

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA

Dipartimento di Scienze BioMediche
e Chirurgiche Specialistiche

Sezione di Clinica Neurologica

Direttore: Prof. E Granieri

Anno accademico 2015-2016

LE MIOPATIE

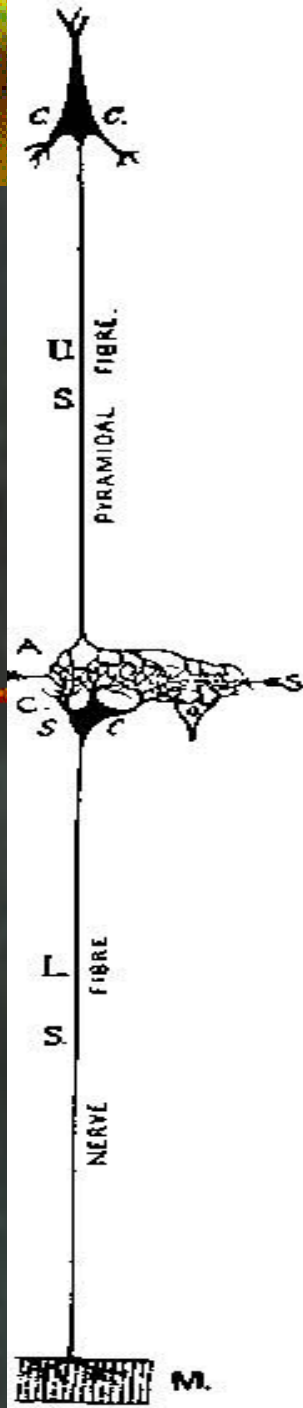
Prof. Enrico Granieri
Dott. Ernesto Gastaldo

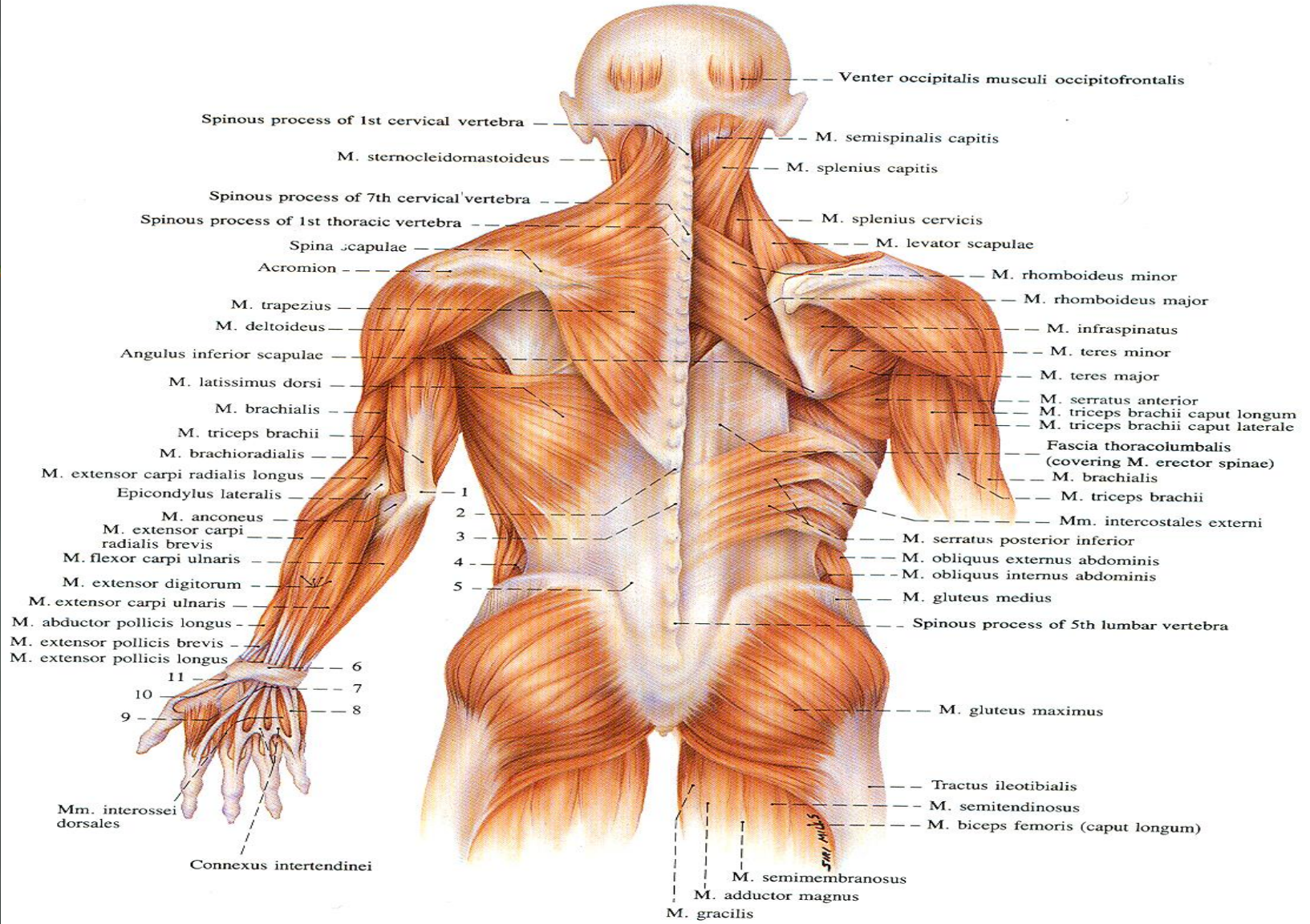


Clinica
neurologica



Ferrara

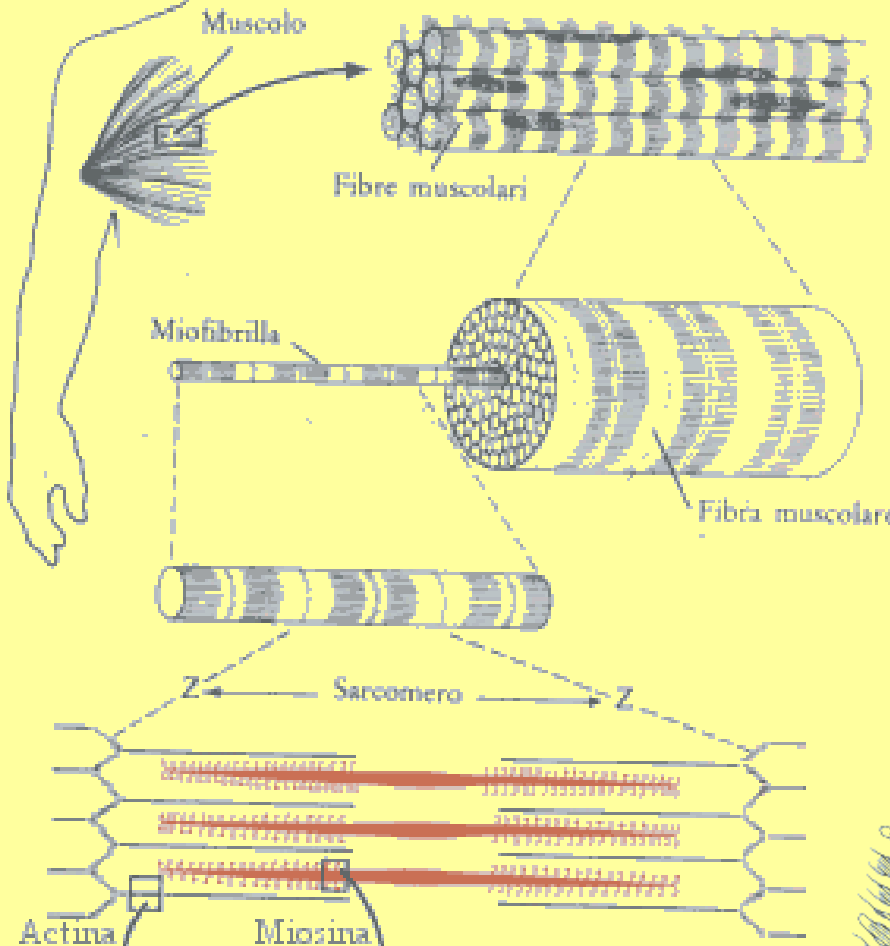




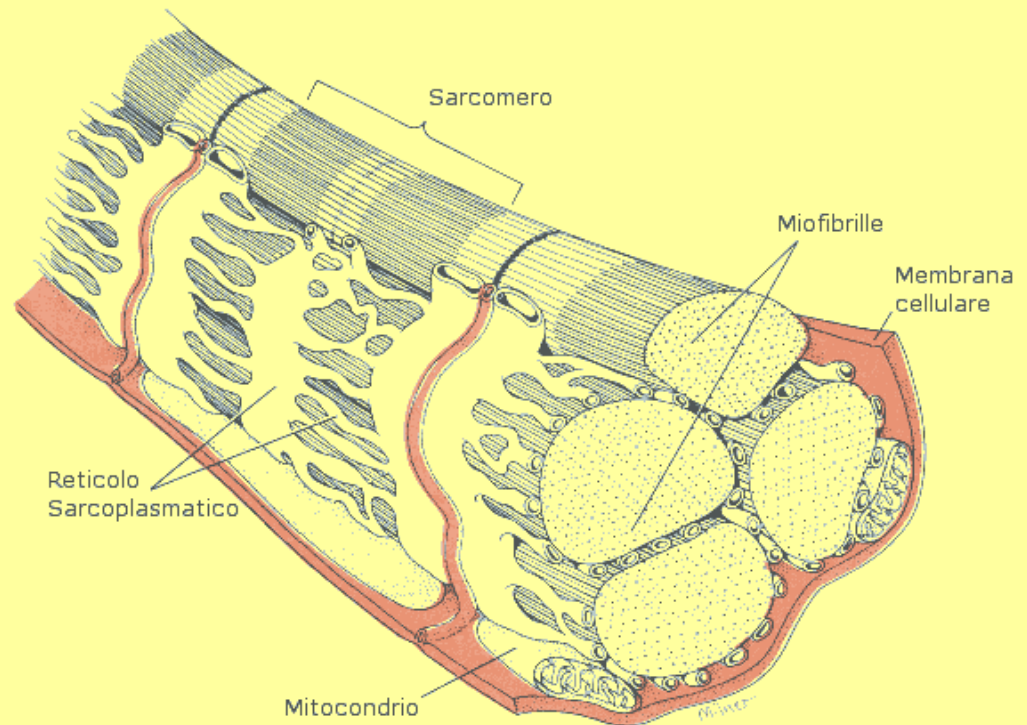
- 1 Olecranon
- 2 Spinous process of 12th thoracic vertebra
- 3 Spinous process of 1st lumbar vertebra
- 4 Trigonum lumbale

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

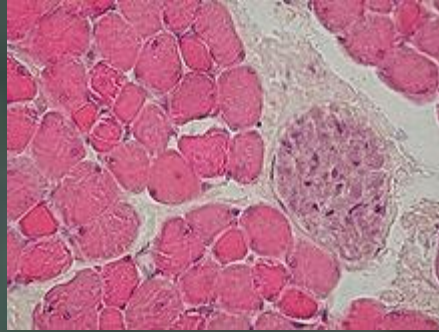
- 9 Tendons of M. extensor indicis and M. extensorum digitorum
- 10 Tendon of M. extensor carpi radialis longus
- 11 Tendon of M. extensor pollicis longus



Muscolo e fibre muscolari



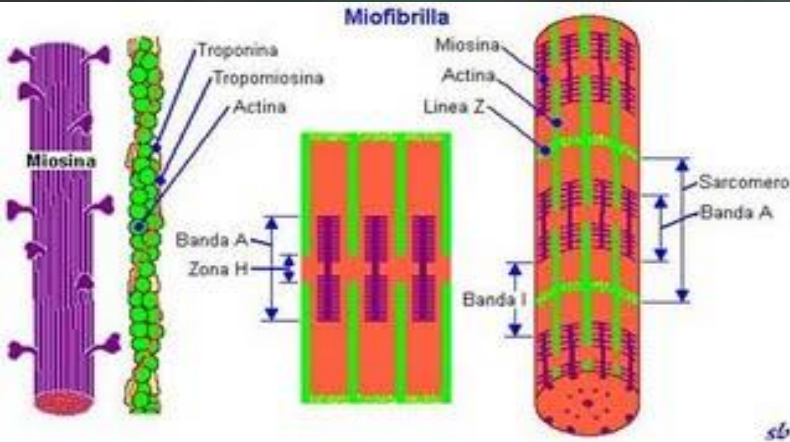
MUSCOLI



- **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 nell'uomo

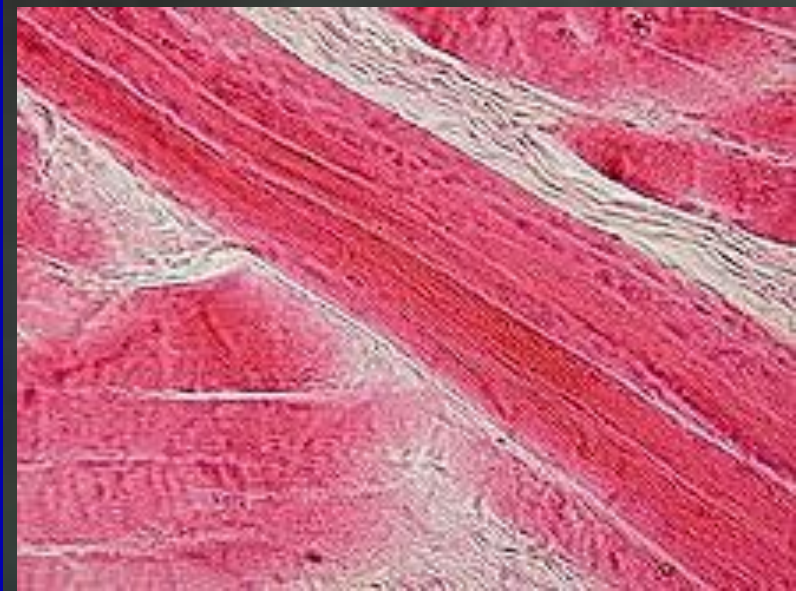


TIPO I (slow-twitch fibers)

- contrazione più lenta
- curva di contrazione più ampia
- maggior resistenza alla fatica
- potenziale di azione: alcune centinaia di msec.
- attività ossidativa aerobia +++
- attività glicolitica ---
- attivate da stimoli a bassa frequenza (1-10Hz)
- diametro piccolo, % collageneo +++

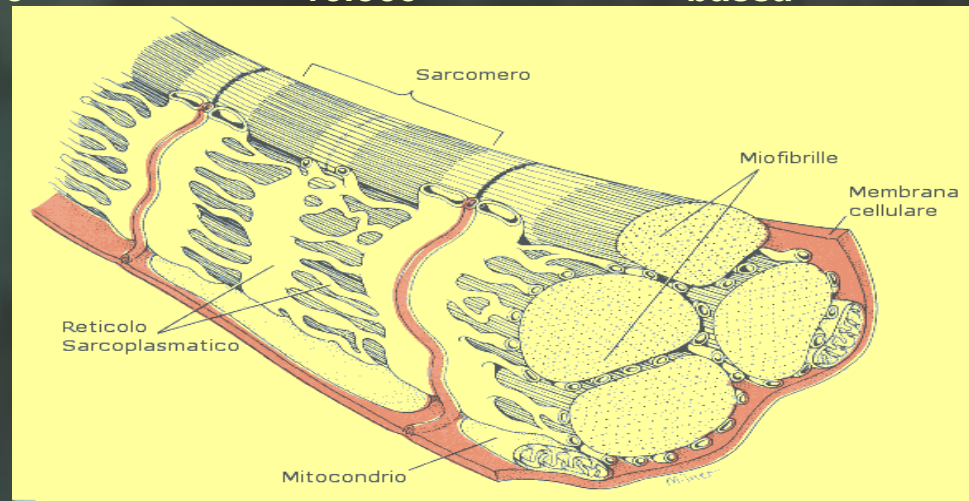
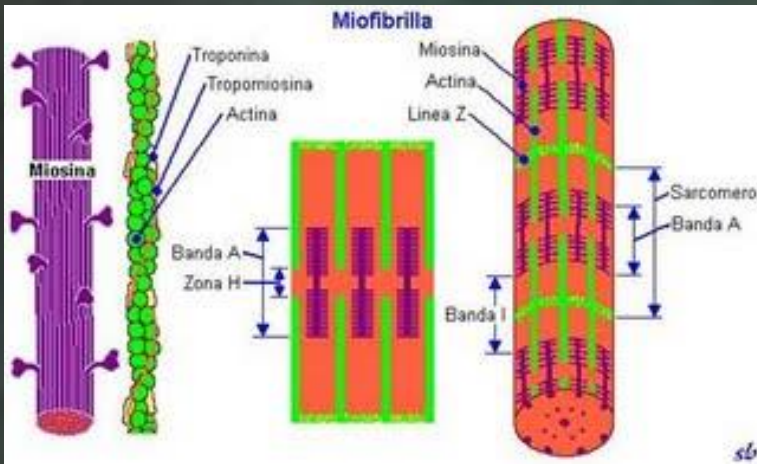
TIPO II (fast-twitch fibers)

- contrazione più rapida
- curva di contrazione più ristretta
- minor resistenza alla fatica
- potenziale di azione: alcuni millesimi di msec.
- attività ossidativa anaerobia +++
- attività glicolitica +++
- refrattarietà assoluta 0,4-1 μ sec.
- diametro maggiore, % collageneo -



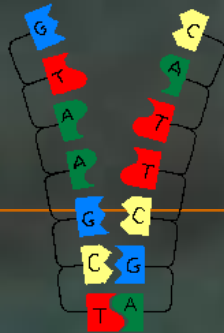
Tipi di fibre muscolari e loro principali caratteristiche

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



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

* *il muscolo può essere compromesso anche nelle neuropatie periferiche*

MIOPATIE PRIMITIVE

Eziologia eterogenea – Degenerazione Primaria, Infiammatoria, Metabolica, Tossica

Caratteri Clinici Comuni:

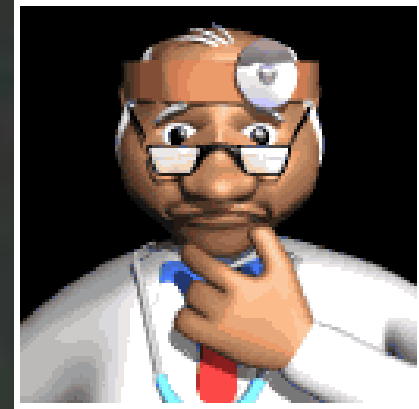
- Deficit di forza
- Ipotrofia
- Ipotonia
- Scomparsa delle reazioni idio-muscolari
- Conservazione “sino a un certo punto” dei riflessi propriocettivi
- Non presenza di fascicolazioni
- Non turbe sensitive e/o neurovegetative
- Predilezione dei muscoli dei cingoli
- Deformità scheletriche e/o retrazioni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

ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

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



ANAMNESI



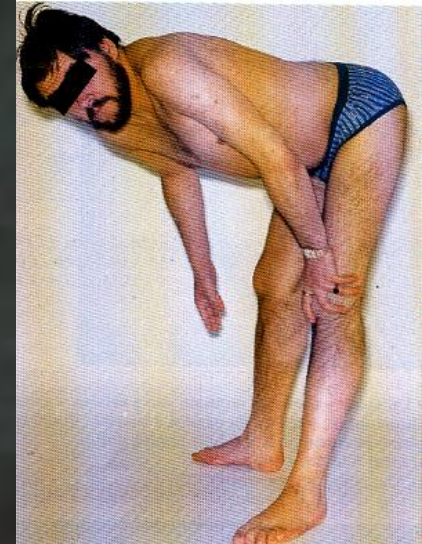
■ Segni “negativi”:

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

■ Segni “positivi”:

- Dolore: mialgia aspecifica, nelle forme infiammatorie
- Crampi in miopatie e neuropatie
- Contratture e irrigidimenti muscolari in certe patologie
- Miotonia (difficoltà di decontrazione muscolare)
- Paramiotonia

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 (a papera)**, 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

Clicca per Filmato

DIMINUZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE

- **Arti inferiori:**
deambulazione anserina (a papera), difficoltà a salire le scale, a passare da posizione seduta ad eretta. Segno di Gowers.



ANDATURA ANSERINA

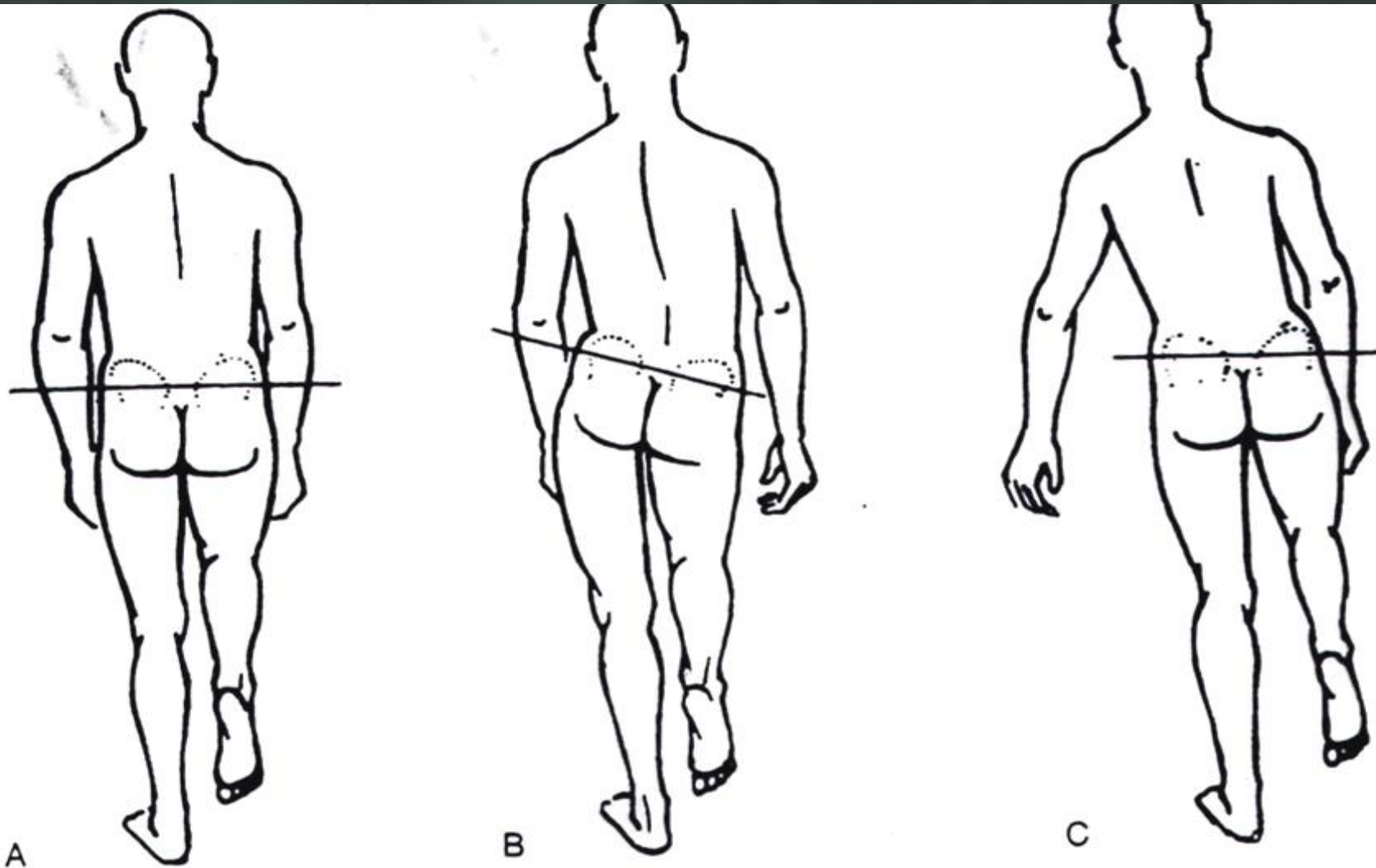


Figura L1 - 1. Disturbo della deambulazione da ipostenia degli abductori dell'anca sinistra. A) Comportamento normale. B) In caso di paresi pronunciata il bacino si abbassa verso il lato della gamba che avanza (segno di Trendelenburg positivo). C) In caso di lieve paresi, il bacino si porta verso il lato della gamba di sostegno, per evitare l'abbassamento del bacino (claudicatio di Duchenne). Da Mumenthaler '84.

MIOPATIA

ATROFIA MUSCOLARE

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

IPERTROFIA MUSCOLARE E PSEUDOIPERTROFIA

Miopatia ipotiroidea (mixedema)

Pseudo-ipertrofia nella Distrofia di Duchenne
(ai polpacci)

MIOPATIA

MIALGIE

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

CRAMPI

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

Malattia della Giunzione Neuromuscolare, non del muscolo vero e proprio

FENOMENO MIASTENICO

- Facile esauribilità muscolare, affaticabilità abnorme, reversibile dopo riposo o con uso di particolari farmaci (anticolinesterasici)
 - Disordine riconducibile ad una alterata funzionalità della giunzione neuromuscolare
-

Associazione con...



- **Cardiopatía**

- (distrofia miotónica, distrofinopatía, distrofia di Emery-Dreifuss)

- **Epatopatía**

- (sarcoidosi, amiloidosi, deficit maltasi acida)

- **Polmoni**

- (miopatie infiammatorie, sarcoidosi)

Laboratorio



■ Enzimi muscolari

- Creatin-fosfo-chinasi (CPK) alte nel sangue (nel sarcoplasma dei muscoli scheletrici e
 - Isoenzima MM muscolare; MB cardiaco; BB cerebrale



MA...

■ L'ASSENZA DI CPK NON ESCLUDE MIOPATIA

■ CPK 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

MIOPATIE PRIMITIVE

Iter diagnostico comune:

- **Enzimi muscolari** Alti: CPK, LDH, Aldolasi, Transaminasi
- **EMG**: Potenziali di azione piccoli, brevi e , spesso, polifasici;

Interferenza Precoce: deboli contrazioni si esprimono con un abnorme arricchimento del tracciato: le Unità Motorie sono diminuite di grandezza – molte fibre sono atrofiche – e la contrazione avviene per sommazione spaziale = un grande numero di piccole unità motorie deve intervenire per produrre una debole contrazione.

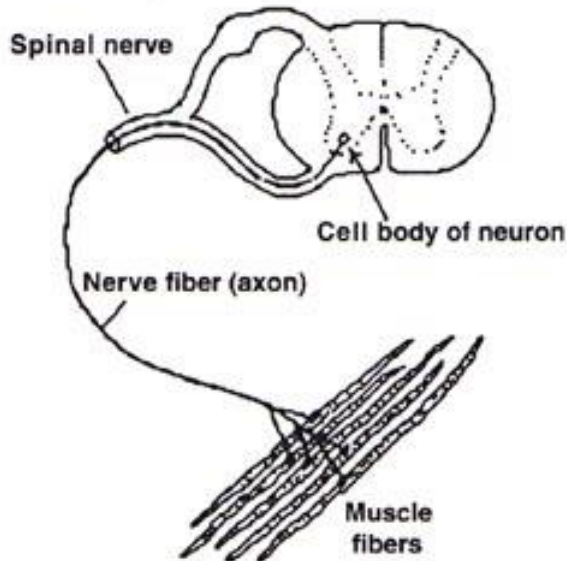


A VOLTE PERO' EMG RIMANE NEGATIVO!

L'UNITA' MOTORIA: definizione di Sherrington

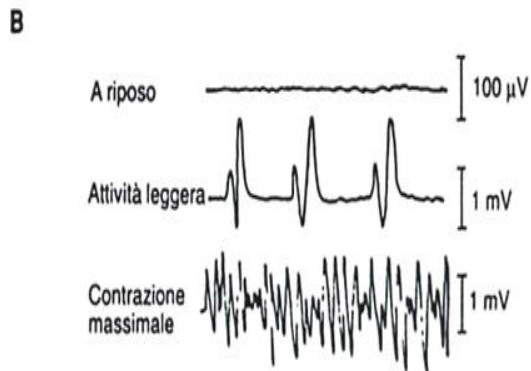
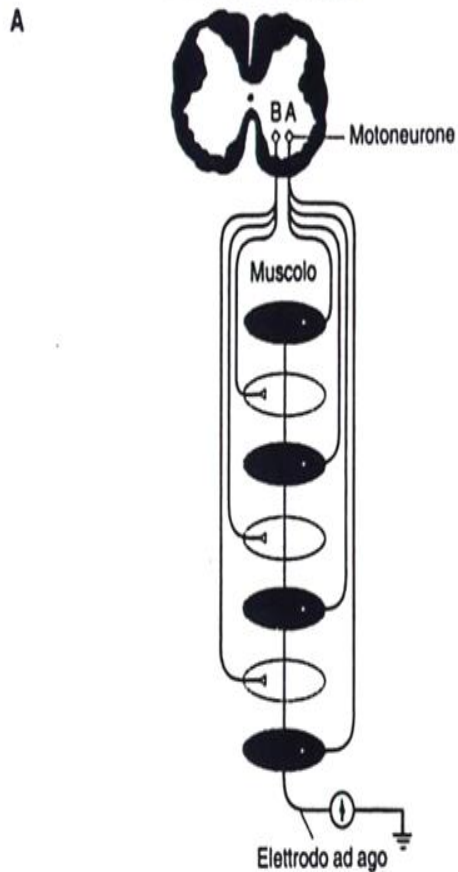
- è la struttura di base del sistema motorio:

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

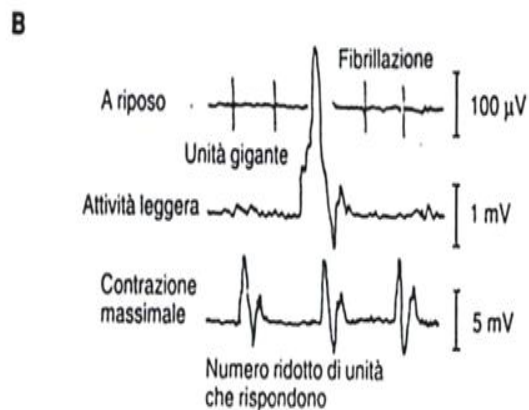
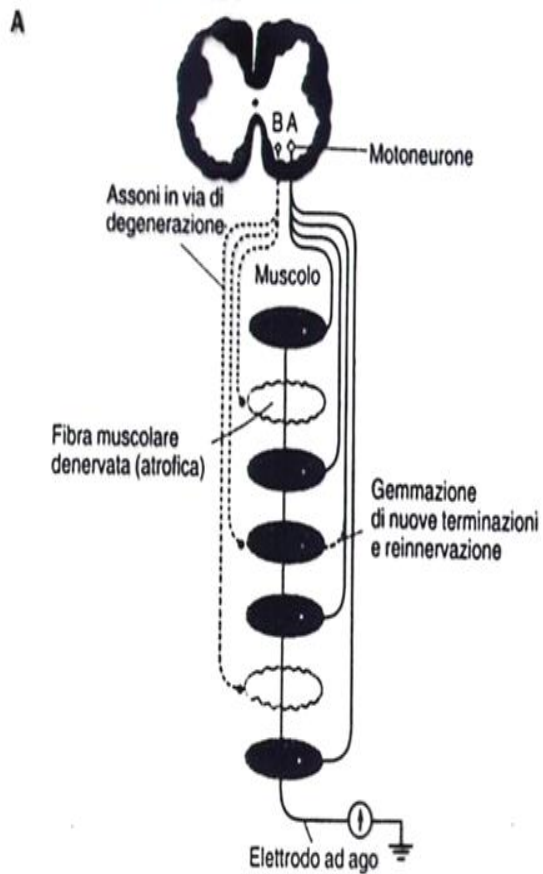


- fibre muscolari vicine appartengono a diverse UM

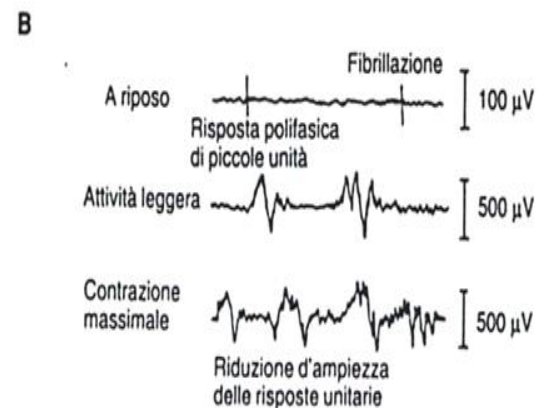
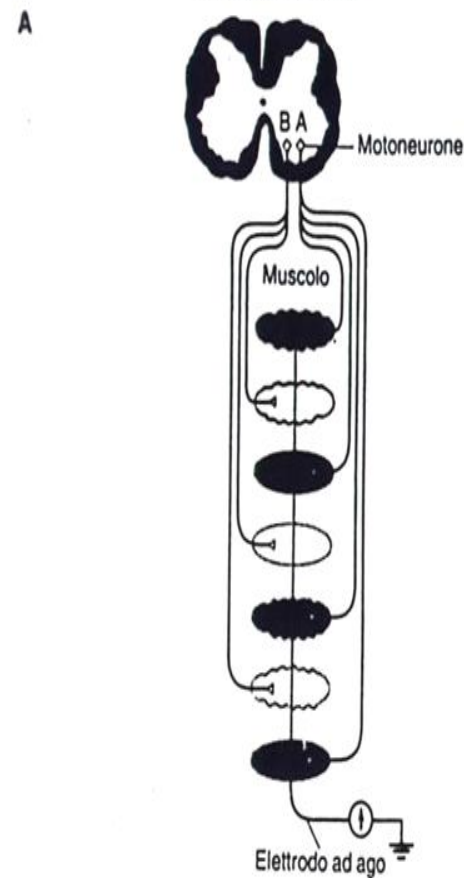
Unità motrice normale



Malattia del motoneurone



Malattia muscolare



Fibre muscolari normali

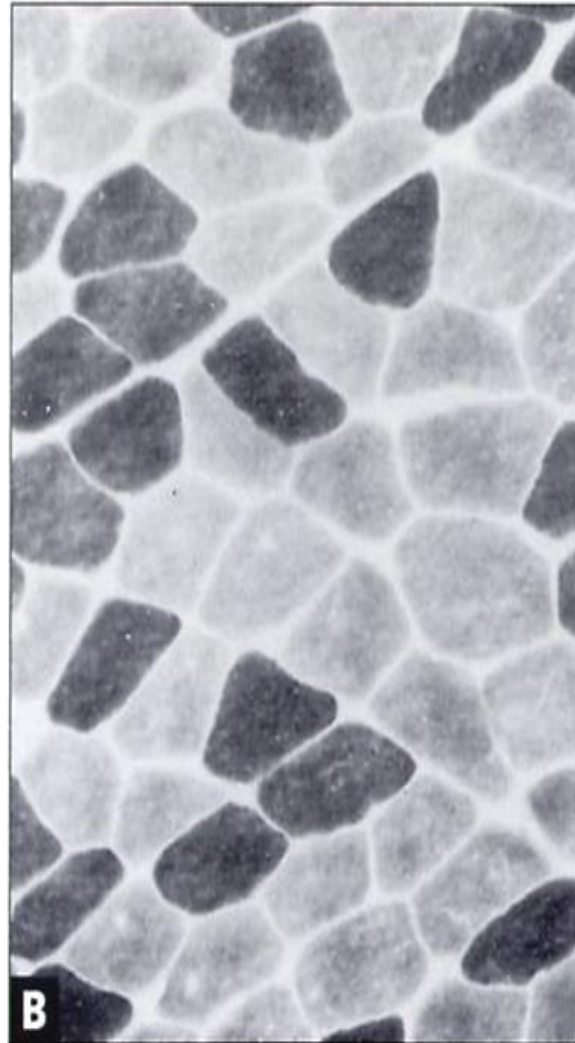
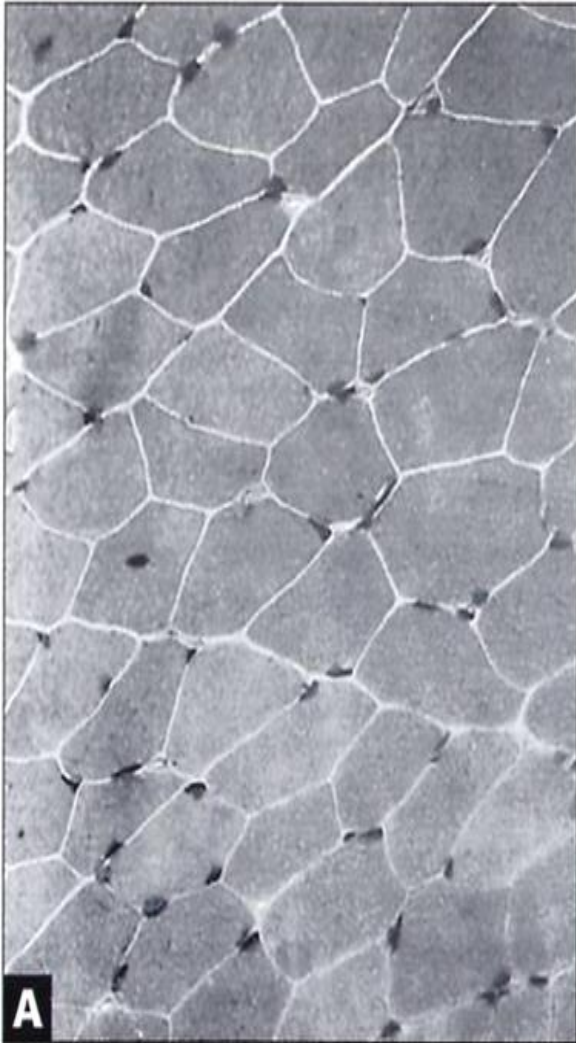
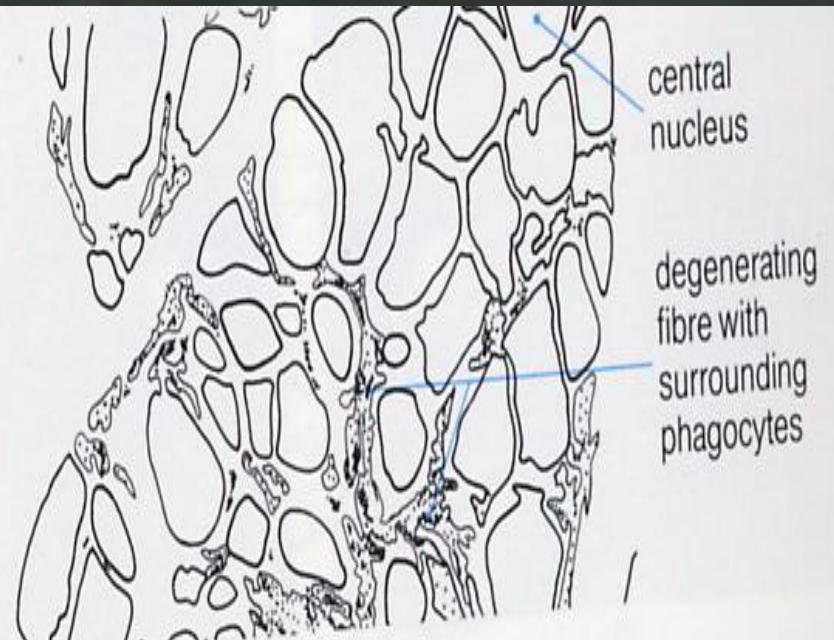
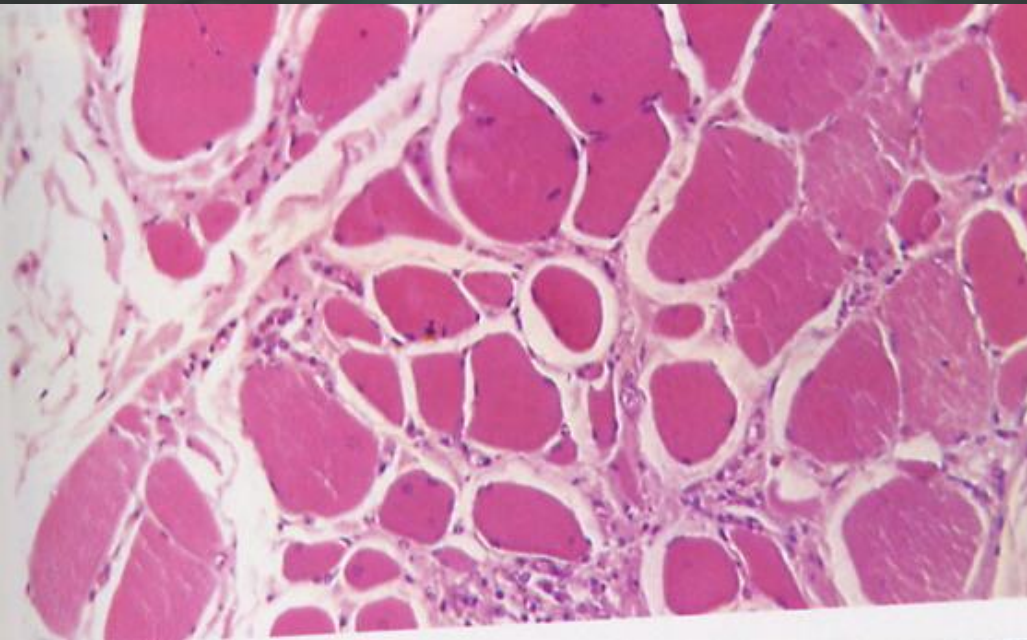


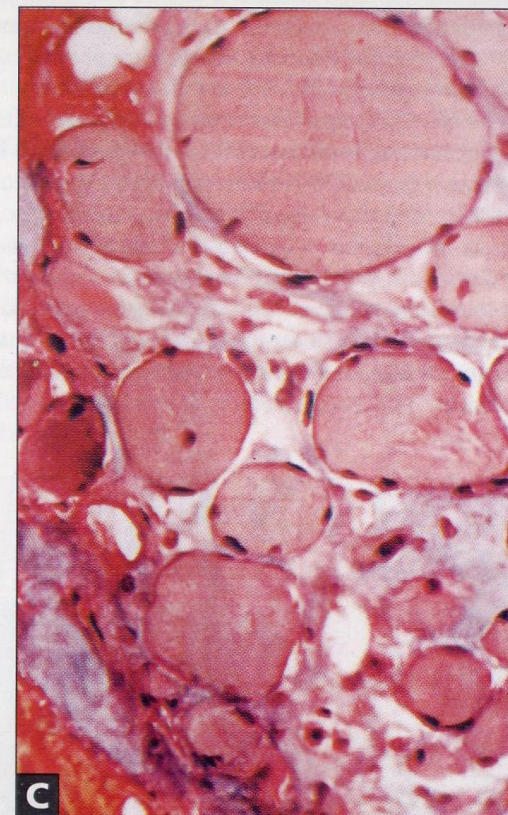
Figura 11-16. Muscolo scheletrico normale. A, Sezione congelata trasversale di un muscolo scheletrico di un arto colorata con ematossilina-eosina (H-E). Si noti la configurazione poligonale e la normale variabilità di diametro delle fibre muscolari nel muscolo scheletrico maturo. La maggior parte dei 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.



**Distrofia muscolare: variazioni nelle dimensioni delle fibre.
Degenerazione delle fibre con fagociti circostanti**

Biopsia normale:
Uniformità di diametri
Tra fibre, nuclei alla periferia,
Assenza di fibrosi endomisiale

Distrofia Duchenne:
Variabilità di calibro delle fibre,
Centralizzazioni nucleari,
Aumentata quantità di tessuto
Fibroso e adiposo



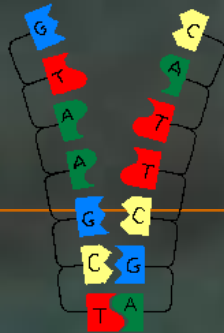
MIOPATIE PRIMITIVE

Iter diagnostico comune:

- **Biopsia Muscolare:** Le fibre atrofiche sono disseminate irregolarmente, tra fibre normali e ipertrofiche; vaste aree di tessuto adiposo e connettivale.
 - **Studi ultrastrutturali e istochimici e di biologia molecolare** nelle miopatie 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**

**il muscolo può essere compromesso anche nelle neuropatie periferiche*

■ Bimbo di 5 anni.

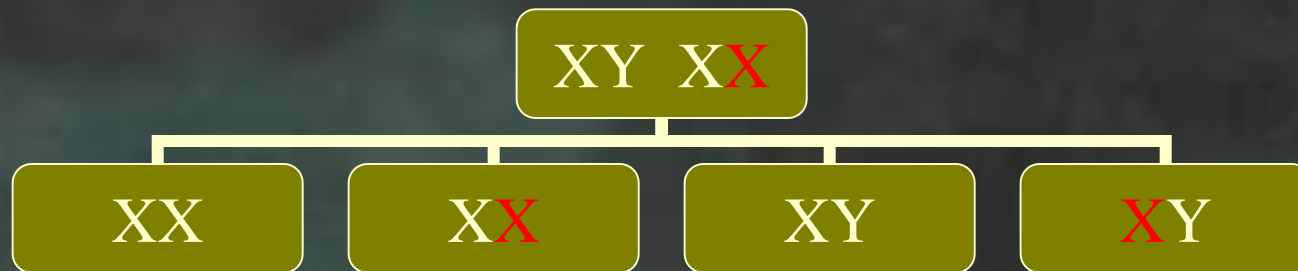
CASO CLINICO

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



DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

Si ammalano soltanto i maschi



TRASMISSIONE ETEROCROMOSOMICA
RECESSIVA: Gene con mutazione nel cromosoma X

DISTROFIE MUSCOLARI

D.M. di Duchenne

(sinonimo pseudoipertrofica)

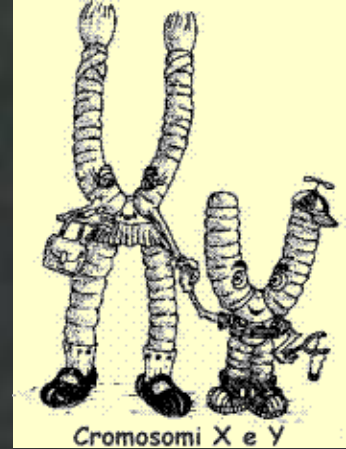
Eredità diagenica: mutazione-gene della Distrofina nel cr. Xp21: Delezione (65%) o duplicazioni segmentali geniche (5%);

Distrofina: **proteina normale, presente nei muscoli striati, lisci, miocardio, e anche nel S.N.C. (Stabilizzatore delle membrane cellulari?).**

I malati mancano di distrofina (i malati di D.M. di Becker ne hanno quantità ridotta o forma alterata).

Analisi: ricerca della distrofina per diagnosi di malattia; ricerca di mutazioni geniche (analisi del DNA) per diagnosi prenatale e identificazioni portatrici sane.

Genetica e patogenesi molecolare



- 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

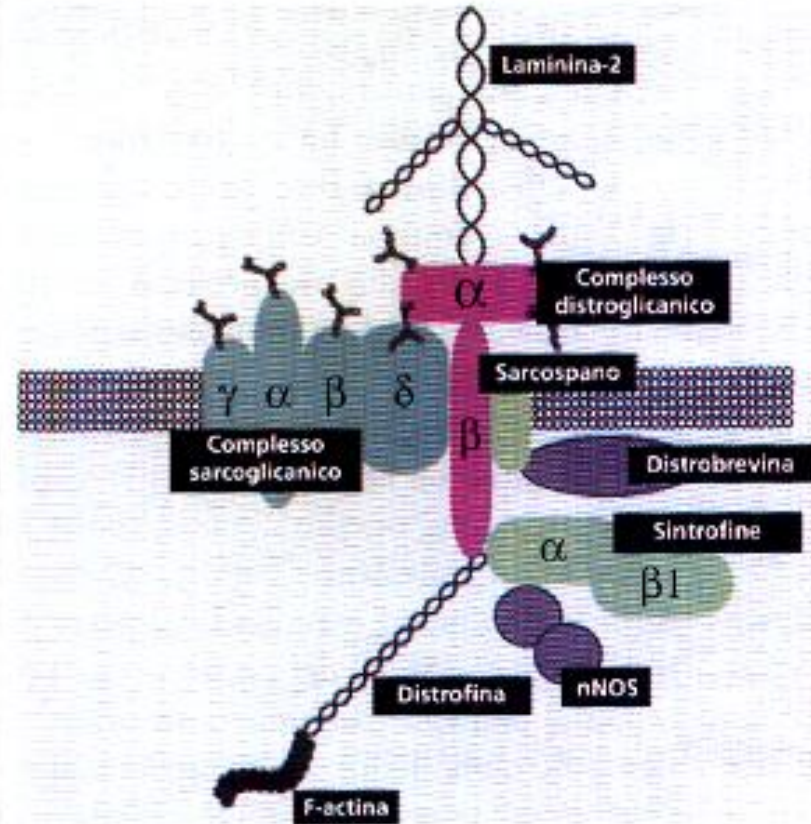


FIGURA 10 Rappresentazione schematica del complesso distrofina-glicoproteine e proteine collegate (laminina-2 e F-actina). Le singole componenti del complesso coinvolte nella causa della distrofia di Duchenne e nelle varie distrofie dei cingoli e congenite sono discusse nel testo.

CASO CLINICO

■ Bimbo di 5 anni.



- CPK 15.800
- **Biopsia muscolare:** variabilità calibro fibre, necrosi, aumento tessuto connettivo con infiltrazione adiposa.
- Distrofina assente
- Analisi DNA: non delezioni, né duplicazioni Xp21.
- Colorazione immunohistochimica: assenza distrofina.

DISTROFIE MUSCOLARI

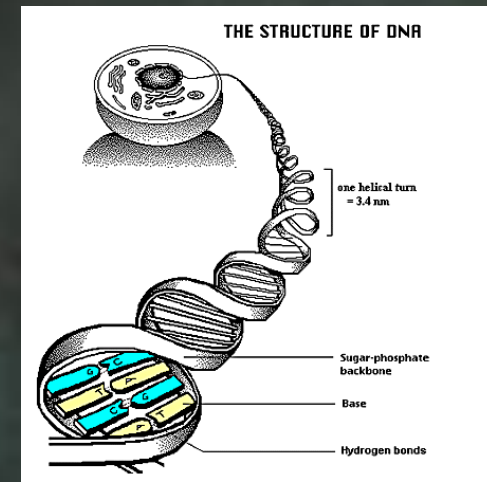
Gruppo di malattie geneticamente determinate sostenute da:

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

DISTROFIE MUSCOLARI X LINKED

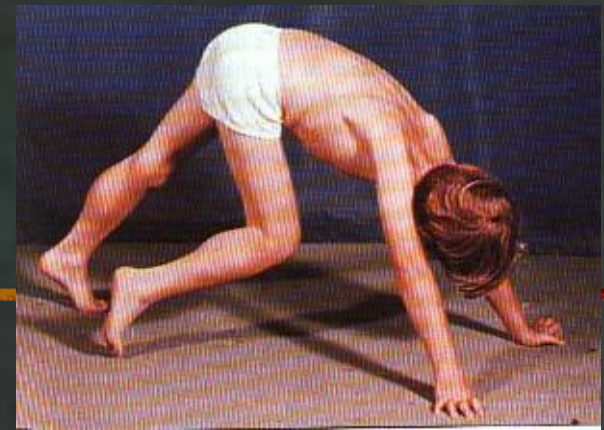
DISTROFINOPATIE

- Distrofia di Duchenne
- Distrofia di Becker
- Sottogruppo intermedio
(es. EMERY-DREIFUSS)



DISTROFIA di DUCHENNE

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



DISTROFIA MUSCOLARE di Duchenne

CLINICA: Esordio 2-4 anni; subdolo, primi passi con ritardo; muscoli del cingolo pelvico e degli Arti Inferiori.

Ipotrofici e deboli. Pseudoipertrofia ai polpacci.

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

Marcia impacciata, facili cadute, difficile salir 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).



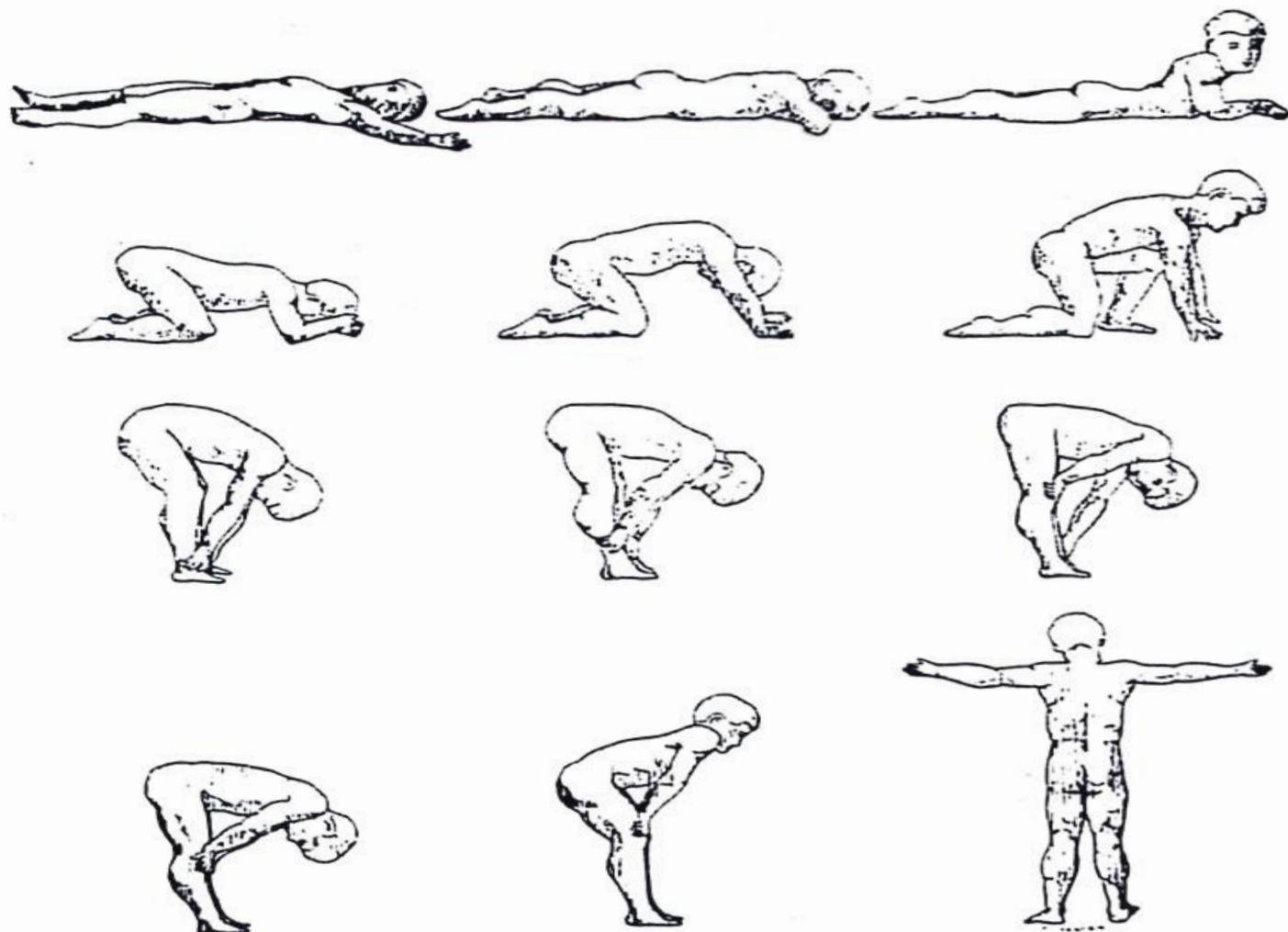


Fig. XI-3 - Rappresentazione schematica dei movimenti per il passaggio dalla posizione supina alla eretta in bambino affetto da malattia di Duchenne. Caratteristico l'arrampicamento sugli arti inferiori (manovra di Gowers). (Da Grinker ed al. *Neurology*; C.C. Thomas Publisher - Springfield Ill. 1966).

Distrofia Muscolare di Duchenne

CLINICA:

Successivo interessamento degli Arti Superiori: cingoli e radici arti.

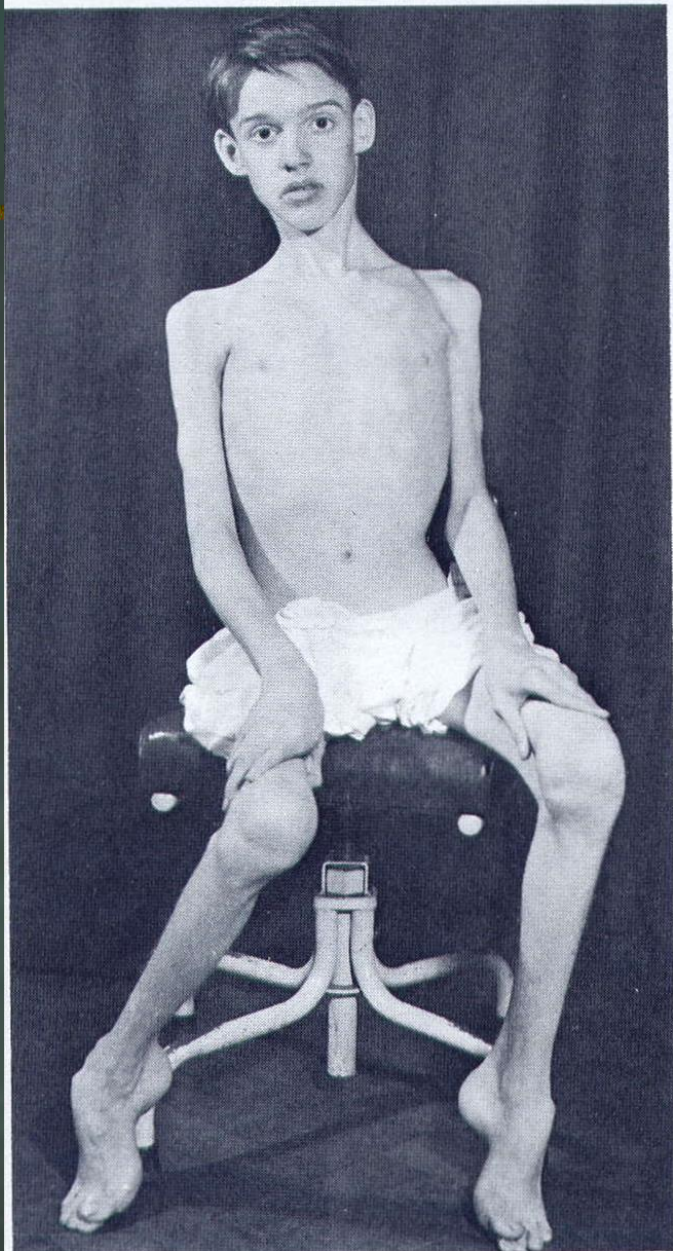
Difficoltà a protendere e sollevare gli Arti Superiori; ipo-atrofia, scapole alate.

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

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

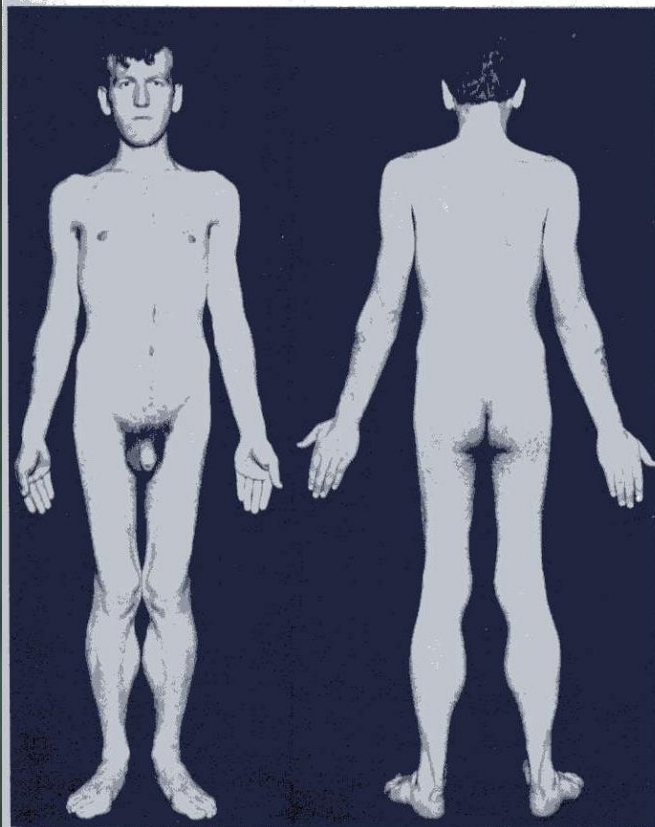
Disturbi associati: Cardiomegalia e anomalie all' Elettroencefalogramma (EEG),

Elettrocardiogramma (ECG): difetti di conduzione atrioventricolare e intra-ventricolare (morti improvvise).



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.



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) Δ

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 miopatie e deformità toraciche.

Exitus in 2° o 3° decade.

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

DISTROFIE MUSCOLARI

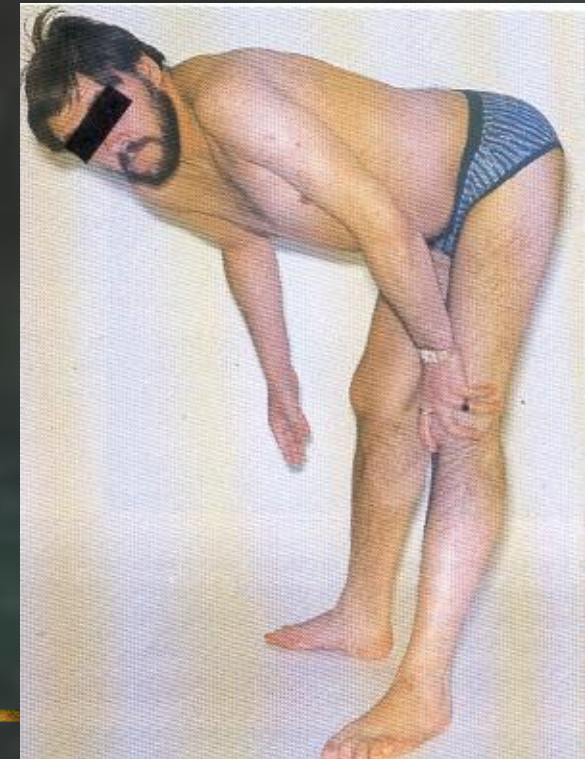
D.M. di Duchenne

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

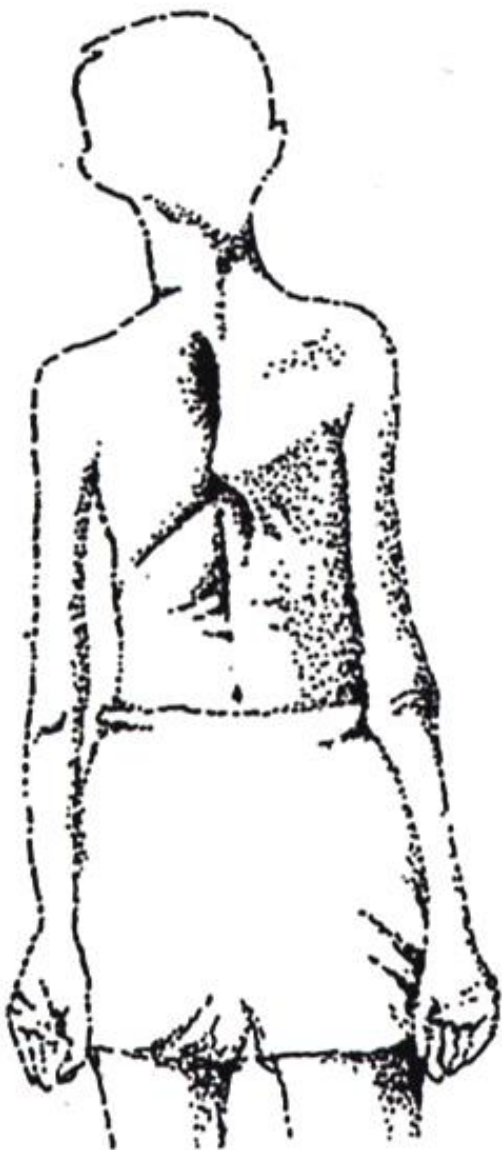
DISTROFIA di BECKER (giovani adulti)

- 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



altre DISTROFIE MUSCOLARI

- **DM DI BECKER (X-linked):** benignità di decorso, esordio più tardivo della Forma di Duchenne.
- ***D. OMERO-PERONEALE (Emery-Dreifuss):*** X-linked; Xq28, *vicino a visione di colori; 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:*** autosomica-recessiva, *relativamente medio-grave*



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



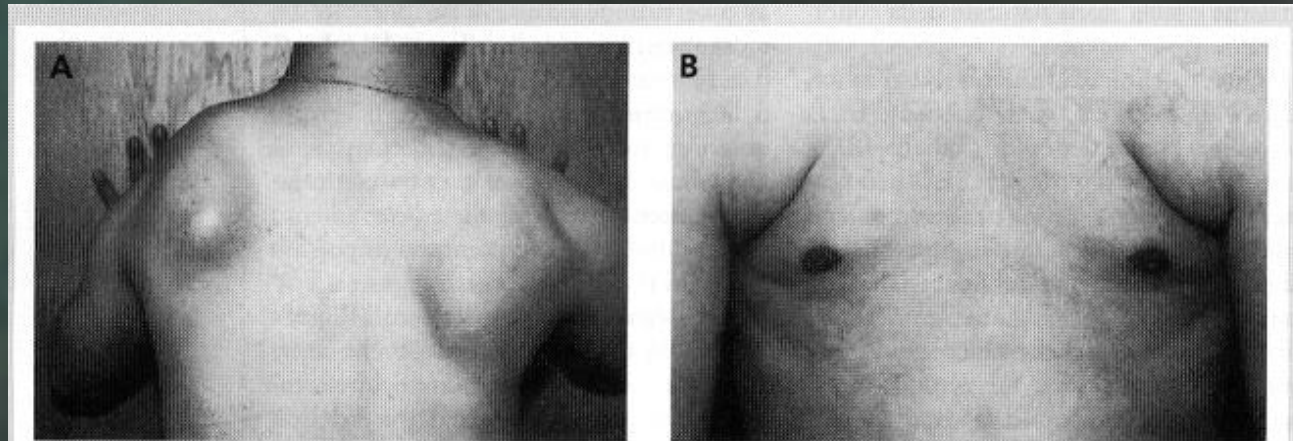
Var. FEMORALE di Leyden-Moebius.

Distrofia omero-peroneale

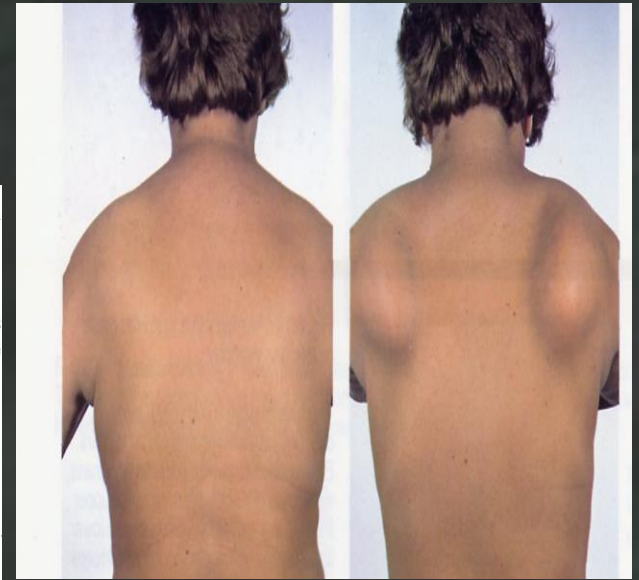
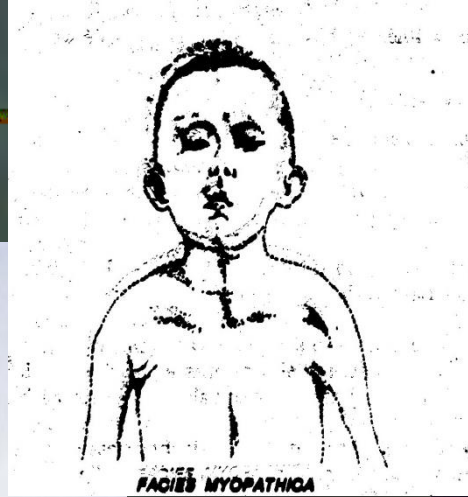
Anamnesi: negativa la familiare, la fisiologica e la patologica remota.

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. Mm distali arti superiori e arti inferiori nella norma, unico lieve deficit nella dorsiflessione del piede.

Segno di Beevor: movimento verso alto dell'ombelico quando pz supino flette il collo

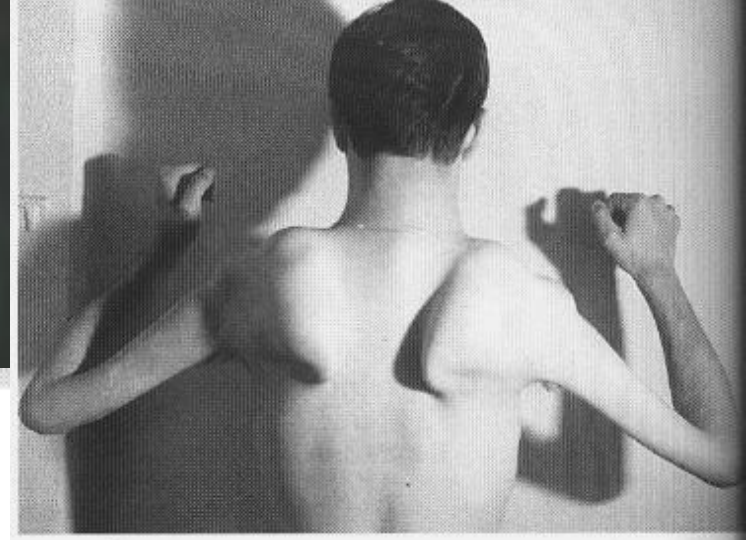


Distrofia facio-scapolo-omerale (Landouzy-Dejerine)

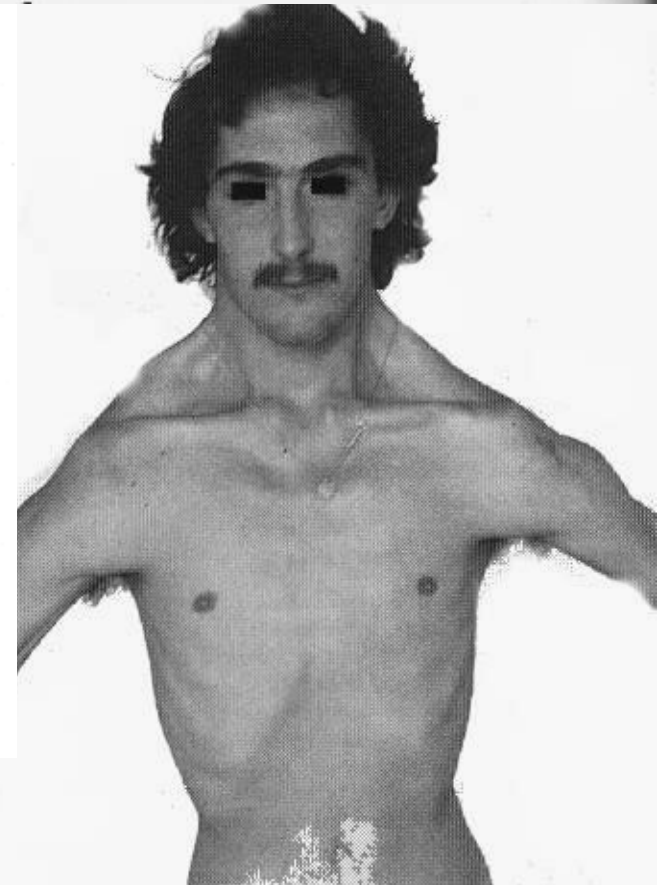


Miopatia oculare

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





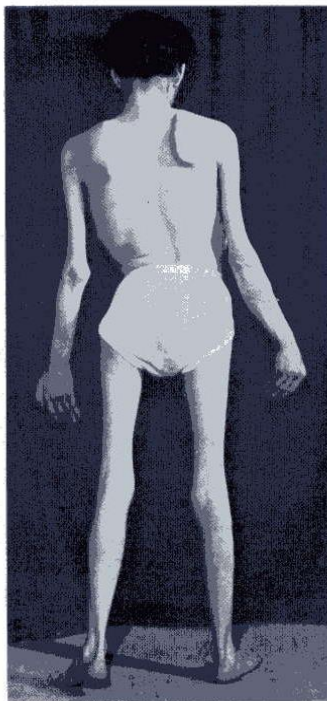
253c



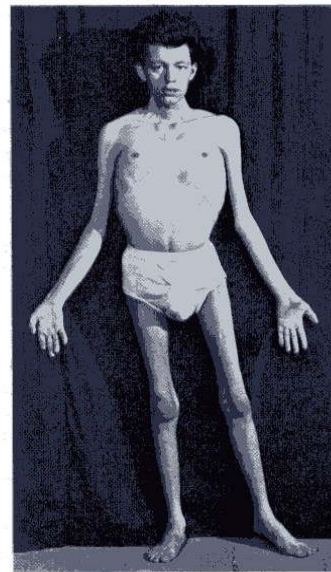
253b



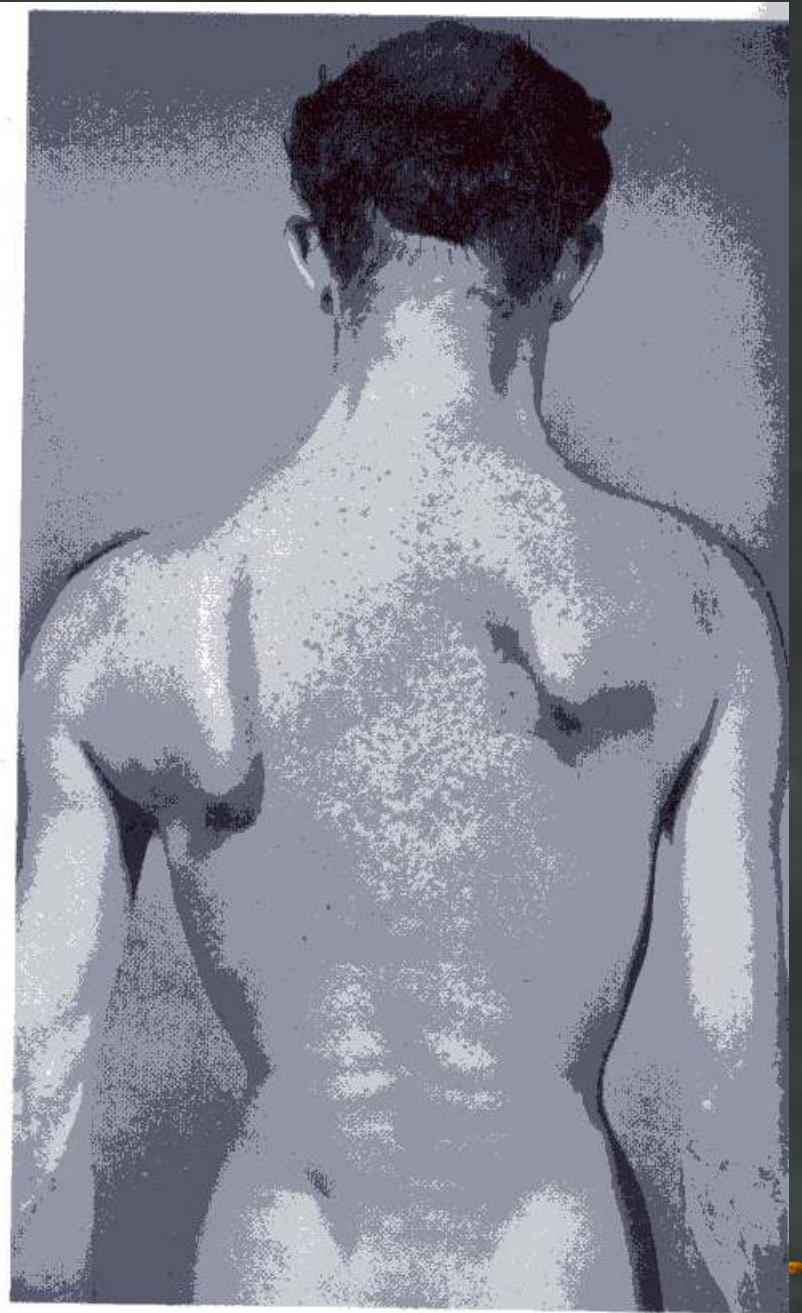
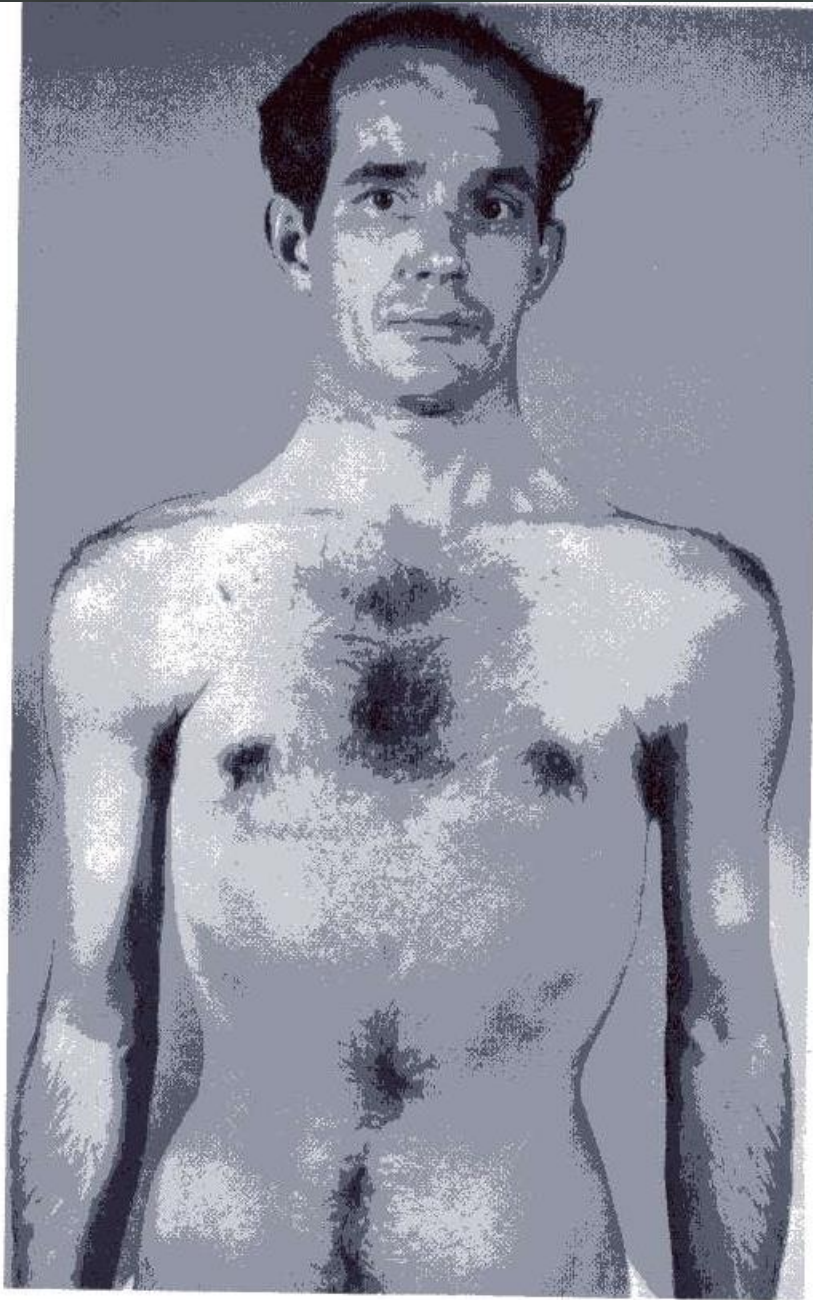
253d



253e



253f



Distrofia oculo-faringea



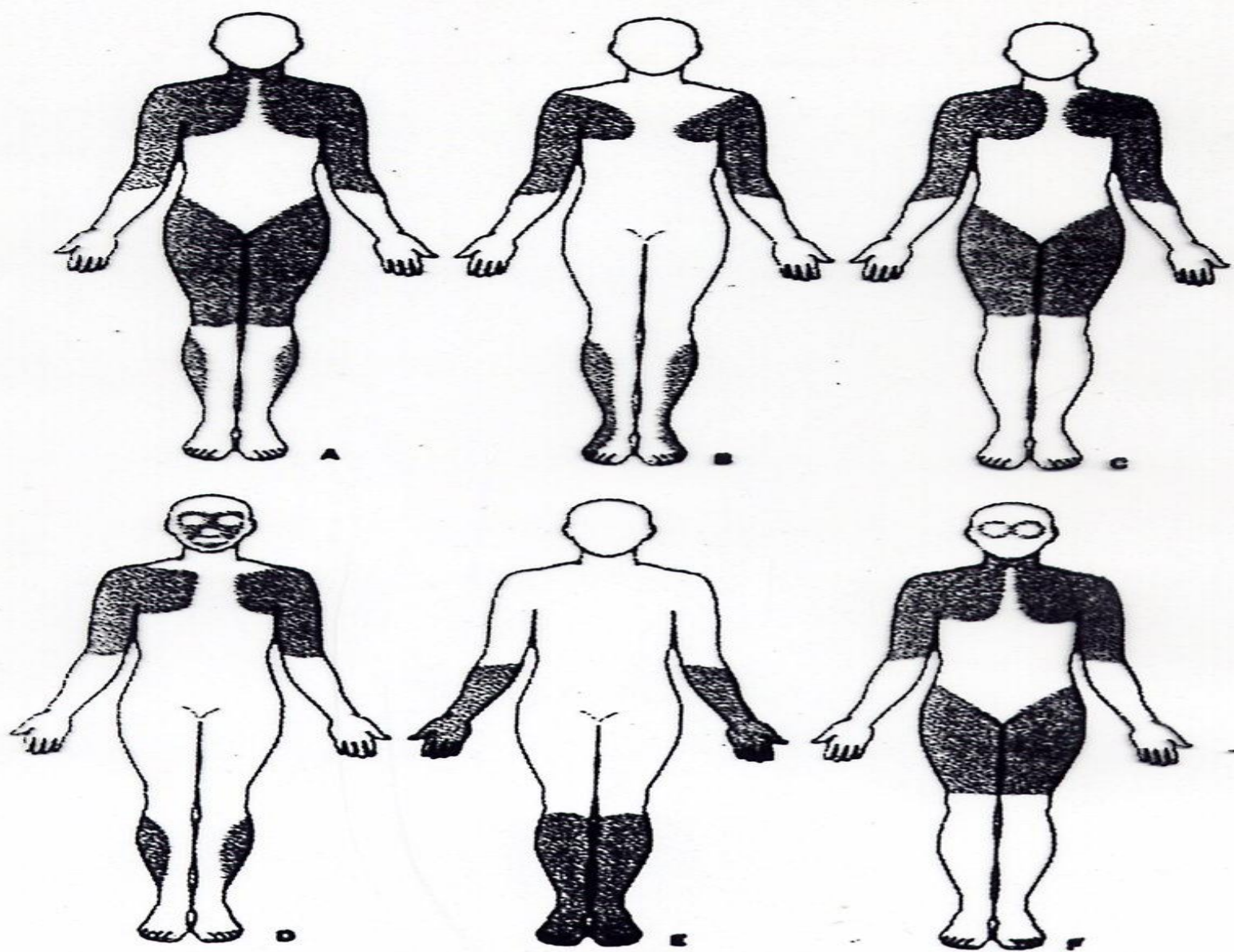
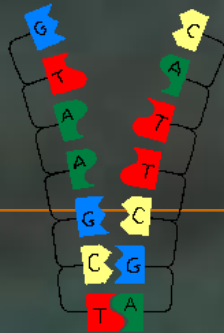


Fig. 34.5 - Distribuzione del deficit di forza in diversi tipi di distrofia muscolare (DM) A: Duchenne e di Becker; B: Emery-Dreifuss; C: cingoli; D: facio-scapolo-omerale; E: distale F: oculofaringea. Le aree tratteggiate sono quelle affette (Riprodotta da BMJ 1998; 317: 991.995, per gentile concessione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

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

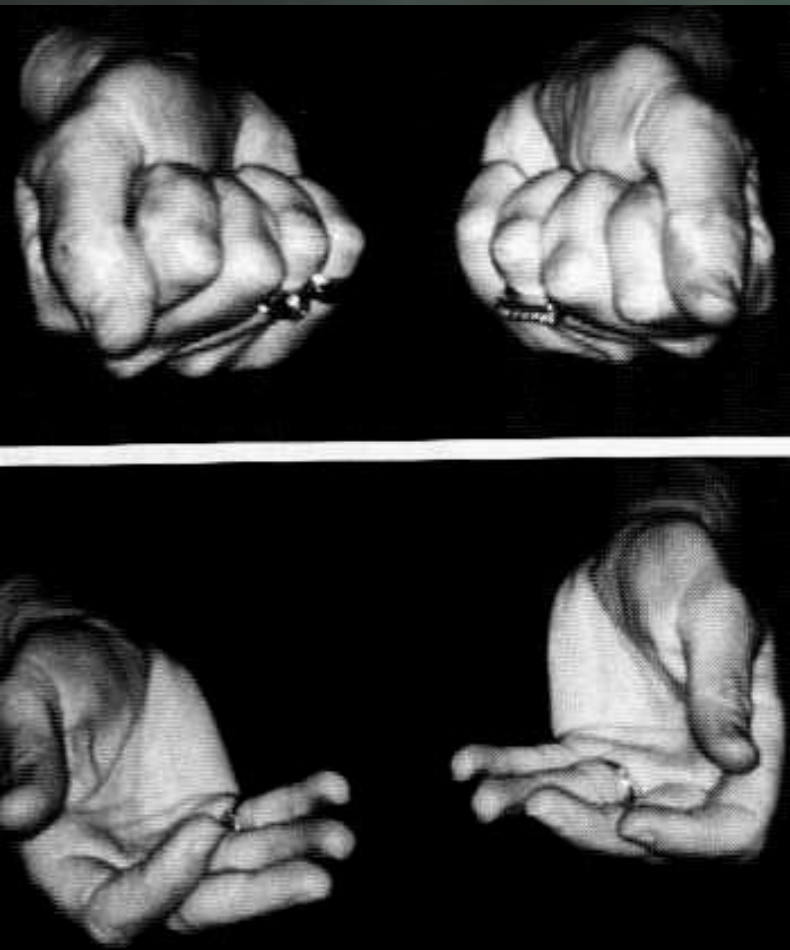
Acquisite

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

* *il muscolo può essere compromesso anche nelle neuropatie periferiche*

MIOPATIA e FENOMENO MIOTONICO

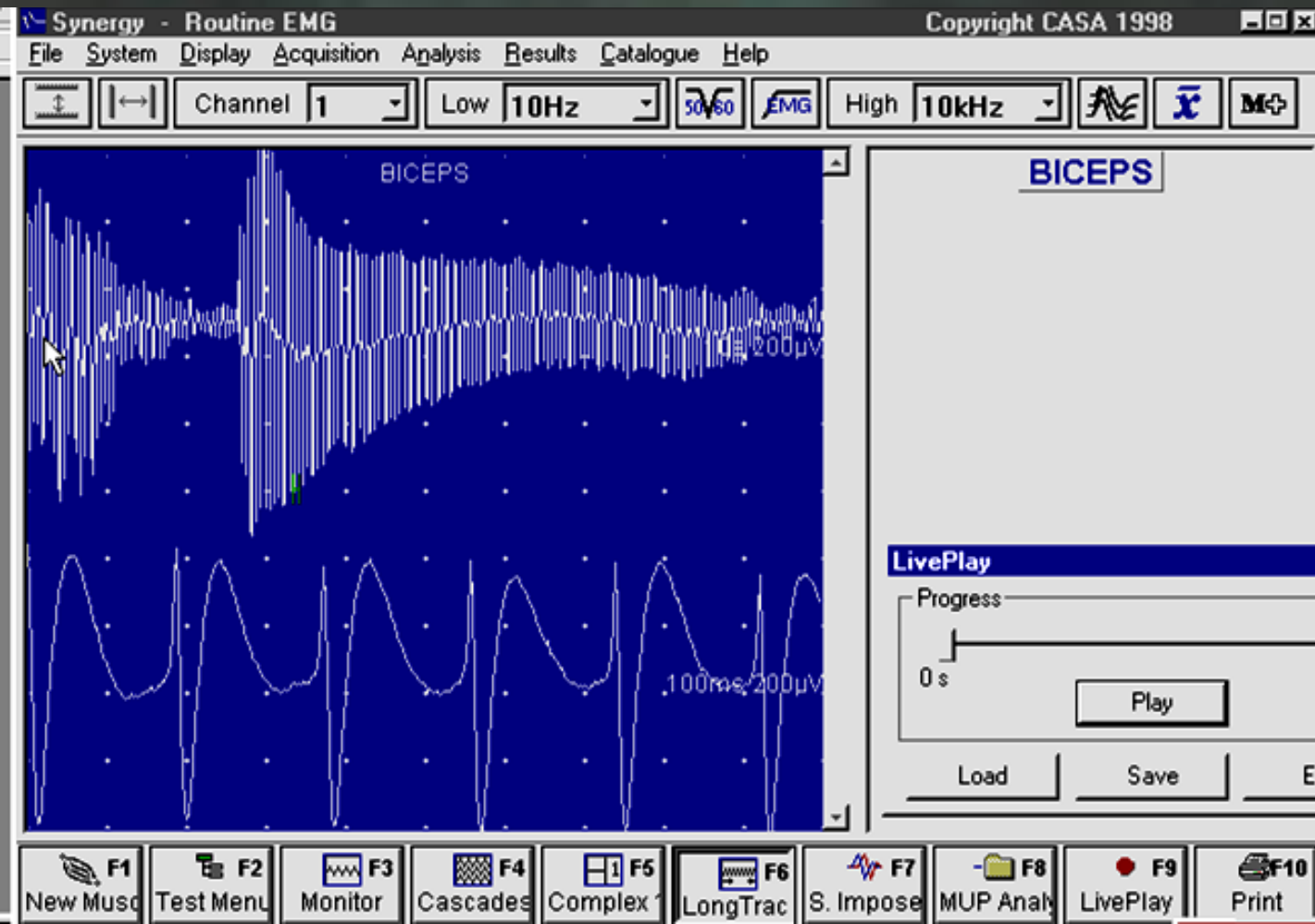
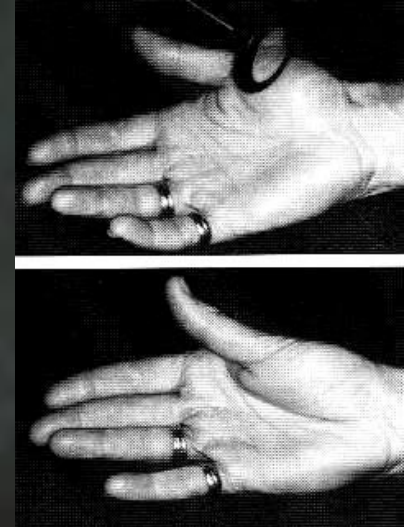
DISTROFIA MIOTONICA DI STEINERT



FENOMENO MIOTONICO

- Mancata decontrazione del muscolo con impossibilità di rilasciamento dopo attività motoria volontaria, dopo contrazione prolungata, dopo stimolo meccanico (percussione), dopo stimolo termico

CASO CLINICO



- EMG:
scariche
miotoniche
diffuse

FENOMENO MIOTONICO

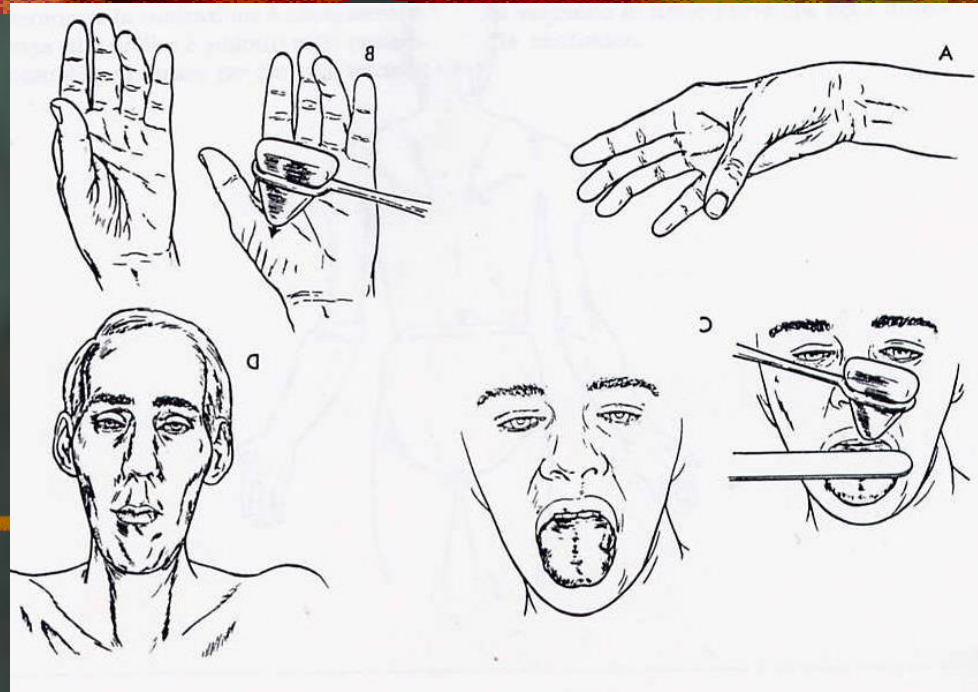
Abnorme lentezza della
decontrazione muscolare

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"



Distrofia miotonica congenita



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 e arti distali; Miotonia relativamente intensa;

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

Ipogonadismo: Maschi.: atrofia testicolare, azoospermia, impotenza, (80%), Femmine.: irregolarità mestruali, sterilità, menopausa precoce;

Deterioramento mentale e del comportamento: simil-demenziale.

Diabete mellito

DISTROFIA MIOTONICA

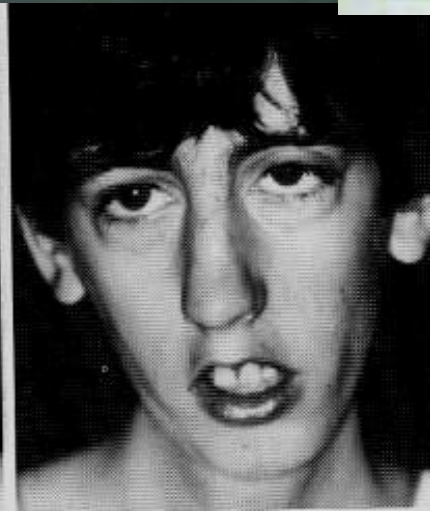
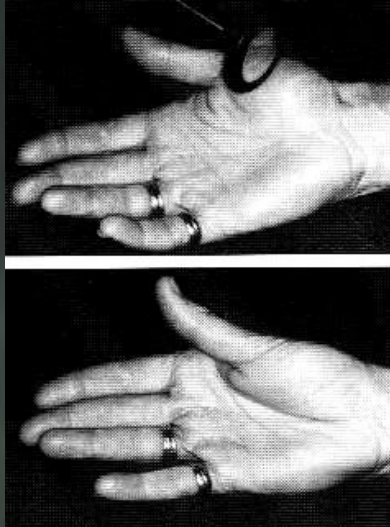
Espressione clinica variabile della distrofia miotonica

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



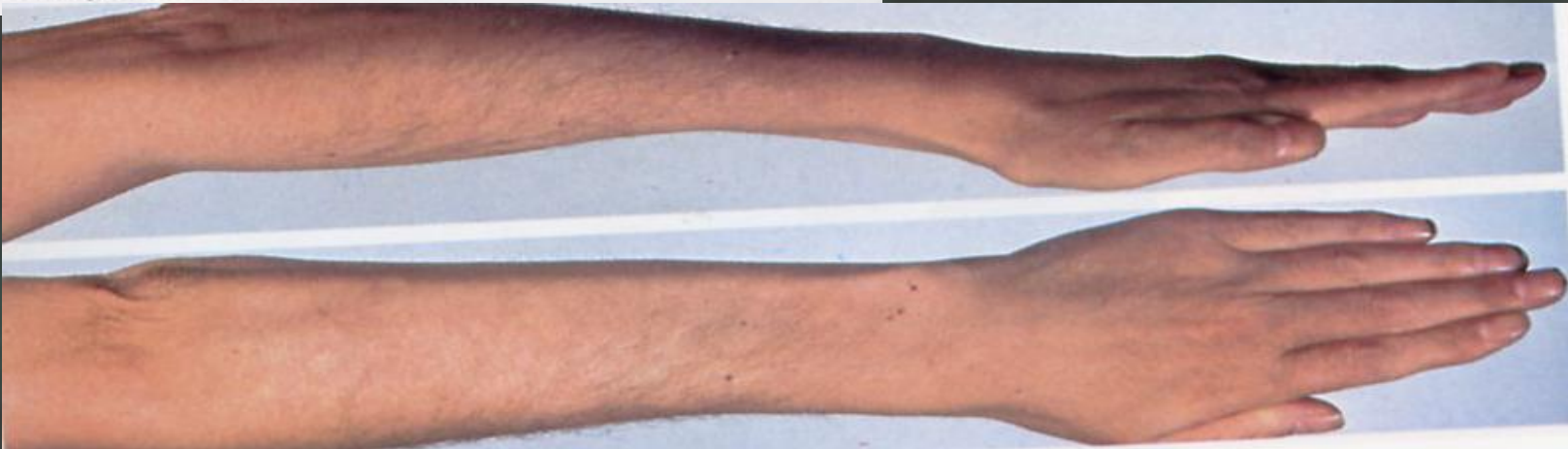


54 anni. Miotonia alla mano e
Calvizie prematura; ptosi palpebrale
Sinistra, debolezza mm facciali
E sternocleidomastoidei; ipotrofia
distale e debolezza agli arti superiori

Atrofia in un arto

Atrofia in un arto

Dystrophia myotonica: facial appearance.



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.

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)

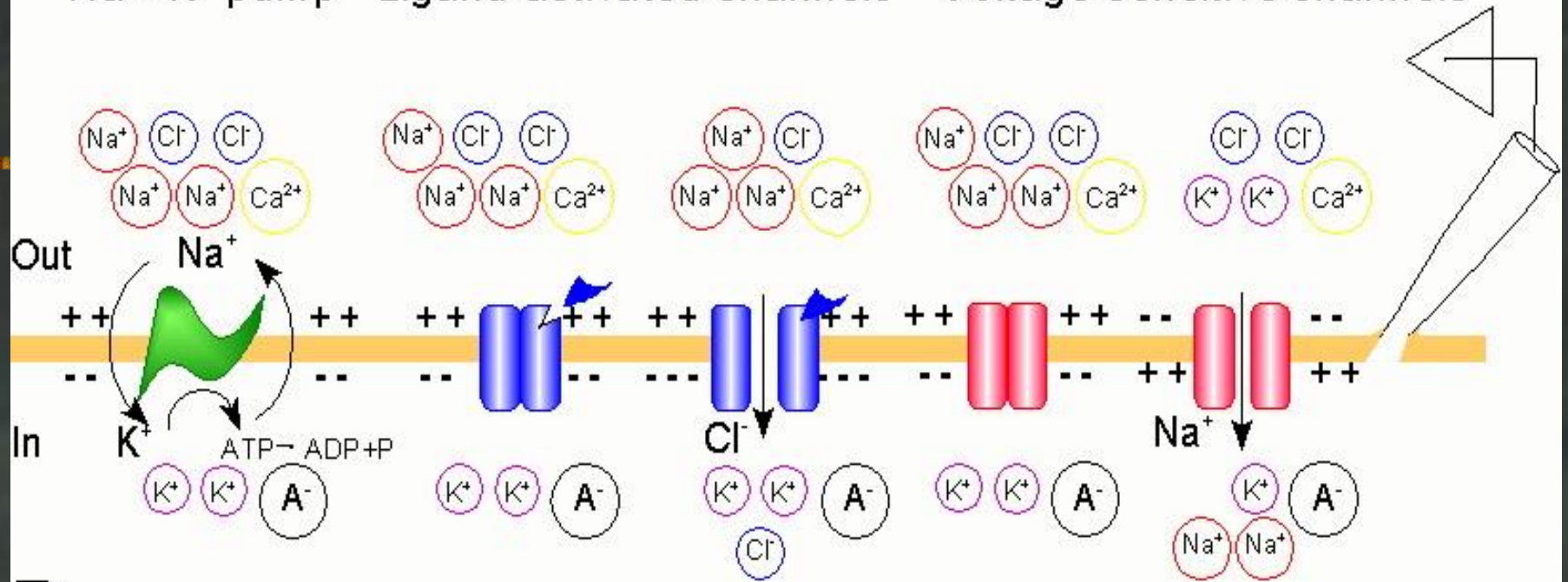
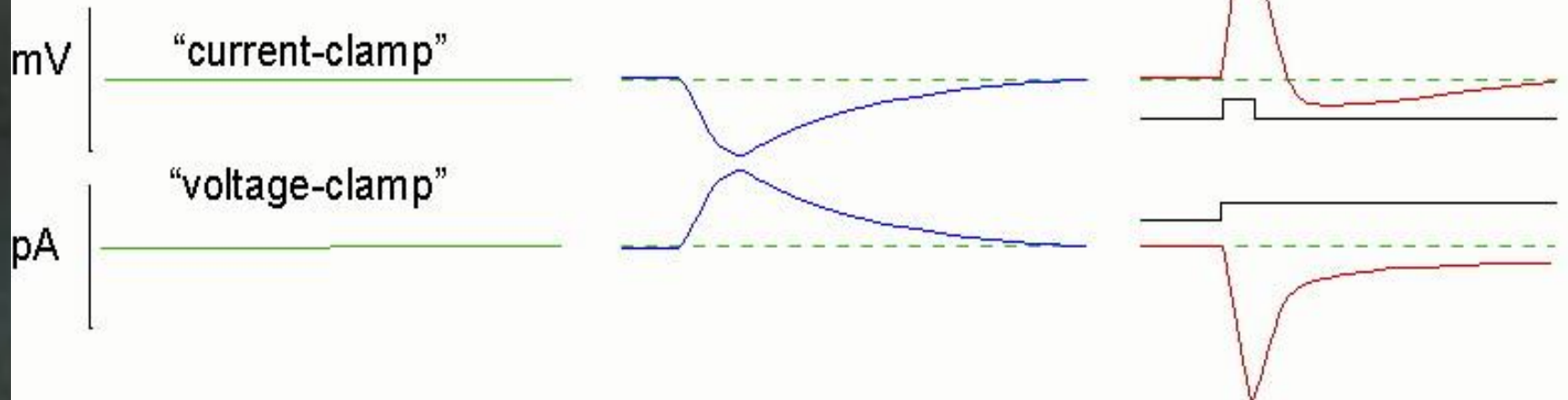
Distrofia Miotonica di Steinert

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.

A

Na⁺- K⁺ pump Ligand-activated channels Voltage-sensitive channels

**B**

MIOTONIA CONGENITA DI THOMSEN



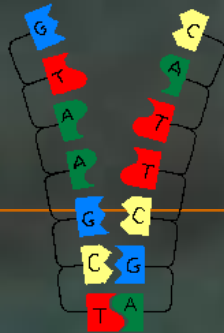
Autosomica Dominante.
“Habitus Atletico”

Miotonia Generalizzata
e ipertrofia muscolare:
disabilità moderata.

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

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**

* *il muscolo può essere compromesso anche nelle neuropatie periferiche*

MIOPATIE METABOLICHE

Classificazione basata su alterazioni biochimiche

Alterazioni del Metabolismo del **Glicogeno**

Mal Mc Ardle: Deficit di miofosforilasi: crampi muscolari generalizzati (elettricamente silenti) e rigidità dopo att. 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.

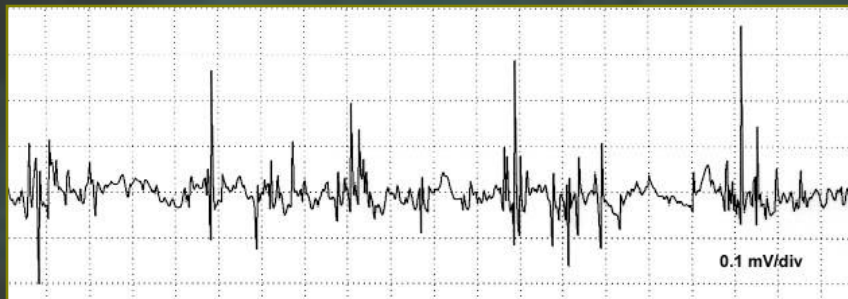
Malattia di Pompe ad esordio tardivo – Sintomi d'esordio

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.

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

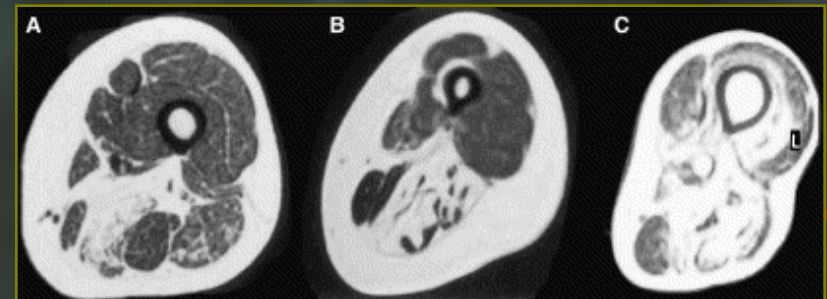
EMG

Pattern miopatico



RMN

Muscolatura anteriore della coscia



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

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

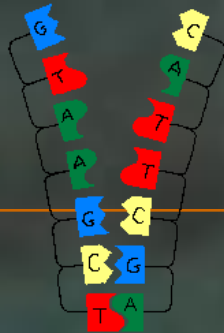
MIOPATIE METABOLICHE lipidi

■ DEFICIT DI CARNITINA

- È il disturbo più comune del met. Lipidico Sdr eterogenea. Forme sporadiche e aut recessiva. Questo deficit impedisce agli acidi grassi a catena lunga di entrare nella matrice mitocondriale interna, compromettendo la produzione enzimatica.
- TERAPIA con l-carnitina orale utile in alcuni pazienti
- 1) esiste deficit nella sintesi e nel trasporto intracellulare della carnitina in tutto l'organismo: fegato, plasma, muscl.: In bimbi con vomito, ipoglicemia, epatomegalia, a volte ipostenia prossimale progressiva.
- 2) Deficit primario a livello muscolare. Compare in infanzia o prima età adulta. Debolezza prossimale anche molto marcate: deambulazione anserina, segno di di Gowers, ipostenia muscoli del collo, iperlordosi.

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

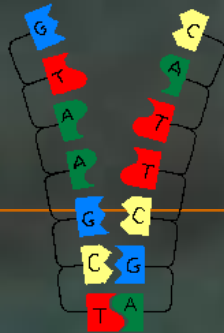
Acquisite

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

* *il muscolo può essere compromesso anche nelle neuropatie periferiche*

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

* *il muscolo può essere compromesso anche nelle neuropatie periferiche*

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

MIOPATIE INFIAMMATORIE AUTOIMMUNI - 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 AUTOIMMUNI

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*

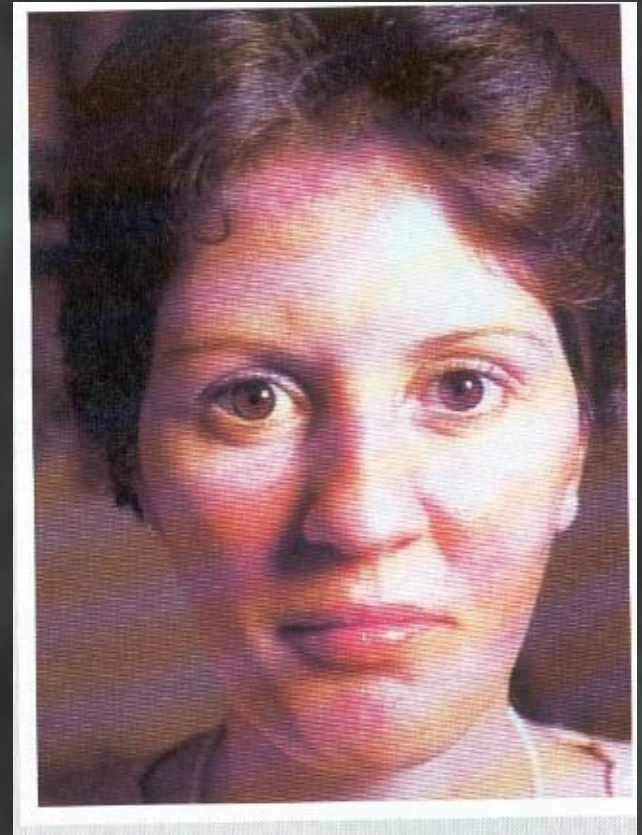
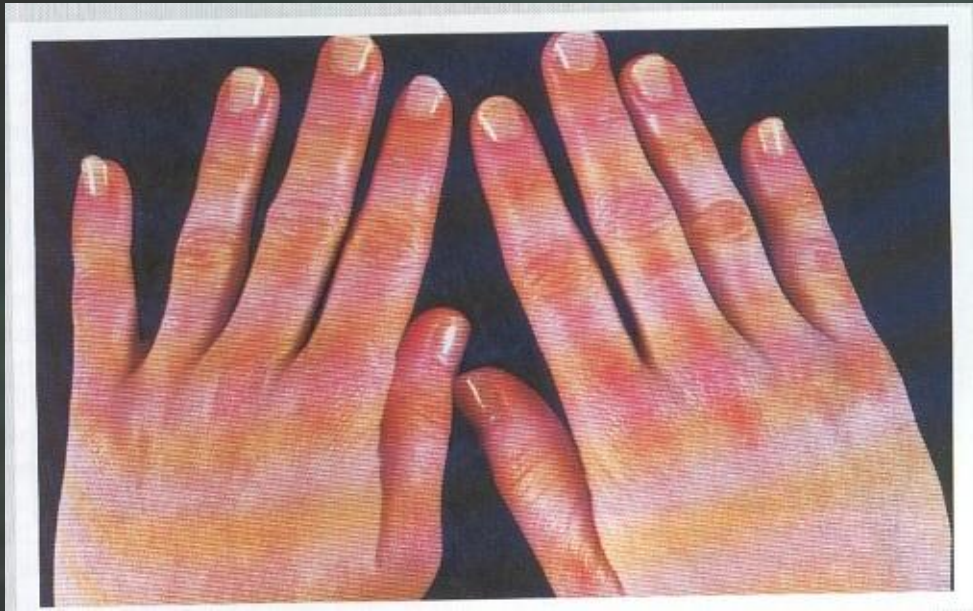
MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI

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

CASO CLINICO



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



Fig. 14.22
Rash al volto in
dermatomiosite.



Figura 13-33. Discromia blu violacea, rash eliotropo a livello del sopracciglio superiore e nella regione periorbitale in un paziente con miopatia infiammatoria (A). La fronte e l'area zigomatica presentano un rash rosso non papuloso (B) (*Da Griggs e coll. [79]; con permesso*).

dermatomiosite



dermatomiosite, presente talvolta in alcuni pazienti con miopatie infiammatorie. A, Eruzione papulosa, violacea con apparenza psoriatca che si estende sulla superficie estensoria delle falangi. Lesioni simili appaiono sulle superfici estensorie dei gomiti e di altre articolazioni. B, La stessa paziente dopo trattamento con immunoglobuline endovenose (Da Dalakas e coll. [80]).

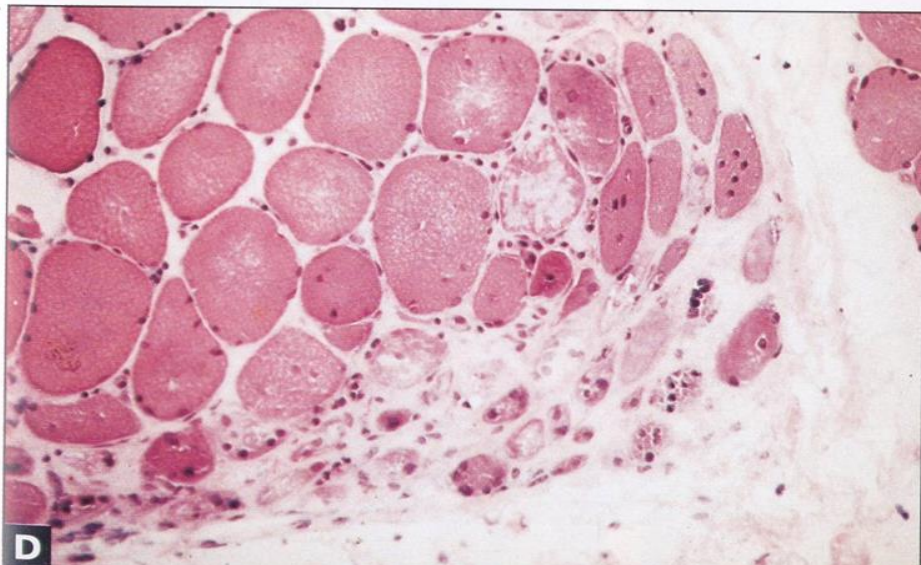
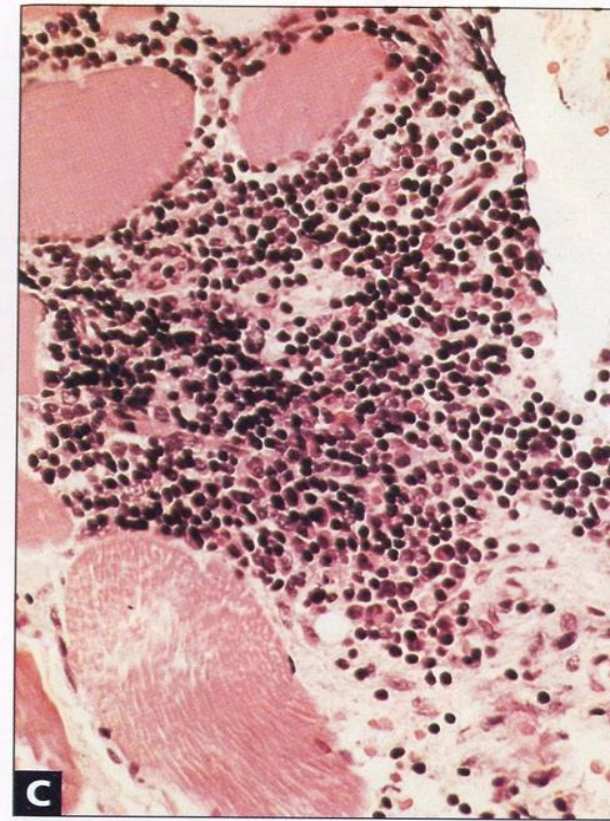


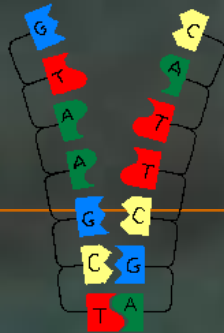
Figura 11-22. Dermatomiosite. La dermatomiosite è una miopatia infiammatoria che interessa il muscolo scheletrico e la cute. I pazienti affetti da dermatomiosite presentano generalmente un aumento della creatin-chinasi serica ed un elettromiogramma miopatico. Negli adulti, ma non nei bambini, la dermatomiosite può associarsi con un carcinoma [12]. A, Rash cutaneo facciale in un bambino affetto da dermatomiosite. B, Sezione di biopsia muscolare, colorata con colorazione tricromica modificata, che mostra una fibra in necrosi. Nonostante che le fibre muscolari nella dermatomiosite presentino frequentemente tale tipo di alterazione, in questo caso specifico la biopsia è di un paziente affetto da deficit di miofosforilasi con rbdomiolisi. C, Biopsia muscolare (colorazione H-E) che mostra un infiltrato infiammatorio. D, Biopsia muscolare (colorazione H-E) che mostra un pattern di atrofia perifascicolare. La presenza di atrofia perifascicolare è un'alterazione istologica tipica della dermatomiosite nei bambini.

Terapie delle miositi autoimmuni

- Steroidi
 - Plasmaferesi
 - Immunoglobuline Umane endovena
 - Immunosoppressori citotossici
-

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

* *il muscolo può essere compromesso anche nelle neuropatie periferiche*

MIOPATIE ASSOCIATE

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

Disturbo	Manifestazioni	CK sierica
▶ Iperteroidismo	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.

Ereditarie

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

Acquisite

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

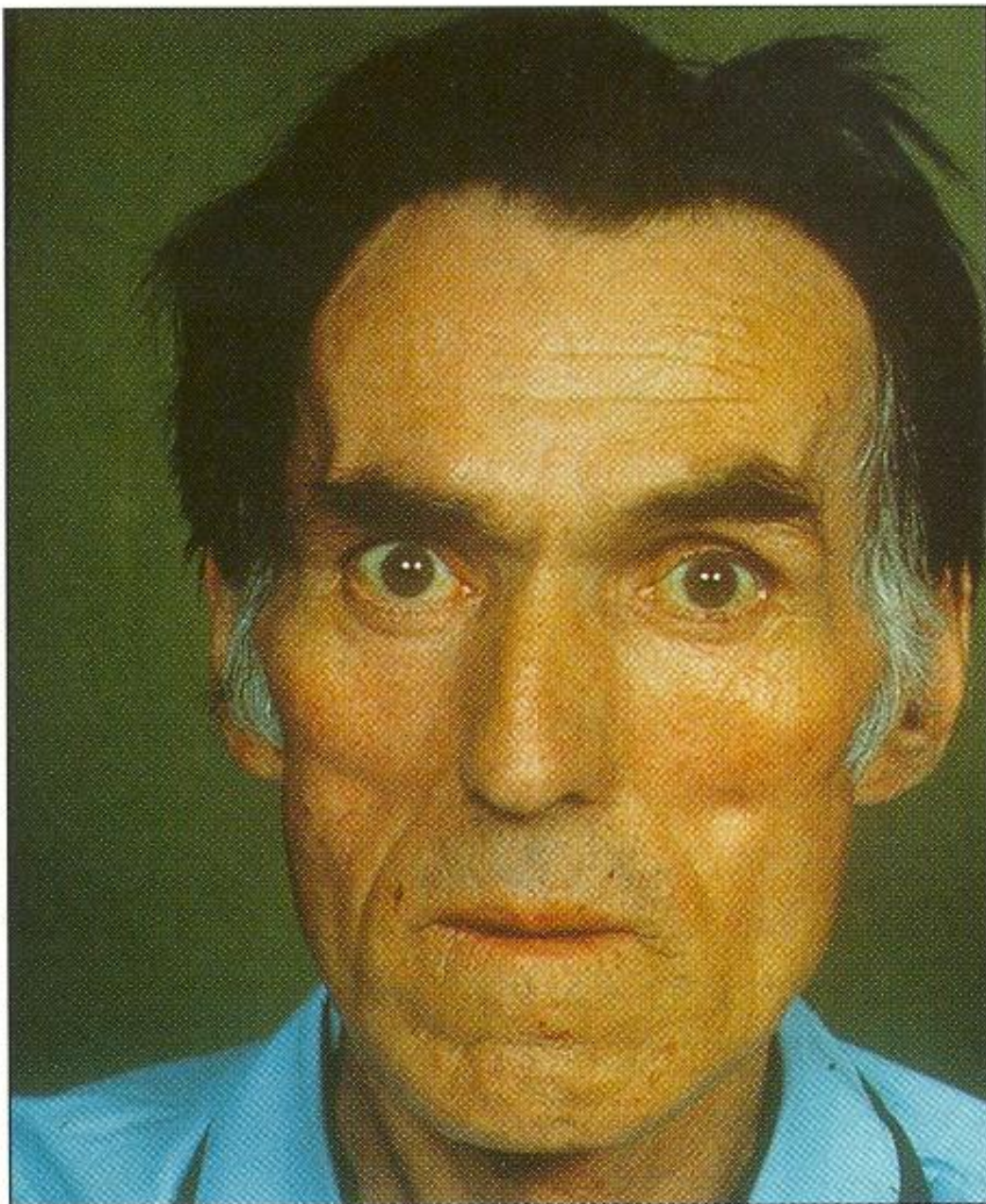


Fig. 14.18 *Miopatia tireotossica*.

Mioedema nell'ipotiroidismo

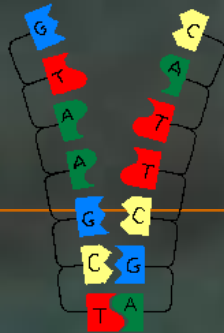


Miopatia tireotossica: interessamento prossimale degli arti



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

* *il muscolo può essere compromesso anche nelle neuropatie periferiche*

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 FARMACOTOSSICHE

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

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

CRAMPI

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

Intensità: contr. “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

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

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'insufficienza Renale e surrenale

Crampi da malattie dei muscoli: miopatia ipotiroidea ipertrofica degli adulti, malattia 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

Terapie: interventi sull'eziologia;
Riducenti l'eccitabilità di
membrana: antiepilettici e chinino

Apporto di glucidi nella Mc Ardle