara

# L'alterazione del sistema motorio: LE PARALISI

- 1) **paralisi centrale o piramidale:** motoneurone corticale, danneggiato a livello corticale o midollare → ipostenia + spasticità ed iperreflessia
- 2) **paralisi periferica:** 2° motoneurone, danneggiato a livello centrale (midollo o nuclei motori) o periferico → ipostenia + flaccidità e areflessia
- 3) **paralisi da blocco trasmissione neuromuscolare:** miastenia gravis, botulismo → affaticabilità
- 4) **paralisi da malattia del muscolo,** tipo le distrofie muscolari.

- **Corteccia e via piramidale**
- **Corna anteriori, lamina IX sostanza grigia:**
  - motoneurone  $\alpha$ , e nervo periferico**
- **giunzione neuromuscolare**
- **muscolo**





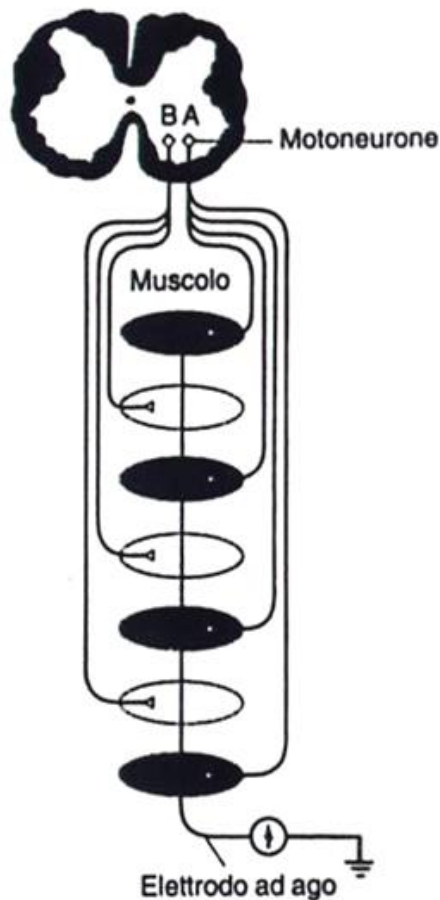
- 1 Olecranon
- 2 Spinous process of 12th thoracic vertebra
- 3 Spinous process of 1st lumbar vertebra
- 4 Trigonum lumbale

- 5 Fascia thoracolumbalis (covering M. erector spinae)
- 6 Retinaculum extensorum
- 7 Tendon of M. extensor carpi ulnaris
- 8 Tendon of M. extensor digiti minimi

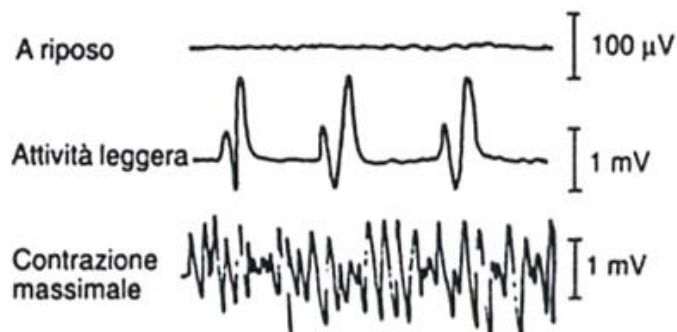
- 9 Tendons of M. extensor indicis and M. extensorum digitorum
- 10 Tendon of M. extensor carpi radialis longus
- 11 Tendon of M. extensor pollicis longus

# UNITA' MOTORIA

A



B



**FIGURA 17-1**

L'unità motrice è costituita da un motoneurone e da tutte le fibre muscolari da esso innervate.

A. In generale, le fibre muscolari innervate da un determinato motoneurone, non sono adiacenti. Quando un neurone si scarica, un elettrodo puntiforme, inserito nel muscolo, registra un potenziale di tutto-o-nulla dell'unità motrice, in quanto la trasmissione neuromuscolare degli impulsi è così efficace che fa sì che ad ogni potenziale d'azione di una fibra nervosa consegua la contrazione di tutte le fibre muscolari innervate dal motoneurone da cui quella fibra deriva.

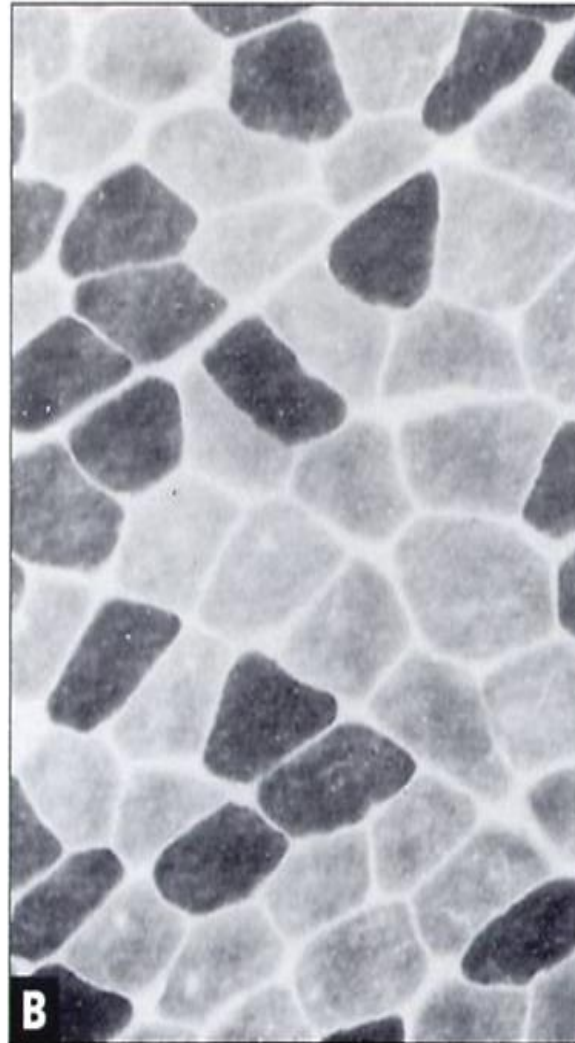
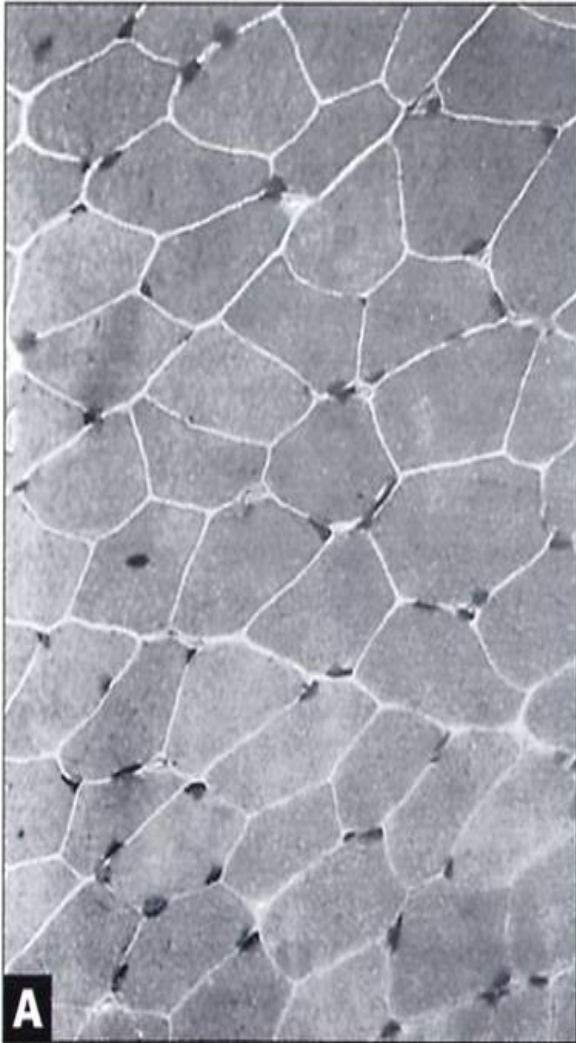
B. Registrazioni di tracciati elettromiografici ottenuti da un muscolo normale, a riposo, nel corso di un'attività moderata e in condizioni di contrazione massimale.

# MUSCOLI

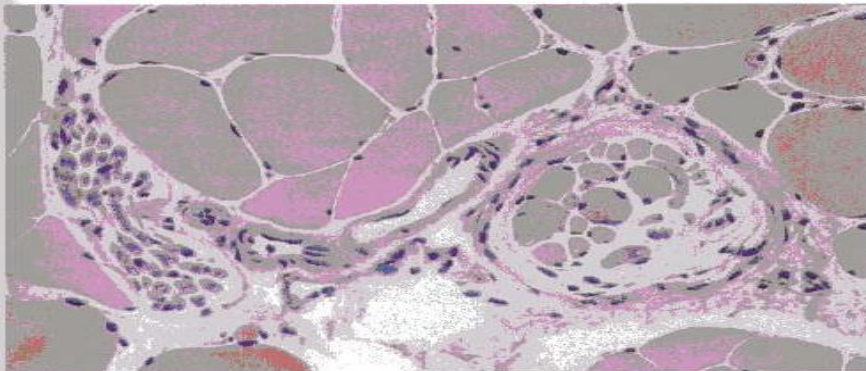
- Muscoli lisci: regolati dal sistema autonomo, non controllati direttamente.
- Muscoli striati: sotto il controllo volontario
  - **Fibre muscolari "veloci", o bianche: reagiscono prontamente, ma si affaticano presto.**
  - **Fibre "lente", o rosse: non sono altrettanto forti, ma hanno maggior resistenza alla fatica. Utilizzate prevalentemente per mantenimento posturale.**



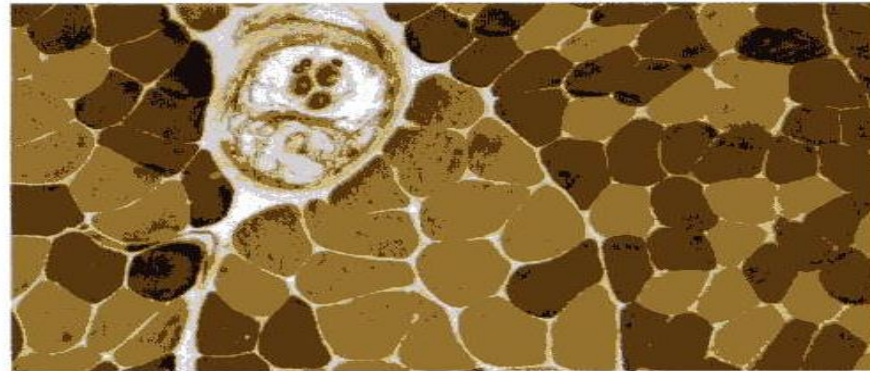
# Fibre muscolari normali



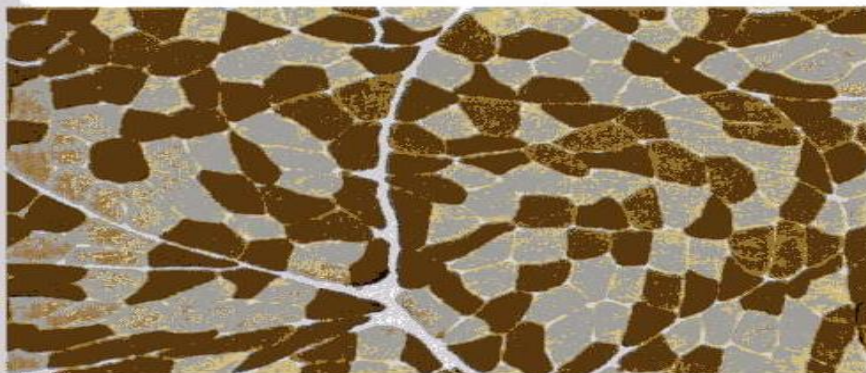
**Figura 11-16.** Muscolo scheletrico normale. A, Sezione congelata trasversale di un muscolo scheletrico di un arto colorata con ematossilina-eosina (H-E). Si noti la configurazione poligonale e la normale variabilità di diametro delle fibre muscolari nel muscolo scheletrico maturo. La maggior parte dei nuclei si localizza alla periferia delle fibre muscolari (nella Figura 11-18B è mostrata una illustrazione a colori di sezione trasversale di muscolo scheletrico normale colorato con H-E). B, Sezione trasversale colorata con metodo istochimico per l'ATPasi (pH 9,4) che mostra la normale distribuzione bimodale delle fibre muscolari di tipo I (*pallide*) e tipo II (*scure*). Sebbene le singole unità motorie (Fig. 11-3) contengano solo un singolo tipo di fibre, i territori delle singole unità motorie si sovrappongono nel muscolo scheletrico normale, producendo un mosaico di fibre muscolari. Unità motorie sovrapposte possono essere perse nei muscoli scheletrici di pazienti con malattie delle corna anteriori o neuropatie motorie croniche.



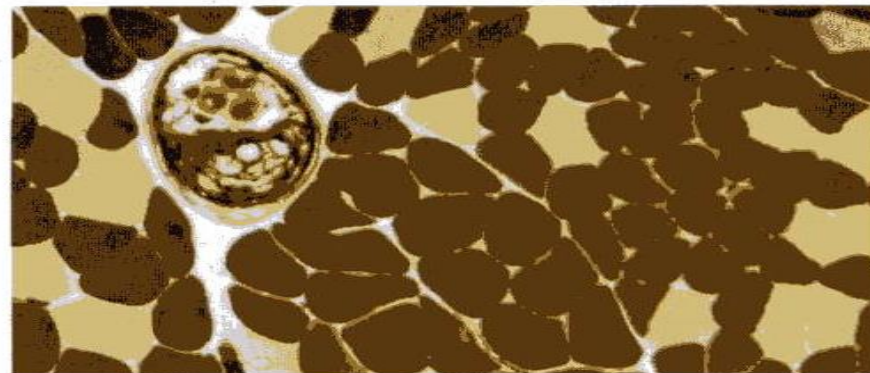
15.1 Normal muscle: transverse section



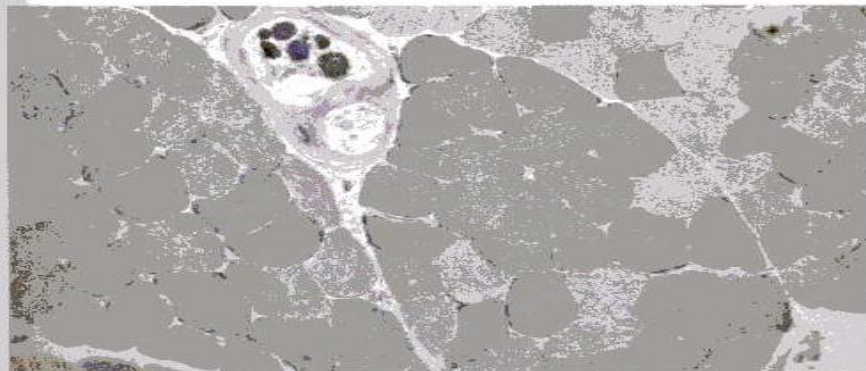
15.4 Quadriceps femoris muscle: fibre type differentiation



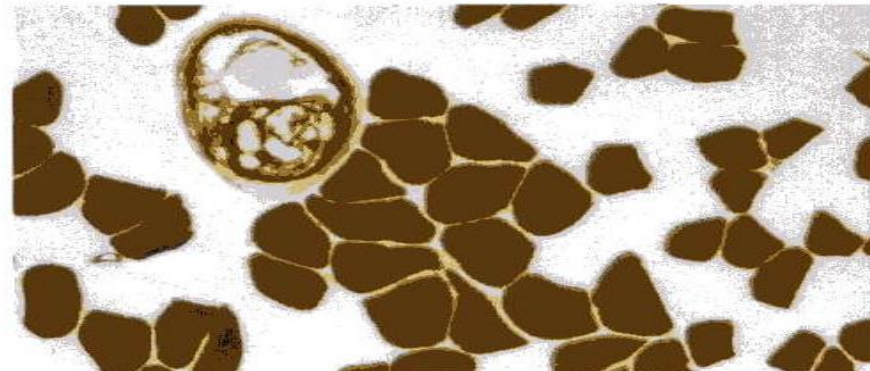
15.2 Normal muscle: chequerboard pattern



15.5 Quadriceps femoris muscle: fibre type differentiation



15.3 Quadriceps muscle: mitochondrial stain



15.6 Quadriceps femoris muscle: fibre type differentiation

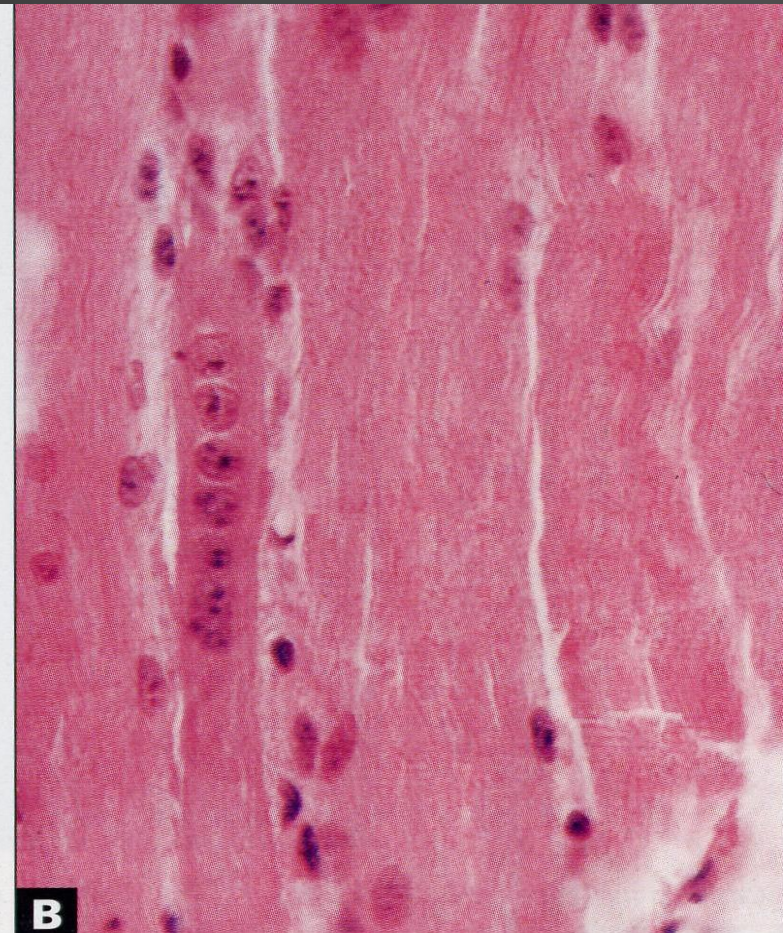
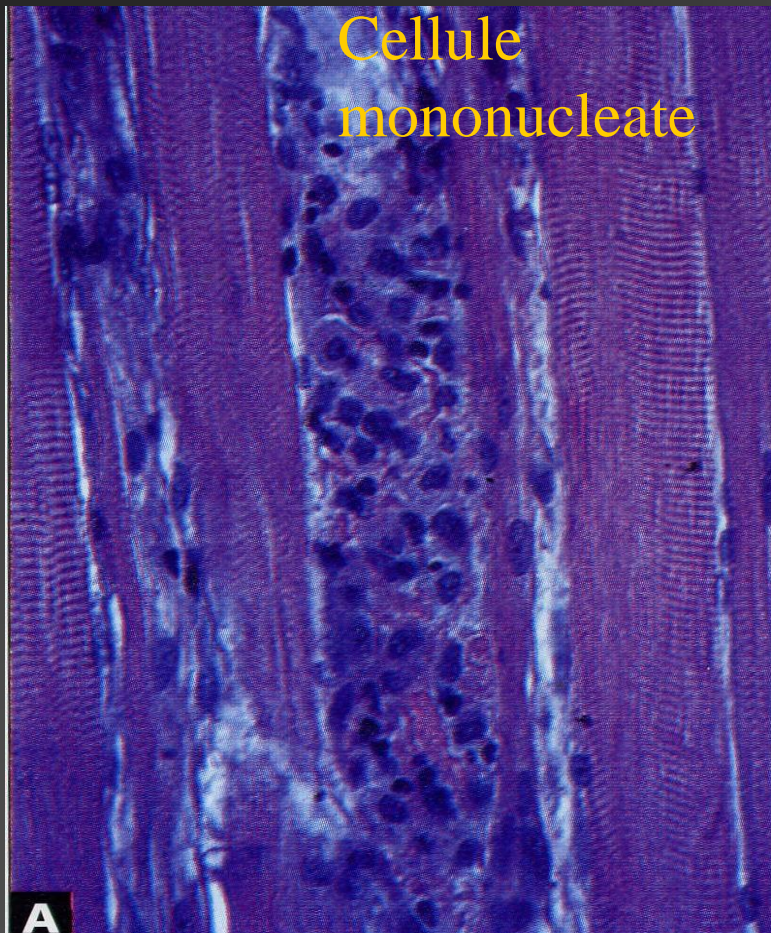
# Tipi di fibre muscolari e loro principali caratteristiche

Tipo Istochimico	Diametro	Metabolismo energetico	Contenuto di mioglobina	Velocità di contrazione	Resistenza alla fatica
Tipo I	piccolo	ossidativo	elevato	lenta	elevata
Tipo IIA	medio	ossidativo glicolitico	elevato	veloce	intermedia
Tipo IIB	grande	glicolitico	basso	veloce	bassa



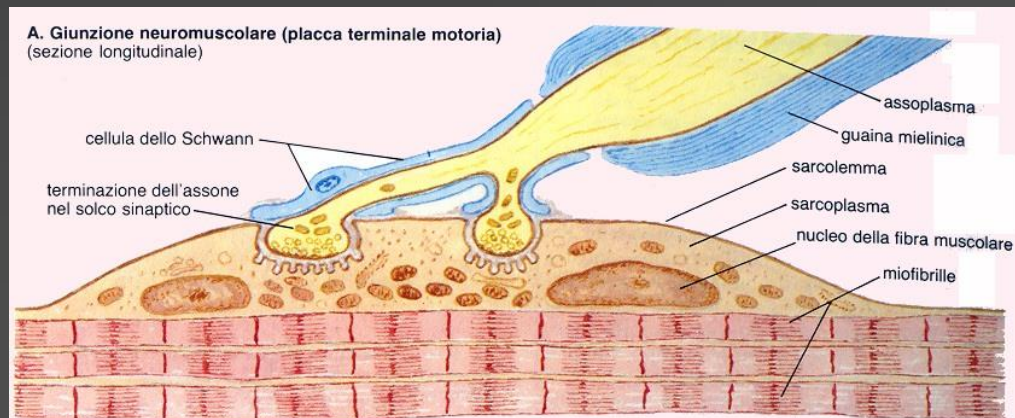
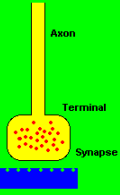
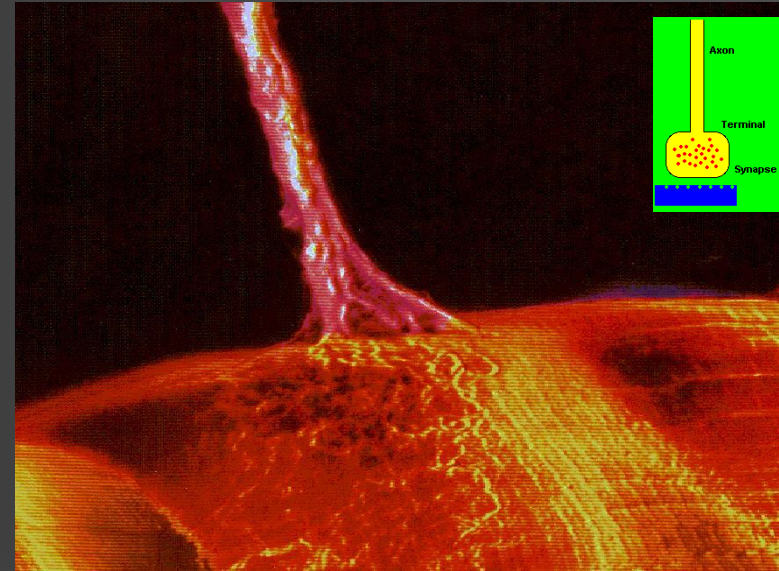
# Mionecrosi e rigenerazione: esempio trauma: sezione longitudinale

Fibra piccola  
In rigenerazione:  
Catena di nuclei grossi  
e centralizzati



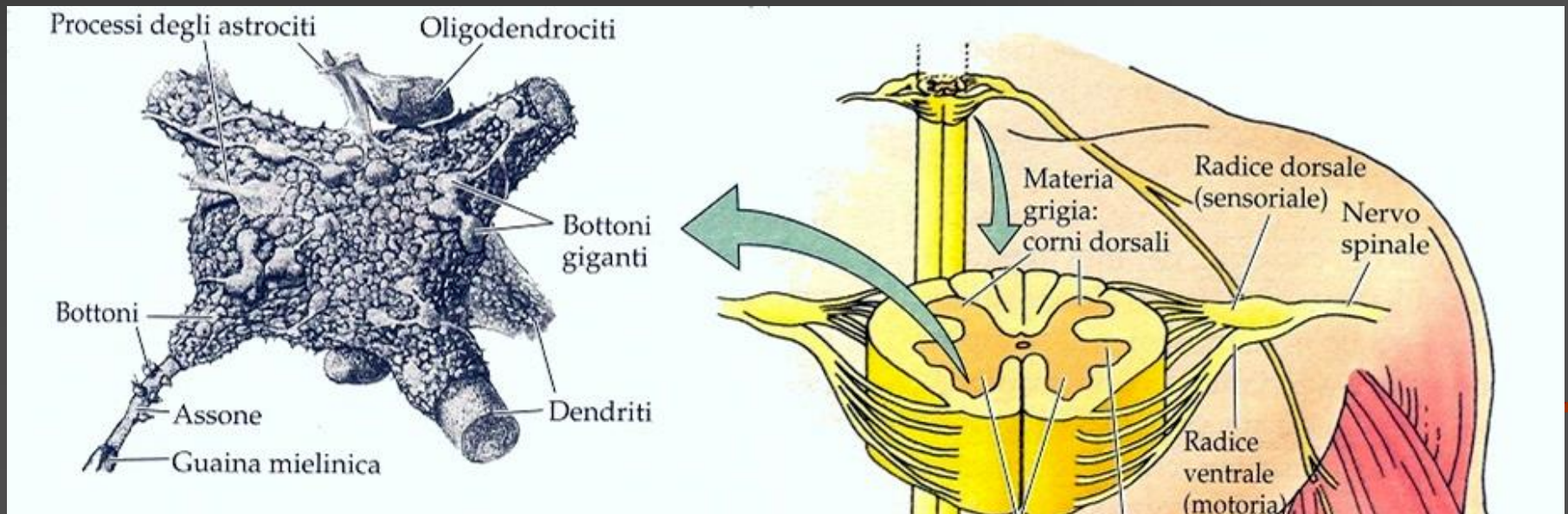
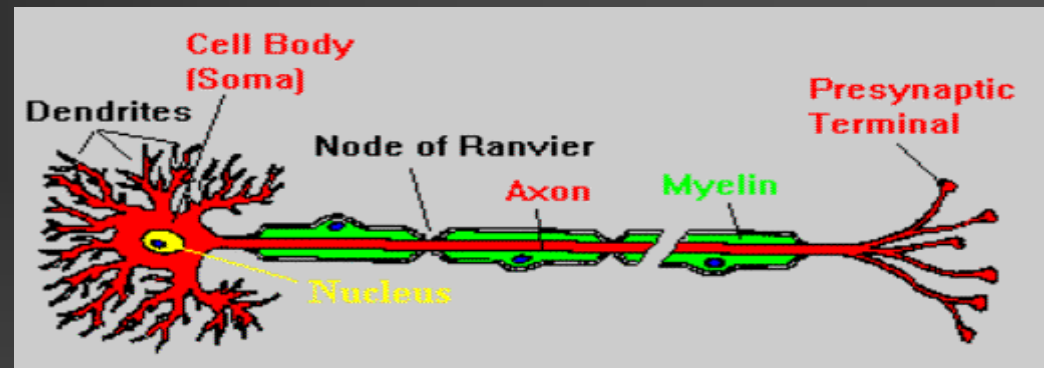
# 1a GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Struttura altamente complessa, che si avvale della dismissione di **Acetilcolina** dal terminale nervoso. Questo neurotrasmettitore arrivando ai recettori che si trovano sul muscolo rende possibile la formazione del potenziale d'azione muscolare, che rende possibile apertura di canali, che permettono passaggio di ioni calcio e sodio, che determinano a loro volta i cambiamenti molecolari che provocano la contrazione.



# IL MOTONEURONE

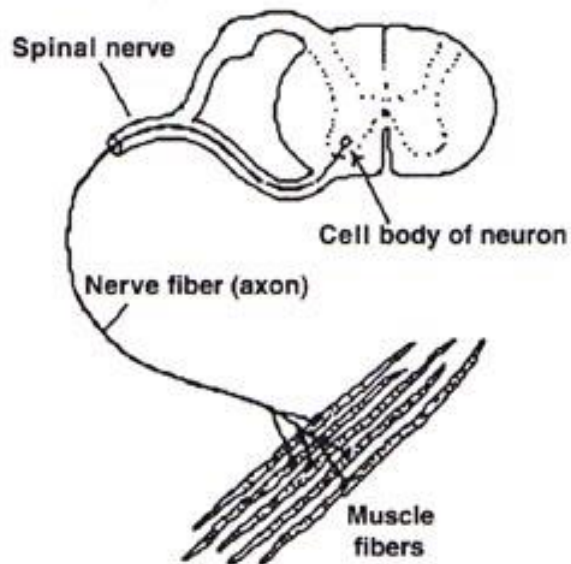
- è la cellula nervosa su cui convergono tutte le informazioni provenienti dalle altre parti del sistema nervoso e che invia il segnale finale al muscolo, attraverso il proprio assone, che forma il nervo periferico motorio.



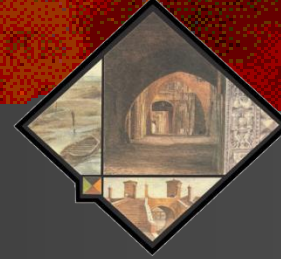
# L'UNITA' MOTORIA: definizione di Sherrington

- è la struttura di base del sistema motorio:

A motor unit consists of the motoneuron cell body, myelinated axon and attached muscle fibers.



- fibre muscolari vicine appartengono a diverse UM



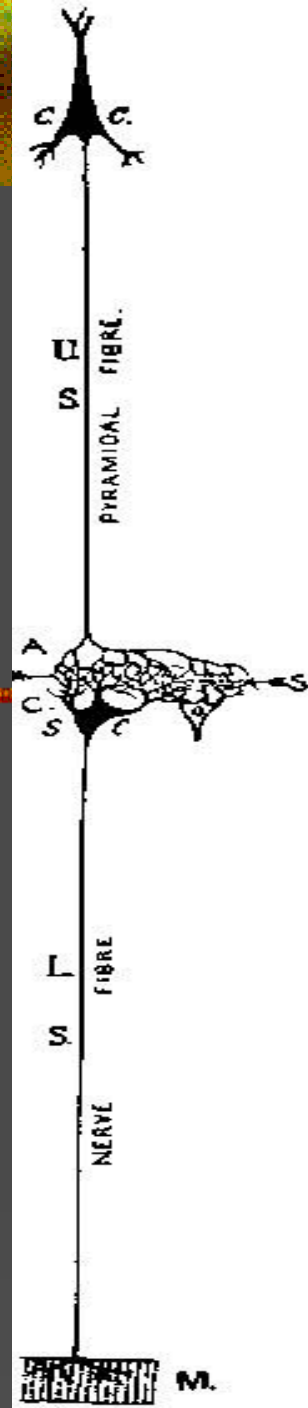
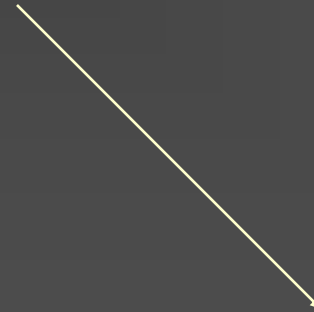
# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA

Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche  
della Comunicazione e del Comportamento.

**Sezione di Clinica Neurologica**

Direttore: Prof. E Granieri

## LE MIOPATIE



# AFFEZIONI MUSCOLARI PRIMITIVE (MIOPATIE)

---

- Le affezioni muscolari primitive alterano la struttura o la funzione delle fibre muscolari indipendentemente dalla loro innervazione.
  - Le alterazioni delle fibre presentano una distribuzione casuale e sfuggono ad un'organizzazione in unità motorie.
-

# Miopatie

Le miopatie sono malattie primitive dei muscoli.

Le loro caratteristiche sono:

- Tendenza al coinvolgimento prossimale
- Simmetria
- Relativo risparmio dei riflessi
- Sensibilità normale
- Funzioni sfinteriche normali
- Funzioni cognitive normali (tranne nella distrofia muscolare di Duchenne)
- Pseudoipertrofia muscolare, presente in talune distrofie muscolari; può verificarsi anche nell'amiotrofia spinale

# Semeiologia generale

- L'**ipostenia muscolare** è il principale segno clinico. Essa di solito prevale nei muscoli prossimali.
- Agli **arti inferiori** si manifesta con deambulazione anserina, difficoltà a salire le scale e a passare dalla posizione seduta a quella eretta.
- Agli **arti superiori** deficit prossimale si traduce in una difficoltà a sollevare le braccia sopra il capo e in un allontanamento del margine mediale delle scapole dal tronco quando le braccia vengono estese.
- Il deficit motorio si accompagna abitualmente ad una **amiotrofia** senza che vi sia tuttavia un parallelismo stretto fra questi due ordini di manifestazioni.

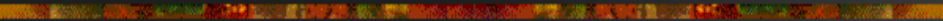
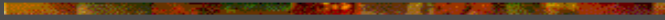


# MIOPATIE PRIMITIVE

Eziologia eterogenea – Degenerazione Primaria, Infiammatoria, Metabolica, Tossica

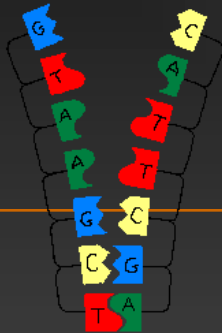
Caratteri Clinici Comuni:

- Deficit di forza
- Ipotrofia
- Ipotonia
- Scomparsa delle reazioni idio-muscolari
- Conservazione “sino a un certo punto” dei riflessi propriocettivi
- Non presenza di fascicolazioni
- Non turbe sensitive e/o neurovegetative
- Predilezione dei mm. dei cingoli
- Deformità scheletriche e/o retrazioni tendinee tardive nelle forme gravi.

- 
- **L'abolizione precoce della risposta idiomuscolare** alla percussione si contrappone alla sua conservazione nel corso dei processi neurogeni.
  - L'assenza di fascicolazioni nei processi miogeni è un altro elemento distintivo importante.
- 

# MIOPATIE

- Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.



## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

# MALATTIE DEI MUSCOLI

## **Distrofie muscolari**

### ereditate in modo recessivo

Distrofia muscolare di Duchenne (sinonimo: distrofia muscolare pseudoipertrofica)  
Distrofia muscolare di Becker  
Distrofia di Emery-Dreifuss  
Distrofia muscolare autosomica recessiva

## **Distrofie muscolari**

### ereditate in modo dominante

Distrofia muscolare miotonica  
Malattia *central core* (malattia con alterazione centale della fibra)

Miopatie nemalinica (a bastoncello)

## **Miopatie infiammatorie**

Miositi batteriche  
Miositi da parassiti  
Miositi virali  
Polimiositi e dermatomiositi idiopatiche

Miositi a corpi inclusi

Altri tipi di miositi

## **Polimialgia reumatica**

**Miopatia infiammatoria indotta da farmaci**

# MALATTIE DEI MUSCOLI E DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

## Miopatie metaboliche

- Alterazioni del metabolismo del glicogeno
- Alterazioni del metabolismo mitocondriale
- Alterazioni della corrente di potassio  
–sindromi di paralisi periodica

## Miopatie endocrine

- Miopatia tireotossica
- Miopatia ipotiroidea

## Miopatia indotte da farmaci

- Miositi focali
- Miopatie acute generalizzate da farmaci
- Miopatie infiammatorie acute da farmaci

Miopatia acuta da anestesia (sinonimo: **iperpiressia maligna, ipertermia maligna**)

- Miopatia cronica prossimale da farmaci
- Miopatia ipokaliemica da farmaci
- Neuromiopia

## Miopatie tossiche

- Miopatia alcolica

## *Alterazioni della trasmissione neuromuscolare*

- Fisiologia della giunzione neuromuscolare*
- Miastenia grave*
- Sindromi miasteniche*
- Sindrome dell'uomo rigido*

## Crampi

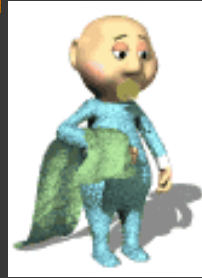
# CASI DOCUMENTATI DI MIOPATIA

## Sardegna

MIOPATIE AD EZIOLOGIA DA DEFINIRE	85 (50,3%)
DISTROFIE MUSCOLARI CONGENITE	12
DISTROFIE MIOTONICHE	17
MIOPATIE METABOLICHE (glicogenosi tipo V)	1
MIOPATIE MITOCONDRIALI	7
MIOPATIE INFIAMMATORIE (polimiosite, dermatomiosite, miositi in corso di, LES, AR, sclerodermia, granulomatosi di Wegener)	37
MIOSITI INFETTIVE O POST-INFETTIVE (virali)	3
IPERCKEMIA in assenza di segni elettromiografici miopatici	4
MIOPATIE IATROGENE (steroidi)	3
<b>TOTALE</b>	<b>169</b>

# ANAMNESI

- **Età d'esordio**



- **Anamnesi familiare:**

- Necessità tra parenti di uso di bastone, di sedia a rotelle, di limitazioni funzionali, deformità scheletriche e posturali

- **Fattori precipitanti:**

- Droghe, farmaci, tossici

# ANAMNESI

## ■ Segni “negativi”:

- Debolezza: aspecifica (anche stato emotivo, disturbi del sonno, disturbi polmonari, stato generale, affaticamento).
- Affaticabilità: decorso, distribuzione

## ■ Segni “positivi”:

- Dolore: mialgia aspecifica
- Crampi
- Contratture muscolari (emg silente)
- Irrigidimento
- Miotonia
- Paramiotonia

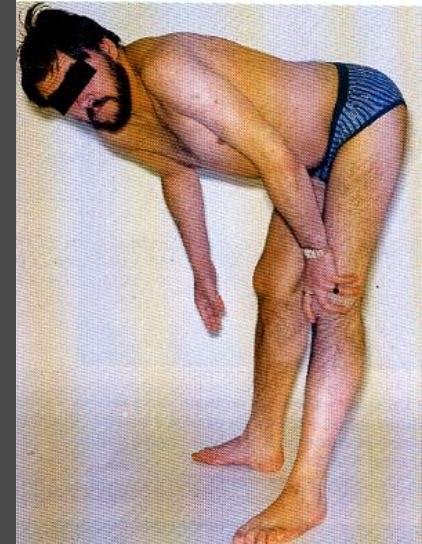


# ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

- **Trofismo** (a- o ipertrofia o pseudoipertrofia)
- **Reazione idiomuscolare**
- **Stenia** (distribuzione, gravità,)
- **Mimica**
- **Eloquio** (nasale: debolezza muscoli faringei)
- **Respirazione** (movimenti paradossi addominali o cervicali)
- **Miotonia** (dopo contrazione volontaria o percussione)



# MIOPATIA



## ■ GENERALITA' CLINICHE

### DIMINUZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE

- Distribuzione prevalente ai muscoli dei cingoli e alle radici degli arti (*distribuzione miopatica*)
- Topografia variabile per le varie forme (oculare, oculo-faringea, distale, ecc.)

# MIOPATIA



## DIMINUZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE

- **Arti inferiori:** deambulazione **anserina**, difficoltà a salire le scale, a passare da posizione seduta ad eretta. Segno di Gowers.
- **Arti superiori:** difficoltà ad alzare le braccia oltre il capo, **distacco margine mediale scapole a braccia estese**





# MIOPATIA

---

## **ATROFIA MUSCOLARE**

Variabilità topografica → non sempre è presente una correlazione fra atrofia e debolezza muscolare.

## **IPERTROFIA MUSCOLARE E PSEUDOIPERTROFIA**

Miopatia ipotiroidea

Pseudo ipertrofia di Duchenne

---

# MIOPATIA

---

## MIALGIE

- Frequenti nelle miositi
- Miopatie endocrine (iper ed ipotiroidee)
- Miopatie da squilibri elettrolitici

## CRAMPI

- Contrazioni muscolari protratte, dolorose, talvolta scatenate da movimenti volontari o dopo sforzo
-

# Associazione con...



- **Cardiopatìa**

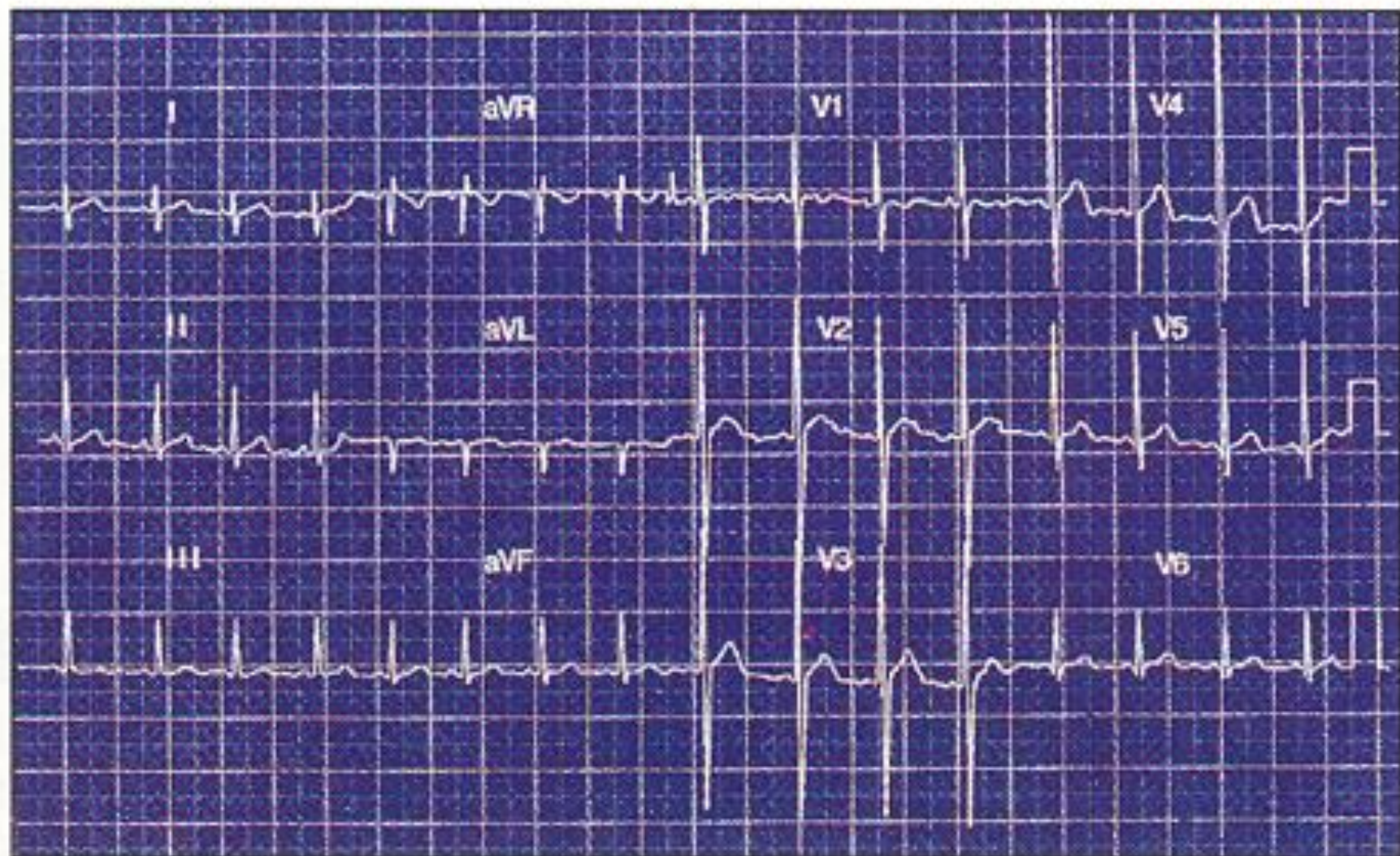
- (distrofia miotonica, distrofinopatia, distrofia di Emery-Dreifuss)

- **Epatopatia**

- (sarcoidosi, amiloidosi, deficit maltasi acida)

- **Polmoni**

- (miopatie infiammatorie, sarcoidosi)



**Fig. 14.11** *Elettrocardiogramma nella distrofia muscolare di Duchenne.*



# Laboratorio

## ■ Enzimi muscolari

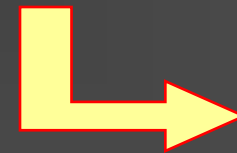
- Creatin chinasi (CK) in alte [ ] in sarcoplasma muscoli scheletrici e
  - Isoenzima MM muscolare; MB cardiaco; BB cerebrale

MA...

- L'ASSENZA DI  CK NON ESCLUDE MIOPATIA
-  CK NON SEMPRE INDICA MIOPATIA

## ■ Altri enzimi

- Aldolasi
- aspartato aminotransferasi (AST; SGOT)
- Alanina aminotransferasi (ALT; SGPT)
- Lattato deidrogenasi (LDH)



Esercizio fisico intenso, crisi epilettica tonica, traumi muscolari, EMG, MND

# Anomalie biologiche

---

- L'alterazione delle fibre muscolari permette il passaggio nel sangue di diversi enzimi: aldolasi, lattico-deidrogenasi e, soprattutto, *Creatina FosfoChinasi (CPK)*.

L'aumento dei livelli ematici di questi enzimi riflette in larga misura l'evoluzione dei processi miopatici.

*Nel corso delle amiotrofie neurogene i livelli ematici degli enzimi restano abitualmente normali o si elevano di poco.*

---

# Neurofisiologia



## ■ EMG

- **Attività spontanea:**
  - Fibrillazioni se necrosi per miopatia infiammatoria
  - Miotonie: scariche ripetitive ad alta frequenza che spontaneamente aumentano e riducono ampiezza: dovuta a ripetuta depolarizzazione fibra per irritabilità membr muscolare
  - Scarica ripetitiva complessa: inizia e cessa bruscamente, senza variare di frequenza
- PUM
- IP

**A VOLTE PERO' EMG RIMANE NEGATIVO!**

# MIOPATIE PRIMITIVE

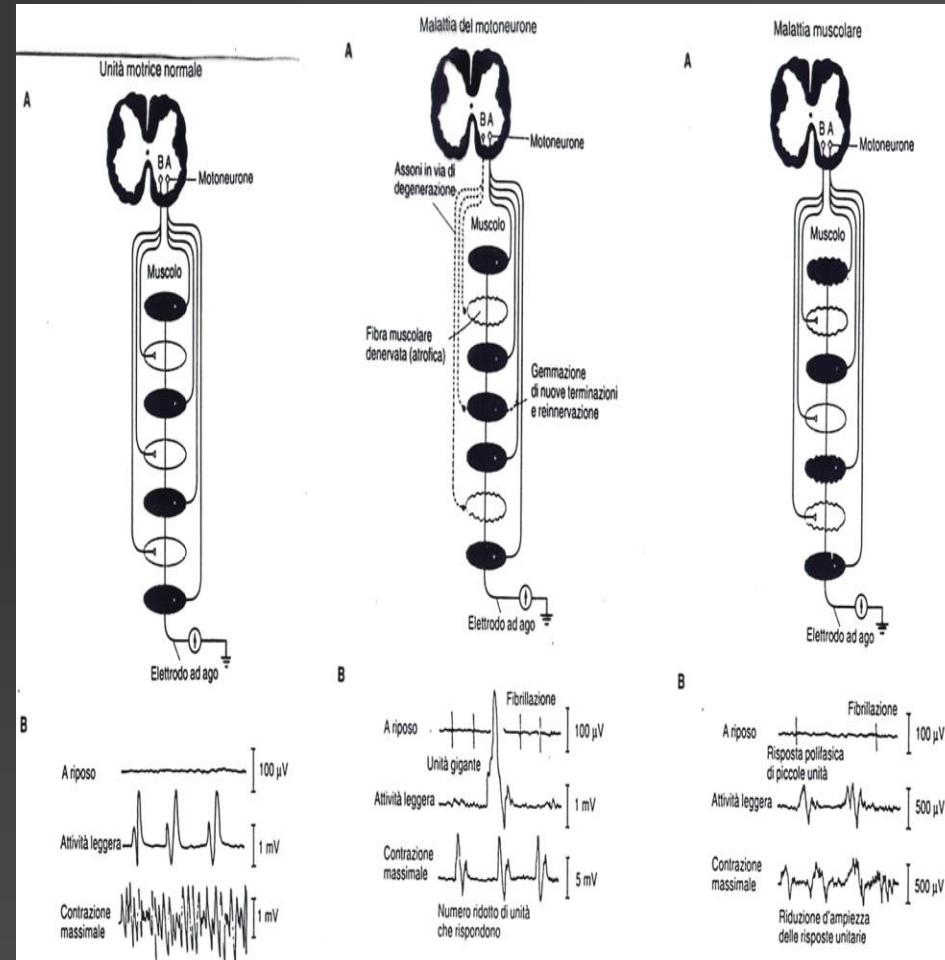
Iter diagnostico comune:

■ **EMG:** Potenziali di azione piccoli, brevi e, spesso, polifasici,

Interferenza Precoce:  
*deboli contrazioni si esprimono*

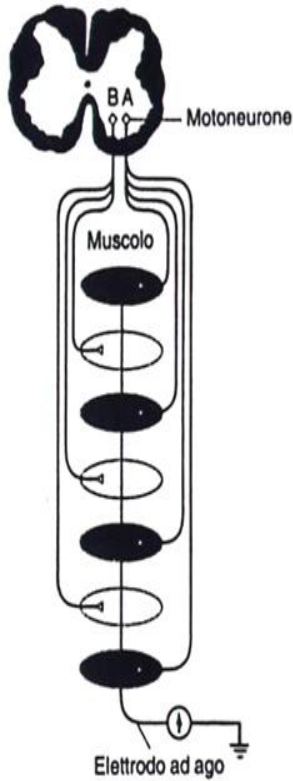
*con un anormale arricchimento del tracciato:*

le Unità Motorie sono diminuite di grandezza – Molte fibre sono atrofiche – e la contrazione avviene per somministrazione spaziale = un grande numero di piccole unità motorie deve intervenire per produrre una debole contrazione.

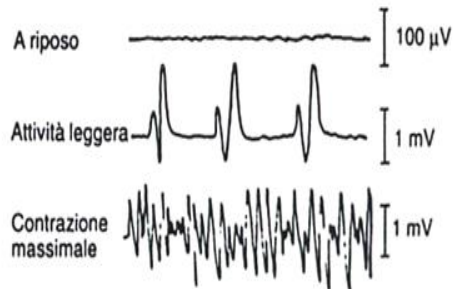


Unità motrice normale

A

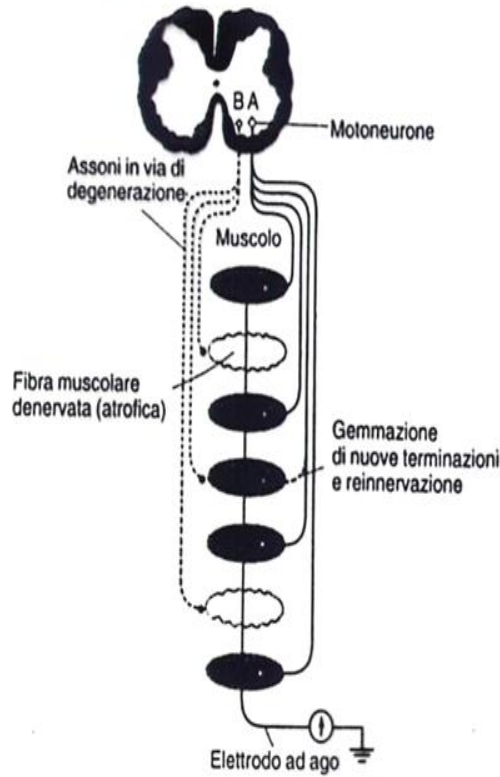


B



Malattia del motoneurone

A

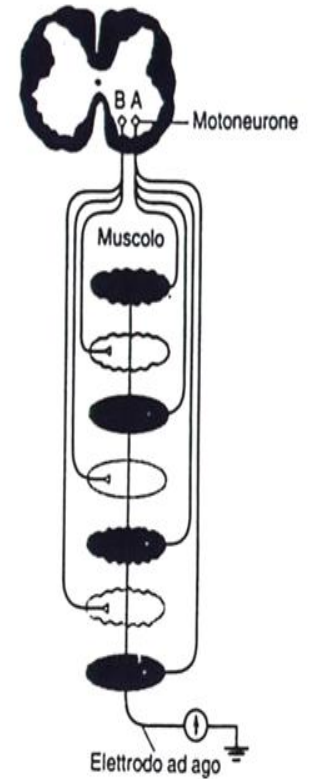


B

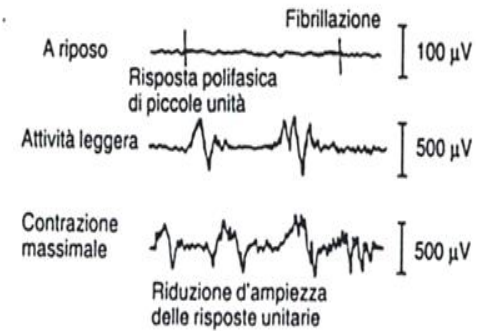


Malattia muscolare

A



B



# MIOPATIE PRIMITIVE

## Iter diagnostico comune:

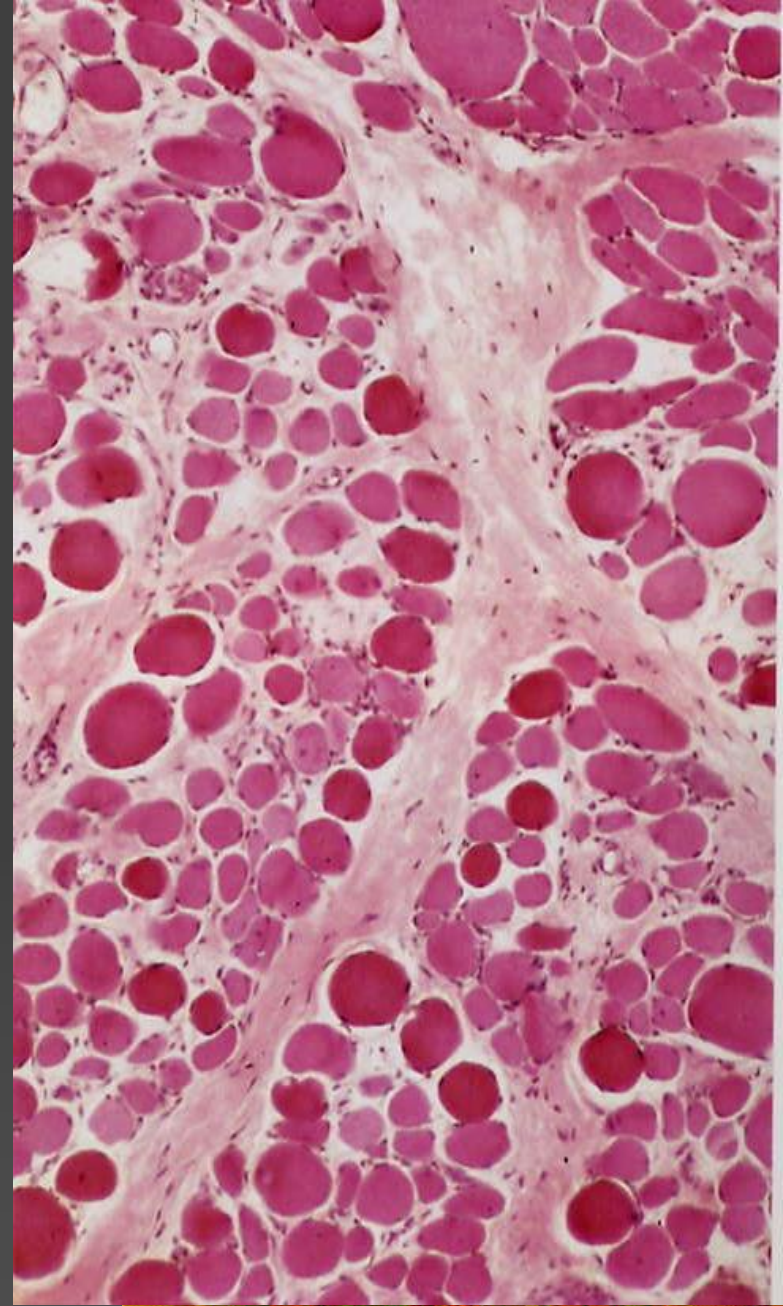
- **Biopsia Muscolare:** Le fibre atrofiche sono disseminate irregolarmente, tra fibre normali e ipertrofiche; vaste aree di tessuto adiposo e connettivale. *(Nelle atrofie neurogene l'atrofia è “a alveare”, “a campi”: L'atrofia riguarda le fibre muscolari di una stessa unità motoria e fascicoli normali si alternano a fascicoli atrofici).*
- **Studi ultrastrutturali e istochimici e di biologia molecolare** nelle miopatie congenite.

# Biopsia muscolare

- L'esame istologico di un prelievo biotico di muscolo, con l'ausilio delle tecniche isto-enzimatiche della microscopia elettronica, contribuisce spesso con elementi decisivi alla diagnosi di una patologia muscolare.
- Esso può evidenziare **alterazioni strutturali delle fibre muscolari e di tessuto interstiziale** il cui aspetto orienta spesso la diagnosi eziologica.

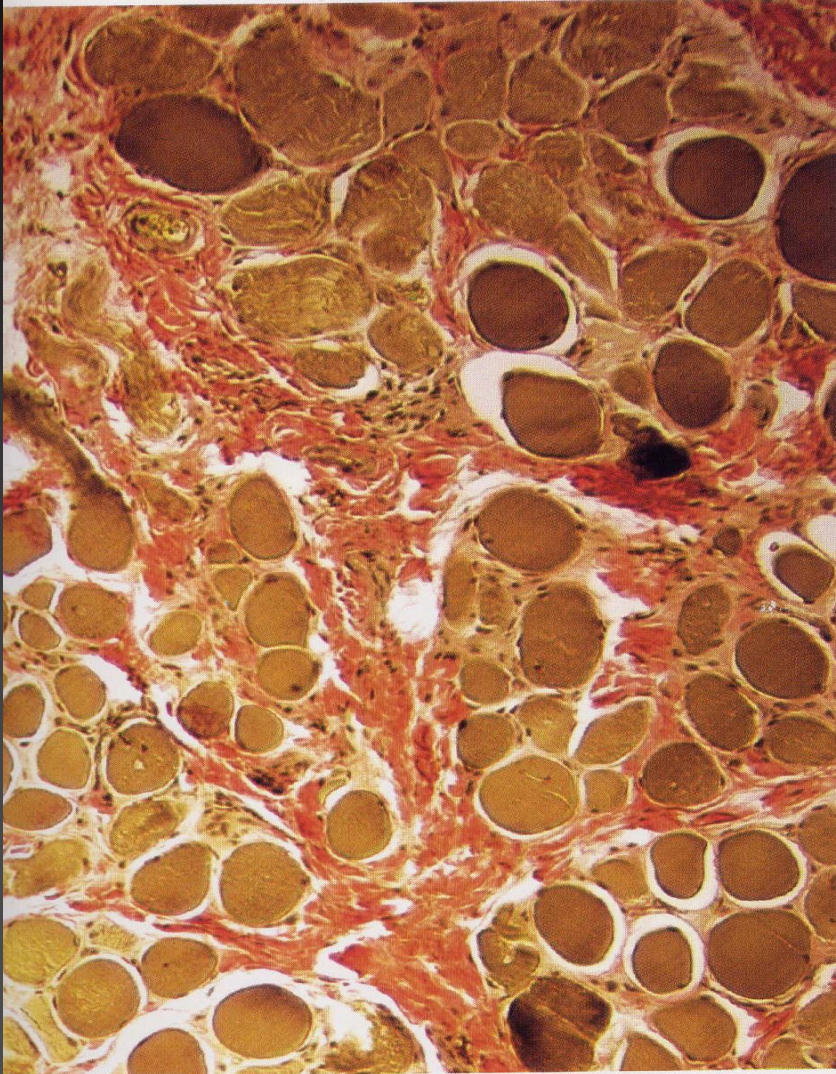
Bisogna notare anche **l'assenza di raggruppamenti di fibre di un dato tipo istochimico**,

al contrario di ciò che si osserva nel corso dei processi neurogeni.

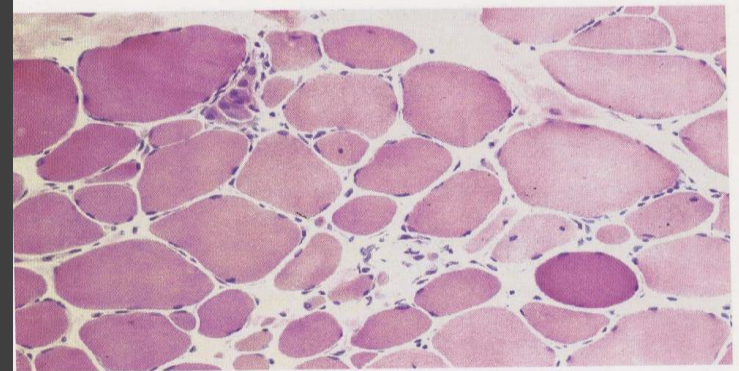


Distrofia Muscolare

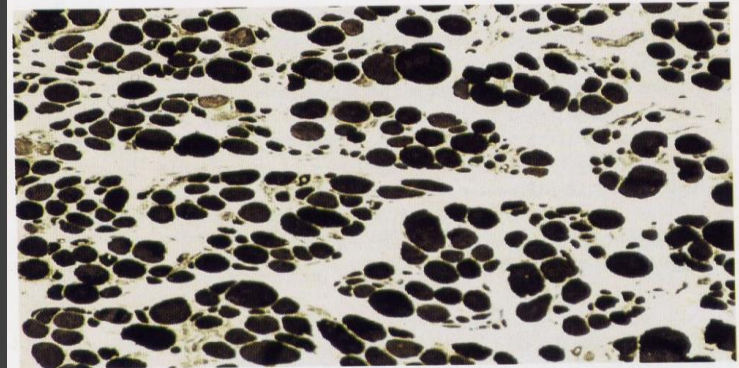
# Distrofia muscolare



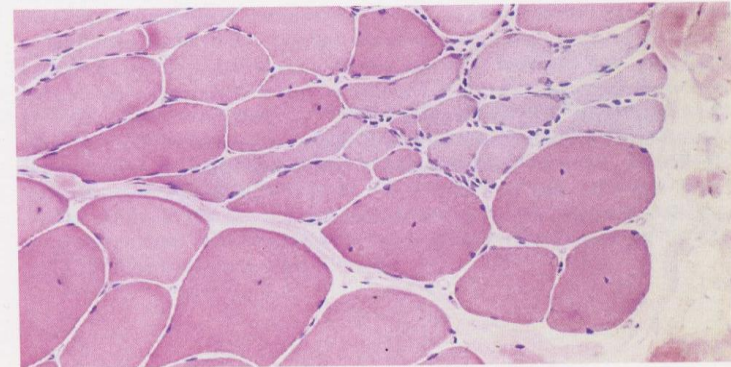
15.31 Duchenne muscular dystrophy



15.32 Duchenne muscular dystrophy



15.33 Duchenne muscular dystrophy



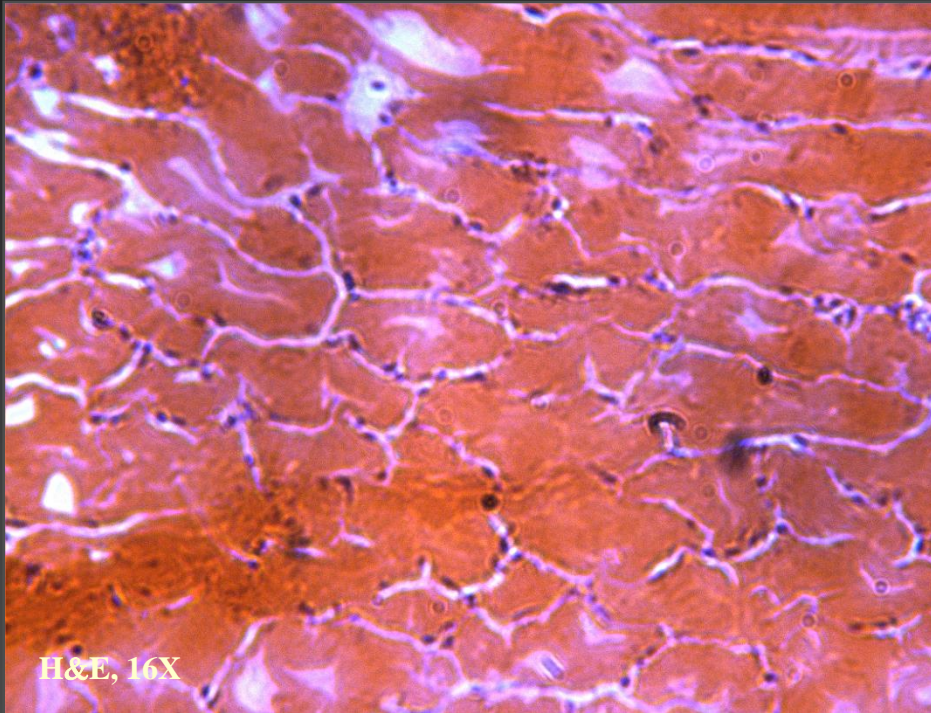
15.34 Limb girdle dystrophy





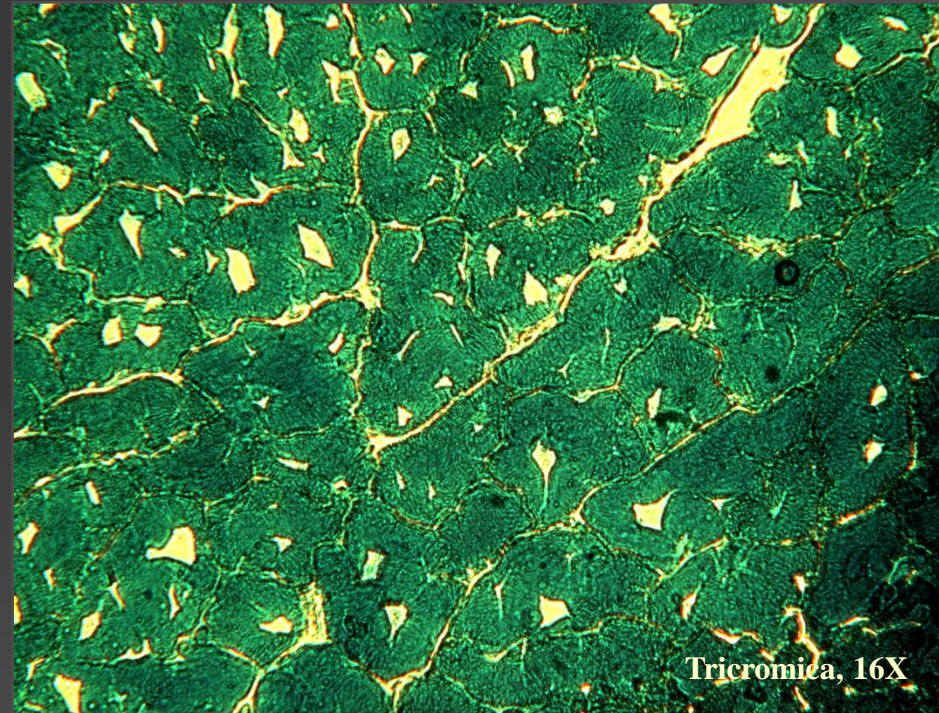
## Alterazioni Neurogene nel muscolo in corso di neuropatia motoria:

*Nelle atrofie neurogene l'atrofia è "a alveare", "a campi": L'atrofia riguarda le fibre muscolari di una stessa unità motoria e fascicoli normali si alternano a fascicoli atrofici.*



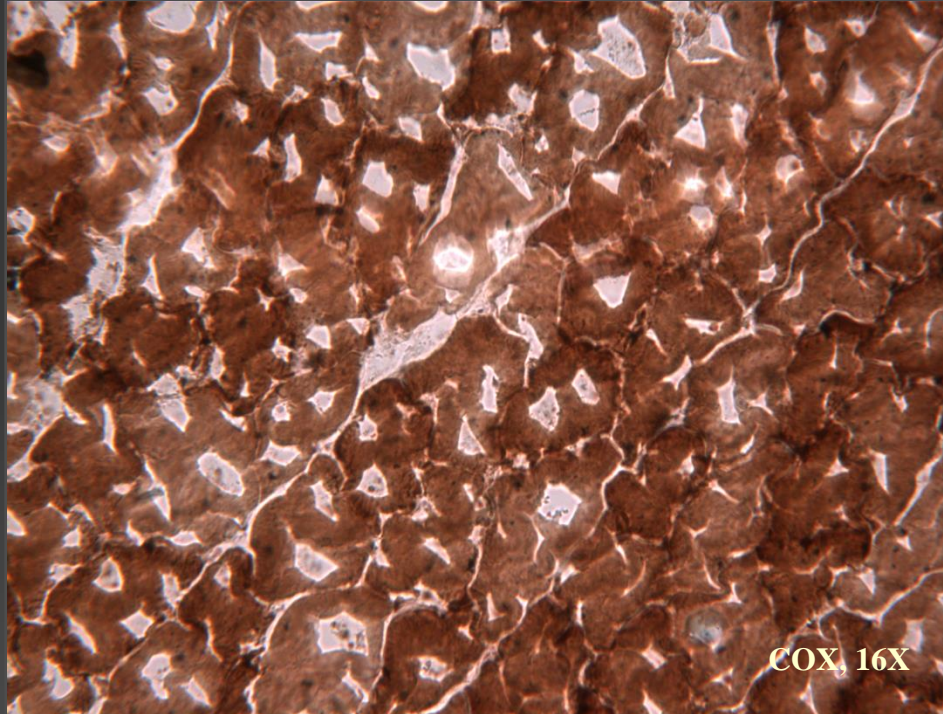
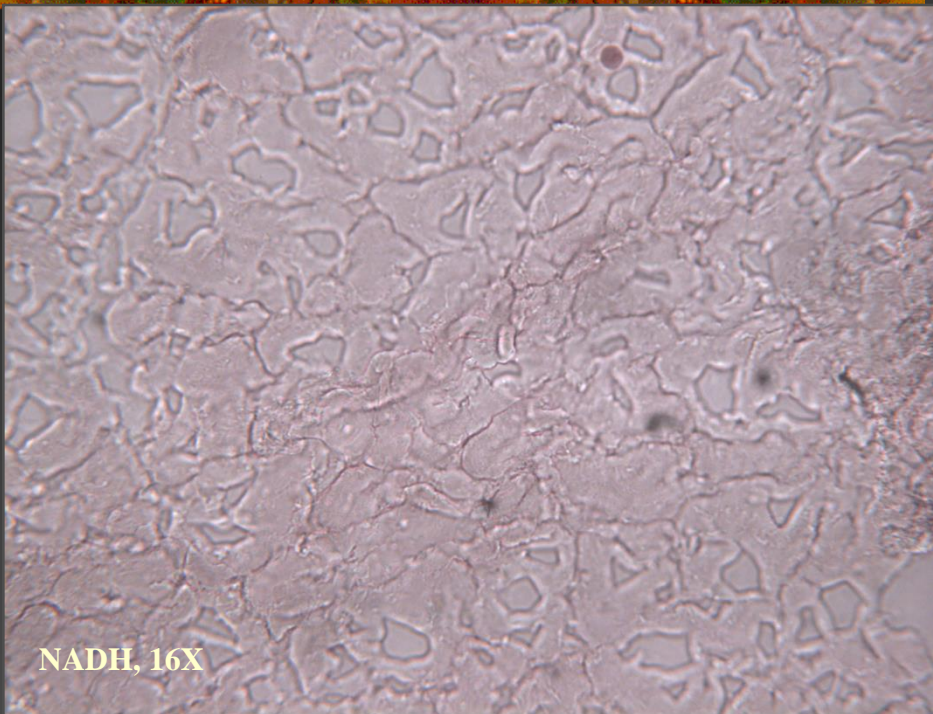
H&E, 16X

Ematossilina-Eosina

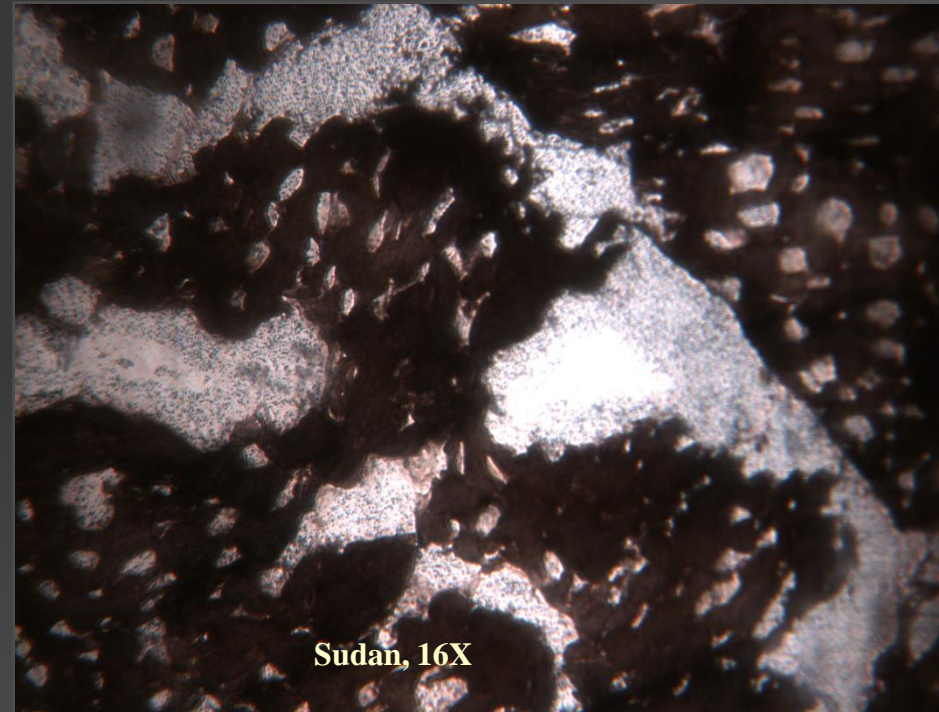
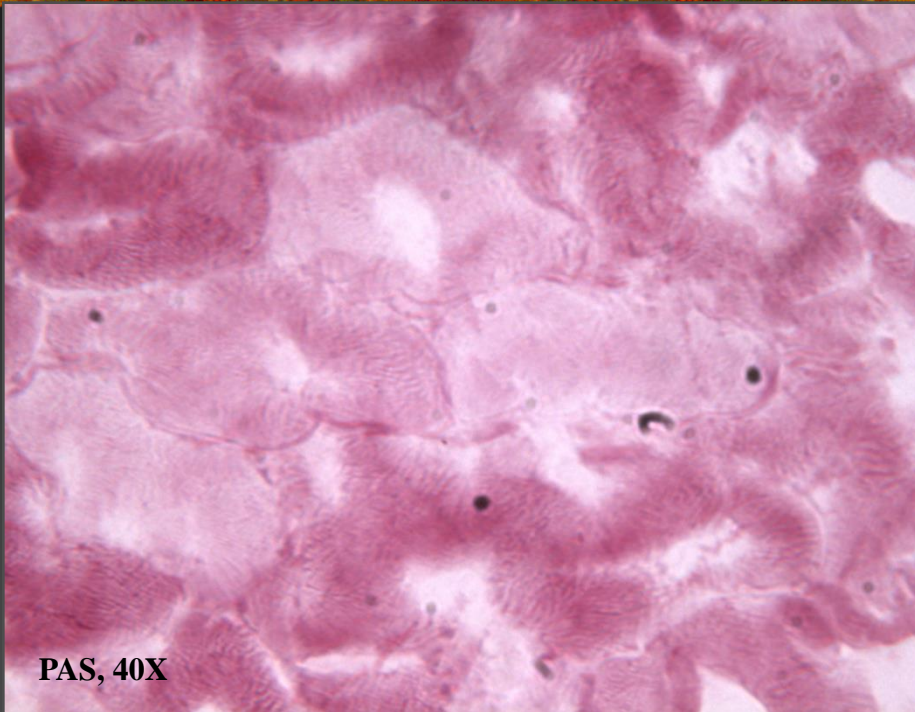


Tricromica, 16X

Tricromica di Gomori



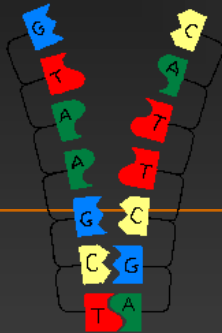
colorazioni per gli enzimi ossidativi (NADH, COX),



colorazioni per il glicogeno (PAS) e i lipidi (Sudan Black).

# MIOPATIE

- Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.



## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

# DISTROFIE MUSCOLARI PROGRESSIVE

Gruppo di malattie geneticamente determinate sostenute da:

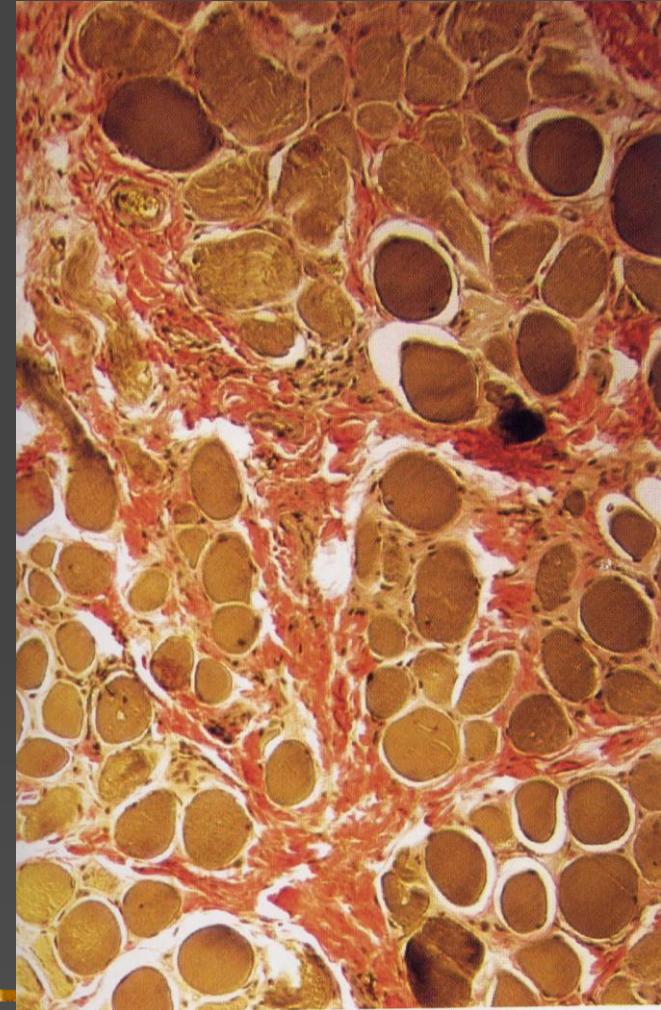
- Degenerazione primitiva del tessuto muscolare
- Evoluzione progressiva (fino all'exitus)
- Eziologia ignota

# Distrofie muscolari progressive

- Le *distrofie muscolari progressive (DMP)* sono patologie geneticamente determinate.
- Le principali varietà di DMP sono distinte in base a:
  - **topografia iniziale e prevalente dell'interessamento muscolare,**
  - **età di esordio,**
  - **modalità di evoluzione,**
  - **manifestazioni eventualmente associate e infine**
  - **modo di trasmissione genetica.**

# Distrofie muscolari progressive

- Le lesioni più frequenti sono quelle di seguito elencate:
- diametro ineguale delle fibre, delle quali alcune sono atrofiche, altre ipertrofiche con aspetto arrotondato;
- presenza di fibre ialine, di fibre necrotiche, di aspetti di rigenerazione sotto forma di piccole fibre basofile;
- Dispersione delle fibre muscolari...

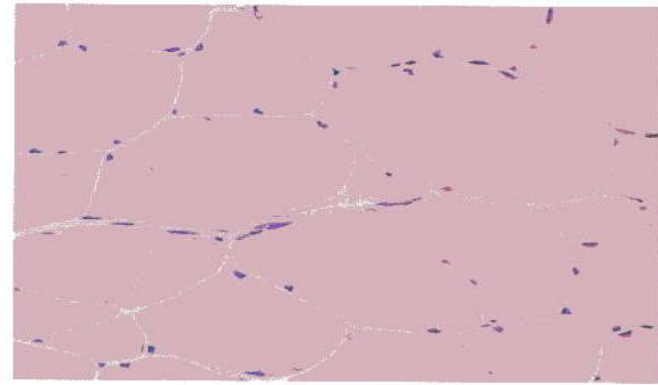




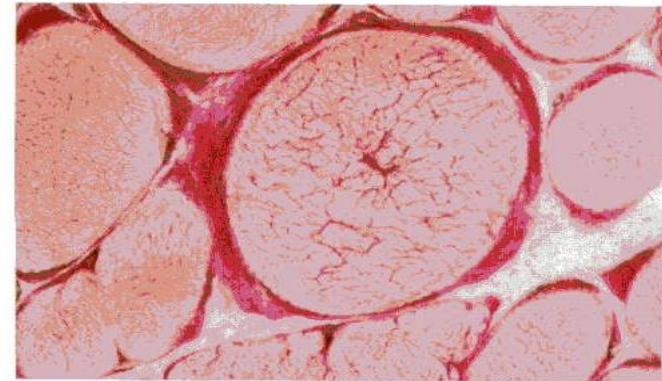
# Distrofie muscolari progressive (segue)

**Dispersione delle fibre muscolari** per la presenza, a livello dell'endomisio e del perimisio, di tessuto connettivo e adiposo.

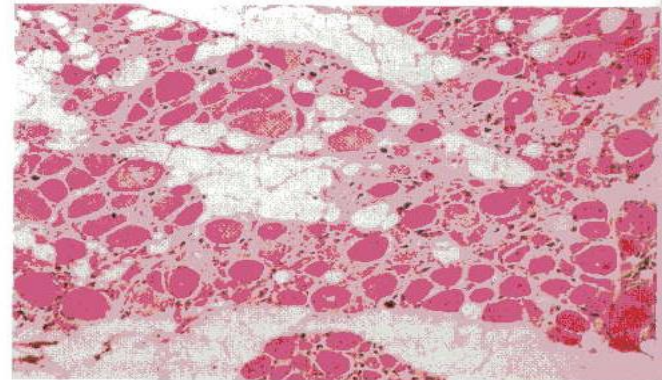
In microscopia elettronica sono state osservate alterazioni della membrana sarcolemmatica che potrebbero costituire la lesione fondamentale che in seguito conduce alla necrosi delle fibre.



15.35 Limb girdle dystrophy: fibre splitting



15.36 Limb girdle dystrophy: ring fibres (Ringbinden)



15.37 Limb girdle dystrophy: late stage

- Le distrofie muscolari sono malattie ereditarie
- La classificazione è basata sulle caratteristiche genetiche e cliniche
- Le indagini si focalizzano su EMG, biopsia muscolare e valutazione degli enzimi muscolari
- **L'assenza di una proteina del citoscheletro, la distrofina,** rappresenta l'aspetto fondamentale della distrofia muscolare di Duchenne

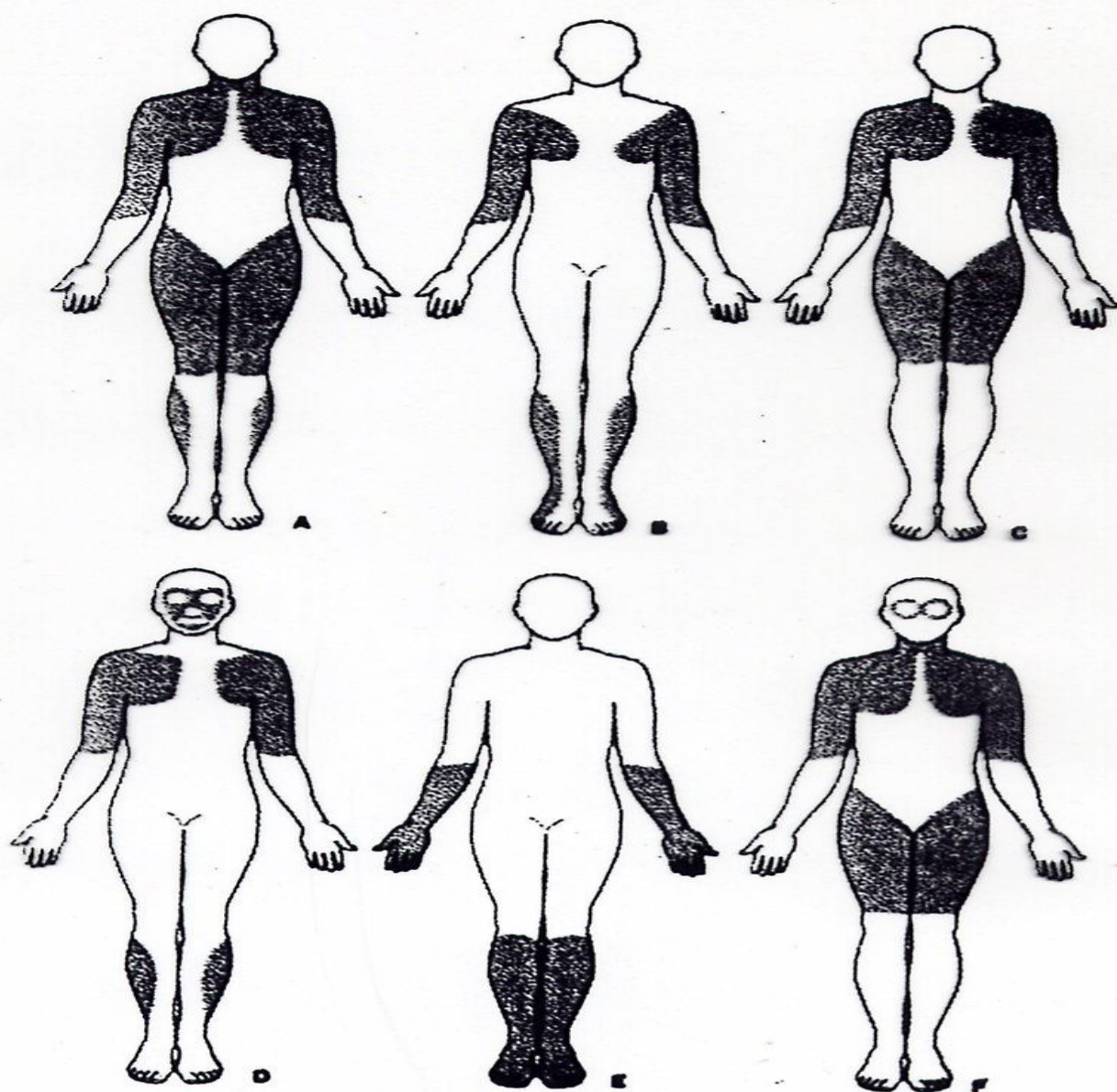


Fig. 34.5 - Distribuzione del deficit di forza in diversi tipi di distrofia muscolare (DM) A: Duchenne e di Becker; B: Emery-Dreifuss; C: cingoli; D: facio-scapolo-omerale; E: distale F: oculofaringea. Le aree tratteggiate sono quelle affette (Riprodotta da BMJ 1998; 317: 991.995, per gentile concessione del BMJ Publishing Group).

# DISTROFIE MUSCOLARI

Malattia	Trasmissione e localizzazione		Prodotto genico
<b>DISTROFIE MUSCOLARI</b>			
Duchenne/Becker	XR	Xp21.2	Distrofina
Emery-Dreifuss	XR	Xq28	Emerinina
Facio-scapolo-omerale	AD	4q35	
Facio-scapolo-omerale	AD		
Cingoli, dominante	AD	5q	
Cingoli, recessiva	AR	15q15.1-q21.1	Calpaina 3
DM grave dell'infanzia autosomica recessiva	AR	13q12	Gamma-sarcoglicano
DM tipo Duchenne	AR	17q12-q21.33	Adalina o Alfa-sarcoglicano
DM tipo Duchenne	AR	4q12	Beta-sarcoglicano
DM tipo Duchenne	AR	5q33-q34	Delta-sarcoglicano
Miopia distale autosomica dominante	AD	14	
Miopia distale autosomica recessiva	AR	2p12-14	
DM oculofaringea	AD	14q11.2-q13	

Malattia	Ereditarietà	Cromosoma	Proteina
<b>► Distrofie legate alla X</b>			
Duchenne/Becker	XR	Xp21	Distrofina
Emery-Dreifuss	XR	Xq28	Emerinina
<b>► Distrofie muscolari dei cingoli (LGMD)</b>			
LGMD 1A	AD	5q22-34	
LGMD 1B	AD	1q11-21	Lamina A e C
LGMD 1C	AD	3p25	Caveolina-3
LGMD 1D	AD	6q22	?
LGMD 1E	AD	7	?
LGMD 2A	AR	15q15	Calpaina 3
LGMD 2B*	AR	2p13	Disferlina
LGMD 2C	AR	13q12	γ-sarcoglicano
LGMD 2D	AR	17q12	α-sarcoglicano
LGMD 2E	AR	4q12	β-sarcoglicano
LGMD 2F	AR	5q33	δ-sarcoglicano
LGMD 2G	AR	17q11	Teletonina
LGMD 2H	AR	9q31-33*	?
<b>► Distrofie muscolari congenite (DMC)</b>			
DMC da deficit di α2-laminina	AR	6q22-23	Catena α2 della laminina
DMC da deficit di integrina α7	AR	12q13	Integrina α7
DMC di Fukuyama	AR	9q31-33	Fukutina
DMC Walker-Warburg	AR	?	?
DMC muscolo-oculo-encefalica	AR	?	?
Altre DMC non geneticamente localizzate	?	?	?
<b>► Miopatie distali</b>			
A esordio tardivo adulto 1A (Welander)	AD	2p13	?Disferlina
A esordio tardivo adulto 1B (Markesbery)	AD	2q31	Titana
A esordio precoce adulto 1A (Nonaka)	AR	9p1-q1	?
A esordio precoce adulto 1B* (Miyoshi)	AR	2p13	Disferlina
A esordio precoce adulto 1C (Laing)	AD	14	?
<b>► Altre distrofie</b>			
Facio-scapolo-omerale	AD	4q35	?
Distrofia scapolo-peroneale	AD	12	?
Oculofaringea	AD	14q11	Proteina 2 legante poli (A)
Distrofia miotonica	AD	19	Gene DMPK
Distrofia miotonica-2	AD	3	?
Miopia miotonica prossimale	AD	3	?

\*LGMD e distrofia distale di Miyoshi sono la stessa condizione

†Il locus è lievemente distale rispetto a quello della DMC di Fukuyama

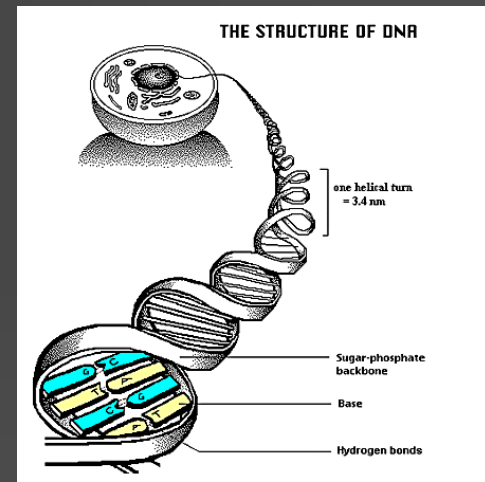
\*Un'unica famiglia è stata segnalata con lo stesso locus 9q31-33 della DMC di Fukuyama

# DISTROFIE MUSCOLARI X LINKED

## DISTROFINOPATIE

- Distrofia di Duchenne
- Distrofia di Becker
- Sottogruppo intermedio

## EMERY-DREIFUSS



# Distrofia muscolare progressiva di tipo Duchenne

- Essa ha un'eredità recessiva legata al cromosoma X. La trasmissione è materna e viene colpito uno su 3000/5000 nati di sesso maschile.

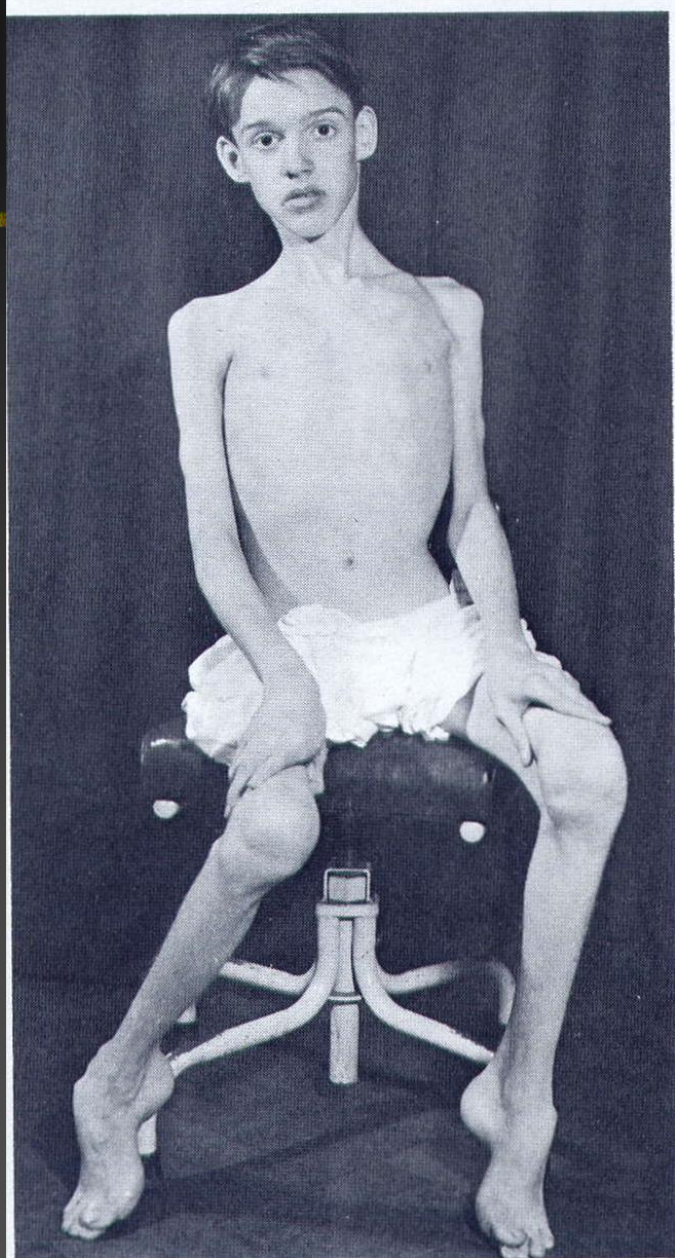
Una diagnosi precoce è importante per il consulto genetico.

In questi bambini, normali alla nascita, è frequente un ritardo nell'acquisizione della deambulazione.

Alcuni autori raccomandano un dosaggio sistematico delle CPK in un bambino che non abbia ancora imparato a camminare a 18 mesi.

Nei soggetti colpiti i livelli delle CPK sono molto elevati fin dal periodo neonatale, da 30 a 300 volte i valori normali.

La biopsia muscolare conferma la diagnosi.

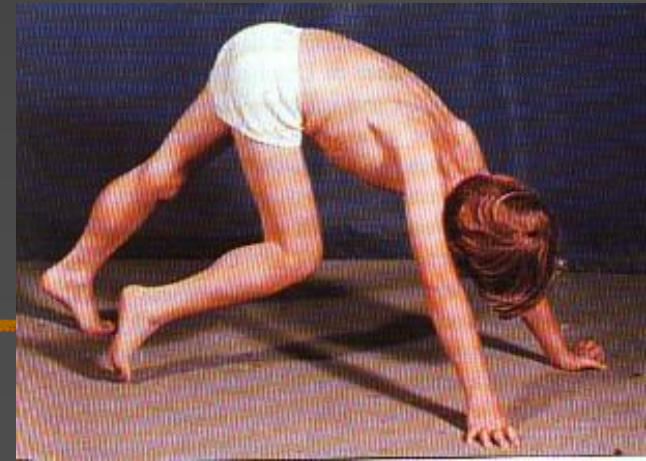


**242. Muscular dystrophy: Duchenne type**

Advanced stage of the disease in a boy of 17. Onset at 3, unable to walk in his twelfth year. Profound wasting of muscles of shoulder and pelvic girdles and proximal muscles of limbs. Lordosis and talipes. One brother similarly affected.

# DISTROFIA di DUCHENNE

- È il prototipo, la prima distrofia descritta (1852)
- La più comune malattia fatale legata a X
- Incidenza 1:3500 neonati ♂.
- Terapia: prednisone e deflazacort: prolunga deambulazione 3-4 aa

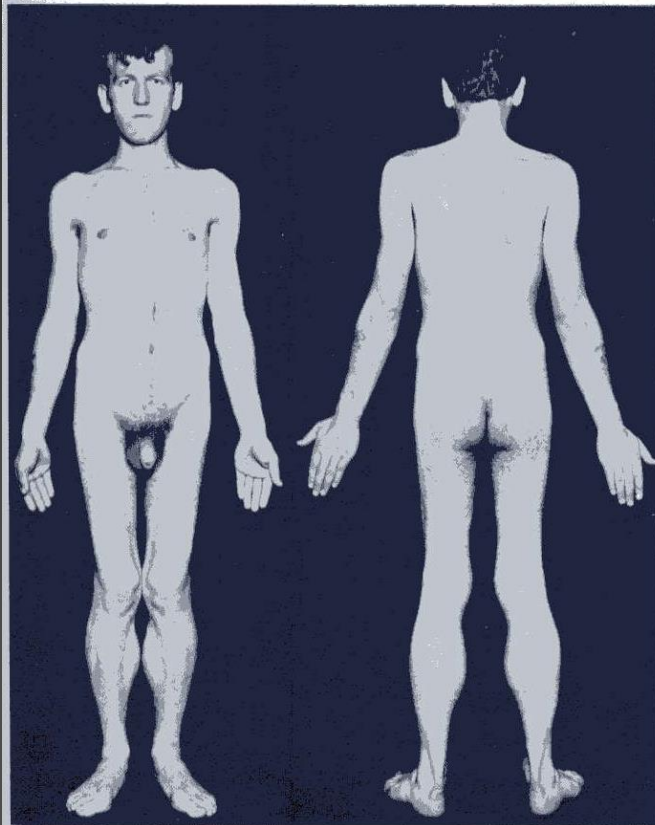






243. The Duchenne type of pseudo-hypertrophic muscular dystrophy. Negative family history. Age 5; showing the characteristic method of rising from the floor. Observed to have difficulty in pulling himself up in the cot as an infant; did not start to walk until 20 months; disinclined to run. Diagnosis established when 3 years of age.





**244. Muscular dystrophy: Duchenne type** ◀ Δ

Age 24. One of three affected brothers. Mother with Addison's disease. Onset at 9 years of age; played football until 13 years of age. Earliest complaint was of difficulty in mounting stairs, jumping and playing games. Parents had noticed no abnormality in infancy or early childhood. Still able to work in a sheltered workshop. Note method of rising from a chair. Calves still fat and ankle jerks brisk.

**245. Muscular dystrophy: Duchenne type (brother of above patient)** ◀ ◁

Age 23. Played football until the age of 14. No history of weakness until the age of 9 or 10 years. The first sign of trouble was when he repeatedly fell off his bicycle and found it difficult to pedal up hill. Several hospital admissions for bouts of vomiting due to acute gastric dilatation. This is a not uncommon symptom in this disease, but its explanation is unknown. Note wasting of buttocks and thighs and pseudohypertrophy of calf muscles.



# **DISTROFIE MUSCOLARI**

## **D.M. di Duchenne**

---

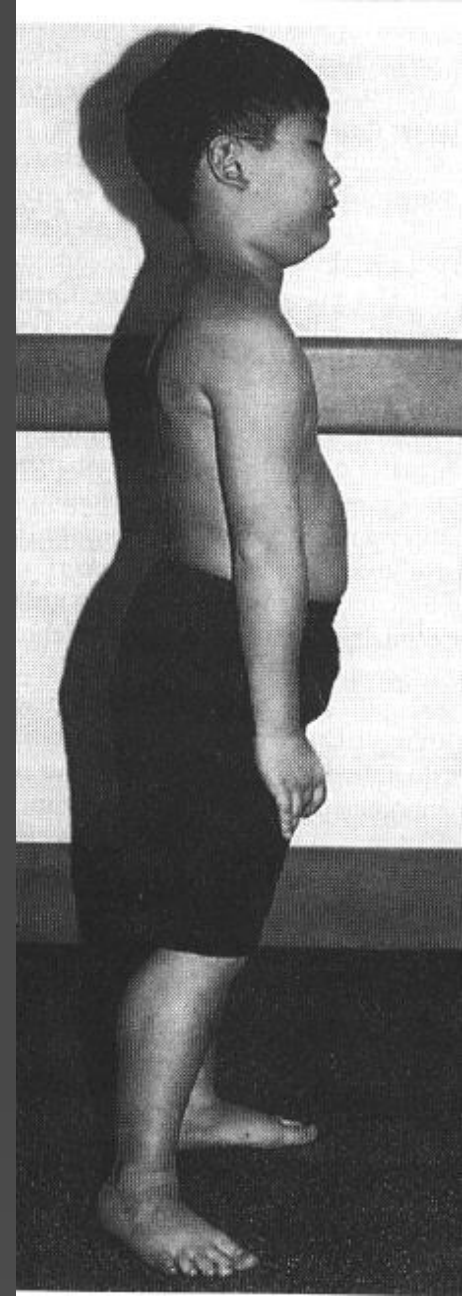
In fase avanzata disturbi della ventilazione per miopatia e deformità toraciche.

Exitus in 2° o 3° decade.

# CASO CLINICO

■ Bimbo di 5 anni.

- Genitori raccontano che “cammina sulle punte”, “corre in maniera buffa”, “per alzarsi usa le mani”.
- Sviluppo motorio nella norma fino a sei mesi prima
- EON: lieve debolezza spalle e bacino, iperlordosi lombare, ipertrofia polpaccio, accenno a scapola alata.



# D.M. di Duchenne

**CLINICA:** Esordio 2-4 anni; subdolo, primi passi con ritardo; muscoli del cingolo pelvico e degli AA.II. Ipotrofici e deboli.

**Pseudoipertrofia** ai polpacci.

Postura: iperlordosi lombare, compensata da compensazione di cifosi dorsale (compromissione muscoli paravertebrali).

Marcia impacciata, facili cadute, difficile salire scale e saltare. Gradualmente: **Andatura anserina**: bacino bascula ad ogni passo, inclinandosi verso il lato di appoggio.

Difficile sollevarsi da pavimento o letto: automatiche tecniche di rotolamento (**segno o manovra di Gowers**).



# D.M. di Duchenne

**Successivo interessamento degli Arti Superiori:**

cingoli e radici arti. Difficoltà a protendere e sollevare gli Arti Superiori; ipo-atrofia, scapole alate.

**Evoluzione progressiva:** sedia a rotelle a 10-12 anni.

Retrazioni fibro-tendinee, deformità scheletriche: piede equino, cifoscoliosi.

**Disturbi associati:** Cardiomegalia e anomalie all'ECG, difetti di conduzione atrioventricolare e intra-ventricolare (morti improvvise).

# CASO CLINICO

- CK 15.800
- Bimbo di 5 anni.
- Biopsia muscolare: variabilità calibro fibre, necrosi, aumento tessuto connettivo con infiltrazione adiposa.
- Analisi DNA: non delezioni né duplicazioni Xp21.
- Colorazione immunohistochimica: assenza distrofina.



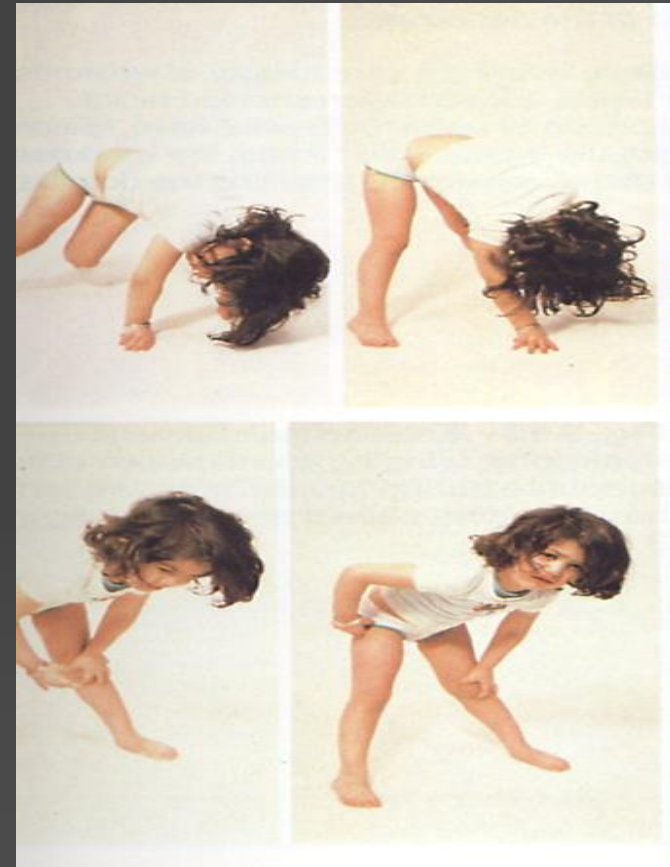
# DISTROFIA di DUCHENNE

- ▶ Ereditarietà legata alla X
- ▶ Incidenza di circa 1:3500 maschi nati vivi
- ▶ Esordio tra 3 e 5 anni
- ▶ Quadro clinico
  - Coinvolgimento precoce dei muscoli prossimali e dei flessori del collo
  - Ipertrofia dei polpacci
  - Retrazione dei tendini di Achille e ileotibiali
  - Scoliosi
  - Cardiomiopatia (spesso asintomatica)
- ▶ Lenta progressione del deficit, con dipendenza dalla sedia a rotelle entro i 12 anni
- ▶ Morte spesso entro i 20 anni per insufficienza respiratoria o polmonite ab ingestis
- ▶ Dati di laboratorio
  - Marcato aumento della CK (oltre 20 volte il normale)
  - EMG miopatico
  - Biopsia con caratteri distrofici
- ▶ Due terzi dei pazienti hanno mutazioni Xp21 identificabili che causano assenza di distrofina



# Distrofia muscolare di Duchenne

- La diagnosi diventa evidente fra i 3 e i 5 anni. Il cingolo pelvico viene colpito prima del cingolo scapolare.
- La deambulazione è **anserina**, la corsa impossibile;
- Quando questi bambini cadono, nel rialzarsi presentano il cosiddetto “fenomeno **dell’arrampicamento**”, ovvero devono mettersi a 4 zampe, fare leva sul pavimento con gli arti inferiori e quindi raddrizzarsi con l’aiuto delle mani applicate prima sulle gambe, poi sulle ginocchia e infine sulle cosce.
- Esiste una iperlordosi.
- Un aspetto ipertrofico (“**pseudoipertrofia**”) è comune a livello dei polpacci: **deriva da una proliferazione scleroadiposa, ma anche da un’ipertrofia vera, legata alla stimolazione eccessiva di alcuni muscoli relativamente risparmiati.**



# Distrofia Muscolare di Duchenne

- Dopo un lieve miglioramento durante l'accrescimento, l'aggravamento riprende il suo corso.
- Il deficit si estende a tutti gli arti e al tronco, con la comparsa di una cifoscoliosi e di retrazioni tendinee.
- **La deambulazione diventa impossibile verso l'età di 12 anni e la morte sopraggiunge verso i 20 anni**, legata ad un'insufficienza respiratoria e ad un coinvolgimento miocardico.
- **La lotta contro le retrazioni e le deformazioni vertebrali permette di migliorare la qualità della sopravvivenza.**
- **Studi recenti prendono in considerazione un'influenza favorevole dei cortisonici.**



# DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

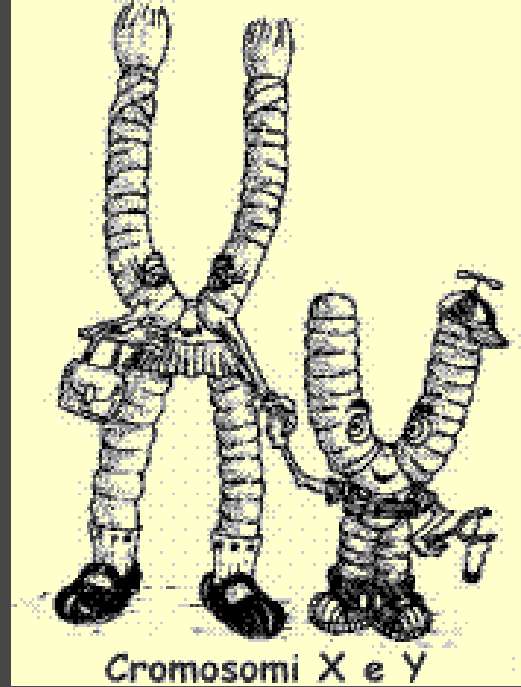
- Alla base del *consulto genetico* vi è **l'identificazione delle donne portatrici**.
- Un aumento delle CPK si osserva all'incirca nei due terzi dei casi.
- Inoltre in un piccolo numero di portatrici esistono anomalie cliniche di minore entità quali una pseudoipertrofia del polpaccio o un leggero deficit motorio.
- **A causa del numero elevato di mutazioni**, la madre di un bambino colpito non è necessariamente una portatrice. Al contrario, una donna che ha un figlio ed un altro parente maschio colpiti è una portatrice obbligata.

Il gene responsabile è stato identificato.

Il gene normale codifica per una proteina della membrana muscolare di elevato peso molecolare, la **distrofina**.

Nei soggetti affetti da malattia di Duchenne la distrofina è indosabile o presente a livelli estremamente ridotti.

# Genetica e patogenesi molecolare

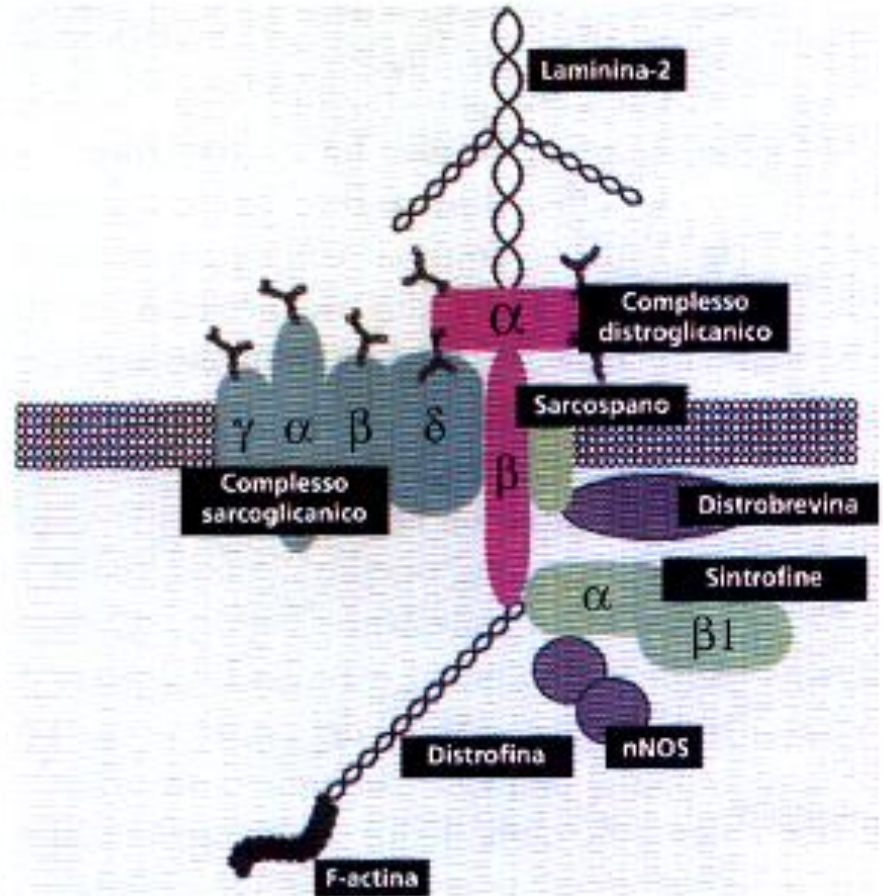


Cromosomi X e Y

- Assenza o deficit di distrofina, il prodotto proteico del locus genico Xp21 (questo gene ha dimensioni considerevoli: 79 esoni, che spiega le frequenti mutazioni tipo delezione, anche sporadiche).

# DISTROFINA

- **Distrofina-Glicoproteine:** gruppo di proteine associate a membrana sarcolemmale: **connessione e stabilità al citoscheletro interno e alla matrice extracellulare.**
- Forse la mancanza di una di queste proteine può portare alla formazione di un varco nella membrana e conseguente ingresso di calcio



**FIGURA 10** Rappresentazione schematica del complesso distrofina-glicoproteine e proteine collegate (laminina-2 e F-actina). Le singole componenti del complesso coinvolte nella causa della distrofia di Duchenne e nelle varie distrofie dei cingoli e congenite sono discusse nel testo.

# **DISTROFIE MUSCOLARI**

## **D.M. di Duchenne**

### **Possibili terapie? NO**

- **Terapie geniche**
- **Trapianti di mioblasti? (nei topi mdx il DNA nativo trasferito in cellule muscolari causa l'espressione della distrofina)**
- **Supporto sintomatico a malati e supporto psicologico ai familiari**
- **Intervenire con i problemi che aumentano in parallelo alla disabilità**
- **Combattere l'obesità**
- **Supporti fisioterapici**
- **Utilizzo di tutori**
- **Interventi ortopedici per affrontare contratture e/o retrazioni!?**
- **Correzioni chirurgiche della scoliosi per garantire adeguate ventilazioni**
- **Ventilazioni diurne e/o notturne in fasi avanzate**
- **Periodiche valutazioni cardiologiche**

# Altre distrofie muscolari progressive legate al cromosoma X

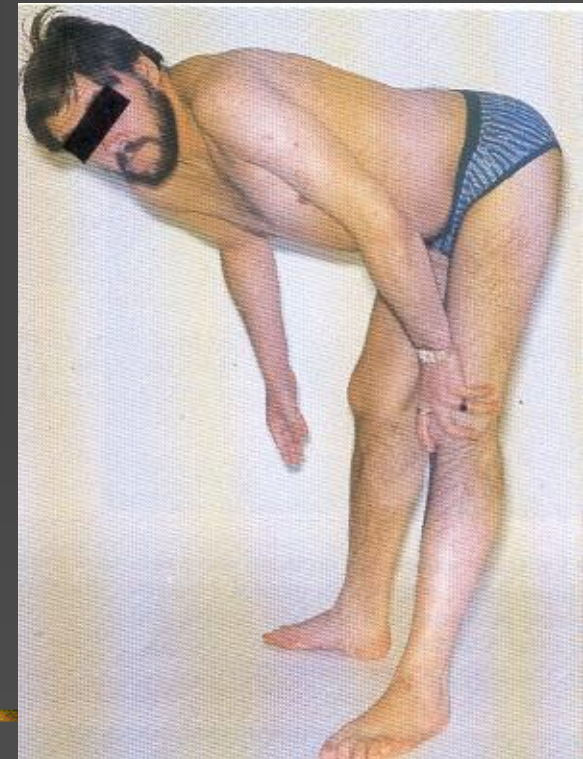
- La distrofia di tipo Becker è una forma relativamente benigna ad inizio più tardivo ed evoluzione molto prolungata.
- Si tratta di una distrofinopatia ma, a differenza della malattia di Duchenne, **la distrofina è presente in qualità anomala e in quantità minore che di norma.**

Il tipo **Emery-Dreifuss** è caratterizzato da un deficit motorio poco evoluto che contrasta con la precocità delle contratture che limitano il movimento articolare e con la frequenza di disturbi di ritmo e della conduzione cardiaca.

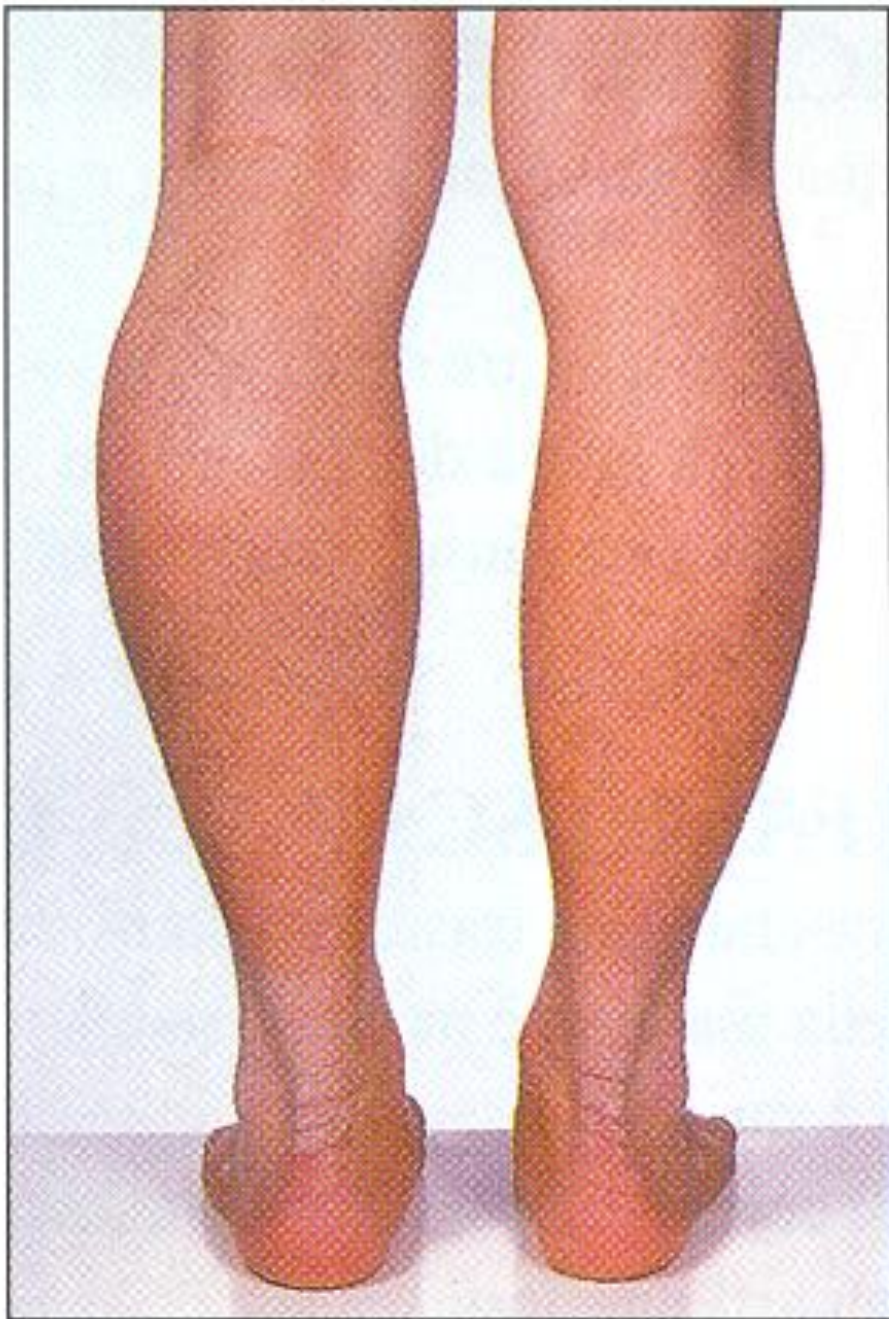
La **sindrome della colonna rigida** fa parte del quadro delle DMP di tipo Emery-Dreifuss, ma può anche essere osservata nel corso di alcune DMP a eredità autosomica dominante o in alcune miopatie congenite.

# DISTROFIA di BECKER

- Quadro clinico simile a Duchenne, differisce per
  - Gravità
  - Progressione
- Esordio a 5-15 aa
- Camminano oltre i 15 aa
- Sopravvivenza fino a 40-50 aa



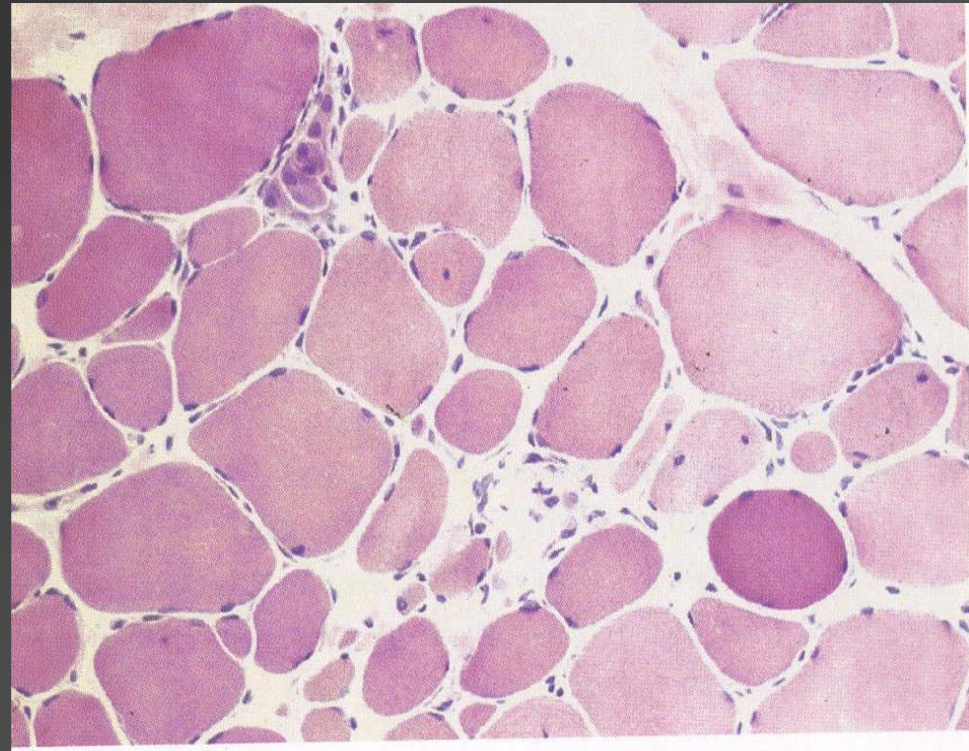




**Fig. 14.12**  
*Ipertrofia dei polpacci nella distrofia muscolare di Becker.*

# DISTROFIE DUCHENNE-BECKER FORME INTERMEDIE

- Si riconoscono clinicamente a 3 anni:  
**risparmio forza antigravitaria dei flessori del collo (molto colpiti invece nella Duchenne)**
- Esordio a 3-5 aa
- Camminano oltre i 12 aa, ma non oltre i 15



# ALTRE DISTROFIE MUSCOLARI

- **D. OMERO-PERONEALE (Emery-Dreifuss):** X-linked; Xq28, contratture flessori AASS, estensori AAll e mm. collo, turbe ritmo cardiaco
- **D. FACIO-SCAPOLO-OMERALE (Landouzy-Dejerine):** autosomica-dominante, facies miopatica, Labbra da tapiro, amimia, deficit chiusura palpebrale, cingolo, radici AASS, Relat, Benigna
- **DM DEI CINGOLI Limb-Girdle Muscular Dystrophy:** autosomica-recessiva, relativamente medio-grave Ipostenia cingoli, risparmio mm cranici. Gradi variabili da simil Duchenne a simil Becker
- **DM DISTALE:** presente in Scandinavia, per lo più; mm. Mani e gambe -antero-laterale), diagnosi con mal. Charcot-Marie-Tooth; varietà giovanile, varietà tardiva
- **MIOPATIA OCULO-FARINGEA:** autosomica dominante, esordio età adulta
- **MIOPATIA OCULARE:** forma sporadica o familiare, tutte le età. Oftalmoplegia Esterna Progressiva

# Distrofia di Emery-Dreifuss

- ▶ Incidenza di circa 1 su 100.000
- ▶ La maggior parte dei casi ha ereditarietà recessiva legata al cromosoma X
- ▶ Triade clinica:
  - Blocchi articolari precoci, soprattutto ai gomiti e alle caviglie
  - Debolezza lentamente progressiva, inizialmente con distribuzione omeroperoneale
  - Cardiomiopatia con alterazioni della conduzione (le portatrici peraltro asintomatiche sono a rischio per manifestazioni cardiache)
- ▶ **Dati di laboratorio**
  - Aumento della CK da lieve a moderato; può essere normale
  - Quadro miopatico aspecifico alla biopsia muscolare e all'EMG
- ▶ **Caratteristiche genetiche**
  - La maggior parte dei casi è legata alla X (più rara la forma autosomica dominante)
  - Il gene responsabile è collocato sul cromosoma Xq28. Il prodotto proteico è l'emierina
  - L'emierina è una proteina transmembrana collocata sulla membrana nucleare dei muscoli scheletrico, cardiaco e liscio e sulle cellule cutanee. La sua funzione è ignota
  - I pazienti affetti e le portatrici possono essere identificati con la colorazione immunohistochimica per l'emierina su tessuto muscolare o cutaneo

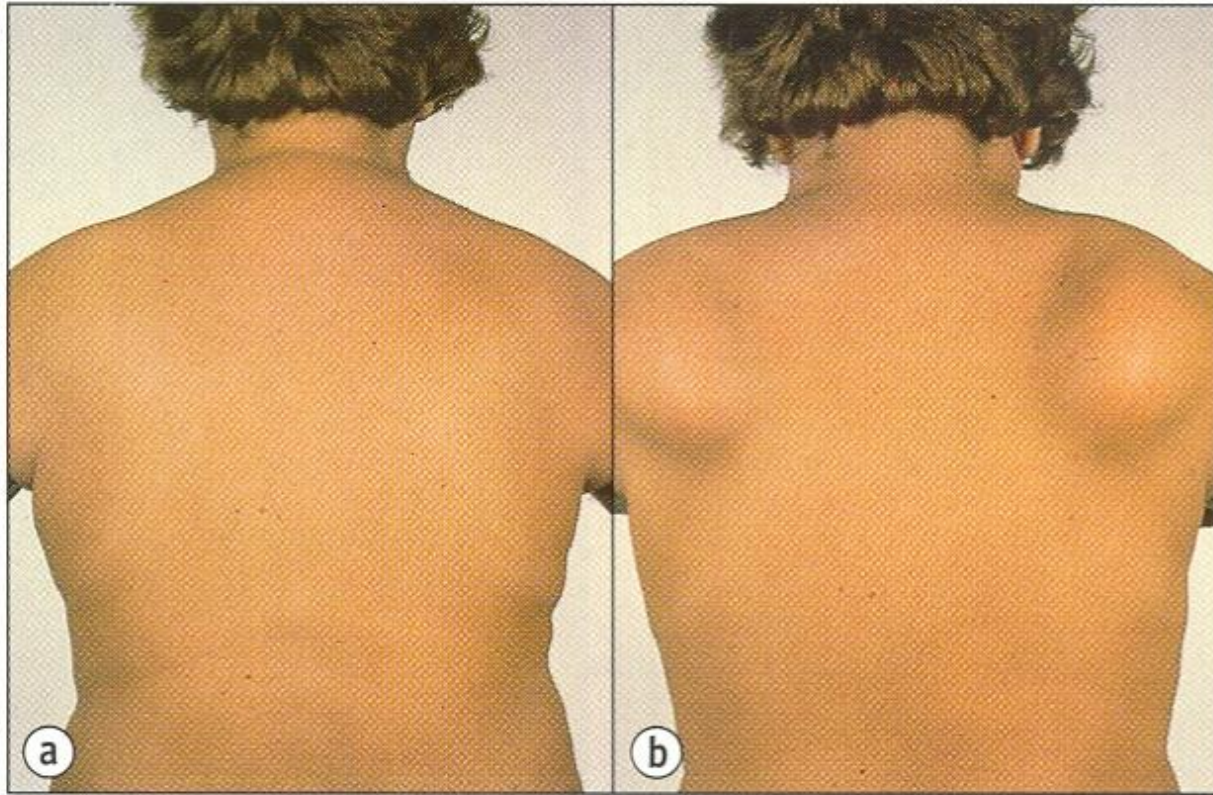


# ALTRE DISTROFIE MUSCOLARI

## ■ D. FACIO-SCAPOLO-OMERALE

(Landouzy-Dejerine):

- autosomica-dominante,
- facies miopatica,
- **Labbra da tapiro**, amimia, deficit chiusura palpebrale, cingolo, radici ARTI SUPERIORI,  
Relativamente Benigna



**Fig. 14.13** *Distrofia facio-scapolo-omerale.*  
*A riposo (a) e (b)*  
*con le braccia che esercitano*  
*una pressione in avanti.*

# CASO CLINICO

Anamnesi: Maschio, 41 anni: Dopo un incidente ha iniziato ad avvertire difficoltà a sollevare il braccio sinistro, con incapacità a lavarsi i capelli. Dopo mesi disturbi motori all'altro arto superiore. Negativa la familiare, la fisiologica e la patologica remota.

EON: lieve deficit muscoli mimici, con difficoltà a chiudere completamente gli occhi e a protrudere le labbra. Inversione pliche ascellari, assottigliamento muscoli pettorali e scapola alata a sinistra. Muscoli distali arti superiori e arti inferiori nella norma, unico lieve deficit nella dorsiflessione del piede.

Segno di Beever: movimento verso alto dell'ombelico quando il paziente supino flette il collo



# CASO CLINICO

**Lab: CK 350**

**EMG: segni di miopatia probabile nei muscoli cingolo superiore.**

**Approfondimento diagnostico: in scuola superiore difficoltà a salire sulla corda, fare flessioni sulle braccia, fischio poco valido.**

**Biopsia muscolare: alterazione calibro fibre, nuclei centrali, fibre necrotiche e in rigenerazione.**

**EON genitori: lieve ipostenia cingolo superiore in madre.**

**Analisi DNA: positiva per il frammento corto 4q35:**

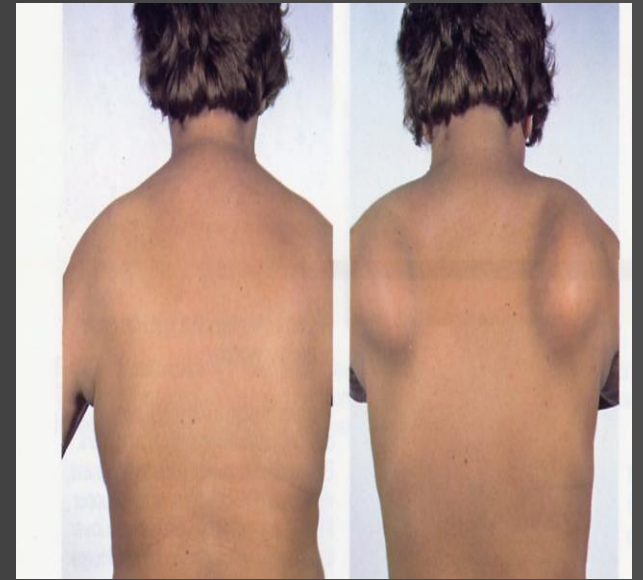
**DIAGNOSI: DISTROFIA FACIO-SCAPOLO-OMERALE**



# Distrofia facio-scapolo-omerale (Landouzy-Dejerine)

- Terza forma più diffusa (dopo Duchenne e Miotonica)
- Spesso sintomatica dopo i 18 aa (tra i 20 e i 40), ma primi sintomi non considerati (incapacità a fischiare, a bere dalla cannuccia, o presenza scapole alate)
- Deltoide conservato, rispetto altri mm
- Orbicolare labbra, asimmetrico: sorriso “storto” peculiare, con infossamento angoli, difficoltà a protrudere le labbra.
- **Segno di Beevor:** movimento verso alto dell’ombelico quando pz supino flette il collo nel 90% dei pazienti.
- **Frammento corto 4q35: 35 kb rispetto ai 300 kb nel normale. Frammenti più corti → fenotipo più grave**

**Distrofia  
facio-scapolo-omerale  
(Landouzy-Dejerine)**



**Miopia oculare**



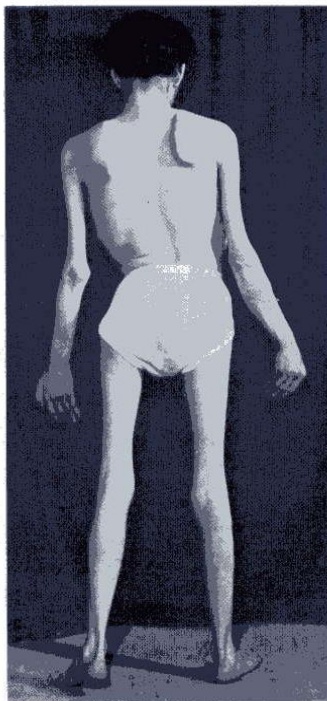
253c



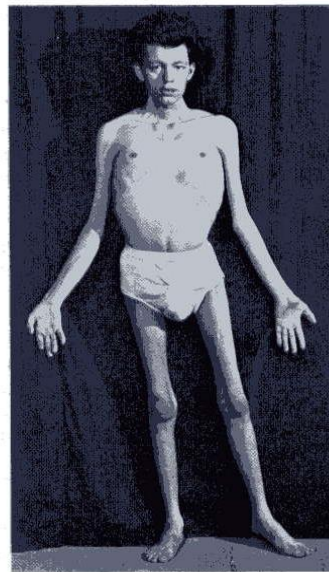
253b



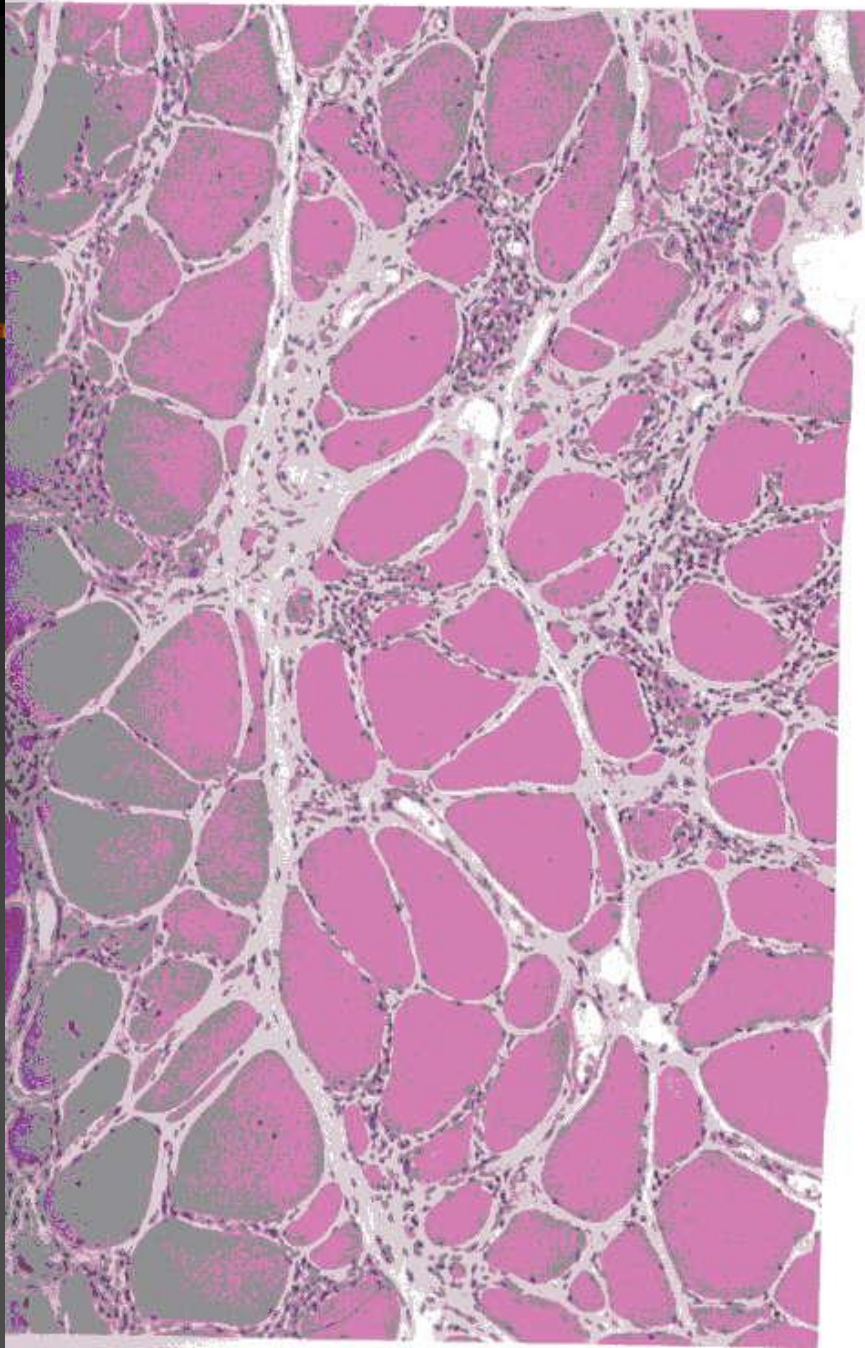
253d



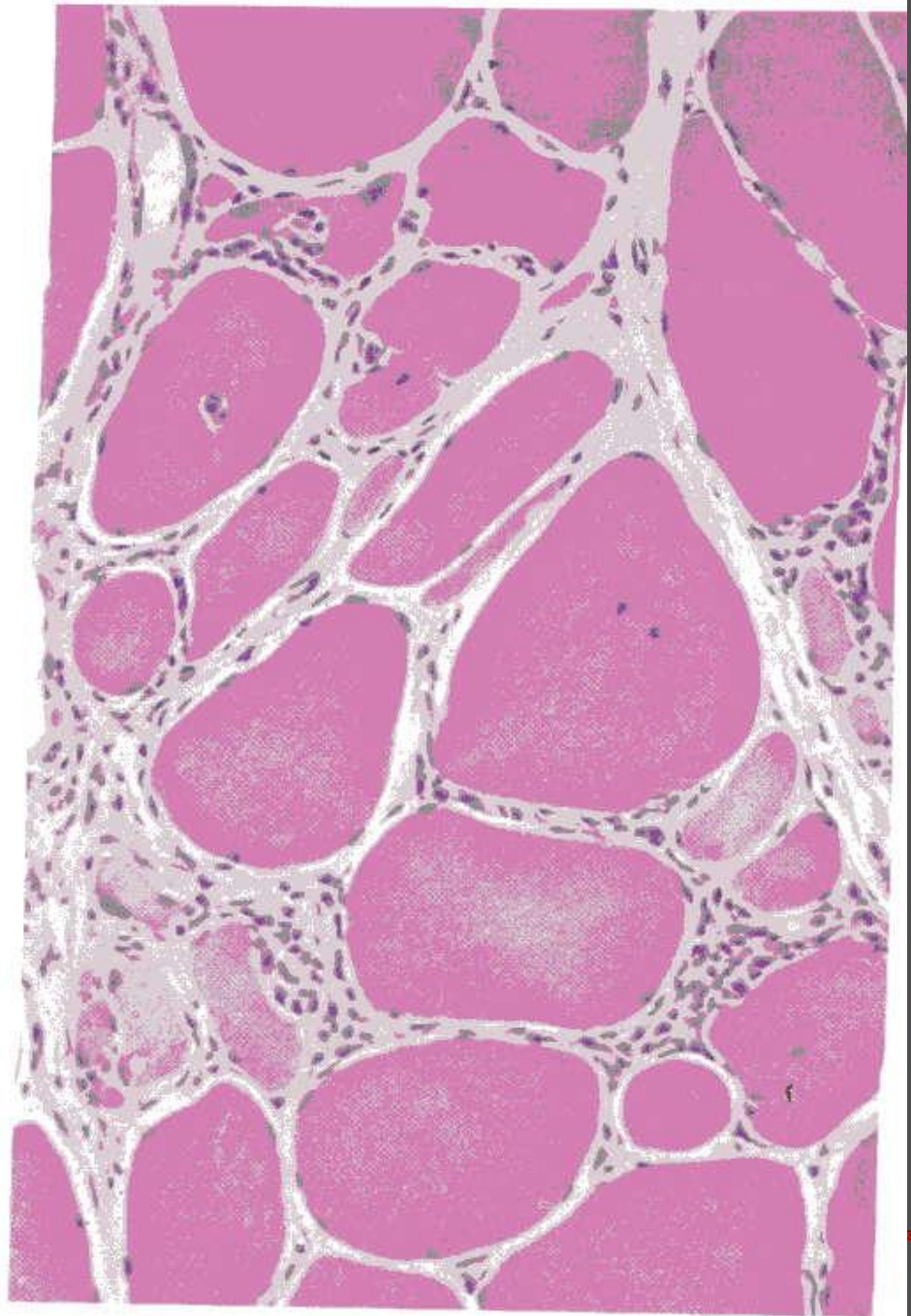
253e



253f

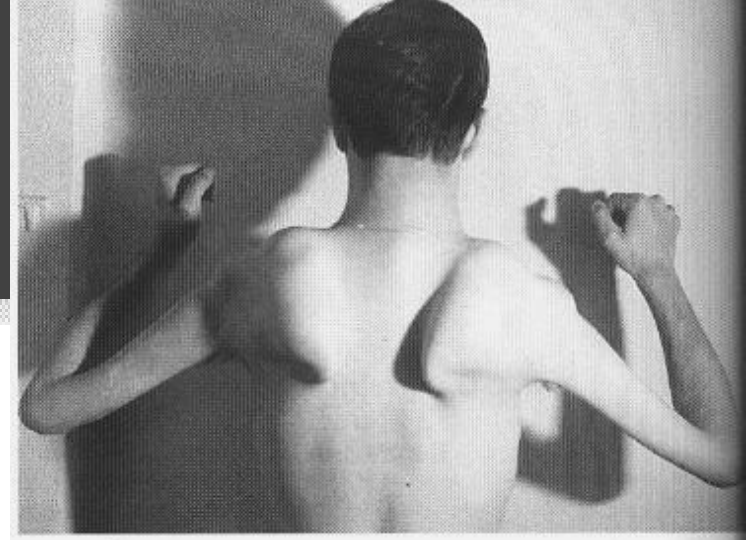


Facioscapulohumeral dystrophy

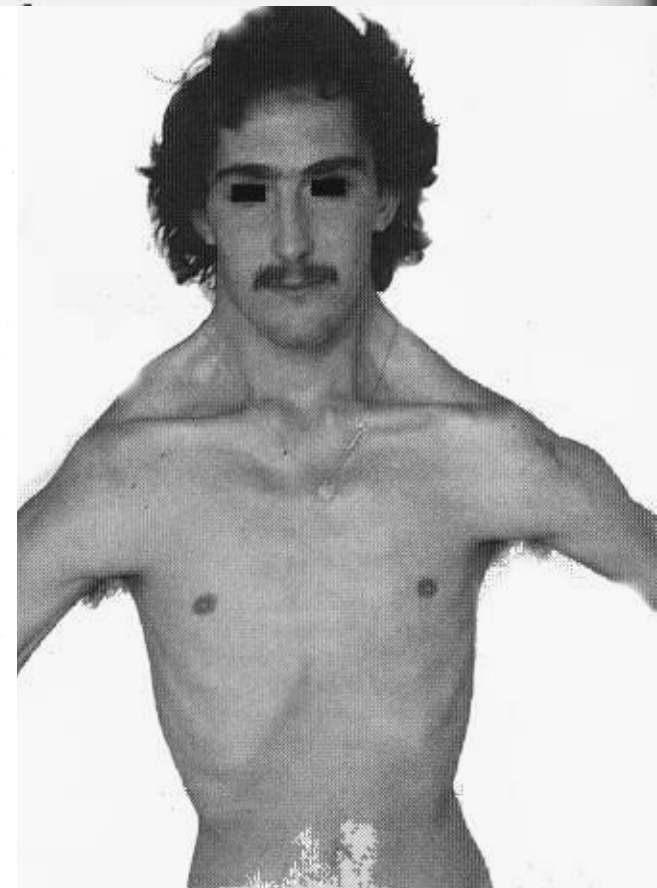


15.39 Facioscapulohumeral dystrophy

# Distrofia facio-scapolo-omerale



- ▶ Incidenza di circa 1 caso su 20.000
- ▶ L'esordio può verificarsi a qualsiasi età, di solito prima dei 21 anni
- ▶ Quadro clinico
  - Deficit dei muscoli mimici, degli stabilizzatori della scapola e prossimali degli arti superiori
  - Deficit dei muscoli della loggia anteriore della gamba con caduta del piede
  - Deficit dei muscoli prossimali degli arti inferiori nel 20%
  - Sintomi lentamente progressivi
- ▶ Dati di laboratorio
  - Lieve aumento della CK
  - EMG generalmente miopatico
  - Biopsia con caratteri distrofici, in alcuni casi infiammatori
- ▶ Caratteristiche genetiche
  - "Frammento corto" 4q35 presente nella maggior parte dei casi (95% circa)
  - Specifico gene responsabile della malattia incerto





*D M P: var SCAPOLO-OMERALE.  
Scapola alata e capo ciondalante.*



*Var. FEMORALE di Leyden-Moebius.*

# Distrofie dei cingoli

- Questo termine comprende patologie meno definite sul piano clinico e genetico, che colpiscono entrambi i sessi e che esordiscono nell'adolescente o nel giovane adulto.
- L'esordio avviene tanto alla radice degli arti superiori (**tipo Erb**), quanto alla radice degli arti inferiori (**tipo Leyden-Moebius**).

La compromissione di un cingolo si completa più o meno tardivamente con il coinvolgimento anche del secondo. E' frequente la pseudoipertrofia dei polpacci e dei deltoidi.

L'elevazione del tasso degli enzimi muscolari è modesta.

L'invalidità diventa relativamente seria nell'età media della vita.

La trasmissione per lo più è di tipo autosomico recessivo, talora autosomico dominante.

Le forme sporadiche sono numerose.

A questa famiglia appartengono delle distrofie muscolari progressive autosomiche recessive nelle quali l'anomalia biochimica riguarda i **sarcoglicani** che sono delle glicoproteine che svolgono, come la distrofina, un ruolo essenziale nel mantenere l'integrità della membrana muscolare.

In effetti questo quadro di "miopatia dei cingoli" è sprovvisto di specificità.

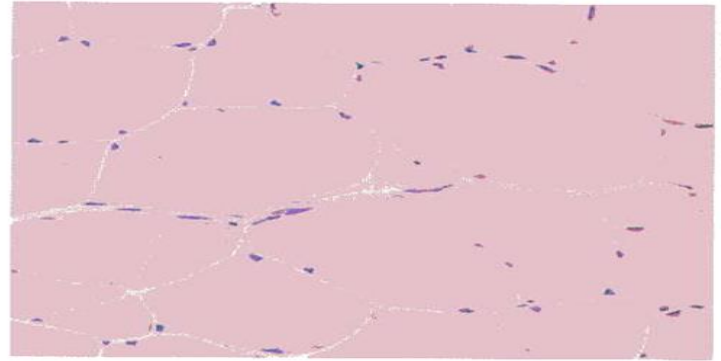
La biopsia muscolare con studio completo, ottico, istoenzimatico ed elettronico consente di distinguere tra il danno muscolare primitivo e le amiotrofie spinali progressive del tipo Kugelberg-Welander e di riconoscere accanto a distrofie muscolari autentiche le altre forme di miopatia: **polimiositi croniche**, **sarcoidosi muscolare**, **miopatie metaboliche**, **miopatie con anomalie morfologiche tipo quelle inizialmente descritte nelle miopatie congenite.**



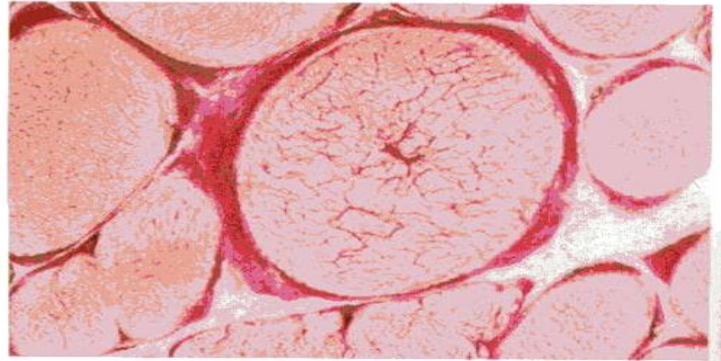
# ALTRE DISTROFIE MUSCOLARI

## ■ **DM DEI CINGOLI Limb-Girdle Muscular Dystrophy:**

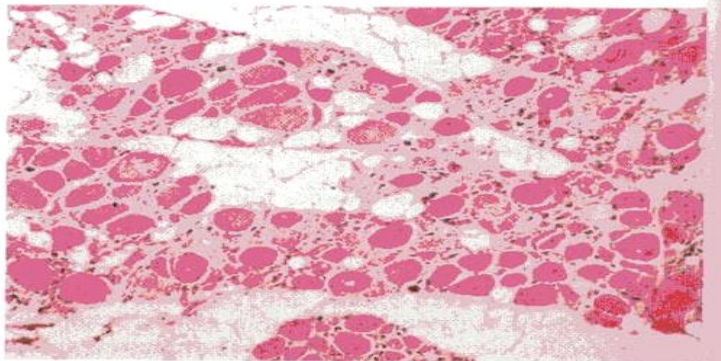
- autosomica-recessiva, relativamente medio-grave Ipostenia cingoli, risparmio mm cranici. Gradi variabili da simil Duchenne a simil Becker
- **DM DISTALE:** presente in Scandinavia, per lo più;
- mm. Mani e gambe -antero-laterale,
- diagnosi con mal. Charcot-Marie-Tooth;
- varietà giovanile, varietà tardiva

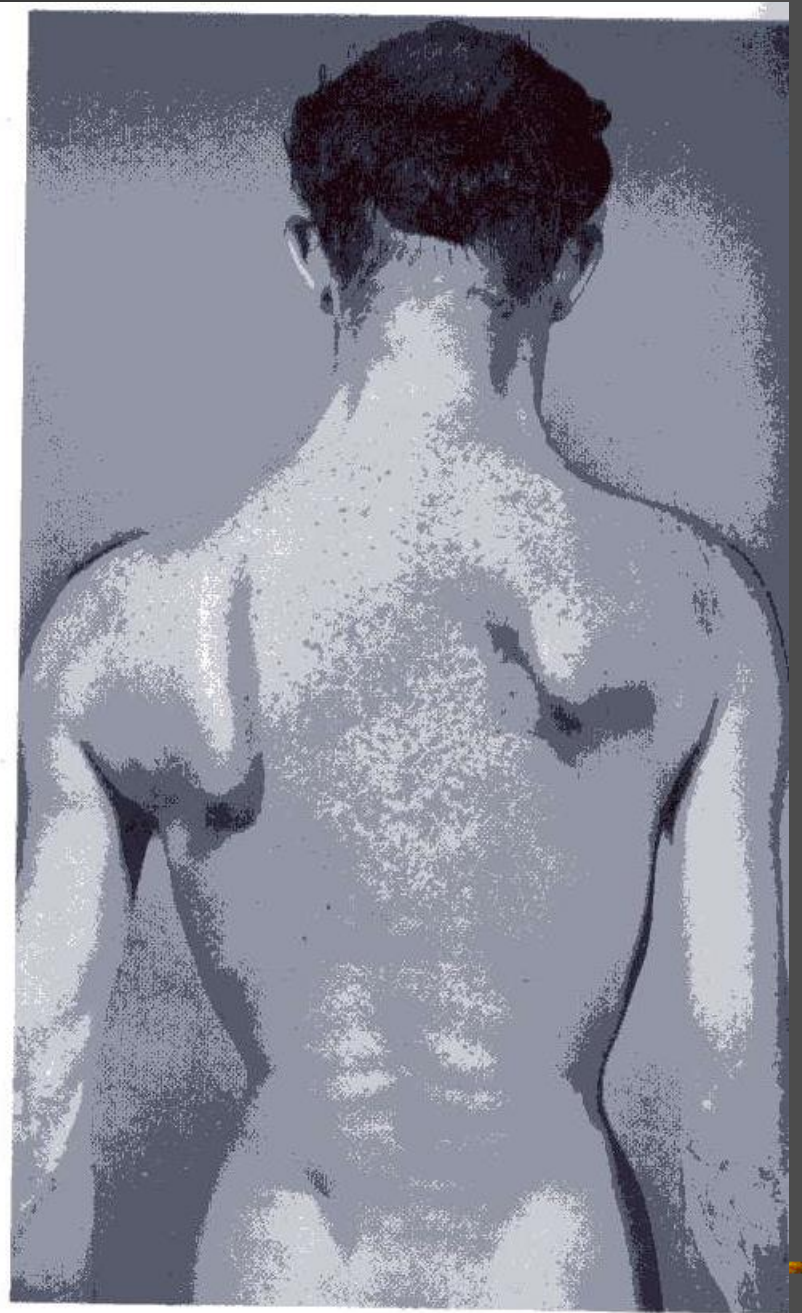
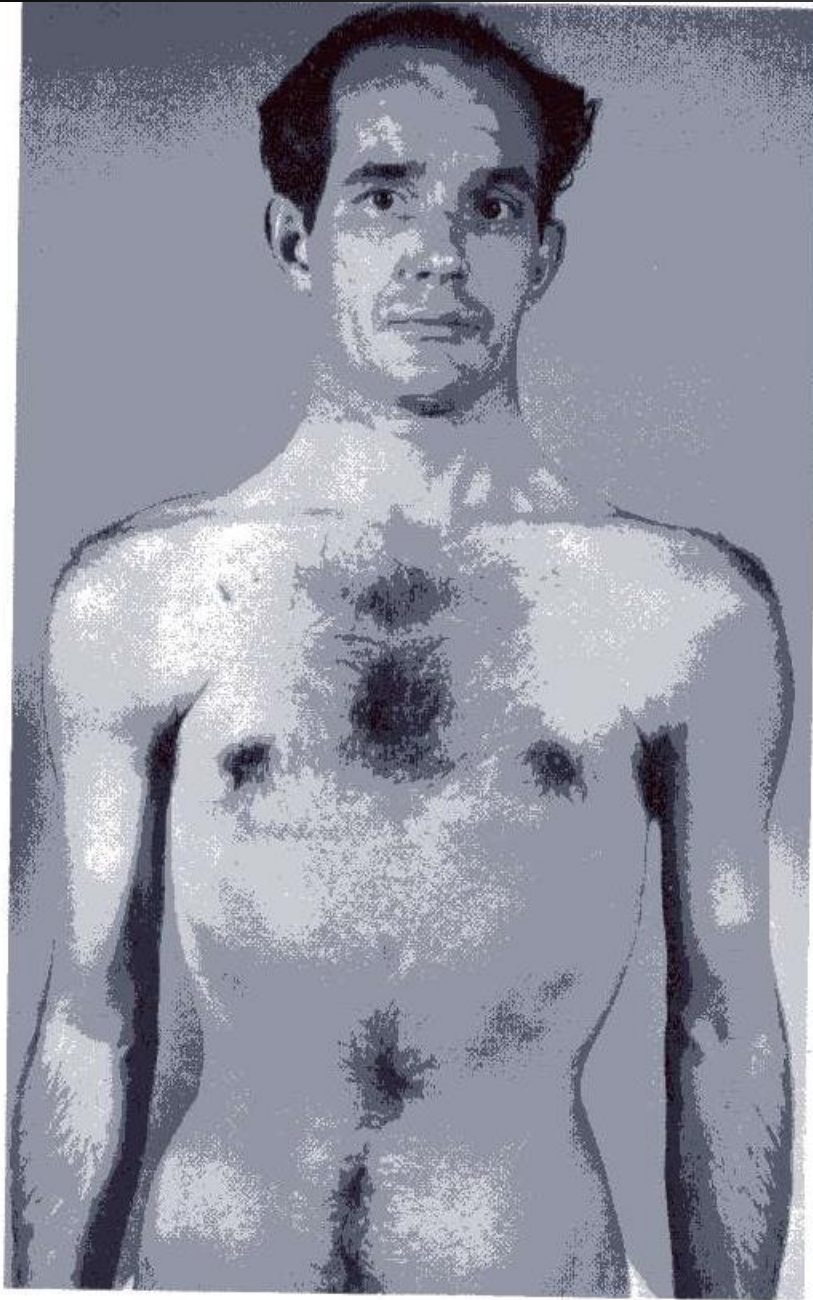


15.35 Limb girdle dystrophy: fibre splitting



15.36 Limb girdle dystrophy: ring fibres (Ringbinden)





# Miopatie distali

- Queste miopatie costituiscono un **gruppo eterogeneo**. Per la loro classificazione si tiene conto soprattutto dell'esordio precoce o tardivo, del coinvolgimento iniziale della parte distale degli arti superiori o inferiori, dell'ereditarietà dominante o recessiva.
- Il **tipo Welander**, il primo descritto, esordisce tardivamente nell'adulto, livello degli arti superiori; la trasmissione è autosomica dominante, legata al **cromosoma 2p**.
- Nel **tipo Miyochi, autosomico recessivo**, che esordisce precocemente nell'adulto a livello della parte distale degli arti inferiori, sono state riscontrate mutazioni del gene della **disferlina (2p13)**.

La **miopatia distale a vacuoli bordati**, autosomica recessiva, legata ai cromosomi 9p1-q1 appartiene al gruppo delle miopatie ereditarie a corpi inclusi.

# Miopatie quadricipitali

---

- Sono particolari per il danno isolato o molto prevalente dei quadricipiti.
  - Forme molto focali di polimiosite, di miopatie o di amiotrofia spinale possono dare un quadro simile.
-

# ALTRE DISTROFIE MUSCOLARI

- MIOPATIA OCULO-FARINGEA:  
autosomica dominante, esordio età adulta
- MIOPATIA OCULARE: forma sporadica o familiare, tutte le età. Oftalmoplegia Esterna Progressiva

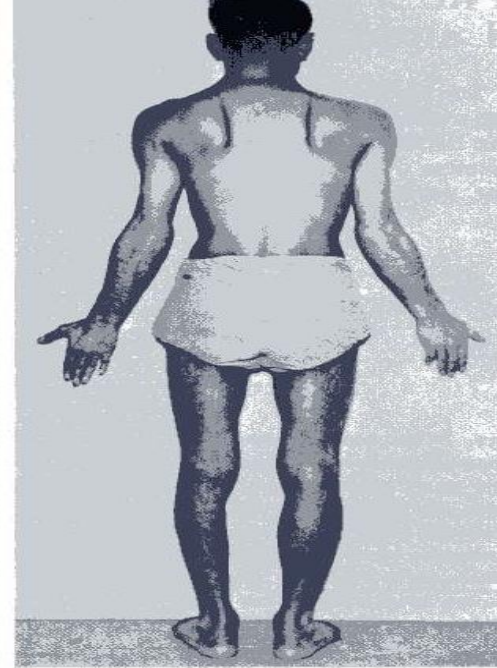
# Miopatie oculari

- Sono caratterizzate da una ptosi e da una limitazione dei movimenti oculari.
- Il danno può restare limitato a questo territorio oppure estendersi molto lentamente alla nuca, al cingolo scapolare o al cingolo pelvico (**miopatie oculari discendenti**).
- La **distrofia muscolare oculo-faringea** clinicamente è caratterizzata dall'associazione di ptosi e disturbi della deglutizione e, sul piano istologico, dalla presenza di vacuoli bordati intracitoplasmatici e inclusioni tubulo-filamentose peculiari nei nuclei delle fibre muscolari.

## The Limb Girdle Type

250. Muscular dystrophy: limb girdle type (pelvic and shoulder girdles) ▷  
Age 40. Negative family history. Three year history of progressive weakness of muscles of thighs and shoulders, with wasting of calves, thighs and upper arms. Note pseudohypertrophy of deltoids, winging of the scapulae and wasting of lower portion of pectoralis major.

251. Muscular dystrophy: limb girdle type (scapulohumeral form: Erb) ▽  
Age 29. Negative family history. Onset at 13 years of age. The first symptom was difficulty in brushing her hair; slowly progressive and in the past 2 years early weakness of thigh muscles. Note sloping shoulders and raised scapulae at rest with 'winging' on forward raising of the upper limbs.



# distrofia muscolare oculo-faringea

L'esordio è tardivo (quinta-sesta decade di vita) e la trasmissione è autosomica dominante.

Il gene responsabile è localizzato sul cromosoma 14 e la mutazione consiste in una ripetizione anomala di una tripletta GCG.

Allorchè il disturbo della deglutizione diventa invalidante, è possibile ottenere un parziale miglioramento tramite la miotomia dello sfintere esofageo superiore





# Distrofia oculo-faringea

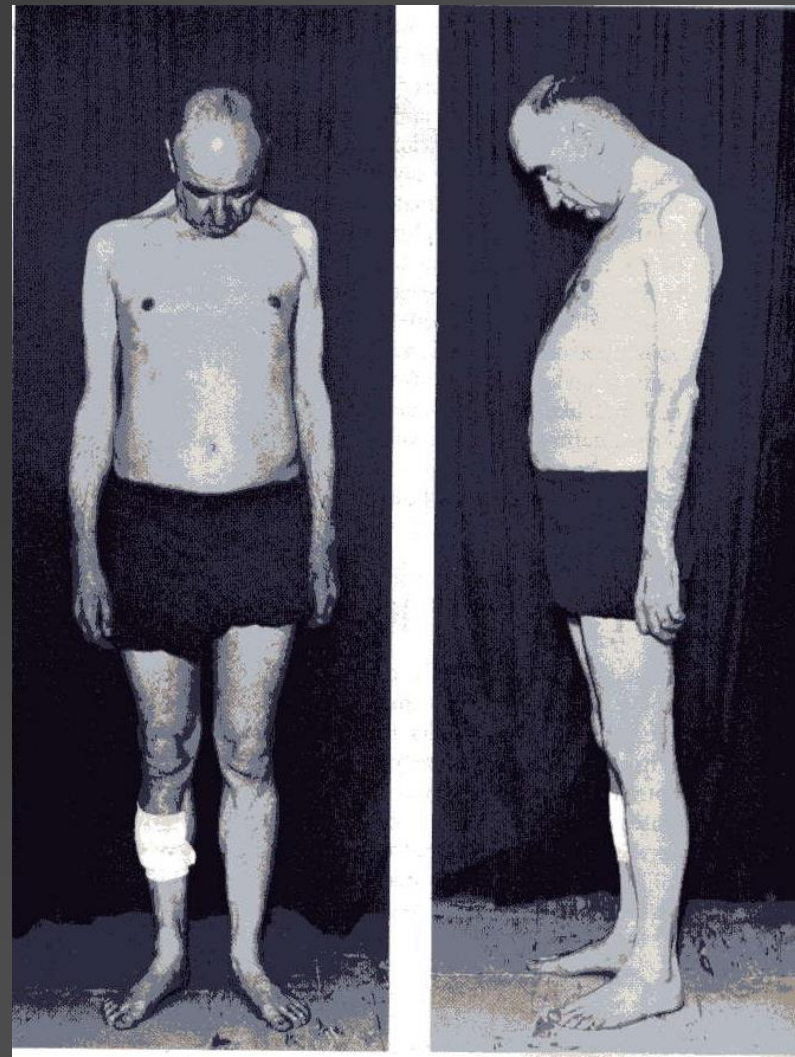




**DISTROFIA OCULO-FARINGEA: Tentativo di rivolgere lo sguardo verso l'alto**

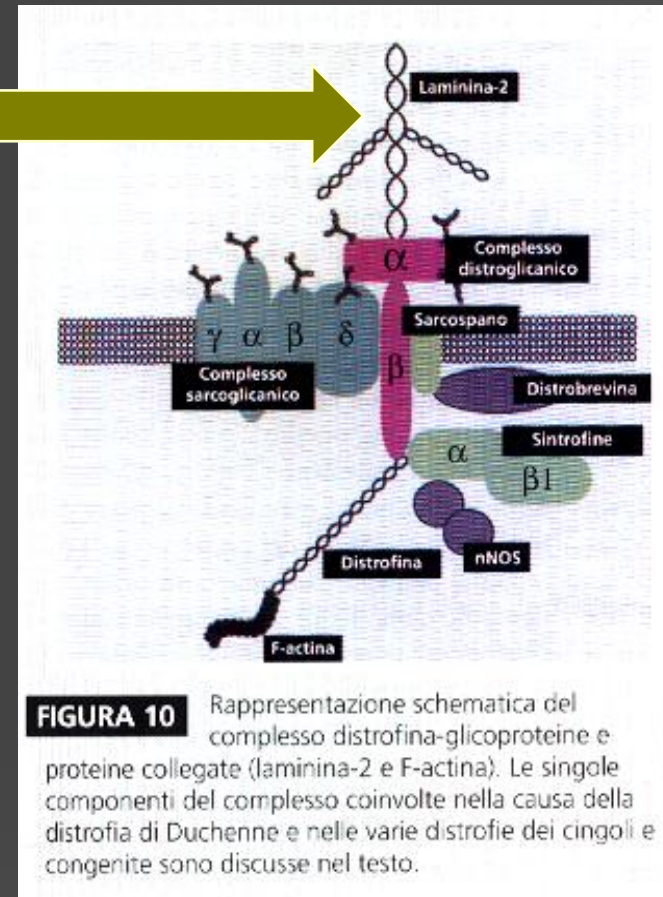
# Sindrome della “testa cadente” (“dropped head syndrome”)

- Una caduta della testa legata ad un deficit di forza dei muscoli estensori del collo può essere la manifestazione iniziale di varie patologie come
- una miastenia,
- una SLA,
- una polimiosite,
- ma può anche trattarsi di un fenomeno isolato legato a una miopatia mal definita localizzata ai muscoli cervicali.



# MIOPATIE MUSCOLARI CONGENITE

- Gruppo eterogeneo
- Esordio in genere nell'infanzia
- **Importanti coinvolgimenti del Sistema Nervoso Centrale**
- Identificati difetti genici/molecolari:
  - **DEFICIT DELLA CATENA  $\alpha 2$  Laminina**
  - **DEFICIT DI INTEGRINA  $\alpha 7$ : rarissima**
  - **DISTROFIA MUSCOLARE DI FUKUYAMA**



# Miopatie congenite

L'osservazione alla nascita di una grave ipotonia muscolare (“**floppy infant**”) ha significato assai vario. Può trattarsi di una condizione ad evoluzione favorevole (**ipotonia congenita benigna**) o, all'opposto, essere segno di una **malattia grave di natura neurogena (malattia di Werdnig-Hoffman)** o **miogena (distrofia muscolare congenita)**.

L'analisi delle biopsie muscolari mediante microscopia ottica ed elettronica ha permesso di definire al meglio le diverse entità morfologiche che hanno in comune un'evoluzione solitamente di minore gravità.

Queste patologie sovente hanno carattere familiare senza che la modalità di trasmissione abbia potuto essere determinata in tutti i casi: %%%

# Miopatie muscolari congenite

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

Ipotonia  
congenita  
benigna

## Miopatia

- ▶ Nemalinica
- ▶ Centronucleare
- ▶ Miotubulare
- ▶ "Central core"
- ▶ "Mini/multicore"
- ▶ Sproporzione congenita di tipi di fibre
- ▶ Con corpi a impronte digitali
- ▶ "Reducing body"
- ▶ Sarcotubulare
- ▶ Aggregati tubulari
- ▶ Lisi delle miofibrille nelle fibre di tipo I
- ▶ Con fibre trilaminari
- ▶ Con corpi citoplasmatici/sferoidi
- ▶ Con accumulo di desmina
- ▶ Malattia con cappuccio
- ▶ Miopatia a corpi zebrati

## Prima descrizione

- 1963: Shy, Engel, Somers, Wanko
- 1966: Spiro, Shy, Gonatas
- 1966: Spiro, Shy, Gonatas
- 1956: Shy, McGee
- 1966, 1971: Engel, Gomez
- 1973: Brooke
- 1972: Engel, Angelini, Gomez
- 1972: Broke, Neville
- 1973: Jerusalem, Engel, Gomez
- 1983: Rokhamm, Boxler, Richer, Jerusalem
- 1971: Cancilla, Kalyanaraman, Verity
- 1978: Ringel, Neville, Duster, Carroll
- 1975: Kinoshita, Satoyoshi, Suzuki
- 1978: Fardeau, Godet-Guillain, Tome
- 1981: Fidzianska, Badurska, Ryniewicz, Dembek
- 1975: Lake, Wilson

# Miopatie muscolari congenite

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

- Spesso diagnosi misconosciute: pazienti con debolezza lieve, frequentemente accompagnata da scoliosi.
- Ipotonia neonatale, Ritardo motorio, debolezza diffusa.
- Bimbi piccoli e magri, deficit mm mimici, palato ogivale.
- Sono separate dalle distrofie, perché non **progressive**, ma a volte gli aggravamenti ci sono per fattori intercorrenti (intervento chirurgico, gravidanza, etc)

- nella cosiddetta “**central core disease**”, esiste al centro delle fibre muscolari una zona amorfa, sprovvista di attività enzimatica;



- la **miopatia nemalinica, o a bastoncelli (*nemaline myopathy disease*)** è caratterizzata dalla presenza nelle fibre di particelle formate da actina, derivanti dalla zona Z;

- nella ***miopatia centronucleare*** i nuclei hanno una disposizione centrale, che ricorda quella dei miotubi embrionali: il gene coinvolto in una forma recessiva legata al cromosoma X (MTM1) è localizzato nella regione Xq23;

Diverse alterazioni morfologiche possono in effetti essere osservate nelle **miopatie ad esordio adulto**.

L'**ipertermia maligna** è caratterizzata da una particolare suscettibilità agli anestetici volatili o ai bloccanti neuromuscolari depolarizzanti.

In essa si associano una grave ipertermia e una rigidità muscolare generalizzata, talora con rhabdomiolisi ed emoglobinuria.

L'evoluzione spontanea è spesso letale a causa della comparsa di aritmie cardiache.

L'arresto immediato della somministrazione di anestetico,

il trattamento sintomatico e soprattutto

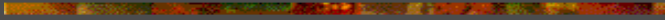
la somministrazione di dantrolene permettono di regola un decorso favorevole.

**L'ipertermia maligna che ha una trasmissibilità autosomica dominante,** consegue a un accumulo abnorme di calcio libero nel reticolo sarcoplasmatico.



Uno dei geni identificati codifica per un canale del calcio sensibile alla rianodina (RYR1).

Lo stesso locus è chiamato in causa nella *central core disease*, nella quale vi è una particolare suscettibilità nei confronti dell'ipertermia maligna.



# Miopatie congenite complicanze

## Complicanza

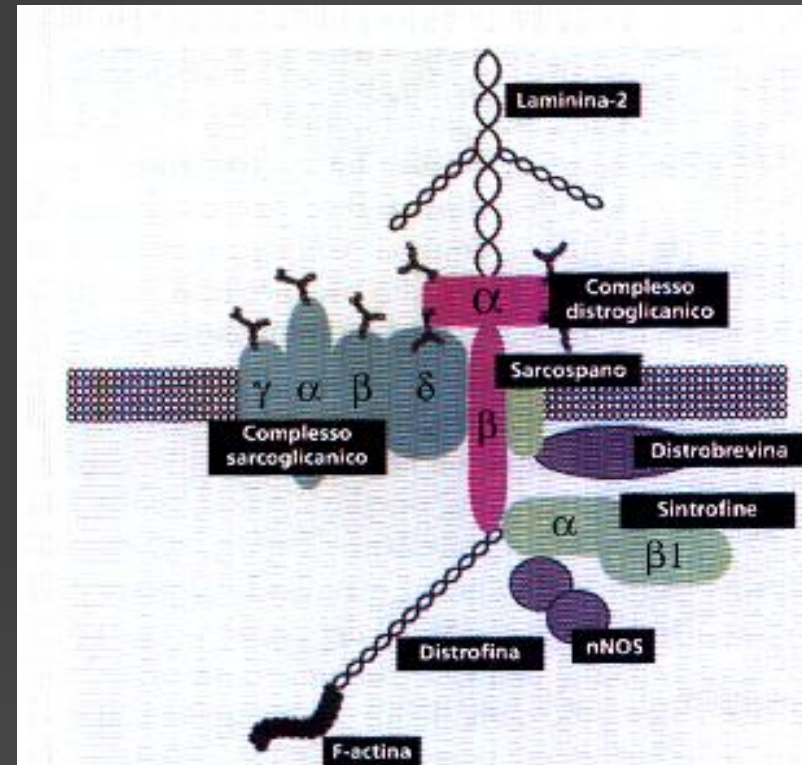
- ▶ Insufficienza respiratoria
- ▶ FTT
- ▶ Stipsi
- ▶ Deformità osteoarticolari
- ▶ Disfunzione psicosociale

## Caratteristiche

- Può non essere proporzionale alla debolezza generale
- Può manifestarsi nel sonno prima di essere clinicamente evidente
- Risponde bene alla ventilazione non invasiva
- Particolarmente neonati
- Esacerba debolezza e affaticabilità
- Riduce le riserve
- Molto comune
- Risponde a terapia dietetica
- Piede equino/caduta del piede
- Scoliosi, cifosi
- Contratture in flessione
- Inadeguato stimolo intellettuale
- Rara depressione
- Discordia coniugale

# DEFICIT DELLA CATENA $\alpha 2$ Laminina

- Alla nascita, o primi mesi di vita
- Ipotonia e deficit stenico prossimale, contratture a gomiti, caviglie e ginocchia
- Lussazione congenita dell'anca
- Ipomelinizzazione del SNC, displasia corticale e polimicrogiria (alla RM): in alcuni casi epilessia
- Insufficienza respiratoria gravissima nei primi mesi di vita e exitus



**FIGURA 10** Rappresentazione schematica del complesso distrofina-glicoproteine e proteine collegate (laminina-2 e F-actina). Le singole componenti del complesso coinvolte nella causa della distrofia di Duchenne e nelle varie distrofie dei cingoli e congenite sono discusse nel testo.

# DEFICIT DELLA CATENA $\alpha 2$ Laminina detta anche MEROSINA

- CPK alto
- Biopsia muscolo: processi distrofici
- Immunoistochimica: DEFICIT DELLA CATENA  $\alpha 2$   
Laminina: ASSENZA DI COLORAZIONE ATTORNO  
ALLE FIBRE MUSCOLARI
- GENETICA E PATOGENESI MOLECOLARE
- Condizione autosomica recessiva
- Cromosoma 6q2223:
- Mutazioni puntiformi, delezioni in alcuni pazienti



# DISTROFIA MUSCOLARE DI FUKUIAMA: è frequente in Giappone

- **alti livelli di FUKUTINA**
- **MIOPATIA:** nell'infanzia: ritardo nelle tappe motorie: non riusciranno a deambulare
- **DIFETTI DEL SNC:** grave ritardo mentale; frequenti crisi epilettiche
- **ALTERAZIONI OCULARI:** miopia da moderata a grave, punteggiatura dell'epitelio pigmentoso retinico, atrofia ottica.

# DISTROFIA MUSCOLARE DI FUKUIAMA: è frequente in Giappone

- RM: polimicrogiria cerebrale e cerebellare, idrocefalo, fusioni interemisferiche focali ipoplasia delle vie piramidali.
- Biopsia: aspetti mio-degenerativi
- Immunoistochimica: talora deficit parziale di della catena  $\alpha 2$  della laminina
- Genetica e patogenesi molecolare:
  - Autosomica recessiva, cromosoma 9q3133
  - Difetto genico: alti livelli di FUKUTINA, nuova proteina, nel muscolo scheletrico, nel cervello, nel cuore e nel pancreas.

# MIOPATIE DISTALI EREDITARIE

## ■ Ad esordio tardivo negli adulti

- Miopatia distale di Welander
- Miopatia distale di Markesbery Griggs/Udd

## ■ Ad esordio precoce negli adulti

- Miopatia distale di Nonaka
- Miopatia distale di Miyoshi
- Miopatia distale di Laing

## ■ Altre ...

- Miopatia distale con debolezza delle corde vocali e del faringe
- Miopatia miofibrillare con accumulo di desmina

# Miotonia

---

- La miotonia è l'anomala persistenza di contrazione delle fibre muscolari dopo uno sforzo volontario o in risposta a uno stimolo meccanico.
  - Tende a diminuire dopo contrazioni ripetute
-

# Fenomeno Miotonico

- Tale difficoltà è **più evidente "a freddo"** e si riduce col ripetersi delle contrazioni.
- 
- In sostanza è come se il muscolo "non capisse" che il segnale nervoso di attivazione è terminato e che è ora di rilassarsi.

# FENOMENO MIOTONICO

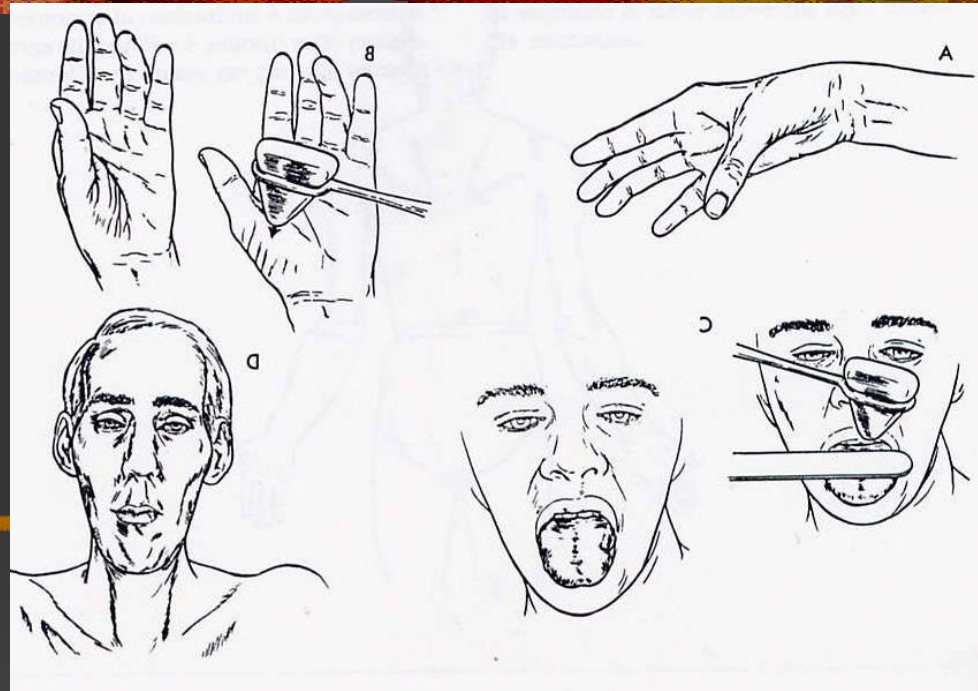
Abnorme lentezza della  
decontrazione muscolare

La ripetizione delle contrazioni  
attenua il fenomeno

Il freddo lo accentua.

Miotonia meccanica: provocata  
dalla percussione muscolare

EMG: all'inserzione dell'ago, si  
registrano scariche spontanee di  
potenziali d'azione ripetuti a  
frequenza elevata "raffiche  
miotoniche"



# DISTROFIE MIOTONICHE

Malattie comprese e loro sinonimi

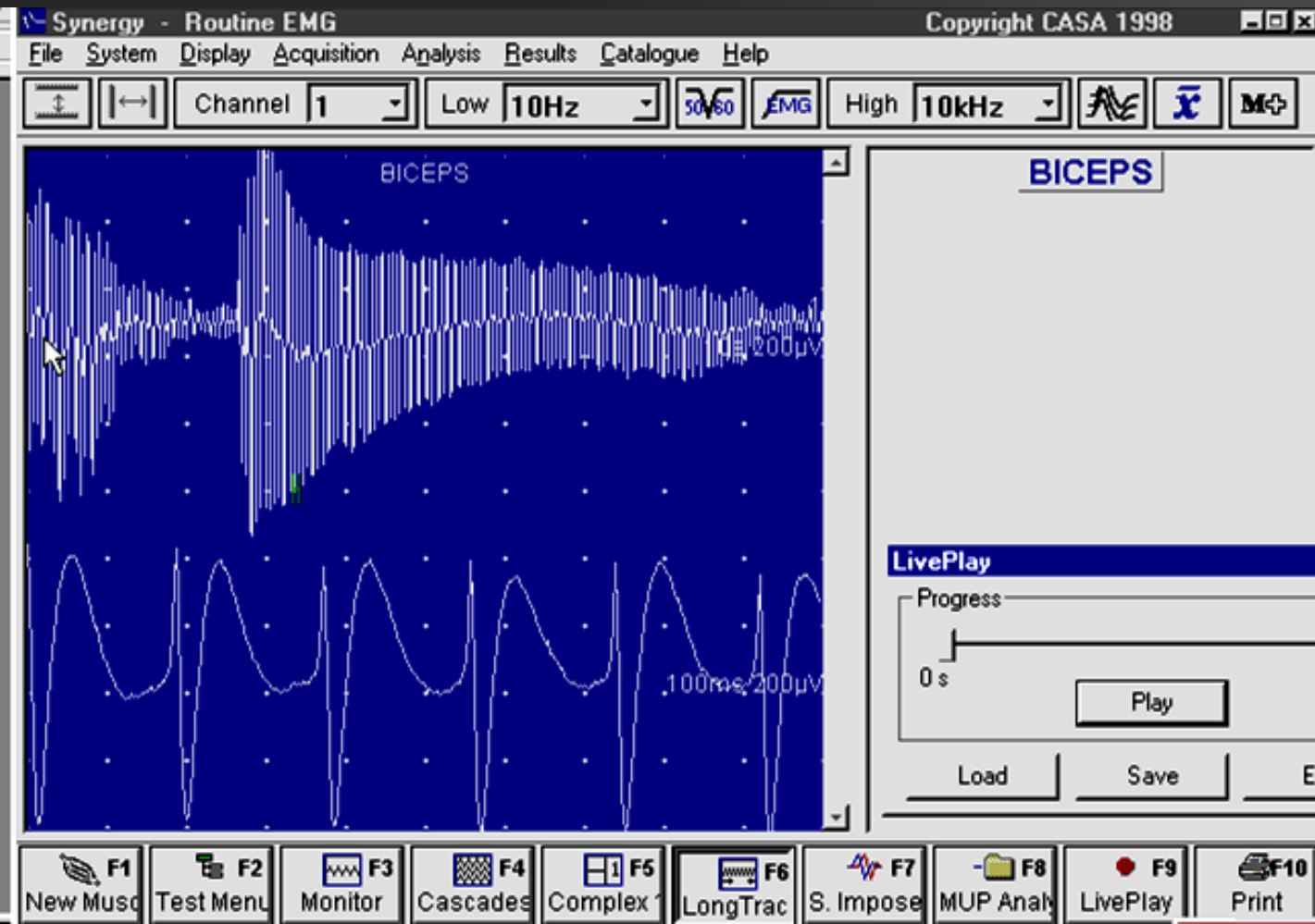
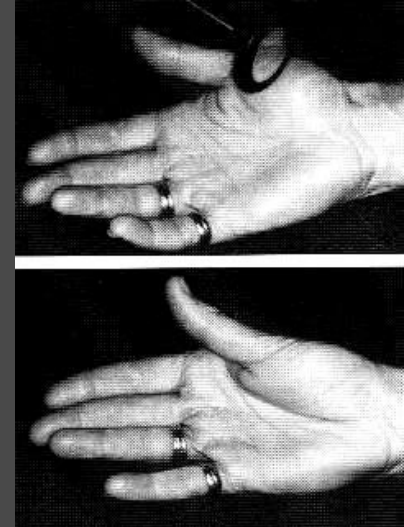
- DISTROFIA MIOTONICA CONGENITA
- MALATTIA DI STEINERT
- MALATTIA DI THOMSEN
- MALATTIA DI VON EULENBURG
- MIOPATIA MIOTONICA PROSSIMALE
- PROMM SINDROME DI RICKER
- MIOTONIA GENERALIZZATA
- MALATTIA DI BECKER
- MIOTONIA LEVIOR
- MIOTONIA LIEVE DI DEJONG

# CASO CLINICO

- Donna di 43 anni: da un anno netto calo del tono dell'umore per la morte improvvisa del figlio (16 anni), da allora sensazione di facile affaticabilità.
- Da sei mesi difficoltà alla prensione con le mani.
- Anamnesi sostanzialmente negativa
- Da qualche anno riferita "rigidità alle dita", attribuita ad una modesta sindrome del Tunnel Carpale.
- EON: viso lungo e sottile, ipotrofia bitemporale. Cataratta bilaterale, fenomeno miotonico alle palpebre e alle mani, anche da percussione. Ipostenia distale arti superiori, nulla a livello prossimale.



EMG: all'inserzione dell'ago,  
si registrano scariche  
spontanee di potenziali d'azione  
ripetuti a frequenza elevata “  
raffiche miotoniche”



- EMG: scariche miotoniche diffuse

- La **miotonia** spesso è la manifestazione d'esordio, ma è abbastanza ben tollerata e non costituisce abitualmente il motivo per cui il paziente giunge all'osservazione.
- Le sue caratteristiche cliniche e l'EMG sono state studiate con la semeiologia dell'unità motoria.
- E' stata dimostrata una **diminuzione del potenziale di riposo delle cellule muscolari in relazione ad un'apertura anormale dei canali del sodio.**
- La miotonia è probabilmente il risultato della **disfunzione di un canale ionico secondariamente alla mutazione che determina la malattia.**

# CASO CLINICO

---

- Analisi DNA: espansione tripletta CTG su **cromosoma 19**
  - DIAGNOSI: DISTROFIA MIOTONICA
  - Di solito ad esordio più precoce, ma ha espressione clinica molto variabile.
  - Ha **trasmissione autosomica dominante**: probabilmente anche il figlio era portatore, con difetto della conduzione cardiaca.
-

# Distrofia Miotonica di Steinert

Autosomica Dominante, Malattia multisistemica: esordio 20-30 anni, gene nel **cromosoma 19** (braccio corto): espansione di triplette CTG.

Evoluzione progressiva

**Disturbi muscolari**: Facies miopatica (e calvizie), segni patognomici, distrofia mm. Di viso, collo, faringe e arti distali; Miotonia relativ. Intensa;

**Disturbi non muscolari**: Calvizie precoce, Disturbi viscerali (respiratori: ipoventilazione, gastroenterici come disfagia e megacolon, cardiocircolatori come ipotensione sistemica e aritmie), Ipogonadismo:

M.: atrofia testicolare, azoospermia, impotenza, (80%),

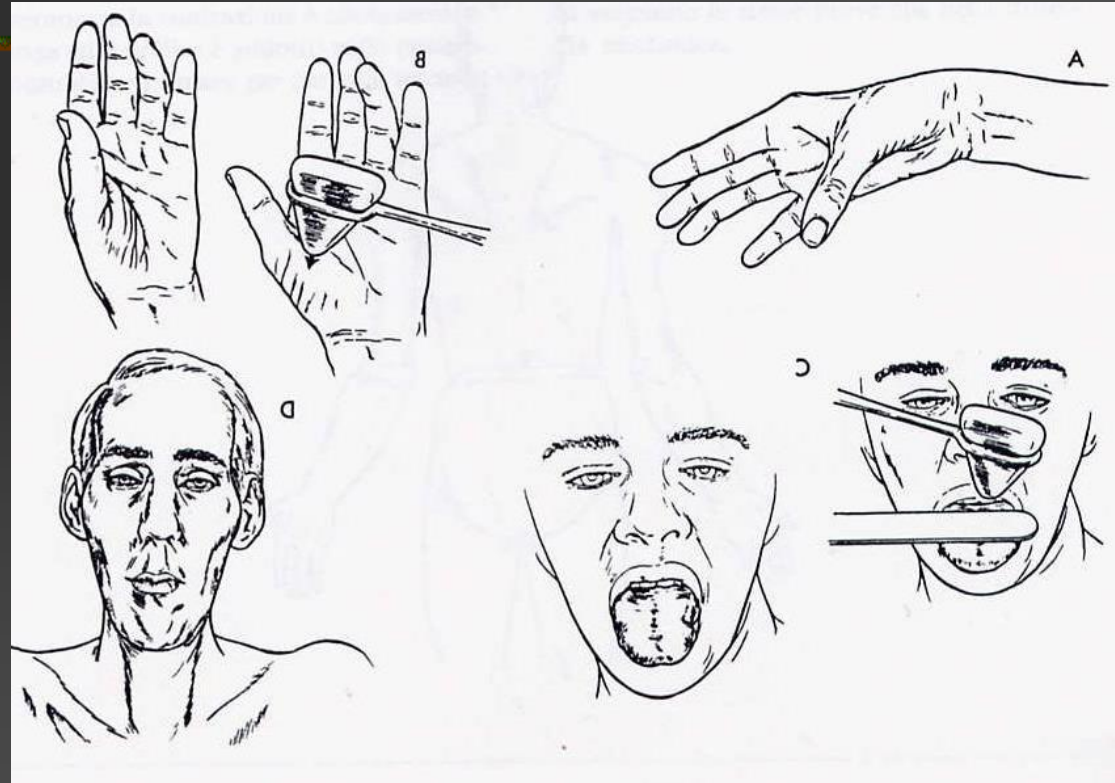
F.: irregolarità mestruali, sterilità, menopausa precoce;

Deterioramento mentale e del comportamento: simil-demenziale.

Diabete mellito

## Altri coinvolgimenti sistemici

- Deficit intellettivo
- Cataratta
- Calvizie precoce
- Atrofia testicolare
- Alterazioni ipofisarie
- Diabete



- **La distrofia miotonica è la più frequente forma di distrofia muscolare con insorgenza nell'adulto**
- Nella distrofia miotonica si verifica anticipazione
- Le anomalie della conduttanza del cloro e del sodio sono responsabili, rispettivamente, della miotonia congenita e della paramiotonia congenita



**Fig. 14.16** *Distrofia miotonica. Espressione caratteristica del volto.*

# DISTROFIA Mal. di Steinert

**MIOTONICA** Malattia muscolare ereditaria più comune negli adulti 15/100.000

**Forma congenita:** più grave, ipotonia, difficoltà alimentazione, compromissione respiratoria da nascita. Ritardo mentale nel 75%

**Forma classica:** entro i 50 aa, debolezza e rigidità: mm distali, cranio e mm assiali, ptosi, anche disfagia per miotonia mm esofagea (cibo si “blocca” in gola). Causa di †: insufficienza respiratoria

Frequenti manifestazioni neuro-comportamentali: cambiamento personalità, emotività, motivazione.

Elementi ossessivo-compulsivi, passivo-aggressivi, di dipendenza, apatia, depressione



# Distrofia muscolare miotonica (malattia di Steinert)

- Con incidenza di 1:8.000 è la più frequente delle distrofie muscolari dell'adulto, con esordio abituale tra i 20 e i 30 anni.
- La trasmissione è autosomica dominante.
- Caratterizzata dall'**associazione di una miopatia distale con miotonia e una serie di manifestazioni extramuscolari**, essa è dovuta ad un numero accresciuto della ripetizione di una sequenza tripletta citosina-timidina-guanina in una regione del cromosoma 19 che codifica per una **proteinchinasi**.
- Il fenomeno dell'**anticipazione è spesso associato ad un aggravamento** del quadro clinico nelle generazioni successive e va di pari passo con un'amplificazione della ripetizione della tripletta CTG.

# DISTROFIA MIOTONICA

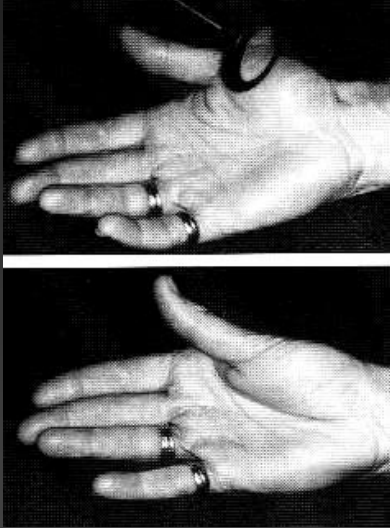
Espressione clinica variabile della distrofia miotonica

## Sintomi comuni

Miotonia  
Debolezza muscolare  
Cataratta  
Atrofia testicolare  
Calvizie frontale  
Diplegia facciale  
Anormalità elettrocardiografiche

## Altre manifestazioni

Ritardo mentale  
Ipotonia dall'infanzia  
Piede torto  
Cardiomiopatia  
Alterata motilità gastrointestinale  
Diabete mellito  
Alterata funzione dello sfintere della colecisti  
Poliidramnios e travaglio di parto prolungato  
Scatola cranica ispessita con seni larghi



**Fenomeno Miotonico:**  
Ben evidente in particolare a livello della mano, consiste in un ritardo della decontrazione muscolare dopo una contrazione volontaria o provocata da una stimolazione meccanica (percuSSIONE della eminenza tenar), con attività elettrica ripetitiva della fibra muscolare.

# Distrofia Miotonica di Steinert

L'ipereccitabilità di membrana, responsabile nel muscolo del fenomeno miotonico, è riconducibile ad una ridotta conduttanza del cloro: (potenziali miotonici possono essere riprodotti utilizzando agenti che bloccano i canali del cloro).

Causa della Miotonia: forse alterazione della proteina del canale ionico voltaggio-dipendente del cloro, che interviene nel mantenimento del potenziale di riposo di membrana.

Il gene della Miotonia codifica per una proteina che, con caratteristiche omologhe a quelle della proteina-chinasi, è stata denominata miotonina-proteina-chinasi.

# Distrofia Miotonica di Steinert

Si ammette che l'alterata disponibilità delle proteine comporti alterata fosforilazione di numerose proteine bersaglio, a spiegazione del carattere multisistemico della malattia di Steinert.

**TERAPIA:** farmaci che

riducono l'eccitabilità della membrana muscolare (antiepilettici) e

sostanze che favoriscono escrezione di potassio (acetazolamide)

Il *processo miopatico*, deficit motorio e atrofia, evolve lentamente.

**La sua topografia è particolare.**

Agli arti è distale e colpisce la parte inferiore dell'avambraccio, i piccoli muscoli della mano, i muscoli peronei (*steppage*).

All'estremità cefalica è caratterizzata da ptosi, aspetto emaciato e atonico della faccia, protrusione delle labbra; l'amiotrofia dei muscoli masticatori e degli sterno-cleido-mastoidei è spesso marcata.

Inoltre il processo miopatico si estende alla lingua, ai muscoli faringei e laringei e comporta alterazioni della voce.

Più spesso che nelle altre DMP **la biopsia** mostra aspetti alquanto particolari: catene nucleari, fibre anulari.

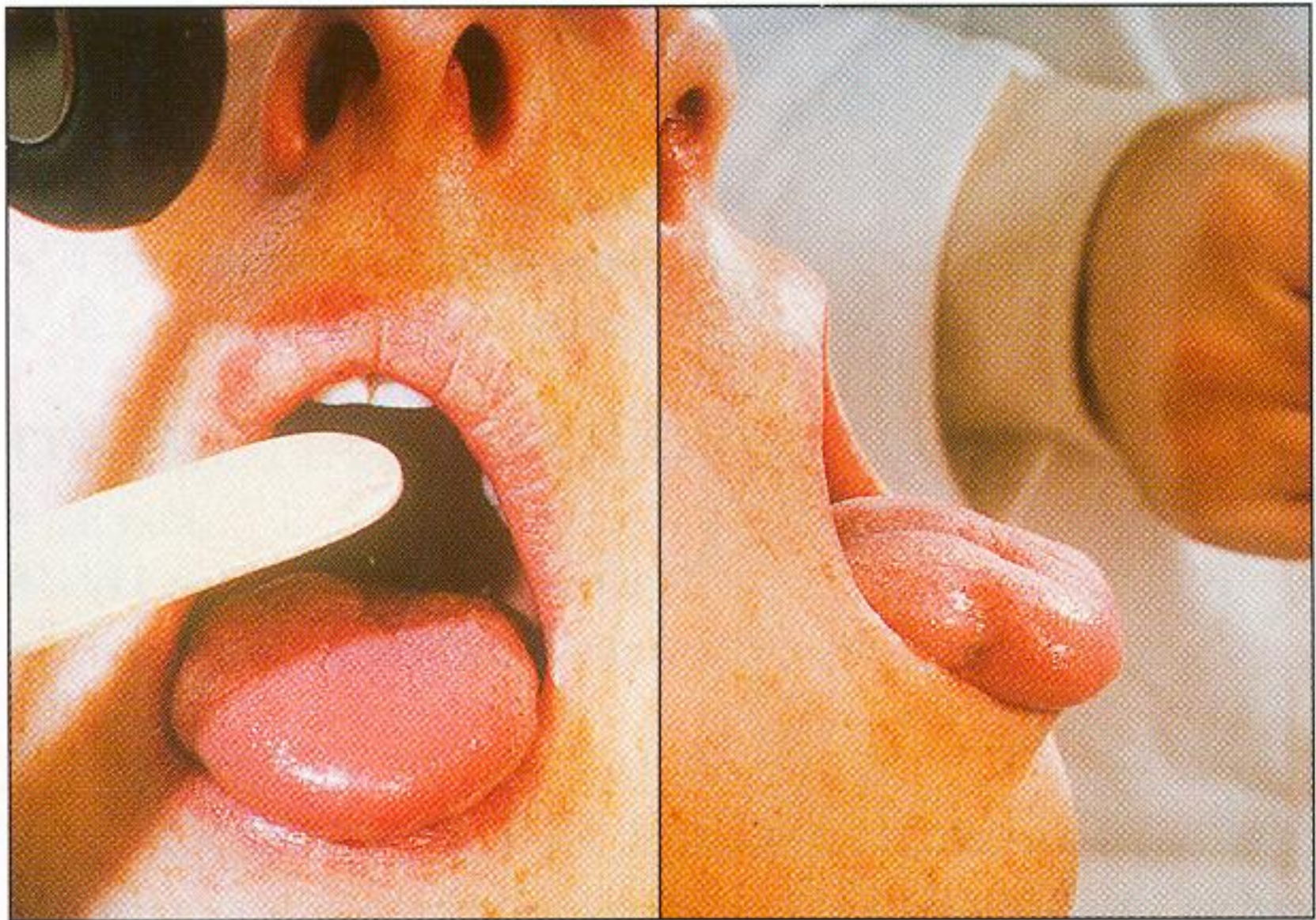
# DISTROFIA MIOTONICA

**AAA** alterazione sistema conduzione cardiaco: morti improvvise

Espansione instabile tripletta **CTG su 19q13.3**, correlata con grado malattia: congenita: 1000 ripetizioni; forma lieve ad esordio tardivo: 100. Presente fenomeno anticipazione genetica. Forse la ripetizione altera funzione di una Proteinkinasi.

Qualche famiglia cromosoma 19 negativa, ma associate a locus su braccio lungo cromosoma 3 (Distrofia miotonica tipo 2?)

**Terapia:** carbamazepina, fenitoina possono ridurre fenomeno miotonico; procainamide, metixillina (antiaritmici)



**Fig. 14.15** *Miotonia della lingua, indotta dalla percussione.*

# DISTROFIA MIOTONICA



**Figura 2-44.** Progressione della distrofia miotonica in una singola famiglia in un periodo di oltre 35 anni. La distrofia muscolare miotonica è un disordine autosomico dominante con una espressione ampiamente variabile. Il termine miotonia si riferisce ad una difficoltà nel rilascio del muscolo in contrazione e può essere identificata in molti diversi disordini muscolari. **A,** Un uomo di 37 anni con i suoi tre bambini. È evidente nel padre una ipotrofia del muscolo temporale, e si può notare una probabile debolezza dei muscoli facciali nella figlia più piccola. **B,** Il padre ha 41 anni e la debolezza dei suoi muscoli facciali è più evidente. Il figlio adolescente appare normale. **C,** Il padre ha ora 50 anni e si trova su una sedia a rotelle con grave, diffusa debolezza muscolare e cataratta che ha richiesto un intervento chirurgico. È morto all'età di 57 anni. **D,** Tutti e tre i figli hanno sviluppato la malattia e sono sulla sedia a rotelle dall'età di 40 anni circa.



Deve essere distinta una forma ad inizio molto precoce.  
Il quadro è quello di un'ipotonia presente alla nascita con disturbi della suzione e deglutizione; la miotonia compare in un secondo tempo.

Queste *forme congenite* sono caratteristiche per essere a trasmissione pressochè esclusivamente materna.

***E' stata isolata una nuova forma di distrofia miotonica (DM2).***

**Legata al cromosoma 3, si distingue per una prevalenza distale del deficit e per un'evoluzione meno grave.**

## TERAPIA

I *farmaci usati nella miotonia* (chinino, procainamide, idantoinici, carbamazepina) hanno la proprietà di stabilizzare il potenziale di membrana.

La loro efficacia limitata deve essere valutata in relazione ai loro effetti secondari, in particolare della malattia di Steinert, dove la miotonia non è il disturbo più invalidante.

# forme note di distrofia miotonica

- Sono state caratterizzate due forme di distrofia miotonica: la prima, relativamente frequente, con un'incidenza di 1 caso su 10.000 nati vivi, è definita *DM1* o *distrofia di Steinert* ed è causata dal difetto del gene della miotonina proteina kinasi (*DMPK*), sito sul cromosoma 19q13.3.
  - La seconda, più rara, è la *DM2* o *PROMM* (*PROximal Myotonic Myopathy*, miopatia miotonica prossimale), secondaria al difetto del gene della Zinc Finger Protein 9 (*ZNF9*), codificata dal cromosoma 3q21.
  - Esiste ancora una terza forma (*DM3*), che tuttavia non ha ancora una precisa caratterizzazione genetico-molecolare.
  - Entrambe le forme note sono caratterizzate da un'eccessiva ripetizione ("balbettio") di una sequenza di nucleotidi (*tripletta* o *quadriplettta*) che nei soggetti normali si ripete per un limitato numero di volte.
- In chi manifesta la malattia, queste sequenze di basi (*CTG* per la *DM1* e *CCTG* per la *DM2*) possono ripetersi da alcune decine fino a migliaia di volte, compromettendo la funzione del gene.
- In genere tanto maggiore è l'espansione di nucleotidi, tanto più grave è l'espressione clinica della malattia.
  - L'espansione può variare nei diversi tessuti di uno stesso individuo e ciò spiega le diverse manifestazioni della patologia

# MIOPATIA PROSSIMALE MIOTONICA (PROMM; sindrome di Ricker)

- La PROMM presenta uno spettro clinico diverso dalla distrofia miotonica, con una prognosi più favorevole e un differente quadro istopatologico.
- Con questo nome, Ricker e colleghi descrissero una miopatia caratterizzata da ereditarietà autosomica dominante, debolezza dei muscoli prossimali, miotonia e cataratta.
- Questi autori studiarono 17 famiglie con 50 membri affetti.
- L'esordio avveniva tra i 20 e i 40 anni, con sintomi miotonici intermittenti a carico dei muscoli delle mani e di quelli prossimali della gambe, seguiti da debolezza lieve, lentamente progressiva, ai muscoli prossimali degli arti, senza atrofia significativa.
- La cataratta si era manifestata in metà dei pazienti, e aritmie cardiache solo in due.
- Erano chiaramente assenti la ptosi, la debolezza dei muscoli facciali, della mandibola e della parte distale degli arti, e il ritardo mentale.
- Istologicamente, l'aspetto era quello di una miopatia non specifica, senza formazioni ad anello e senza masse subsarcolemmatiche.

# MIOPATIA PROSSIMALE MIOTONICA (PROMM; sindrome di Ricker)

- Il difetto genetico responsabile è stato mappato nel cromosoma 3q.
- L'analisi del DNA dei leucociti e del muscolo non ha rivelato espansione della componente GTC del gene della distrofia miotonica.
- Non sono state identificate mutazioni, nonostante la PROMM sia di recente stata mappata nel locus genico del cromosoma 3q.
- In 10 famiglie tedesche con fenotipo PROMM e linkage al cromosoma 3q, i risultati suggeriscono che si verifica una anticipazione nella coppia genitore-figlio.
- I diversi intervalli di esordio della malattia nella coppia madre-figlio potrebbero indicare un "effetto genitore di origine".
- Queste osservazioni sono compatibili con l'ipotesi che la PROMM, come anche la distrofia miotonica, possa essere un disturbo associato ad una ripetizione del trinucleotide.
- A differenza della distrofia miotonica, nella PROMM l'anticipazione è lieve, non sembrano esserci forme congenite e la fertilità non è compromessa.
- *(Schneider C. et al. Proximal myotonic myopathy: evidence for anticipation in families with linkage to chromosome 3q. Neurology. 2000 Aug 8;55(3):383-8.)*

# MALATTIA DI SCHWARTZ-JAMPEL

## (Miotonia Condrodistrofica)

- Nel 1962, Schwartz e Jampel configurarono come una sindrome l'insieme dei seguenti segni: blefarospasmo, nanismo, faccia appuntita con orecchie ad impianto basso, blefarofimosi, arco palatino alto, mento sfuggente, displasia diffusa alle metafisi e alle epifisi delle ossa con vertebre appiattite, ed un disturbo muscolare generalizzato con rigidità ed attività continua delle fibre muscolari.
- Questa sindrome era stata descritta anche con il nome di condrodistrofia miotonica. L'intelligenza di solito è indenne.
- Ci può essere miotonia da percussione.
- La rigidità dei muscoli disturba la marcia.
- La rigidità muscolare è il risultato di una quasi continua attività muscolare con una combinazione di unità motorie normali e di scariche e scariche residue ad alta frequenza, simili a quelle che si vedono nella sindrome di Isaacs.
- Alcune delle scariche probabilmente vengono generate dalle fibre muscolari stesse, dal momento che l'attività non è inibita dal curaro.
- Gli agenti come la procainamide, che bloccano i canali del sodio muscolari, inibiscono queste scariche, come fanno in altri disturbi miotonici.

# MALATTIA DI SCHWARTZ-JAMPEL

## (Miotonia Condrodistrofica)

- Tuttavia, Spaans e associati, che hanno revisionato le manifestazioni cliniche, elettromiografiche ed istologiche di 30 casi con questa sindrome, hanno descritto una diminuzione della conduttanza al cloro da parte del sarcolemma, che può essere soppresso dalla procainamide o, anche meglio, dalla mexiletina.
- La malattia è ereditata di solito con modalità autosomica recessiva.
- Studi del muscolo al microscopio elettronico hanno presentato caratteristiche contraddittorie: sistema T dilatato, banda Z ondeggiante e dilatazione dei mitocondri; inoltre, nel paziente descritto da Fariello e colleghi, la biopsia muscolare mostrava segni di denervazione.
- In questo ultimo caso, la terapia con procainamide, fenitoina, diazepam e barbiturici fu inefficace. (Adams et al. Principles of Neurology. 2001).
- Nicole et al. hanno localizzato il locus SJS nel cromosoma 1p36.1-p34 in un intervallo di 8 centimorgan fiancheggiato dai marker D1S199 e D1S234.
- Famiglie di differenti gruppi etnici (Tunisia e Sud Africa) hanno mostrato linkage genetico nello stesso locus.
- Non sono state scoperte evidenze di eterogeneità di linkage. (Nicole, S. et al. Localization of the Schwartz-Jampel syndrome (SJS) locus to chromosome 1p34-p36.1 by homozygosity mapping. Hum. Molec. Genet. 4: 1633-1636, 1995.)

## ■ Terapia

- Al presente non esiste una terapia risolutiva per la malattia. E tuttavia si può intervenire in vario modo - con terapie cardiologiche, endocrinologiche, respiratorie, ortopediche, fisiatriche, foniatriche e dietologiche - al fine di controllare e prevenire i singoli problemi.
- Il *fenomeno miotonico*, quando significativamente invalidante, può migliorare con l'uso di farmaci come il chinino, la difenilidantoina oppure antiaritmici come la procainamide e la mexiletina;
- tuttavia, poiché questi farmaci possono produrre effetti collaterali, l'opportunità di impiego va valutata caso per caso in relazione all'effettiva gravità del fenomeno miotonico.



## ■ Segue Terapia

- A livello cardiologico, si utilizzano farmaci antiaritmici, inotropi, antipertensivi e diuretici; la cataratta può essere rimossa con un semplice intervento chirurgico.
- L'alimentazione va curata al fine di evitare sovraccarichi ponderali; non è controindicata una regolare attività fisica, ma non deve essere affaticante.
- Infine è indicata la terapia ventilatoria di supporto, quando compaiono aumenti dell'anidride carbonica e ipossia diurne e/o notturne per ridotta forza dei muscoli respiratori.

# Come seguire longitudinalmente il paziente?

- Chi è colpito da distrofia miotonica e non ha complicazioni significative deve sottoporsi a controlli annuali *neurologici* e *cardiologici*, con visita specialistica, elettrocardiogramma, ECG Holter ed ecocardiogramma.
- 
- Per chi ha disturbi del ritmo cardiaco o della conduzione, è indicato il posizionamento di un pace-maker o di un defibrillatore intracardiaco.
- Indispensabili sono i controlli della funzionalità *respiratoria* in veglia (spirometria, meccanica respiratoria) e durante il sonno (saturimetria notturna, poligrafia).
- Nel sonno, infatti, possono verificarsi apnee tali da richiedere l'impiego di ventilazione meccanica notturna.
- Sono inoltre necessarie la valutazione *oculistica* ed *endocrinologica*, con un periodico profilo glicemico e controllo degli ormoni tiroidei.
- In molti casi è utile un supporto *psicologico*, anche per la famiglia.
-

# Cura del paziente

- 
- Se in famiglia si ha un parente consanguineo affetto da distrofia miotonica, cosa si deve fare?

- Se in famiglia sono stati diagnosticati casi di distrofia miotonica (sia DM1 che DM2), anche se non si ha alcun disturbo, è importante eseguire una *visita neurologica* presso un centro specializzato.

- Il neurologo deciderà nei singoli casi se eseguire o meno test più approfonditi (EMG, analisi del DNA).

- In ogni caso è importante effettuare questo controllo prima di iniziare una gravidanza, sia per le donne che per gli uomini.

-

# MIOTONIE e CANALOPATIE

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

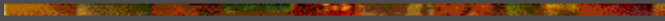
## ■ MIOTONIE NON DISTROFICHE

- Gruppo di malattie ereditarie causate da anomalie genetiche di un tipo di canale ionico delle membrane muscolari.
  - Non c'è progressiva distruzione muscolare, come nella distrofia
  - Pseudomiotonie-neuromiotonie: attività muscolari continue a partenza assonale
  - Paramiotonie: si accentuano con esercizio
  - MIOTONIE VERE: ritardo del rilassamento muscolare dopo contrazione volontaria, migliorato da esercizio "warm up phenomenon"
- Due gruppi:
  - Cl Channel
  - Na Channel

# Malattie dei canali ionici



Alcune mutazioni di geni differenti che codificano per canali ionici sono responsabili di diverse condizioni il cui disturbo fisiopatologico riguarda la contrazione muscolare.



# Miotonie congenite

Il fenomeno miotonico può essere isolato, generalizzato, migliorato dalla ripetizione dello sforzo.

Queste miotonie pure possono accompagnarsi ad ipertrofia muscolare che dà al malato un aspetto atletico. Le forme dominanti (**malattia di Thomsen**) e le forme autosomiche recessive (*tipo Becker*) sono legate a mutazioni a carico di un canale muscolare per il cloro (CLCN1) che determinano una riduzione della conduttanza al cloro.

La miotonia può essere migliorata dai farmaci stabilizzatori del potenziale di membrana con gli idantoinici e la carbamazepina.

# Miotonia di Thomson



# Paramiotonia congenita e paralisi periodica iperkaliemica

La **paramiotonia congenita**, nella quale la miotonia è aggravata dalle contrazioni ripetute, e la **paralisi periodica iperkaliemica** sono legate a mutazioni della subunità  $\alpha$  di un canale muscolare del sodio (SCNA4) che hanno come conseguenza una difettosa inattivazione del canale.

Queste due malattie, autosomiche dominanti, vedono associate variamente una miotonia e crisi paralitiche; la principale differenza è data dalla sensibilità al potassio nella paralisi periodica iperkaliemica e al freddo nella paramiotonia congenita.



# MIOTONIE e CANALOPATIE

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

- **Cl Channel** (mantenimento potenziale di membrana a riposo):
- Cromosoma 7. Le alterazioni del canale Cl ne riducono la conduttanza → instabilità di membrana per il mancato effetto compensatorio del Cl nei confronti del K che si accumula nel T durante PdA → fenomeno di post-depolarizzazione, con riattivazione NaCh. Compensa la pompa Na/K (warm up).
  - **MIOTONIA CONGENITA DI THOMSEN**
    - Autosomica Dominante spesso esordio in pubertà. Contrazioni non dolorose, ipertrofia muscolare (abito atletico). Difficoltà a movimenti rapidi.
  - **MIOTONIA CONGENITA AUTOSOMICA RECESSIVA**
    - Descritta da Becker: miotonia più severa di Thomsen, ipertrofia muscolare più marcata



# MIOTONIA CONGENITA DI THOMSEN

Autosomica Dominante. “Habitus Atletico”

Miotonia Generalizzata e ipertrofia muscolare:  
disabilità moderata.

“...cammino come se fossi nell’acqua, vincendo la  
resistenza..”

# MIOTONIE e CANALOPATIE

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

- **Na Channel** (inizio e propagazione PdA): **Cro 17**. Le alterazioni del canale Na ne aumentano la sensibilità al freddo: aumenta conduttanza → maggior facilità al sorgere del PdA.

- **PARAMIOTONIA DA FREDDO DI EULENBURG**

- Autos. Dom.

- **ADINAMIA EPISODICA EREDITARIA DI GAMSTORP**

- Accessi paralitici a rapida risoluzione. Max freq 15-25 aa

- **MIOTONIA FLUCTUANS**

- Non c'è debolezza (dd con 2), non si modifica con temp (dd con 1). Spesso miotonia si accentua in ore specifiche, = per tutta la famiglia

# Paralisi periodica familiare con ipokaliemia

E' una patologia autosomica dominante che esordisce di solito durante l'adolescenza, caratterizzata da episodi di profonda ipostenia muscolare accompagnati da ipokaliemia, di durata da diverse ore a diversi giorni.

Questa malattia è più frequentemente legata a mutazioni del gene della subunità  $\alpha 1$  di un canale calcico (CACNA1S) del sistema dei tubuli T nel muscolo scheletrico.

In alcune famiglie la mutazione è localizzata nel gene SNC4A di un canale del sodio muscolare.

L'acetazolamide è efficace nel prevenire le crisi di ipostenia in molti pazienti con mutazione del canale calcico.

La mancata efficacia o addirittura un aggravamento dei sintomi dopo acetazolamide sono stati osservati nei casi in cui la mutazione è a carico del canale del sodio.

Una **miopatia vacuolare**, responsabile di un deficit stabile, può complicare l'evoluzione di diverse forme di paralisi periodica.

Le **diskaliemie acquisite** devono essere fondamentalmente distinte dalle malattie precedentemente descritte nelle quali l'alterazione della potassiemia è un fenomeno secondario.

# ALTERAZIONI DELLA CORRENTE DI POTASSIO LE PARALISI PERIODICHE

(correlate a modeste variazioni della Kaliemia, innocue nei soggetti normali)

Miopatia ipokaliemica da farmaci (es. diuretici tiazinici).

Paralisi periodica ipokaliemica (tipo Westphal, eredità dominante autosomica): dopo pasto ricco di carboidrati, zuccheri, nel sonno, dopo intensa attività fisica, etc.; paralisi di durata di ore o giorni.

*K serico* scende sotto valori di 2,5 mmol/l per ingresso nelle cellule.

*Biopsia:* vacuolizzazione e dilatazione del reticolo sarcoplasmatico.

*EMG:* muscolo ipo-aneccitabile durante l'attacco;  
Somministrazione di KCl per os (5-10 gr) daily

## Paralisi periodica iperkaliemica (adinamia episodica ereditaria di Gamstorp)

Gene autosomico sul crom. 17Q, episodi di paralisi di meno di 1 ora prevalente a tronco e arti, insorge nel riposo dopo esercizio fisico (entro 30-60 m.),

K serico sale durante la paralisi (K dalle fibre muscolari al sangue),

valori oltre 6-7 mEq/l.

Durante l'attacco fenomeno miotonico perioculare.

*EMG*: muscolo ipo-aneccitabile durante l'attacco, presenti potenziali di fibrillazione e scariche miotoniche "intercritici".

**Profilassi con diuretici tiazidici** (che abbassano la Kaliemia), in corso di attacco: **Calcio gluconato e.v..**

# Paralisi periodica normokaliemica, tipo von Eulenberg:

**ancor più “confusa” nella comprensione.**

Episodi di paralisi di durata anche di alcuni giorni.

L'esposizione al freddo evoca paralisi associata amiotonia che peggiora con l'esercizio (“paramiotonia”), gli attacchi durano ore e possono essere circoscritti al segmento corporeo raffreddato o durare ore



# Neuromiotonia (sindrome di Isaacs)

Questa non è un'affezione primitivamente muscolare: è la conseguenza di un'attività anomala che origina nel nervo periferico.

Si manifesta con miochimie, crampi, deficit del rilassamento muscolare ed una EMG con salve di potenziali di unità motoria che scaricano a frequenza elevata.

In genere è efficace un trattamento con fenitoina o carbamazepina.

In alcuni casi è stato individuato un meccanismo immunologico che comporta la formazione di anticorpi diretti verso i canali del potassio voltaggio-dipendenti.

# MIOPATIE METABOLICHE

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

Malattia	Trasmissione e localizzazione		Prodotto genico	Sigla del gene clonato
<b>MIOPATIE METABOLICHE</b>				
Glicogenosi II (Pompe)	AR	17q23	Maltasi acida	GAA
Glicogenosi V (McArdle)	AR	11q13	Fosforilasi muscolare	PYGM
Glicogenosi VII (Tarui)	AR	1cen-q32	Fosfofruttochinasi muscolare	PFKM
Glicogenosi IX	XR	Xq13	Fosfogliceratochinasi	PGK1
Glicogenosi X	AR	7p12-p13	Fosfogliceratomutasi muscolare	PGAMM
Glicogenosi XI	AR	11p15.4	Lattato deidrogenasi	LDHA
Deficit di carnitina palmitil-transferasi	AR	11p11-p13	Carnitina palmitil-transferasi	CPT2

# Miopatie metaboliche

---

*Per le distrofie muscolari progressive, l'anomalia enzimatica che costituisce l'anello di congiunzione fra l'informazione genetica errata e lo sviluppo della patologia muscolare è sconosciuta.*

D'altro canto esiste un certo numero di patologie muscolari ereditarie che derivano da un'alterazione biochimica precisa capace di interferire col funzionamento del muscolo.

---

**TABELLA 30 Malattie da accumulo di glicogeno**

Tipo	Nome associato	Deficit enzimatico	Aspetti clinici	REE
▶ I	Malattia di von Gierke	Glucosio-6-fosfatasi	Nessun segno o sintomo neuromuscolare. Autosomica recessiva	–
▶ II	Malattia di Pompe	Maltasi acida ( $\alpha$ 1,4-glucosidasi)	Infantile: grave debolezza; fatale Giovane/dell'adulto: ipostenia dei cingoli o scapolo-peroneale Autosomica recessiva	Fib, OAP, APPBP Miotonia, SCR,
▶ III	Malattia di Cori-Forbes	Deramificante (amilo-1,6-glucosidasi)	Infantile: ipotonia Dell'adulto: ipostenia prossimale o distale, demenza, coinvolgimento del primo e del secondo motoneurone, incontinenza Autosomica recessiva	Miotonia, SCR, Fib, OAP, rare fascic, APPBP; SCN: neuropatia assonale sensitivomotoria
▶ IV	Malattia di Anderson	Ramificante (amilo-1,4-1,6-transglucosidasi)	Infantile: ipostenia generalizzata Dell'adulto: ipostenia prossimale o distale Autosomica recessiva	Rara miotonia, APPBP
▶ V	Malattia di McArdle	Miofosforilasi	Infantile: grave ipostenia Adulto: intolleranza all'esercizio, crampi, stanchezza Autosomica recessiva	Rare Fib, OAP, SCR, contratture silenti, rari APPBP, decremento dei CMAP con la stimolazione a 20 Hz
▶ VI	–	Fosforilasi epatica	Nessun segno o sintomo neuromuscolare. Autosomica recessiva	–
▶ VII	Malattia di Tarui	Fosfofruttochinasi	Infanzia: crampi, stanchezza, intolleranza all'esercizio	Come per la malattia di McArdle
▶ VIII	–	Fosforilasi B chinasi	Infanzia e adulto: intolleranza all'esercizio, mioglobinuria, ipostenia	Rare Fib, OAP, APPBP
▶ IX	–	Fosfogliceratochinasi	Infanzia: mioglobinuria, crampi, intolleranza all'esercizio, raramente ipostenia, disfunzione del SNC, anemia emolitica. Legata all'X	Normale
▶ X	–	Fosfogliceratomutasi	Infanzia o adolescenza: intolleranza all'esercizio, crampi, mioglobinuria	Normale
▶ XI	–	Lattato deidrogenasi	Infanzia o adolescenza: intolleranza all'esercizio, crampi, mioglobinuria	Normale

Abbreviazioni: APPBP = abbondanti potenziali polifascici brevi e piccoli, SCR = scariche complesse ripetitive; REE = risultati dell'esame elettrodiagnostico; Fascic = fascicolazioni; Fib = fibrillazioni; SCN = studio della conduzione nervosa

# MIOPATIE METABOLICHE CHE accumulano glicogeno

## Glicogenosi muscolare

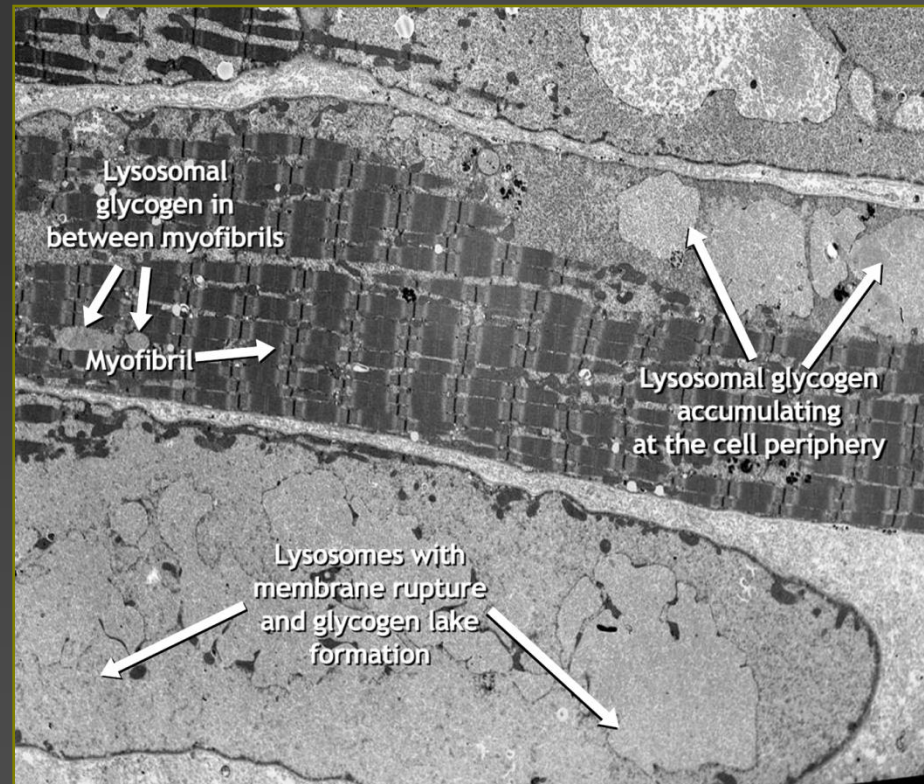
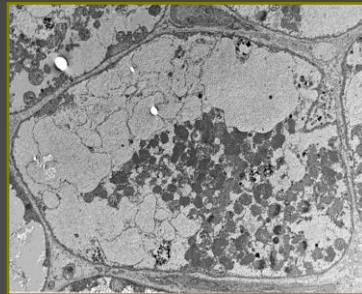
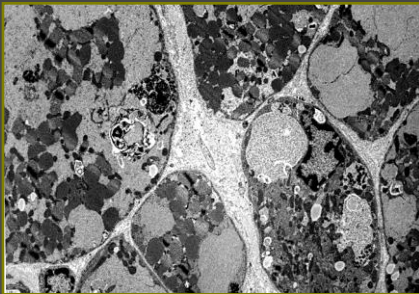
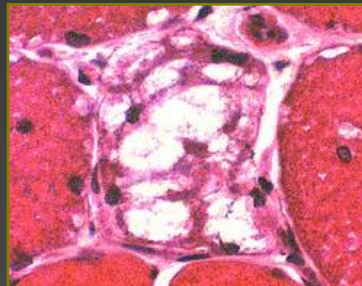
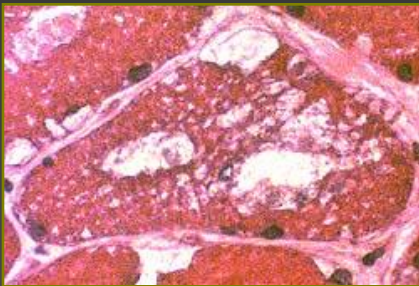
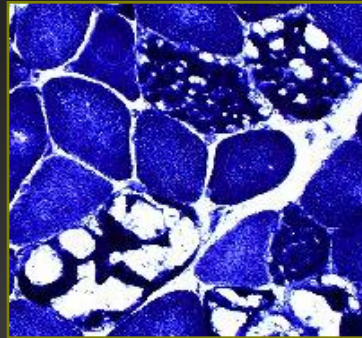
Le glicogenosi sono caratterizzate da un accumulo di glicogeno nelle cellule, in rapporto a difetti enzimatici specifici. In alcune di queste predomina la sintomatologia muscolare. La trasmissione è autosomica recessiva.

La **glicogenosi tipo II** (*malattia di Pompe*), dovuta ad un deficit di maltasi acida (1-4 glicosidasi), può dare luogo nel bambino ad un quadro simile a quello della malattia di Duchenne e nell'adulto ad una forma simile alla miopatia dei cingoli.

Quadri clinici simili, benchè meno gravi, possono essere osservati nella **glicogenosi tipo III** che dipende da un deficit di amilo 1-6 glucosidasi (enzima deramificante).

# Glicogenosi tipo II

## Accumuli di glicogeno

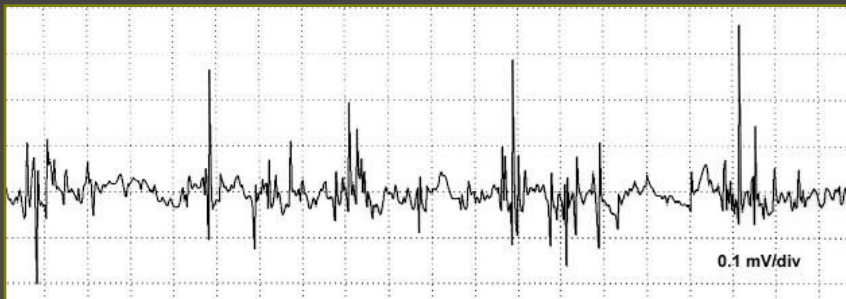


# Malattia di Pompe ad esordio tardivo – Sintomi d'esordio

- Apnee del sonno (4/12)
- **Facile stancabilità** (6/12)
- **Debolezza muscolare** (8/12)
- Cefalea (da apnea) (1/12)
- Dispnea (4/12)

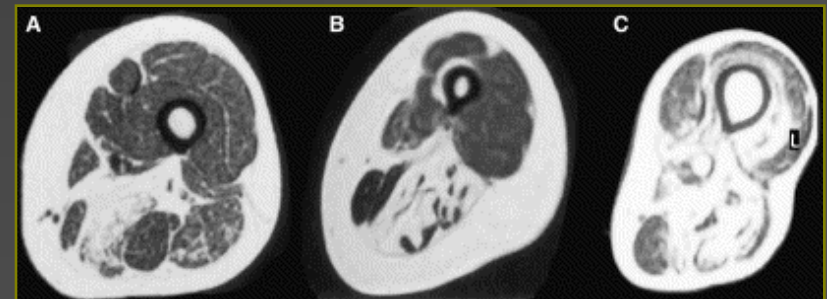
## EMG

Pattern miopatico



## RMN

Muscolatura anteriore della coscia



Un difetto della fosforilasi muscolare è responsabile della **glicogenesi tipo V** (*malattia di McArdle*) caratterizzata da crampi e dolori muscolari che sopraggiungono durante lo sforzo; la prova da sforzo sotto ischemia mostra l'assenza della normale elevazione dell'acido lattico nel sangue venoso.

Un quadro simile alla malattia di McArdle è presente nella **glicogenesi tipo VII** (deficit di fosfofruttochinasi).



# Malattia di Pompe ad esordio tardivo – Sintomi d'esordio

- Apnee del sonno (4/12)
- Facile stancabilità (6/12)
- Debolezza muscolare (8/12)
- Cefalea (da apnea) (1/12)
- **Dispnea** (4/12)



# MIOPATIE METABOLICHE

Classificazione basata su alterazioni biochimiche

## Alterazioni del Metabolismo del Glicogeno

**Mal Mc Ardle:** Deficit di miofosforilasi: crampi muscolari generalizzati (eletttricamente silenti) e rigidità dopo attività fisica

**Deficit di maltasi acida: alfa 1-4 e 1-6 glucosidasi:** autosomica recessiva durante l'infanzia, ipotonia, cardiomegalia, epatomegalia e iperglossia, da eccesso di accumulo di glicogeno (**malattia di Pompe**)

**Deficit dell'enzima deramificante del glicogeno:** amilo 1-6 glucosidasi: epatomegalia, ipotonia e ipotrofia e affaticabilità se in età adulta: compromissione delle catene più esterne della molecola di glicogeno.

# MIOPATIE METABOLICHE

Difetti del trasporto e dell'utilizzo del substrato:  
**deficit di carnitina** (mal. ereditaria recessiva)

**Deficit degli enzimi della catena respiratoria:**

NADH-CoQreduttasi, Co-Q-citocromo-c-reduttasi e citocromo-c-ossidasi.

Difetti della produzione di energia:

**Sindrome di Luft:** ipermetabolismo non tiroideo (febbre, sudorazione, astenia e eccesso numerico di mitocondri, con struttura anomala);  
difetti della fosforilazione ossidativa.

# Miopatie lipidiche

Sono caratterizzate da un accumulo anormale di lipidi nelle fibre muscolari. In alcune forme è stato dimostrato un deficit di **carnitina o carnitina-palmitoil transferasi (CPT)**.

Durante il digiuno o in corso di esercizio prolungato la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri delle fibre muscolari costituisce una sorgente importante di energia.

Per passare all'interno del mitocondrio gli acidi grassi devono essere accoppiati alla carnitina e la CPT è necessaria per tale accoppiamento.

Il deficit di carnitina causa una patologia muscolare simile ad una miopatia dei cingoli ed una sindrome sistemica che associa alla miopatia episodi di acidosi lattica e di encefalopatia e, talvolta, una compromissione miocardica grave;

In alcuni casi è stato ottenuto un miglioramento con somministrazione di di carnitina o di corticosteroidi. Il deficit di CPT dà un quadro simile a quello della malattia di McArdle. La trasmissione di queste affezioni è recessiva.

# MIOPATIE METABOLICHE lipidi

## ■ DEFICIT DI CARNITINA

- È il disturbo più comune del metabolismo Lipidico: Sindromi eterogenea. Forme sporadiche e autosomiche recessive. Questo deficit impedisce agli ac a catena lunga di entrare nella matrice mitocondriale interna, compromettendo prod en.
- TERAPIA con l-carnitina orale utile in alcuni pz.
- 1) esiste deficit nella sintesi e nel trasporto intracellulare della carnitina in tutto l'organismo: fegato, plasma, muscl.: In bimbi con vomito, ipoglic, epatomegalia, a vv ipostenia prossimale progressiva.
- 2) Deficit primario a livello muscolare. Compare in infanzia o prima età adulta. Debolezza prossimale anche molto marcate: deamb anserina, s. di Gowers, ipostenia mm collo, iperlordosi.

# MIOPATIE METABOLICHE

Classificazione basata su alterazioni biochimiche

## **Alterazioni del metabolismo mitocondriale**

I mitocondri possiedono un loro proprio DNA che codifica gli enzimi responsabili della catena respiratoria, per il trasporto di elettroni e del sistema della fosforilazione ossidativa.

Altri sistemi mitocondriali sono coinvolti nel trasporto e nell'utilizzo di substrati.

Le malattie da alterazione del metabolismo mitocondriale sono caratterizzate da livelli di acido lattico variabile e da proliferazione mitocondriale nei mm. periferici

# Anno Accademico 2009-2010: MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO ATTIVITA' DIDATTICA TEORICO-PRATICA

Sono previste otto esercitazioni Sei esercitazioni di Neurologia verranno svolte presso la Sezione di Clinica Neurologica, due in Neurochirurgia dalle ore 14.30 alle ore 16.00 per sei settimane consecutive.

Ciascun gruppo è costituito da 7 studenti. I gruppi cominceranno le esercitazioni da **Martedì 16 Marzo 2010**

Gli studenti di ciascun gruppo verranno seguiti dai docenti/tutors:

<i>LUNEDI' Gruppo</i>	<i>MARTEDI' Gruppo</i>	<i>MERCOLEDI' Gruppo</i>	<i>GIOVEDI' Gruppo</i>	<i>VENERDI' Gruppo</i>
<b>DOTT. EDWARD CESNIK</b>	<b>DOTT. ILARIA CASETTA</b>	<b>DOTT. VITTORIO GOVONI</b>	<b>DOTT. RICCARDO DE GENNARO</b>	<b>DOTT. CRISTIANO AZZINI</b>
<b>DOTT.</b>	<b>DOTT. ELISA FALLICA</b>	<b>DOTT. CHARA SENSI</b>	<b>DOTT. FRANCESCA PREDA</b>	<b>DOTT. PATRIK FAZIO e DOTT. MAURO GENTILE</b>
<b>DOTT.</b>	<b>DOTT.</b>	<b>DOTT.</b>		<b>DOTT.</b>

# MIOPATIE MITOCONDRIALI

- Gruppo complesso di malattie caratterizzate da difetti strutturali, biochimici e/o genetici dei mitocondri

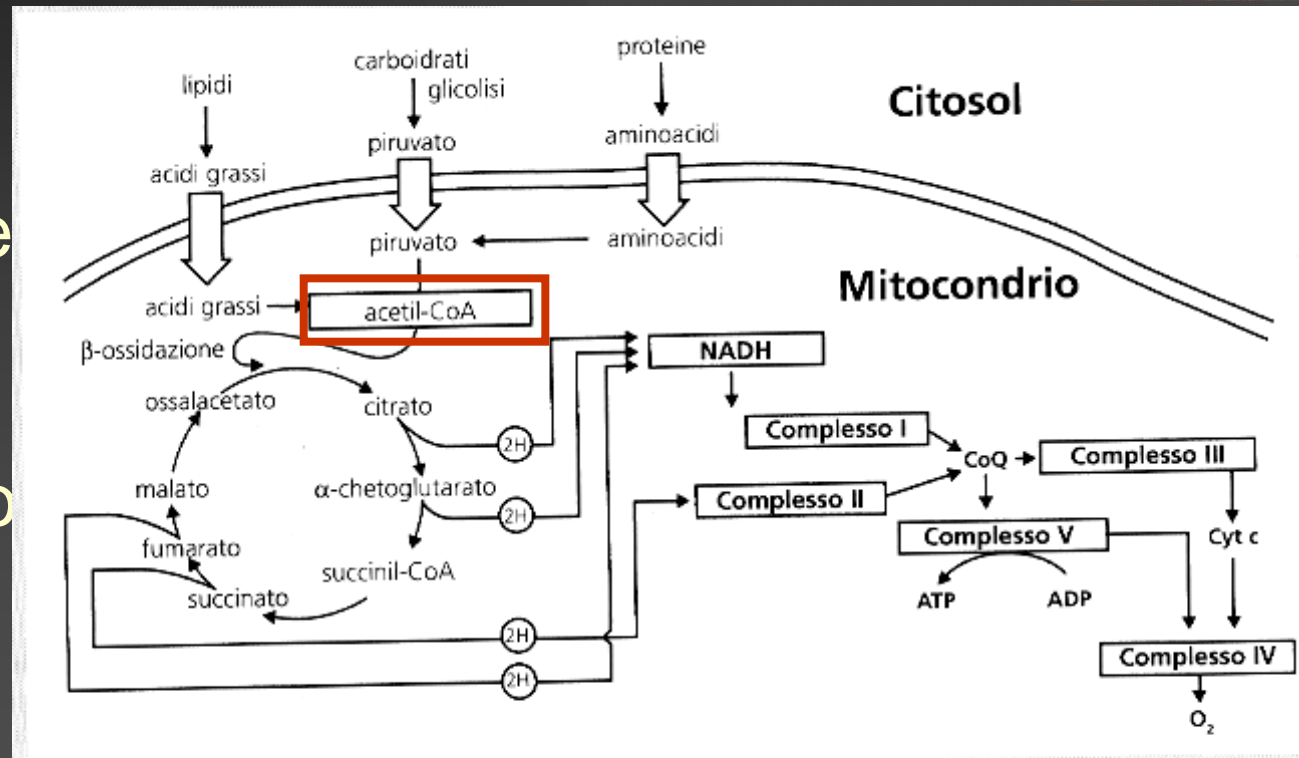
**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie



**FIGURA 34**

Schema generale delle vie metaboliche mitocondriali, inclusi il ciclo di Krebs e la catena respiratoria. I substrati che entrano nel mitocondrio sono convertiti in acetil-CoA e poi metabolizzati nel ciclo di Krebs, formando NADH e FADH. Queste molecole trasportano elettroni attraverso la catena respiratoria, una serie di cinque complessi enzimatici che alla fine producono ATP.



# CASO CLINICO

- Uomo di 24 anni: da molti mesi difficoltà nel salire le scale e nell'alzarsi dalla sedia.
- Anamnesi remota: assume Depakin (Ac Valproico) per una "epilessia mioclonica giovanile": "mi scattavano le braccia in alto", dall'età di 13 anni circa.
- EON: lieve ipostenia mm mimici, ipopallestesia distale, piede cavo bilaterale. Lievi scosse miocloniche durante l'attività.
- CK 310 UI/l
- EMG: assenti i SAPs, tracciato EMG probabile miopatia ai mm prossimali.

# CASO CLINICO

---

- Biopsia: fibre rosse raggiate. ME: mitocondri aumentati di numero con creste anormali e inclusioni paracristalline.
  - Analisi DNA mitocondriale: mutazione puntiforme, suggestiva di **MERFF**
-

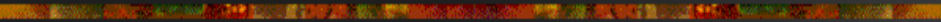
# Miopatie mitocondriali

Sono definite da anomalie biochimiche a livello mitocondriale e spesso possono essere riconosciute in prima approssimazione con la biopsia muscolare che rivela la presenza di fibre frammentate (*ragged red fibers*) e COX (citocromo C ossidasi) negative.

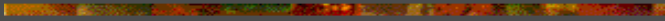
Sono causate da delezioni o mutazioni puntiformi del DNA mitocondriale.

Il quadro clinico è assai vario, l'esordio può essere sia precoce (forme congenite) che tardivo, l'*interessamento muscolare limitato* ad una regione ben definita (miopatia oculare) o diffuso a tutta la muscolatura scheletrica; anche l'evoluzione presenta un'ampia variabilità.

Un aspetto raro e particolare è quello dell'ipermetabolismo non tiroideo (*malattia di Luft*).



La messa in evidenza delle anomalie mitocondriali con la biopsia muscolare ha permesso di far rientrare in questo capitolo affezioni multi-sistemiche (“citopatie mitocondriali”).

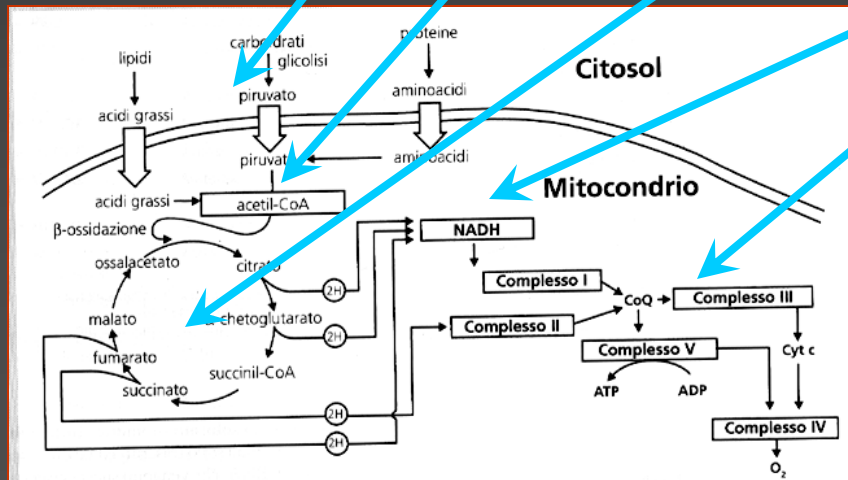


# MIOPATIE MITOCONDRIALI

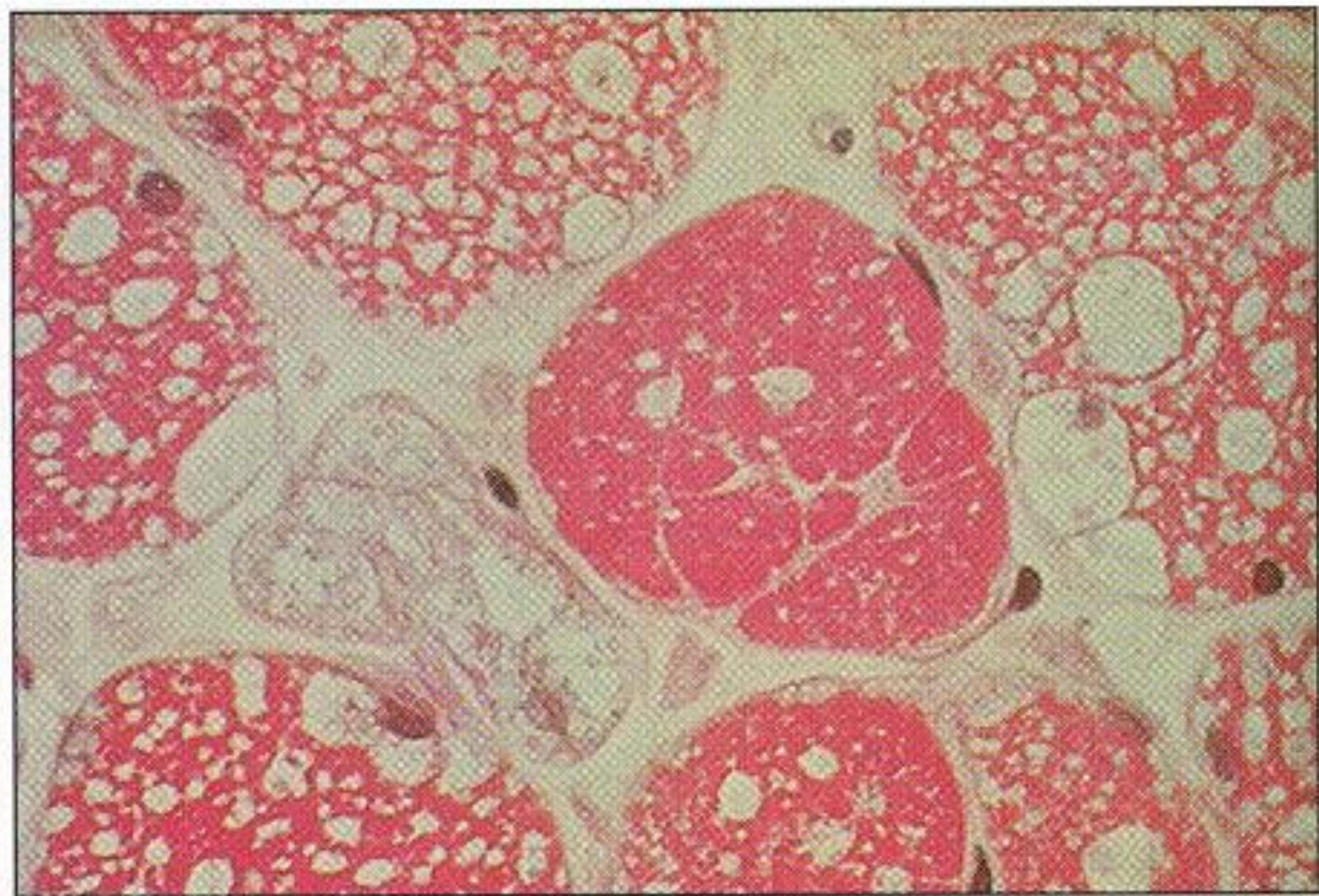
- L'RNA mitocondriale codifica per 13 proteine. Mutazioni più frequenti per mancanza introni e meccanismi di riparazione.
- Le mutazioni passano a generazioni successive nelle cellule somatiche durante mitosi e nelle cellule germinali durante la meiosi.
- Quindi alcune cellule avranno prevalenza genomi normali o selvaggi.
- L'espressione fenotipica dipende dalla proporzione in ogni cellula.
- Effetto soglia per i sintomi (oltre un certo numero di genomi compare difetto funzionale mitocondriale, oltre certo difetto compare segno clinico).
- Organi diversi hanno suscettibilità diversa

# MIOPATIE MITOCONDRIALI

## ■ Classificazione in base al difetto biochimico presente



- ▶ Difetti di trasporto del substrato
  - Carnitin palmitoiltransferasi
  - Deficit di carnitina primario sistemico/muscolare
  - Deficit secondario di carnitina
  - Deficit combinato di carnitina e carnitin palmitoiltransferasi
- ▶ Difetti di utilizzazione del substrato
  - Piruvato
    - Deficit di piruvato decarbossilasi
    - Deficit di piruvato deidrogenasi
    - Deficit di piruvato carbossilasi
  - Acidi grassi
    - Deficit di β-ossidazione
- ▶ Difetti del ciclo di Krebs
  - Fumarasi
  - α-Chetoglutarato deidrogenasi
  - Diidrolipoil deidrogenasi
- ▶ Accoppiamento della fosforilazione ossidativa
  - Sindrome di Luft: disaccoppiamento con ipermetabolismo
- ▶ Difetti della catena respiratoria
  - Complesso I
  - Complesso II
  - Complesso III
  - Complesso IV
  - Complesso V
  - Combinazione di I-V



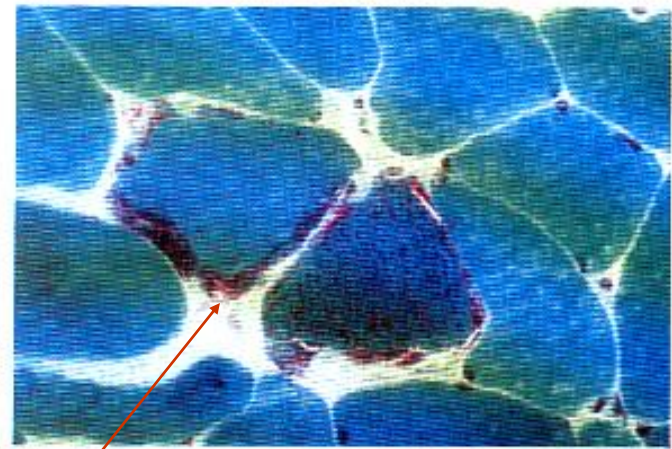
**Fig. 14.17** *Deficit di maltasi acida.*  
*Vacuolizzazione di fibre muscolari.*



**Fig. 14.20** *Malattia della catena respiratoria mitocondriale. Mitochondri subsarcolemmali alterati (x 8800).*



# MIOPATIE MITOCONDRIALI



**FIGURA 36** Biopsia muscolare di un paziente con miopatia mitocondriale (MERRF). L'accumulo abnorme di materiale mitocondriale rossastro dà alle due fibre centrali un caratteristico aspetto rosso raggiato (*ragged red*) (tricromica modificata di Gomori).

## ■ EPILESSIA MIOCLONICA CON FIBRE ROSSE RAGGIATE **MERRF**

- Crisi miocloniche generalizzate, epilessia, atassia, demenza, sordità, atrofia ottica, debolezza e atrofia (di solito ai cingoli). A volte anche neuropatia senso-motoria (con piede cavo).
- Esordio infanzia-età adulta; progressivo, ma variabile
- Patogenesi: ridotta attività complessi I IV catena respiratoria

# MIOPATIE METABOLICHE

Alterazioni del metabolismo mitocondriale

Pazienti gravi: possono presentare precocemente:

**MELAS** (Encefalopatia Mitocondriale con Acidosi Lattica di Stroke)

**MERRF** (Epilessia Mioclonica con Fibre Muscolari Rosse e Stracciate).

Pazienti meno gravi: possono avere esordio in età adulta con miopatia (mm. Oculari e distali), a volte con retinite, neuropatia periferica, atassia, demenza, crisi convulsive.

Biopsia muscolare: accumulo mitocondri anormali negli spazi sarcolemmatici.



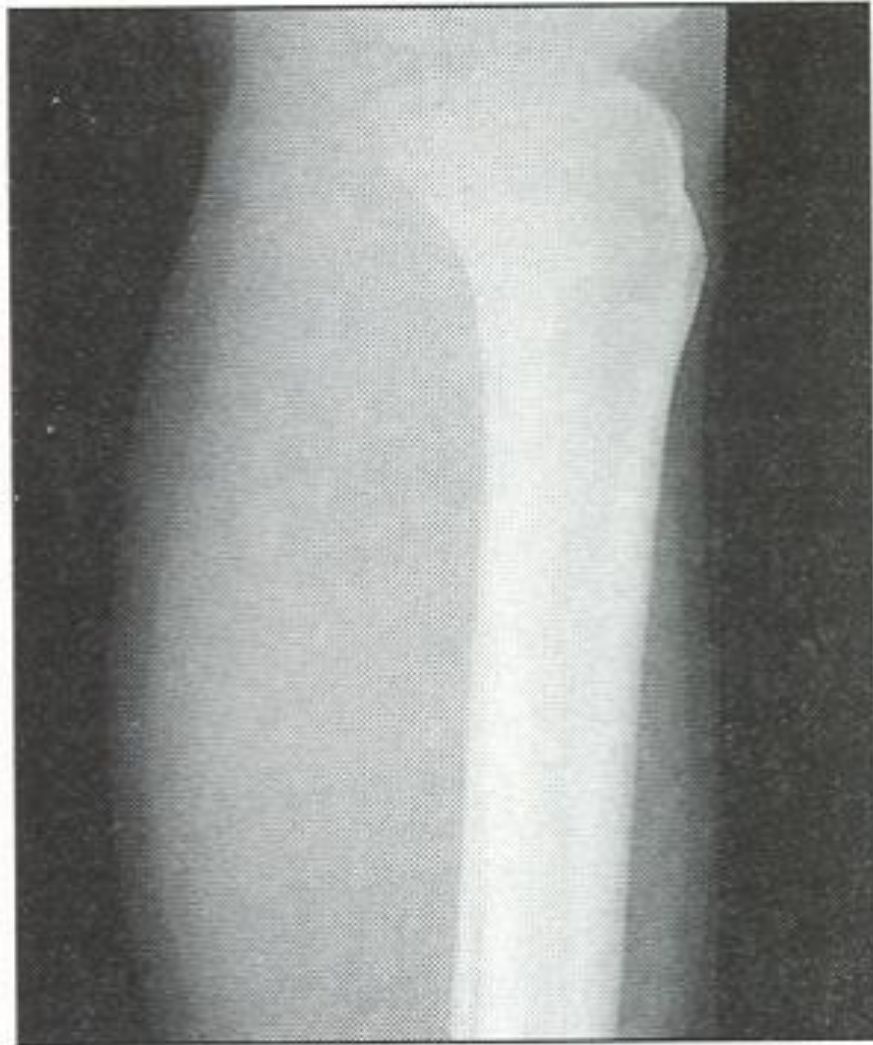
# ■ Miopatie acquisite



# MIOPATIE INFIAMMATORIE

Miopatie infiammatorie da agenti infettivi  
identificati:

- **miositi batteriche** (tropicale: di solito stafilococcica, da clostridi)
- **miositi da parassiti** (trichinosi, cisticercosi, toxoplasmosi, echinococcosi, tripanosomiasi)
- miositi virali



*Fig. 14.25 Radiografia del polpaccio che evidenzia cisticerchi calcificati.*

# MIOPATIE INFIAMMA- TORIE

## Idiopatiche

- ▶ Dermatomiositi
- ▶ Polimiositi
- ▶ Miositi nel contesto di una sindrome *overlap*
  - Connettivopatie miste
  - Sclerodermia
  - Lupus eritematoso sistemico
  - Artrite reumatoide
  - Sindrome di Sjögren
- ▶ Miosite a corpi inclusi
- ▶ Altre miopatie infiammatorie idiopatiche
  - Miosite eosinofila
  - Miosite nodulare focale
  - Miopatia sarcoidea

## Infettive

- ▶ Miosite virale
  - Influenza
  - HIV
  - Altre (coxsackie, parainfluenza, orecchioni, morbillo, adenovirus, herpes simplex, citomegalovirus, epatite B, virus di Epstein-Barr, virus respiratorio sinciziale, virus echo, e possibili arbovirus)
- ▶ Miosite parassitaria
  - Trichinosi
  - Toxoplasmosi
  - Cisticercosi
- ▶ Miosite batterica
- ▶ Miosite micotica

# Miopatie infiammatorie primitive

## Polimiositi e dermatomiositi

Sono miopatie infiammatorie che derivano da un meccanismo immunitario: immunità cellulo-mediata diretta contro le fibre muscolari nella polimiosite, vasculopatia a mediazione umorale nella dermatomiosite.

Più frequenti nelle donne che negli uomini (2:1), le polimiositi possono insorgere ad ogni età, con due picchi di incidenza, l'uno verso i 50 anni, l'altro tra i 5 e 15 anni.

Talvolta è presente un fattore scatenante: un episodio febbrile di carattere virale, un trattamento farmacologico (sulfamidici, penicillamina), la toxoplasmosi.

Nella maggior parte dei casi l'affezione sembra primitiva.

# MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI

Gruppo eterogeneo di malattie muscolari

Caratteri comuni:

- a) Infiammazione alla biopsia muscolare
  - b) Difetto stenico prossimale
  - c) Esordio sub-acuto-cronico (rare forme acute)
  - d) Valutazioni immunologiche positive
- 
- Polimiositi
  - Dermatomiositi
  - Miositi con corpi inclusi (IBM)



# MIOPATIE INFIAMMATORIE

## Miopatie infiammatorie idiopatiche

- Polimiositi isolate
- Polimiositi con coinvolgimento cutaneo = dermatomiositi, esordio giovanile o in età adulta, associate a neoplasia maligna, associate a malattia connettivale, indotte da farmaci
- Polimiosite a corpi inclusi
- Polimialgia reumatica
- Miopatie infiammatorie da farmaci
  - idralazina, procainamide, sulfacetamide, zidovudina

# MIOPATIE INFIAMMATORIE

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

- Infiammazione tessuto muscolare, con danno alle fibre.
  - Idiopatiche
    - Dermatomiosite
    - Polimiosite
    - Miosite a Corpi Inclusi
  - infettive

## Criteri diagnostici per le miopatie infiammatorie

- 1 Deficit di forza prevalentemente o esclusivamente prossimale
  - Con o senza mialgie
  - Con o senza alterazioni cutanee
- 2 Segni istologici alla biopsia di necrosi muscolare, rigenerazione e infiltrazione cellulare
- 3 Aumento di creatina chinasi (isoenzima MM), aldolasi e mioglobina
- 4 Alterazioni elettromiografiche multifocali di tipo miopatico
  - 4 su 4: diagnosi definitiva
  - 3 su 4: diagnosi probabile

Il sintomo principale è il **deficit stenico**, che predomina a livello prossimale ai quattro arti, con coinvolgimento della nuca nei due terzi dei casi, e disfagia nella metà. Il deficit si accompagna frequentemente a dolori muscolari spontanei.

L'amiotrofia spesso rimane modesta e non proporzionata al deficit motorio.

Sono frequenti **manifestazioni associate**:  
sindrome infiammatoria con rialzo termico e soprattutto aumento della VES, che di solito resta modesto e può mancare in quasi la metà dei casi; sindrome di Raynaud in un terzo dei casi; dolori articolari in un quarto dei casi, segni cutanei in due terzi dei casi.

I *segni cutanei* che caratterizzano le dermatomiositi sono di intensità variabile: l'aspetto più caratteristico è quello di un **eritema scuro localizzato**

al volto (qui assume spesso una distribuzione ad ali di farfalla),

al collo,

alla parte superiore del torace,

alla faccia estensoria degli arti superiori,

sovente le lesioni sono discrete, limitate alla superficie estensoria delle falangi e alla regione periungueale;

alcune forme acute comportano un voluminoso edema di cute e sottocute.

# MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI

Sintomatologia muscolare: Ipostenia rizomelica, mm oro-faringei, flessori del collo; raro il dolore (nelle forme acute)

Sintomatologia dermatologica: eritema a farfalla o a occhiali e edema facciali, lesioni anche in altre sedi. Frequente interessamento di mucose (orali),

Rari: livedo, porpora, etc., grovigli di capillari dilatati alla base delle unghie, fenomeni tipo Raynaud, fenomeni artritici

# MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI

## POLIMIOSITE

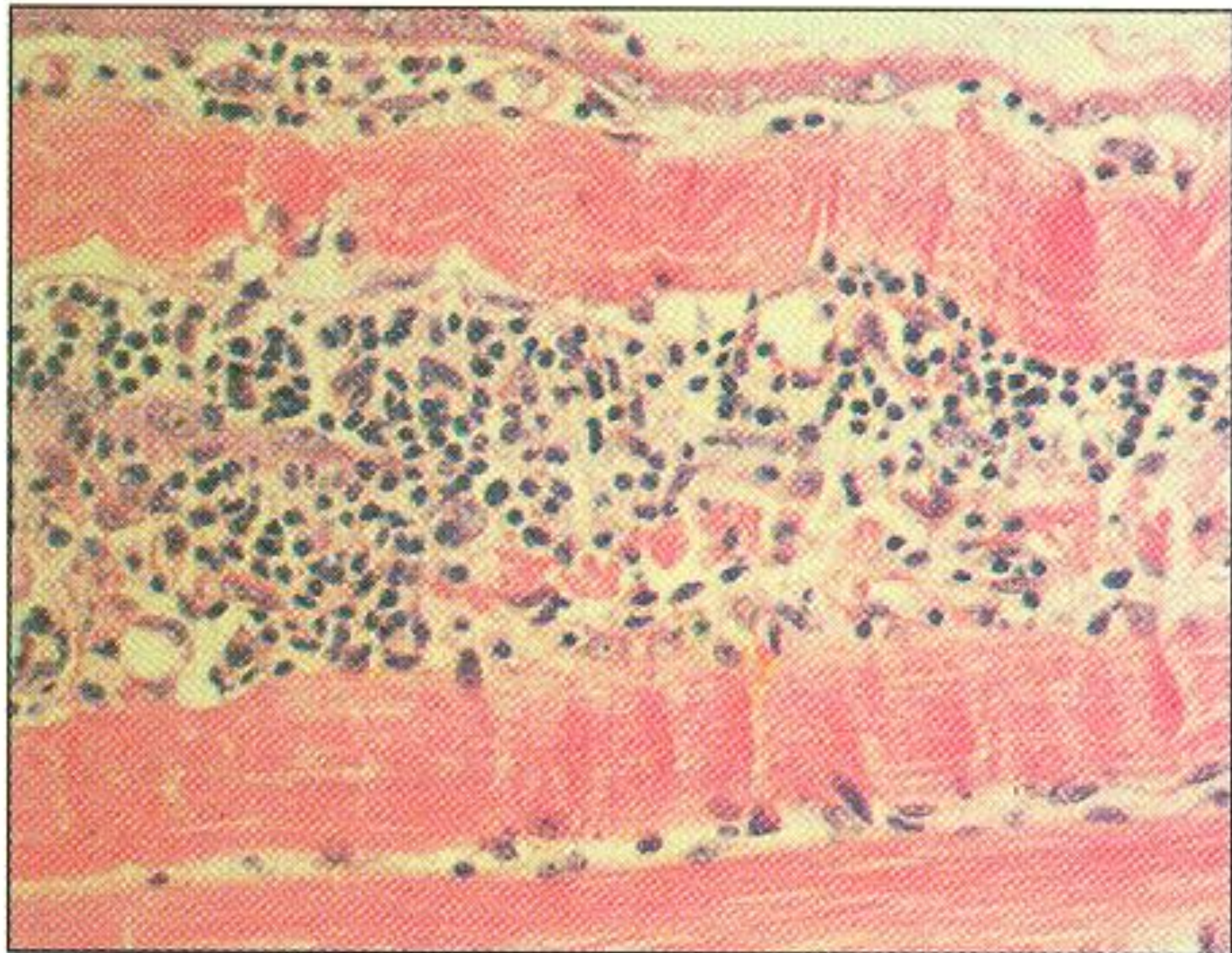
Adulti, Sindrome mioipatica, talora associata ad altre patologie disimmuni (vasculiti, connettiviti, Crohn, miastenia, SM)..

# MIOPATIE INFIAMMATORIE idiopatiche

## ■ POLIMIOSITE

- Rara nei bimbi
- Conseguenza ad una risposta immunitaria HLA ristretta, antigene-specifica, cellulo-mediata contro fibre muscolari.
- I recettori delle cellule T che invadono il muscolo mostrano un pattern oligoclonale di riarrangiamento genico. Non noti né antigene, né elemento scatenante.
- Terapia corticosteroidea





**Fig. 14.23** *Biopsia muscolare in polimiosite.*



# MIOSITI INFIAMMATORIE - MIOSITI

## DERMATOMIOSITE

Adulti e bambini, talora associata a Sclerodermia e altre connettivopatie (Sindr. Shar), altre volte associata a neoplasie.

Nei bambini: calcificazioni muscolari e retrazioni tendinee.

Frequente coinvolgimento sistemico: gastro-intestinale, polmonare, cardiaco.

# CASO CLINICO

---

- Donna di 36 anni, casalinga. Da due mesi riferisce difficoltà a salire le scale con la spesa (abita al terzo piano), e facile affaticabilità nello svolgere le incombenze domestiche, come lavare i vetri.
  - Riferisce da tre-quattro mesi comparsa di eritema alle mani, e recentemente al volto. Da qualche settimana inoltre artralgie e formazione di noduli a livello delle dita.
  - EON: lieve ipostenia cingolo superiore, lesioni papulari rosse sulle nocche.
-

# CASO CLINICO

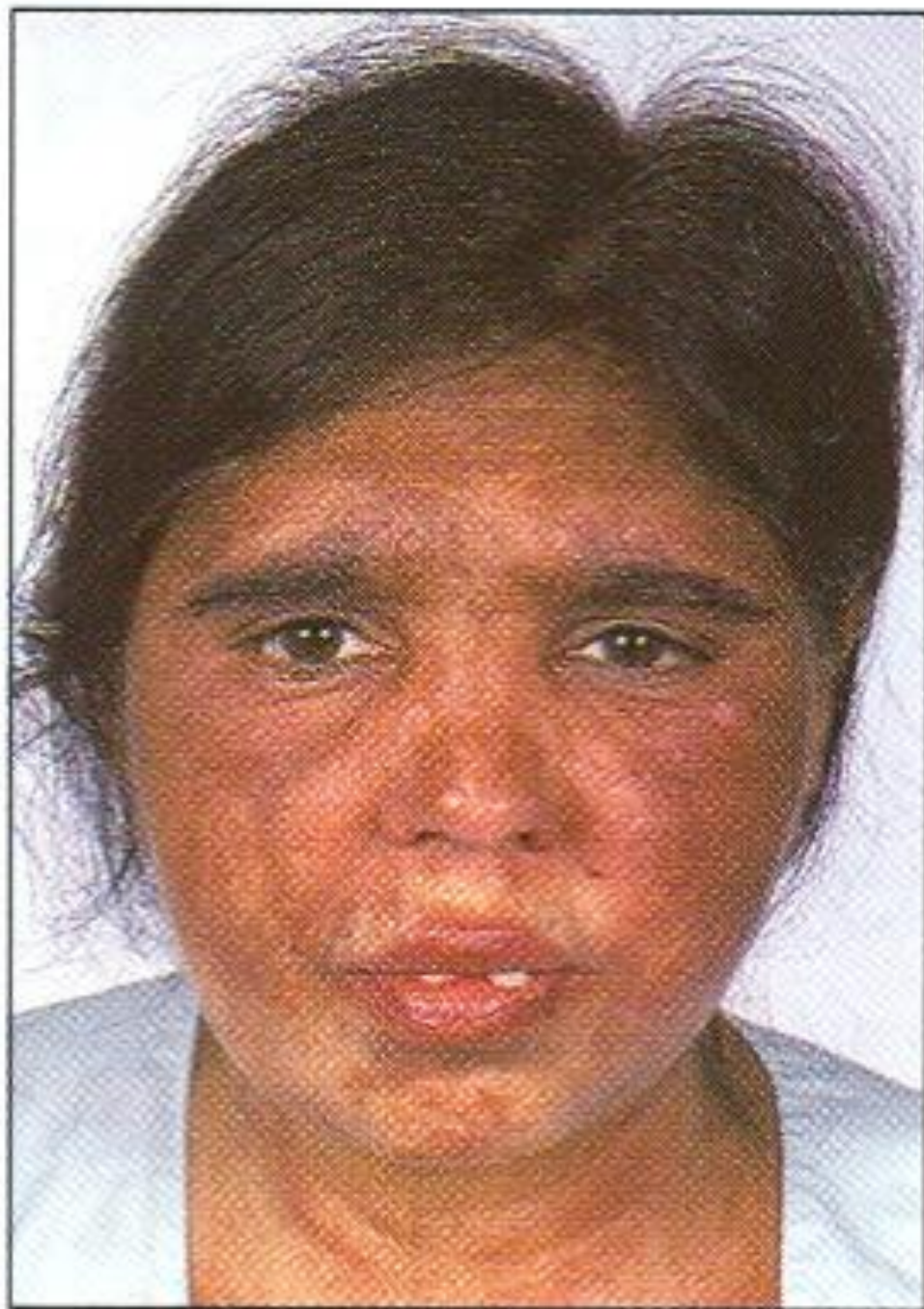
---

- **Biopsia muscolare: atrofia perifascicolare, con presenza di cellule infiammatorie perivascolari.**
  - **Diagnosi: Dermatomiosite**
  - **Terapia: SoluMedrol (prednisone) 1g ev/die**
  - **Trattamento per 1-2 anni**
-

# MIOPATIE INFIAMMATORIE idiopatiche

## ■ DERMATOMIOSITE

- A ogni età. Debolezza (prossimale) in settimane-mesi, preceduta da affaticamento, dolorabilità, rigidità muscolare, febbre. Anche esordi acuti e fulminanti.
- Eruzione cutanea precedente: dita e regioni periorbitarie. Lesioni tipiche: papulari, eritematose e rilevate sulle nocche (segno di Gottron). Artralgie.
- È un disturbo microangiopatico immuno-mediato: depositi vascolari di Igm, C3: probabile produzione di Anticorpi vs antigeni parete vascolare intramuscolare → danno ischemico muscolare.
- Terapia: corticosteroidi (prednisone)



**Fig. 14.22**  
*Rash al volto in*  
*dermatomiosite.*

# MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI

MIOSITI A CORPI INCLUSI (IBM: inclusion body myositis)

Negli uomini anziani, mm. Proximali e distali,  
prevalso agli AAI

Non è coinvolto il connettivo

Non è elevato più di tanto il CPK

Biopsia muscolare: inclusioni granulari intrafibrillari

TERAPIE: IMMUNOMODULATORI

(la forma a corpi inclusi non risponde bene)

# MIOPATIE INFIAMMATORIE idiopatiche

- **MIOSITE A CORPI INCLUSI** (inclusioni citoplasmatiche )
  - **Adulti anziani**
  - **Debolezza progressiva e distale, lentamente progressiva. Ritardo diagnosi (6 aa circa). Prevalente debolezza quadricipite, flessori polso, dita. Disfagia in 40%.**
  - **EMG miopatico, ma 30% mostra potenziali ampi e polifasici**
  - **Patogenesi non nota: forse miopatia degenerativa primitiva, con conseguente infiammazione.**
  - **Tp corticosteroidica scarsamente efficace**



# Miosite da corpi inclusi

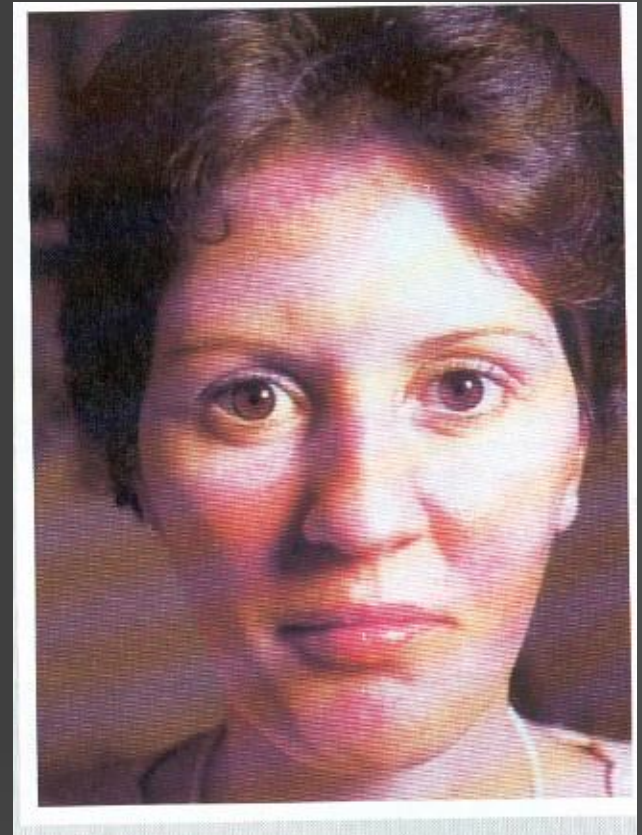
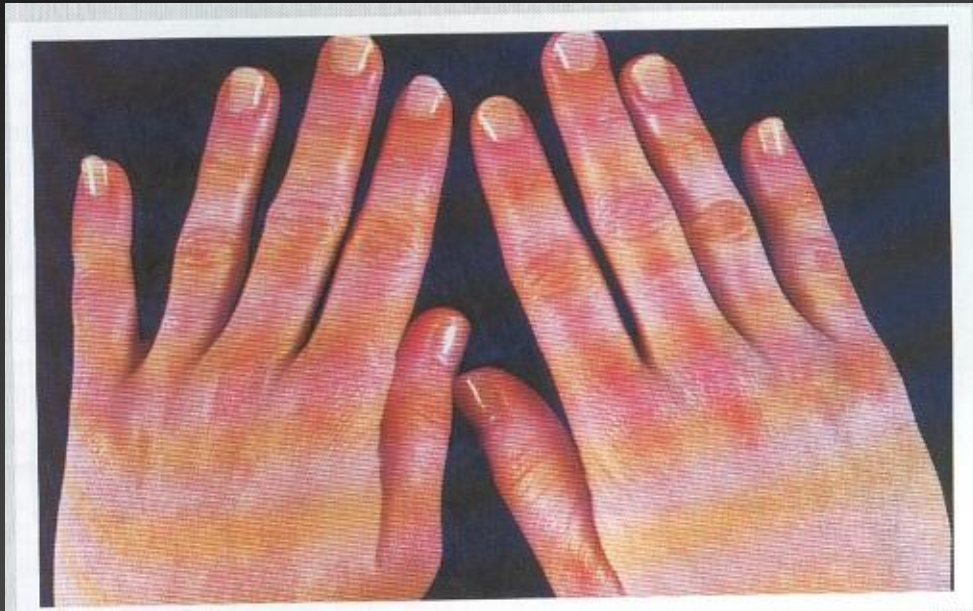
Essa si distingue per la sua evoluzione lenta e per la localizzazione del deficit sia distale che prossimale con ipostenia dei quadricipiti, dei flessori delle dita e dei polsi.

La diagnosi si basa sulla biopsia che mostra lesioni infiammatorie di cui è discussa la natura primitiva o secondaria e, soprattutto, la presenza nelle fibre muscolari di vacuoli con orletto, di depositi amiloidi e di inclusi tubulo-filamentosi.

La miosite da corpi inclusi è poco sensibile ai trattamenti immunosoppressori.

La sua patogenesi è ignota.

# CASO CLINICO



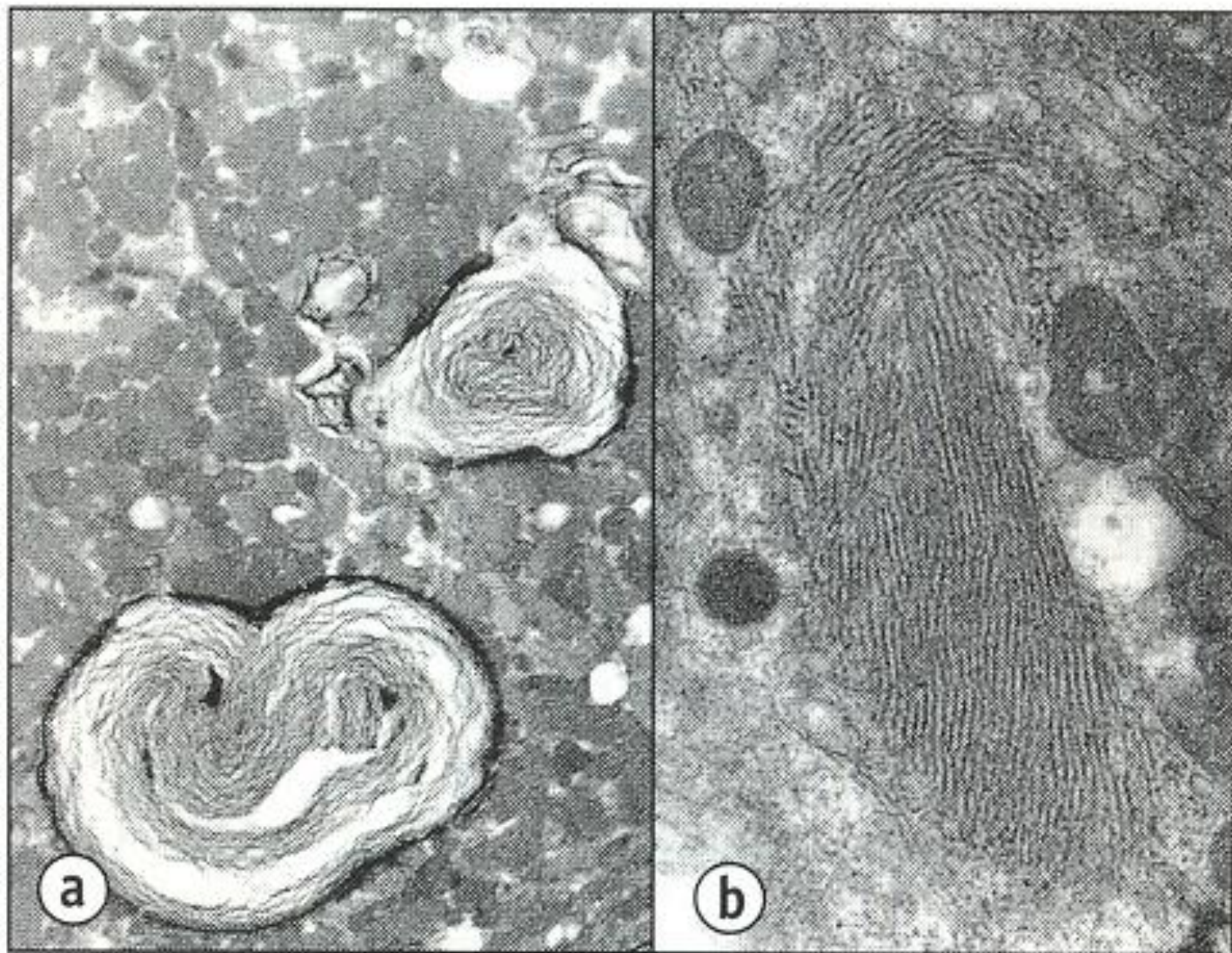
- CK: 3000, VES 30
- EMG. Attività spontanea, scariche ripetitive complesse, PUM polifasici, brevi, di bassa ampiezza, reclutamento precoce.

## Esami complementari

L'EMG nei casi tipici mostra un tracciato miogeno con potenziali polifasici brevi, di piccola ampiezza, e segni di abnorme eccitabilità delle fibre muscolari: potenziali di fibrillazione, scariche di tipo miotonico.

Gli enzimi muscolari e particolarmente le CPK sono elevati in tre quarti dei casi, essi costituiscono un buon indice dell'attività della malattia.

**La biopsia muscolare, benchè possa essere negativa, apporta di regola gli elementi decisivi, dimostrando una necrosi disseminata delle fibre muscolari con aspetti di rigenerazione, infiltrati infiammatori di mononucleati e, nelle dermatomiositi, un'atrofia perifascicolare.**



**Fig. 14.24** *Miosite a corpi inclusi.*  
*Filamenti intranucleari al microscopio*  
*elettronico (a) x 12 000, (b) x 33 000.*

Occorre ricercare sistematicamente altre patologie associate.

L'associazione con una **collagenosi** tipica (poliartrite reumatode, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia) è relativamente rara; in compenso il bilancio biologico mostra abbastanza spesso delle anomalie immunologiche: fattore reumatoide, cellule LE, anticorpi antinucleo.

L'associazione con un **carcinoma** è stata osservata nel 10-15% dei casi; questa eventualità deve essere ricordata in particolare nell'uomo dopo i 40 anni, ben sapendo che la polimiosite può precedere il rivelarsi del tumore di parecchi anni.

# Evoluzione

In base all'evoluzione si possono distinguere:

- **forme subacute**, le più frequenti, che possono condurre in poche settimane ad una grave invalidità e mettere a rischio la prognosi di sopravvivenza per la compromissione dei muscoli respiratori e del cuore con frequente tachicardia;
- **forme croniche ad andamento assai insidioso**, nelle quali manca la sindrome infiammatoria, e il cui aspetto clinico può essere simile a quello di una distrofia muscolare progressiva;
- **forme acute**, che si osservano particolarmente nel bambino, con segni cutanei ed infiammatori importanti e talvolta una mioglobinuria.

# Le forme del bambino sovente sono associate ad una vasculite.

A favore dell'eziopatogenesi immunologica della malattia si considerano

- le anomalie dell'immunità cellulare,
- la presenza di immunocomplessi nei vasi intramuscolari,
- l'esistenza di un modello sperimentale per immunizzazione a partire dal tessuto muscolare e
- l'efficacia dei trattamenti immunosoppressivi.
- **Un'eziologia virale** viene suggerita dal riscontro, in microscopia elettronica, di inclusioni di aspetto virale nelle fibre muscolari e soprattutto nelle cellule endoteliali dei capillari del muscolo e della pelle.

# Trattamento

Consente spesso di ottenere una stabilizzazione e poi un miglioramento.

Si basa soprattutto sui **cortisonici**, alla posologia media di 1 mg/kg/die come dose di attacco; la posologia in seguito viene ridotta molto lentamente in funzione del risultato clinico, della sindrome infiammatoria e dei dosaggi enzimatici.

E' necessaria una terapia di mantenimento prolungata perché il rischio delle recidive persiste per parecchi anni. In caso di insuccesso con i cortisonici, si può decidere un tentativo terapeutico con la ciclofosfamide o l'azatioprina.

**Immunoglobuline Umane**

**Plasmaferesi**



# Miofascite macrofagica

---

Si manifesta con mialgie. L'EMG e le CPK di solito sono normali.

La biopsia mostra un'infiltrazione macrofagica massiva del muscolo con inclusioni cristalline osmiofile.

Si tratta di fatto di un fenomeno locale indotto dall'iniezione di certi vaccini contenenti alluminio.

---

## Miopatie endocrine

Le ghiandole endocrine controllano la struttura e il funzionamento del tessuto muscolare.

Un buon numero di malattie endocrine presenta ripercussioni a livello muscolare.

Eccezionalmente peraltro i deficit muscolari figurano come vere e proprie complicanze.

# MIOPATIE ENDOCRINE

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite

tonie e canalopatie  
patie metaboliche  
patie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

Disturbo	Manifestazioni	CK sierica
▶ Ipertiroidismo	Debolezza prossimale	Solitamente normale
▶ Ipotiroidismo	Paralisi periodica Debolezza prossimale, crampi, mialgie	Può essere elevata durante le crisi Aumentata 10-100x
▶ Iperparatiroidismo	Debolezza prossimale, atrofia	Solitamente normale
▶ Ipoparatiroidismo	Lieve debolezza, tetania	Lievemente aumentata
▶ Ipercortisolismo	Debolezza prossimale	Solitamente normale
▶ Insufficienza surrenalica	Debolezza generalizzata, crampi	Solitamente normale
▶ Eccesso di ormone della crescita (acromegalia)	Debolezza prossimale	Normale o lievemente aumentata
▶ Diabete mellito	Infarto dei muscoli della coscia	Solitamente normale

Abbreviazioni: amp = ampiezza; CK = creatin chinasi; PUM = potenziali di unità motoria.

## Malattia di Basedow

Nella malattia di Basedow la partecipazione muscolare si manifesta come un deficit prossimale agli arti inferiori (segno dello sgabello).

L'accentuarsi dei deficit, l'estensione agli arti superiori e la comparsa dell'amiotrofia caratterizzano la miopatia tireotossica, facilmente corretta dal trattamento dell'ipertiroidismo.

## Malattia di Basedow

Altre forme di miopatie tireotossiche acute con paralisi molto gravi ed estese ai muscoli ad innervazione bulbare sono maggiormente messe in discussione: l'ipertiroidismo potrebbe intervenire come fattore aggregante o rivelatore di una miastenia o di una paralisi periodica familiare.

Per contro le paralisi oculari che talvolta si trovano associate ad esoftalmo basedowiano non dipendono da iperfunzione tiroidea.

L'oftalmoplegia direttamente legata all'esoftalmo edematoso dipende dall'edema e dall'infiltrazione linfocitaria dei muscoli.

## Malattia di Basedow

Altre forme di miopatie tireotossiche acute con paralisi molto gravi ed estese ai muscoli ad innervazione bulbare sono maggiormente messe in discussione: l'ipertiroidismo potrebbe intervenire come fattore aggregante o rivelatore di una miastenia o di una paralisi periodica familiare.

Per contro le paralisi oculari che talvolta si trovano associate ad esoftalmo basedowiano non dipendono da iperfunzione tiroidea.

L'oftalmoplegia direttamente legata all'esoftalmo edematoso dipende dall'edema e dall'infiltrazione linfocitaria dei muscoli.

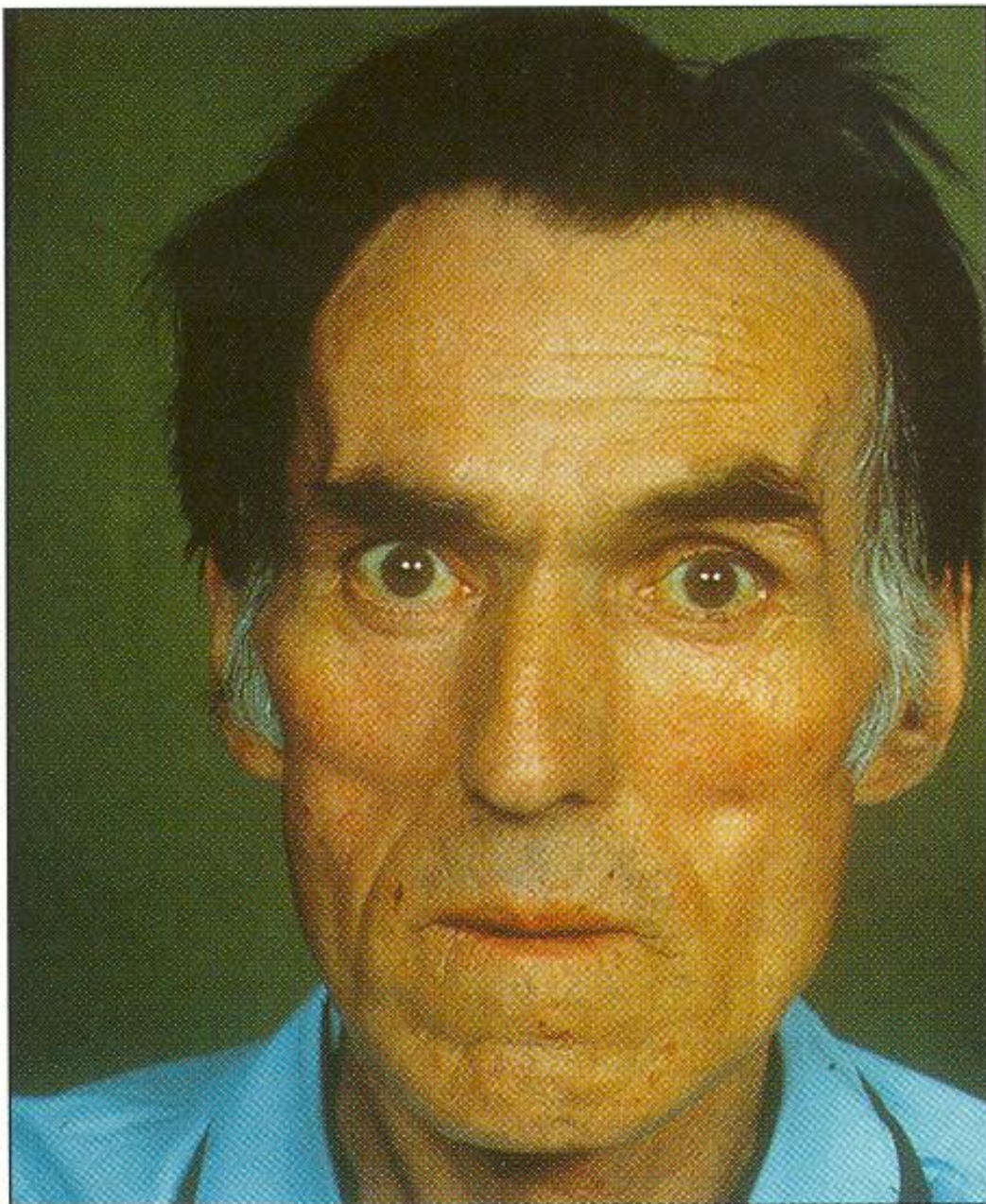


Fig. 14.18 *Miopatia tireotossica.*

# Ipotiroidismo

Nel corso dell'ipotiroidismo, il sintomo muscolare abituale è la lentezza della decontrazione, evidenziata dalla prova dei riflessi tendinei e dalla risposta idiomuscolare alla percussione diretta del muscolo.

Il fenomeno è registrato nel riflessogramma (tempo di decontrazione inferiore a 340 ms).

In certi casi il coinvolgimento muscolare si manifesta con crampi e con irrigidimento doloroso dei muscoli.

Soprattutto nel bambino un'ipertrofia muscolare diffusa o localizzata alle braccia e ai polpacci può realizzare un aspetto falsamente atletico (**sindrome di Debré-Semelaigne**).



# Mioedema nell'ipotiroidismo



- La tireotossicosi è la più frequente causa scatenante di una miopatia endocrino-correlata
- Le miopatie endocrine sono solitamente reversibili
- Un quadro “tipo cingoli” con marcato coinvolgimento respiratorio dovrebbe suggerire un deficit di maltasi acida

## **Ipercorticismo della malattia di Cushing**

Provoca un indebolimento muscolare progressivo, indolente e simmetrico dei muscoli dei cingoli, associato ad amiotrofia.

La stessa alterazione muscolare si osserva con una certa frequenza nel corso di una prolungata terapia steroidea, specialmente usando alcuni derivati fluorurati.

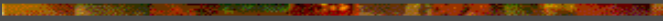
Queste alterazioni muscolari non hanno carattere specifico e sembrano legate al catabolismo proteico.

# Malattia di Addison



Nel corso di questa malattia sono state descritte contratture dolorose in flessione degli arti.

La fisiopatologia di questa sindrome è in discussione, ma la somministrazione di idrocortisone permette di ottenerne la risoluzione.



# Miopatia associata a patologie ossee di origine metabolica

---

I disturbi del metabolismo fosfocalcico osservati nell'iperparatiroidismo e nell'osteomalacia possono dare origine ad una **sindrome muscolare caratterizzata da un deficit stenico prossimale con conservazioine, e talora esagerazione, dei riflesso osteotendinei.**

Il trattamento dell'iperparatiroidismo, oppure la vitamina D nel caso dell'osteomalacia, assicurano la guarigione della miopatia.

---

## Miopatie tossiche e da farmaci

*Dopo assunzione di numerose sostanze tossiche e medicamentose si possono osservare sindromi muscolari ad evoluzione variabile, insidiose o sub-acute, talora acute con rabdomiolisi e mioglobulinuria.*

Tra le **sostanze tossiche** si devono ricordare

*l'alcool,*

*l'eroina,*

*le anfetamine;*

**tra i farmaci:**

*i cortisonici,*

*la cloroquina,*

*il clofibrato,*

*la cimetidina,*

*il litio,*

**i farmaci che provocano una ipokaliemia**

# Rabdomiolisi. Mioglobinurie

La mioglobina, la cui struttura ricorda quella dell'emoglobina, è il pigmento dei muscoli striati; la sua passaggio in eccesso nelle urine, dove viene identificata con la spettrofotometria o l'elettroforesi, determina una mioglobinuria che si caratterizza clinicamente con l'emissione di urine rossastre.

La mioglobinuria corrisponde ad una ***rabdomiolisi*** acuta: essa può essere secondaria a lesioni muscolari traumatiche (*crush syndrome*) o ischemiche (in particolare occlusione dell'arteria tibiale anteriore).

In altri casi la mioglobinuria è la conseguenza di un'affezione primitiva della fibra muscolare.

# RABDOMIOLISI      MIOGLOBINURIA

La patologia muscolare causale alcune volte fa parte di un quadro eziologico definito:  
miopatia tossica (alcolica, iatrogena),  
polimiosite;  
miopatia metabolica (malattia di Mc Ardle, deficit di carnitina-palmitoil-transferasi).



# RABDOMIOLISI MIOGLOBINURIA

Infine la mioglobinuria può rappresentare un'affezione autonoma, sporadica o familiare, scatenata o meno dallo sforzo, con evoluzione ad accessi recidivanti.

Probabilmente queste **mioglobinurie parossistiche "idiopatiche"**, che non dipendono da una sola entità genetica,

siano la conseguenza di deficit enzimatici muscolari la cui natura è ancora sconosciuta.

In tutti questi casi l'episodio di mioglobinuria è accompagnato da dolori muscolari e da paralisi più o meno gravi ed estese, che predominano generalmente agli arti inferiori, ma che possono estendersi agli arti superiori e ai muscoli respiratori;

nel siero il tasso degli enzimi muscolari risulta cospicuamente elevato.

## Rabdomiolisi    Mioglobinuria

---

Qualunque sia l'eziologia della mioglobinuria la prognosi *quoad vitam* può essere messa a rischio dal sopraggiungere di

**insufficienza renale acuta e di  
iperpotassiemia dipendenti dalla oligo-anuria e dalla  
miolisi.**

---

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**  
**V Anno: II Semestre - Anno Accademico: 2009-2010**  
**MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO**  
**ATTIVITA' DIDATTICA TEORICO-PRATICA**

Sono previste otto esercitazioni

Sei esercitazioni di Neurologia verranno svolte presso la Sezione di Clinica Neurologica dalle ore 14.30 alle ore 16.00 per sei settimane consecutive. Due esercitazioni presso la Sezione di Neurochirurgia

Ciascun gruppo è costituito da circa 7-10 studenti.

Gli 8 gruppi cominceranno le esercitazioni da **LUNEDI' 15 Marzo 2010** secondo il calendario sottoriportato:

Gli studenti di ciascun gruppo verranno seguiti dai seguenti Docenti/Tutors:

<b>LUNEDI'</b> <b>GRUPPO</b>	<b>MARTEDI'</b> <b>GRUPPO</b>	<b>MERCOLEDI'</b> <b>GRUPPO</b>	<b>GIOVEDI'</b> <b>GRUPPO</b>	<b>VENERDI'</b> <b>GRUPPO</b>
<b>Dott.</b> <b>EDWARD</b> <b>CESNIK</b>  <b>1</b>	<b>Dott. ssa</b> <b>ILARIA</b> <b>CASSETTA</b>  <b>3</b>	<b>Dott.</b> <b>VITTORIO</b> <b>GOVONI</b>  <b>5</b>	<b>Dott.</b> <b>RICCARDO</b> <b>DE GENNARO</b>  <b>7</b>	<b>Dott.</b> <b>CRISTIANO</b> <b>AZZINI</b>  <b>10</b>
<b>Dott.</b> <b>CARMINE</b> <b>TAMBORINO</b>  <b>2</b>	<b>Dott. ssa</b> <b>ELISA</b> <b>FALLICA</b>  <b>4</b>	<b>Dott. ssa</b> <b>CHIARA</b> <b>SENSI</b>  <b>6</b>	<b>Dott.</b> <b>FRANCESCA</b> <b>PREDA</b>  <b>8</b>	<b>Dott.</b> <b>PATRIK FAZIO</b>  <b>11</b>  <i>(Dott.</i> <i>MAURO GENTILE)</i>
			<b>Dott.</b> <b>ERNESTO</b> <b>GASTALDO</b>  <b>9</b>	

Due esercitazioni di Neurochirurgia saranno svolte presso la Unità Operativa di Neurochirurgia dal mese di Maggio 2010.

I gruppi e le relative date saranno comunicati dal dott. Giorgio Trapella ([giorgio.trapella@unife.it](mailto:giorgio.trapella@unife.it)).

Ferrara, 09.03.2010

Prof. Enrico Granieri

Disturbo	Farmaco/tossina	Aspetti clinici	CK sierica	Aspetti elettrofisiologici
► Miopatia necrotizzante	Farmaci ipocolesterolemizzanti Ciclofiline Labetalolo Propofol EACA Alcool	Esordio acuto o insidioso; prossimale progressiva +/- mialgie	Elevata	OAP e Fib: proporzionali al grado di debolezza; BSAPP
► Miopatia amfifilica	Clorochina Idrossiclorochina Amiodarone	Debolezza prossimale; mialgie +/-; neuropatia sensorimotoria; cardiomiopatia; esordio acuto o insidioso	Elevata	Neuropatia assonale sensorimotoria; OAP e Fib; clorochina: miotonia rara; BSAPP
► Miopatia antimicrotubulare	Colchicina Vincristina	Esordio acuto o insidioso; neuropatia sensorimotoria; debolezza prossimale	Elevata	Neuropatia assonale sensorimotoria; OAP e Fib; BSAPP
► Miopatia mitocondriale	Zidovudina (AZT)	Debolezza prossimale; mialgie; esordio insidioso	Normale o lievemente aumentata	Fib e OAP – rare; possibili BSAPP
► Miopatia infiammatoria	L-triptofano D-penicillamina Cimetidina Procainamide L-dopa Fenitoina Lamotrigina	Debolezza prossimale; mialgie +/-; esordio acuto	Aumentata	Fib e OAP; BSAPP
► Miopatia miofibrillare	Emetina (ipecac) Elinafide	Debolezza prossimale; cardiomiopatia; esordio acuto	Lievemente aumentata	Fib e OAP; BSAPP
► Miopatia steroidea	Corticosteroidi	Debolezza prossimale	Normale	EMG/VCN normali
► Miopatia quadriplegica acuta	Corticosteroidi ABNM Sepsi	Debolezza generalizzata	Normale o elevata	Riduzione dell'ampiezza dei CMAP; SAP quasi normali; ineccitabilità della membrana muscolare; Fib e OAP; BSAPP; può non esserci reclutamento precoce dei PUM
► Miopatia ipopotassiemia	Diuretici Lassativi Amfotericina Abuso di toluene Liquirizia Corticosteroidi Abuso di alcool	Debolezza episodica	Aumentata	Fib e OAP; BSAPP

Abbreviazioni: BSAPP = potenziali di unità motoria brevi, piccoli abbondanti e polifasici; EACA = acido epsilon amino caproico; ABNM = agenti che bloccano la trasmissione neuromuscolare.

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

- Ereditarie**
- Distrofie muscolari
  - Miopatie congenite
  - Miotonie e canalopatie
  - Miopatie metaboliche
  - Miopatie mitocondriali

- Acquisite**
- Miopatie infiammatorie
  - Miopatie endocrine
  - Miopatie farmacotossiche
  - Miopatie associate ad altre malattie

# MIOPATIE FARM-TOX

# MIOPATIE ASSOCIATE

**MIOPATIE** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite
- Miotonie e canalopatie
- Miopatie metaboliche
- Miopatie mitocondriali

## Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

Disturbo	Manifestazioni	CK sierica
▶ Ipertiroidismo	Debolezza prossimale	Solitamente normale
▶ Ipotiroidismo	Paralisi periodica Debolezza prossimale, crampi, mialgie	Può essere elevata durante le crisi Aumentata 10-100x
▶ Iperparatiroidismo	Debolezza prossimale, atrofia	Solitamente normale
▶ Ipoparatiroidismo	Lieve debolezza, tetania	Lievemente aumentata
▶ Ipercortisolismo	Debolezza prossimale	Solitamente normale
▶ Insufficienza surrenalica	Debolezza generalizzata, crampi	Solitamente normale
▶ Eccesso di ormone della crescita (acromegalia)	Debolezza prossimale	Normale o lievemente aumentata
▶ Diabete mellito	Infarto dei muscoli della coscia	Solitamente normale

Abbreviazioni: amp = ampiezza; CK = creatin chinasi; PUM = potenziali di unità motoria.

Miopatie in cui le mialgie possono rappresentare un aspetto preminente

## MIALGIE GENERALIZZATE

Infiammatorie: Miosite virale, Polimiosite/Dermatomiosite, Fascite eosinofila, Sindrome eosinofilia-mialgia

Tossiche: Miopatia alcolica acuta, Miopatia da farmaci

Endocrine: Miopatia ipotiroidea, Miopatia da ipertiroidismo, Miopatia da carenza di vitamina D

Ereditarie: Glicogenosi, Deficit di carnitina palmitil transferasi, Deficit di mioadenilato deaminasi, Miopatie mitocondriali, Distrofinopatie, Ipertermia maligna, Miotonia dolorosa

Altre o rare: Polimialgia reumatica, Fibromialgia, Miopatie con aggregati tubulari, Mialgie e crampi legati al cromosoma X

**Miopatie in cui le mialgie possono  
rappresentare un aspetto  
preminente**

## **MIALGIE LOCALIZZATE**

**Mialgie dopo esercizio fisico**

**Mionecrosi da compressione focale**

**Miosite granulomatosa**

**Miosite focale**

**Piomiosite**

**Miosite da parassiti**

**Miosite localizzata nodulare**

**Traumi**

# CRAMPI

Fenomeno muscolare caratterizzato da contrazione muscolare intensa, dolorosa, transitoria, circoscritta.

**Intensità:** contrazione “lignea”, che impedisce il movimento.

**Dolore:** violento, lacerante, costrittivo

**Durata:** pochi secondi, pochi minuti

**Sede:** polpacci, piede, coscia, muscoli addominali, mano



# CRAMPI

Sono spesso benigni “Ordinary Cramps” (secondo Layzer, 1982) e non riflettono una specifica malattia.

Possono verificarsi anche a riposo e sono spesso risolti da un vigoroso stiramento passivo

# CRAMPI

## Inquadramento Etiologico

**Crampi fisiologici o parafisiologici:** i più frequenti, sforzo intenso e prolungato (sportivi...), lavoro in ambienti molto caldi (perdita di Na), notturni negli anziani, in gravidanza (ultimi 3 mesi).

**Crampi metabolici:** malattie endocrine e internistiche = squilibrio idro-elettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia...), frequenti nell'insuff. Renale e surrenale

**Crampi da malattie dei muscoli:** miopatia ipotiroidea ipertrofica degli adulti, mal. Mc Ardle (glicogenosi nell'infanzia)

**Crampi da malattie del neurone di moto:** sclerosi laterale amiotrofica, neuropatie periferiche a varia eziologia (caratteristica ad es. nelle forme alcoliche)

# CRAMPI

Possono comparire nel corso di varie condizioni generali:

- Disidratazione da eccessiva sudorazione
- Perdita di elettroliti (iponatriemia)
- Turbe metaboliche:
  - uremia, ipocalcemia, ipomagnesiemia
  - Ipotiroidismo
- Alcuni casi di miopatie
- Malattie del neurone di moto periferico:
  - Neuropatie periferiche motorie



# CRAMPI

**Terapie:** interventi sull'eziologia;  
Riducenti l'eccitabilità di  
membrana: antiepilettici e chinino  
Apporto di glucidi nella Mc Ardle

*non ha nulla a che fare con le miopatie*

## **CIRCUITO DEL RENSHAW**

**Meccanismo di controllo dell'eccitazione dell'alfa-motoneurone.**

Rami collaterali delle fibre alfa motorie prendono un decorso ricorrente prima di abbandonare le corna anteriori o i nuclei dei nervi cranici motori e vanno ad articolarsi con piccole cellule sempre della sostanza grigia motoria: CELLULE DI RENSHAW.

**La sinapsi è colinergica, (o glicina?).**

PATOLOGIE COINVOLGENTI IL  
MUSCOLO, MA CORRELATE A  
DISORDINI DEL SISTEMA  
MOTONEURONALE:

Tetano

Neuromiotonia (*Sindrome di Isaacs*)

Tetania

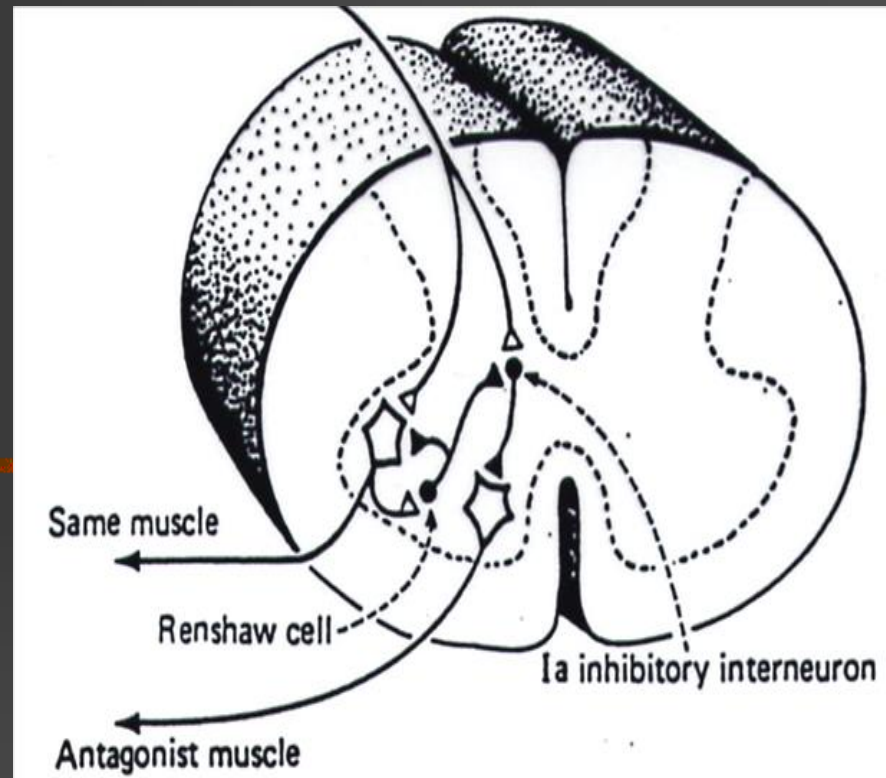
# CIRCUITO DEL RENSHAW

Le fibre delle cellule di Renshaw fanno sinapsi sull'alfa-motoneurone, su cui svolgono azione inibitrice.

La sinapsi ha probabilmente la glicina come mediatore chimico.

La scarica dell'alfa motoneurone si auto-controlla riducendosi.

**Infezione Tetanica e Tetano da Stricnina inattivano verosimilmente questo circuito**



**26-2** Elementary circuit underlying recurrent inhibition. The Renshaw cell, which is directly excited by collateral branches of spinal motor neurons, inhibits many motor neurons, including the one that gave rise to its input. It disinhibits antagonist motor neurons by inhibiting Ia inhibitory interneurons.

# TETANO

**Malattia acuta: rigidità muscolare. Generalizzata con spasmi dolorosi, spontanei o riflessi.**

Clostridium Tetani → Tetano Spasmina → nei muscoli, nei terminali assonici del nervo → pirenoforo del motoneurone spinale e cranico → si fissa nei terminali pre-sinaptici degli interneuroni inibitori, bloccando la liberazione del GABA e della Glicina. Incubazione 8-10 giorni. → Iperattività motoneuronale alfa, con eccessiva scarica spontanea e riflessa.

**TERAPIA:** *Curarizzazione e miorilassanti centrali (Diazepam); Tracheostomia e assistenza ventilatoria; Immunoglobuline umane specifiche (antitossina tetanica); Antibiotici.*



# STIFF MEN SYNDROME

sindrome dell'uomo rigido

**Malattia autoimmune:** rigidità e spasmi prossimali e assiali.

Frequente associazione con anemia perniciosa e disimmunità tiroidea.

**Esordio** in età giovane o adulta.

**Evoluzione progressiva.** Movimenti volontari lenti e difficili; talora deformità rachidee.

- Autoanticorpi anti-GAD (*Decarbossilasi dell'Acido Glutamico*), enzima che sintetizza il GABA: stato di ipereccitabilità motoneuronale alfa, da blocco di interneuroni inibitori (vedi tetano).

**EMG:** a riposo attività continua di Potenziali di Unità Motoria

# TETANIA

**Sindrome relativamente frequente**

**Crisi sensitivo-motorie di durata di diversi minuti al volto e alle estremità.**

**Dapprima disturbi sensitivi parestesici poi segni motori: fascicolazioni e contratture toniche non dolorose, ma persistenti.**

**“Musso di pesce”, “Mano da ostetrico”, trisma, flessione plantare del piede...**

**Rarissimo, nei bambini, spasmo della glottide: pericolo!!!**

# TETANIA

Si cerca la tetania latente intercritica:

**-Segno di Trousseau:** Sfigmomanometro per 4-5 m': crisi tetanica, EMG: scariche ripetitive di potenziali raggruppati in doppiette e triplete. *L'iperventilazione del paziente favorisce la crisi.*

**-Segno di Chvostek:** la percussione del nervo facciale tra il trago e l'angolo palpebrale esterno provoca contrazione tonico-clonica dei muscoli dell'emivolto

# TETANIA

## Tetania ipoCalciemica

Ipereccitabilità di fibre motorie e sensitive in periferia da alterazioni degli elettroliti (ipocalciemia, ipomagnesiemia) e del pH (alcalosi)

Ipoparatiroidismo; Sindromi carenziali (*rachitismo, steatorree, nefropatie*); Sindromi di Fahr (encefalopatia cronica ipocalcémica).  
Grave nel bambino.

TERAPIA: gluconato di Ca e.v. e vit. D

# TETANIA

## Tetania idiopatica

In soggetti adulti, più spesso donne

Non legata a ipocalciemia

Disturbi della personalità: stati ansiosi

Tendono all'iperventilazione spontanea e quindi alcalosi.

Quadro molto meno grave

**Trattamento**: controllo di ansia e iperpnea.

# Subcellular localization of myopathy-related proteins

## ■ Nucleus

- Emerin: X-linked Emery-Dreifuss
- Lamin A/C: Autosomal dominant Emery-Dreifuss
- Myotubularin: Myotubular myopathy

## ■ Cytosol

- Calpain-3: LGMD 2A
- Tafazzins: Barth
- Myofibrillar
- $\alpha$ B-crystallin
- Desmin

## ■ Cytoskeleton

- Dystrophin: Duchenne; Becker
- Telethonin: LGMD 2G
- Nebulin: Rod myopathy (NEM2)
- Plectin: Congenital Muscular Dystrophy + Junctional Epidermolysis Bullosa

## ■ Contraction-related cytoskeleton

- $\alpha$ -Actin (ACTA1): Rod myopathy
- $\alpha$ -Tropomyosin 3 (TPM3): Rod myopathy (NEM1)
- Troponin T1: Rod myopathy
- Myosin: Acute quadriplegic myopathies; Hypertrophic cardiomyopathies; Hearing loss

# Subcellular localization of myopathy-related proteins 2

## ■ Sarcoplasmic reticulum

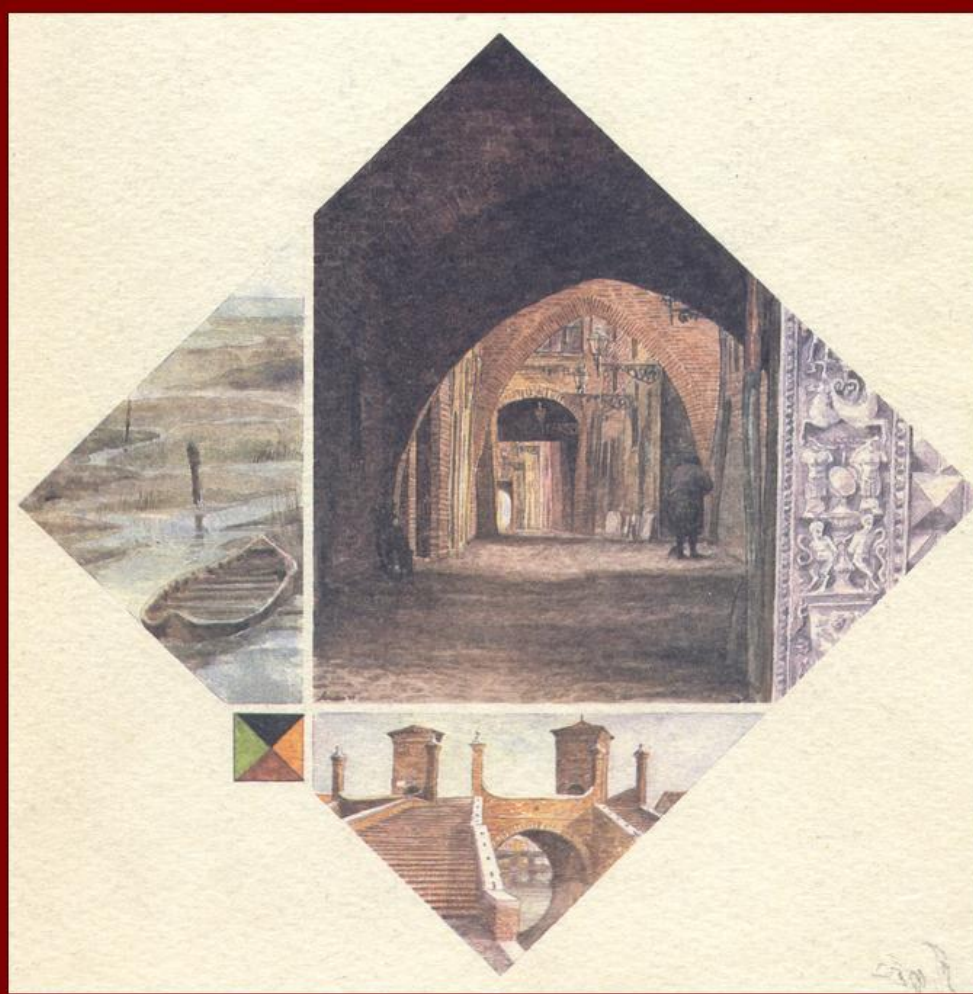
- Ryanodine receptor: Central core

## ■ Sarcolemma

- Sarcoglycans  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$
- Caveolin-3: LGMD 1C
- $\alpha$ 7-Integrin: Congenital myopathy
- Dysferlin: LGMD 2B; Miyoshi distal myopathy
- Acetylcholine receptor subunits: Hereditary myasthenia gravis

## ■ Extracellular matrix

- Laminin  $\alpha$ 2: Congenital muscular dystrophy
- Collagen VI: Bethlem myopathy
- Collagen IX $\alpha$ 3: Epiphyseal dysplasia + Myopathy (EDM3):
- Acetylcholinesterase, Collagen tail: Hereditary myasthenia gravis



# Clinica Neurologica



LUDOVICOWINEBAR