



# Malattie dei muscoli e della giunzione neuromuscolare

**Enrico Granieri, MD**  
**University Professor of Neurology**

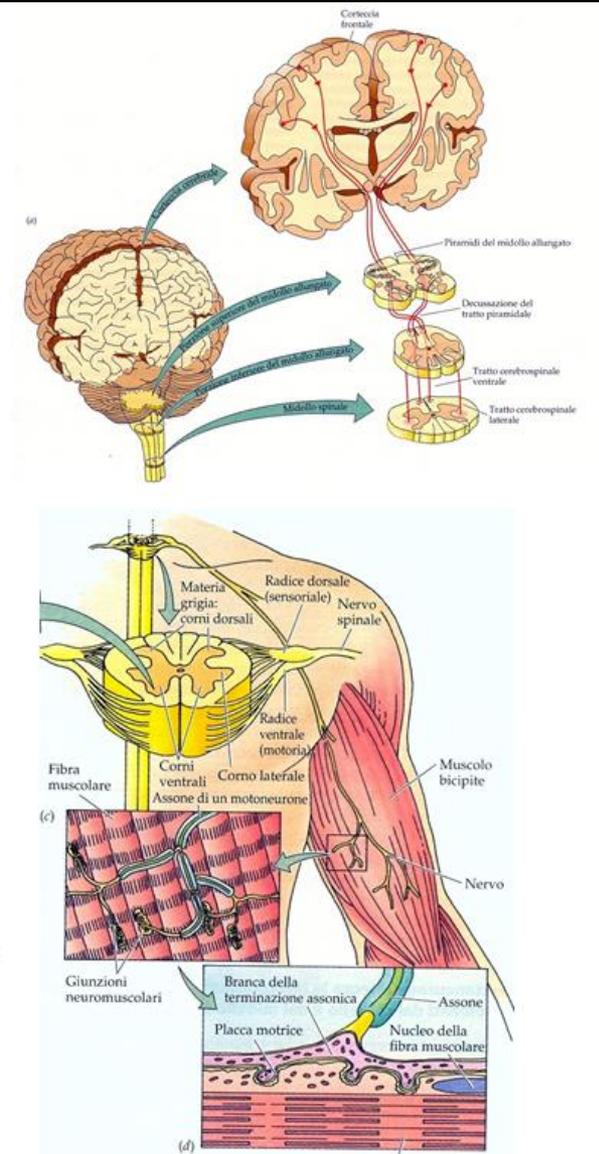
email [enrico.granieri@unife.it](mailto:enrico.granieri@unife.it)

**Corso di laurea in Educazione Professionale**  
**Rovereto**  
**Anno Accademico 2015-2016**

# Il movimento

- **Cervello:** Progettazione..
- **Corteccia primaria e vie piramidali..:** movimento volontario
- **Sistema Extra-piramidale:** movimento involontario e automatico
- **Cervelletto:** coordinazione
- **Sistema spino-muscolare:**
  - movimento riflesso:
    - **motoneurone periferico,**
    - **sistema sensitivo afferente,**
    - **giunzione neuromuscolare,**
    - **muscolo**

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



Clinica  
Neurologica



# Malattie muscolari

**Enrico Granieri, MD**

**University Professor of Neurology**

**Head of the Department of Medical-Surgical Sciences  
of Communication and Behaviour**

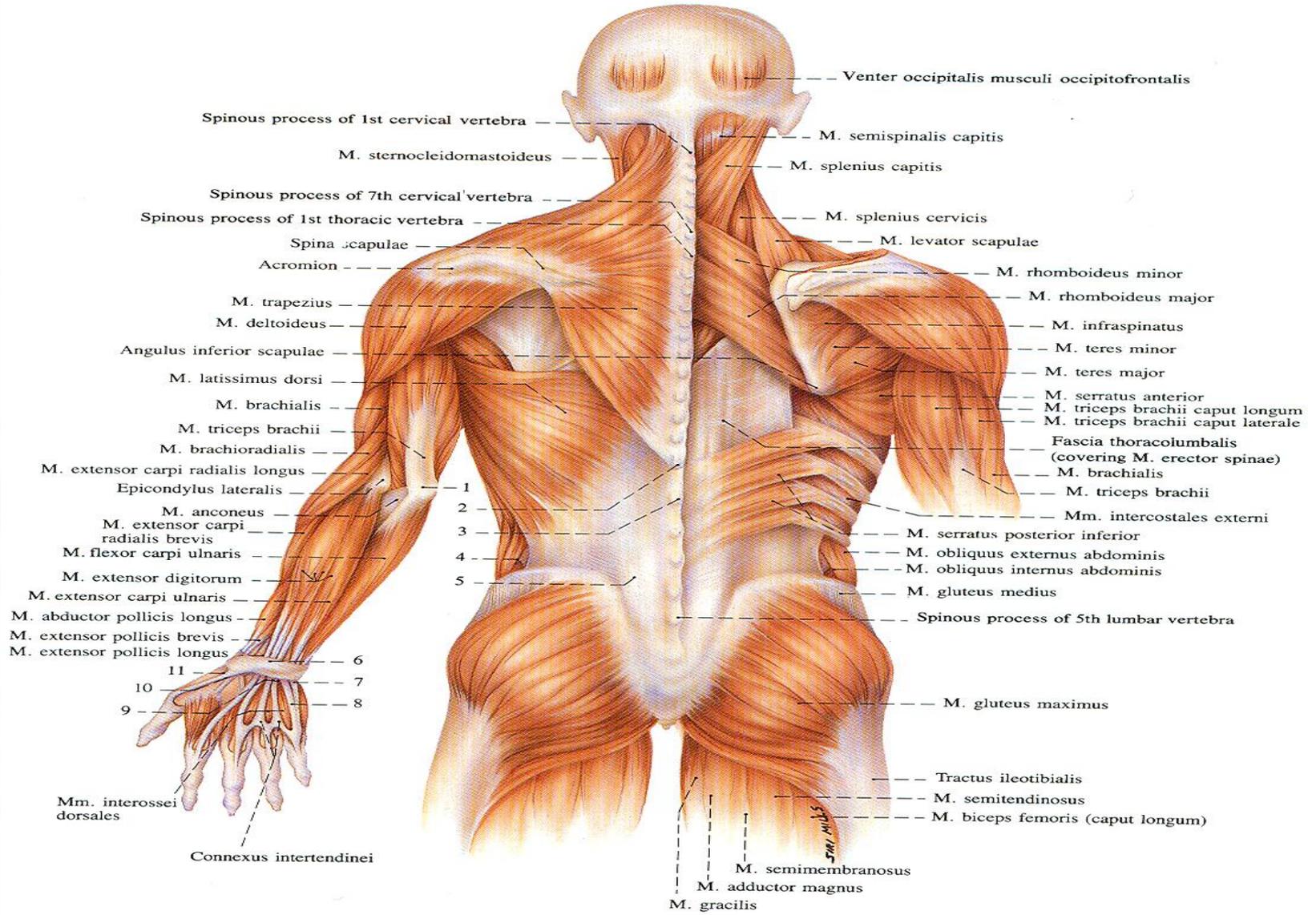
**Chief of Section of Neurology**

**University of Ferrara**

email [enrico.granieri@unife.it](mailto:enrico.granieri@unife.it)

Granieri webpage [www.unife.it/docenti/enrico.granieri](http://www.unife.it/docenti/enrico.granieri)

Neurologia [www.unife.it/sezione/sezione-300135.htm](http://www.unife.it/sezione/sezione-300135.htm)



- 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

# **MALATTIE MUSCOLARI PRIMITIVE (MIOPATIE)**

- Le affezioni muscolari primitive alterano la struttura o la funzione delle fibre muscolari indipendentemente dalla loro innervazione.

# 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;

# 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





# ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

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



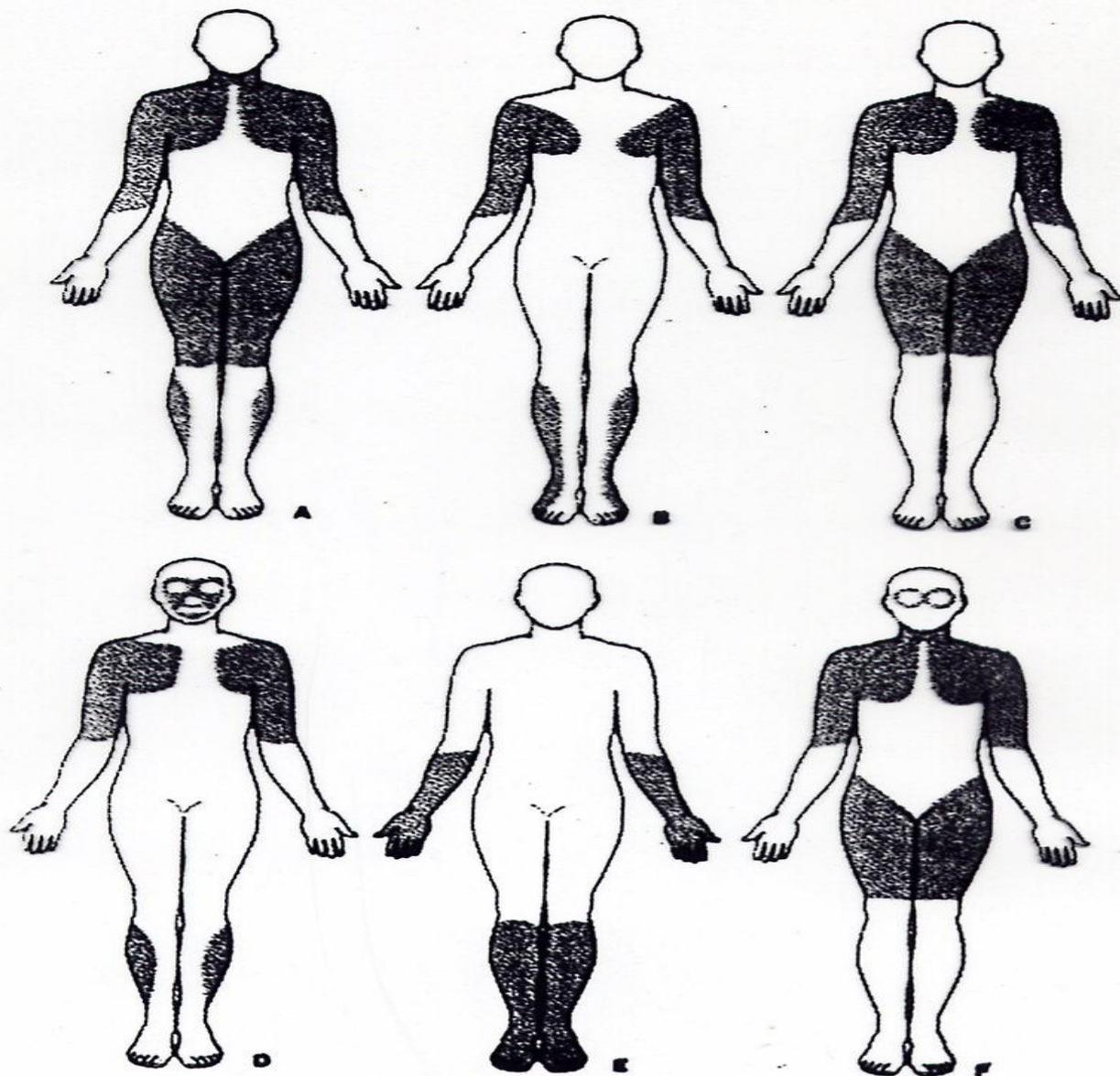


Fig. 34.5 - Distribuzione del deficit di forza in diversi tipi di distrofia muscolare (DM) A: Duchenne e di Becker; B: Emery-Dreifuss; C: cingoli; D: facio-scapolo-omerale; E: distale F: oculofaringea. Le aree tratteggiate sono quelle affette (Riprodotta da BMJ 1998; 317: 991.995, per gentile concessione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

# Laboratorio



- **Enzimi muscolari**
  - Creatin fosfochinasi (CPK) in alte concentrazioni in sarcoplasma muscoli scheletrici
    - Isoenzima Muscoli; MB cardiaco; BB cerebrale

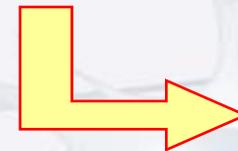
**MA...**

- **L'ASSENZA DI ↑ CPK 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

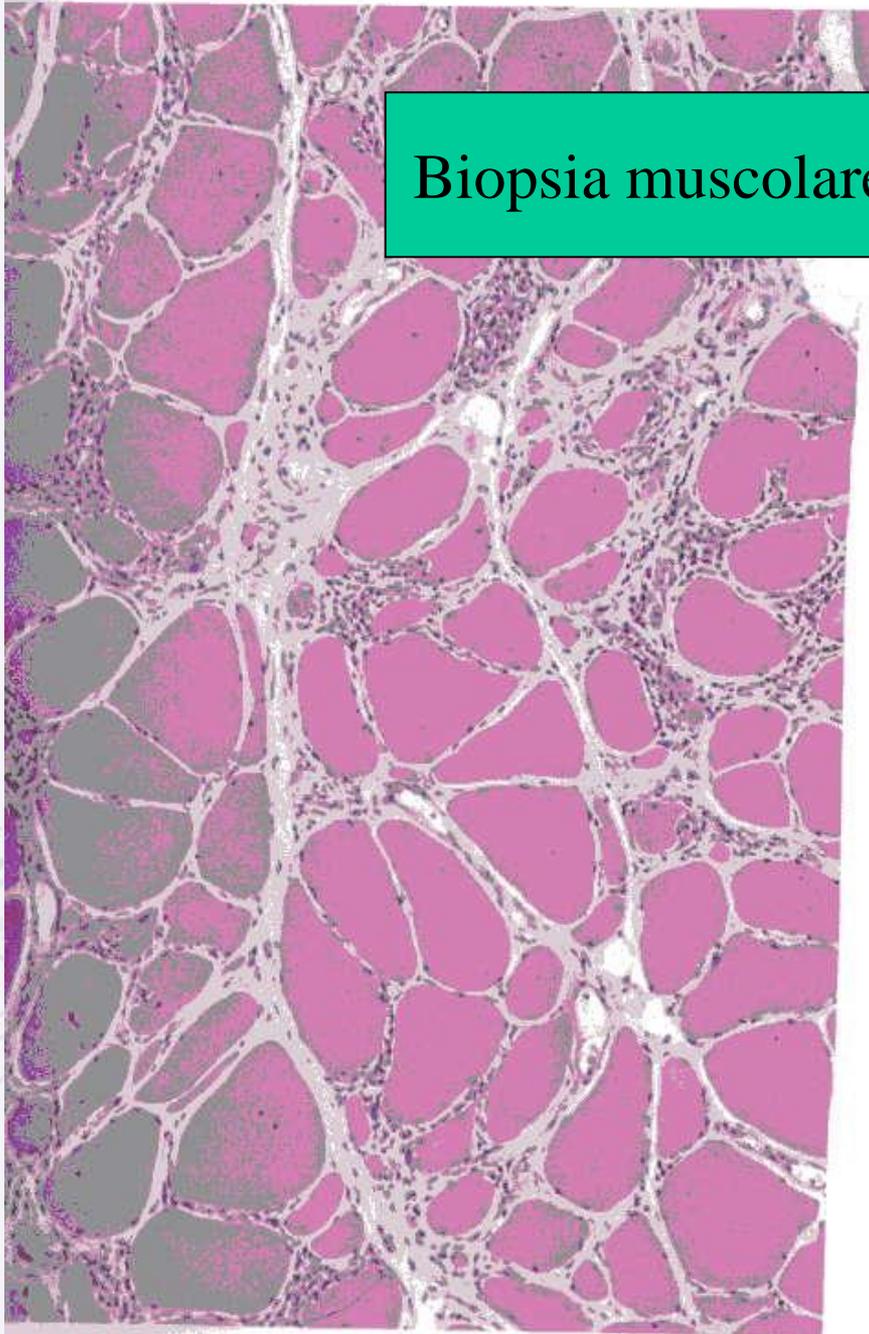
# Neurofisiologia



- **EMG (elettromiografia)**
  - **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!**

Biopsia muscolare



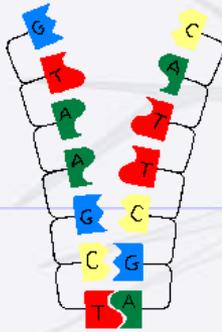
Facioscapulohumeral dystrophy



15.39 Facioscapulohumeral dystrophy

# 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**

# 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).

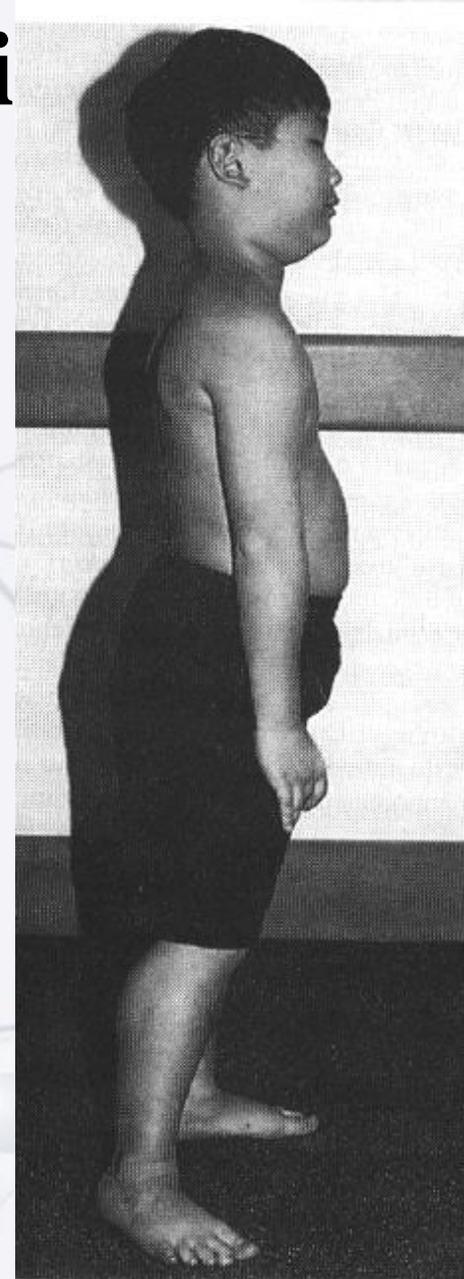
**Marcia** impacciata, facili cadute, difficile salire scale e saltare.

**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**).

**Filmato quicktime**

**Filmati neurovideo**



- **Filmati nella cartella video neuro**



# 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 (elettrocardiogramma), difetti di conduzione atrioventricolare e intra-ventricolare (morti improvvise).

The background of the slide features a repeating pattern of stylized, light blue neurons. Each neuron has a central cell body with several thin, radiating processes extending outwards, resembling a starburst or a simplified biological cell. The neurons are scattered across the white background, creating a subtle, scientific aesthetic.

# **DISTROFIE MUSCOLARI**

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

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

Exitus in 2° o 3° decade.

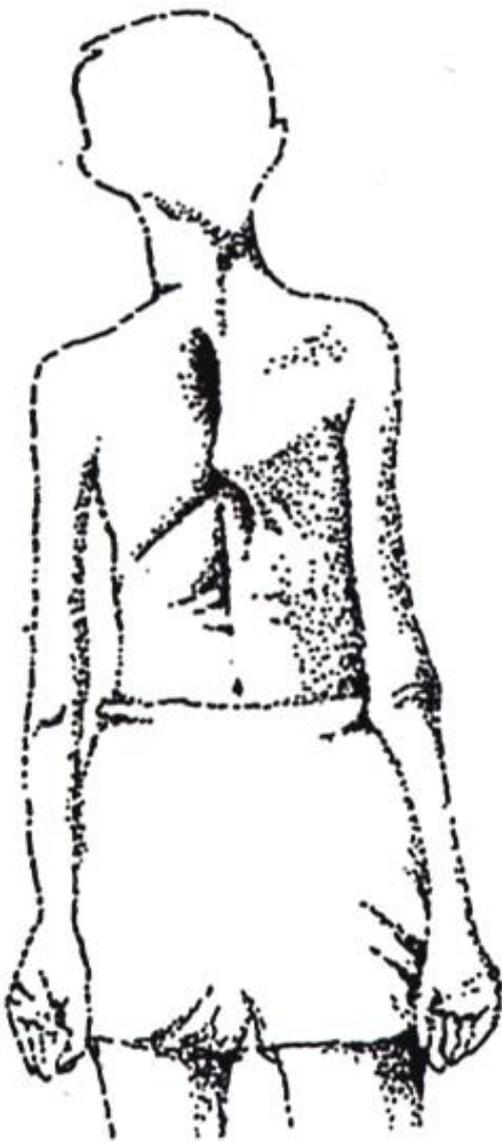
# MIOPATIA

## **MIALGIE: dolori muscolari**

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

## **CRAMPI**

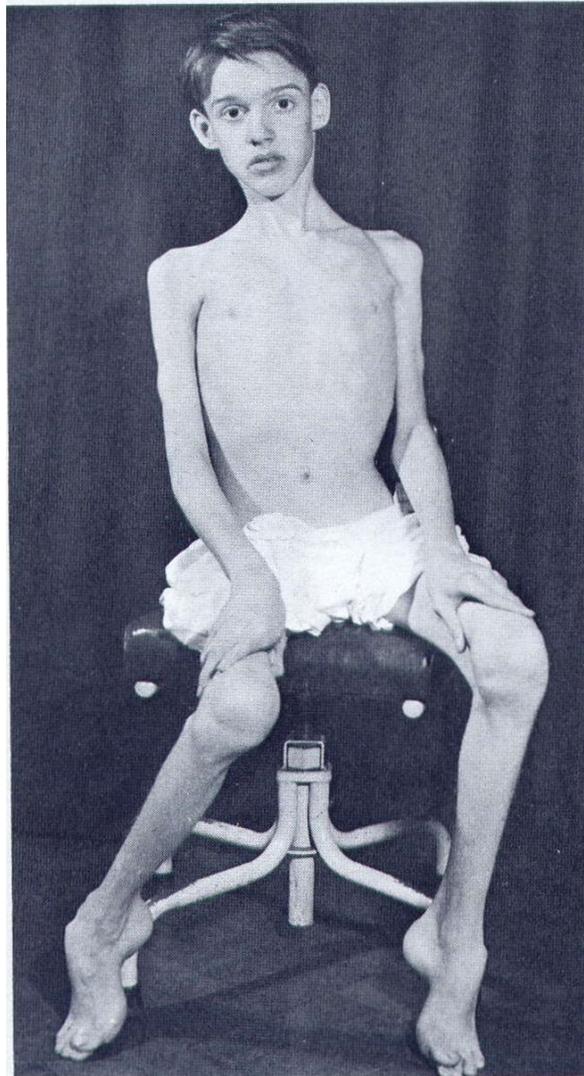
- Contrazioni muscolari protratte, dolorose, talvolta scatenate da movimenti volontari o dopo sforzo



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

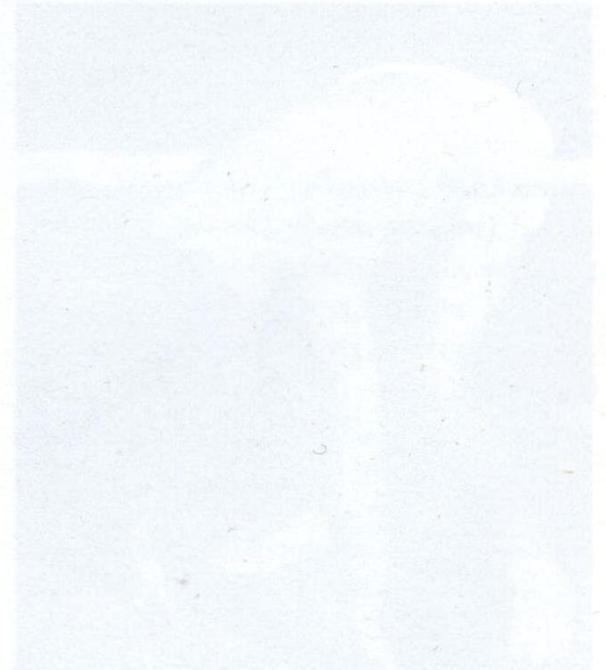
*Var. FEMORALE di Leyden-Moebius.*

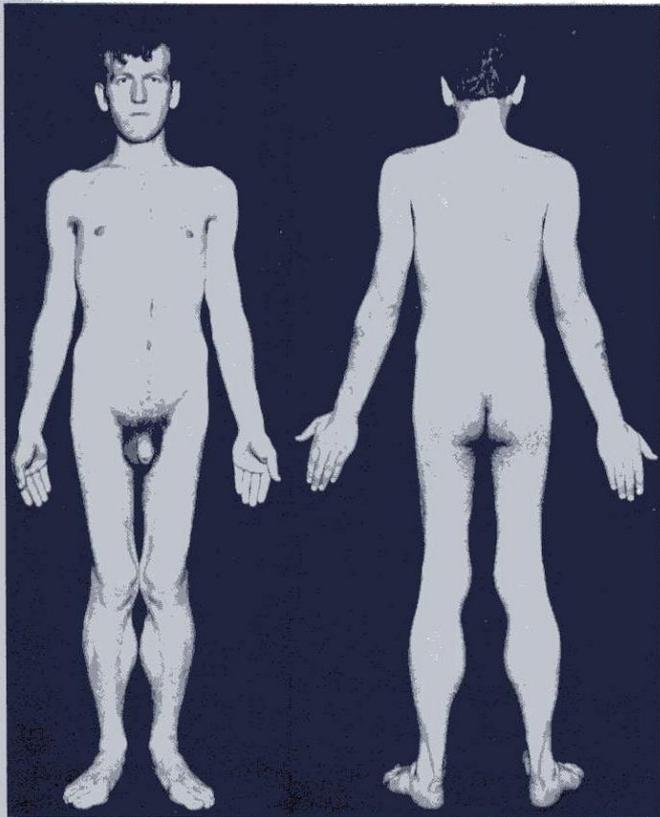
*The Duchenne  
Type*



**242. Muscular dystrophy: Duchenne type**

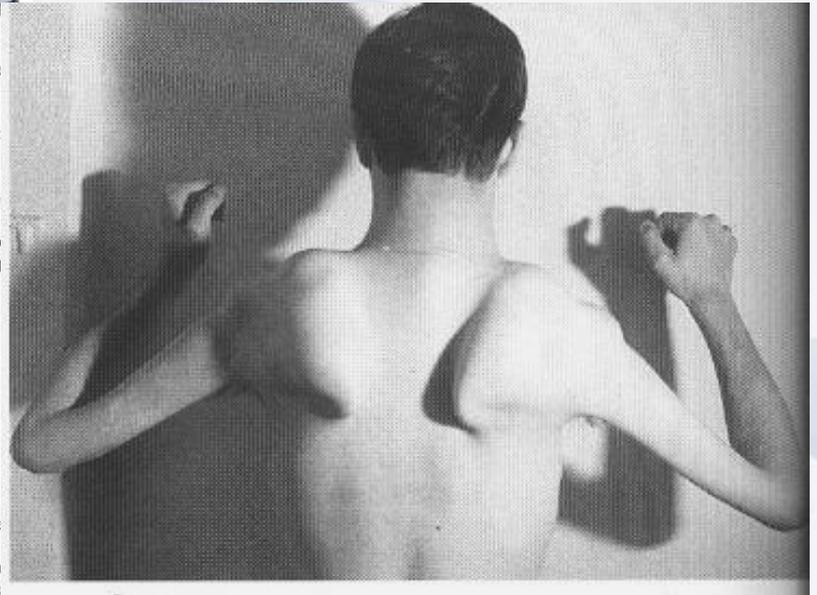
Advanced stage of the disease in a boy of 17. Onset at 3, unable to walk in his twelfth year. Profound wasting of muscles of shoulder and pelvic girdles and proximal muscles of limbs. Lordosis and talipes. One brother similarly affected.





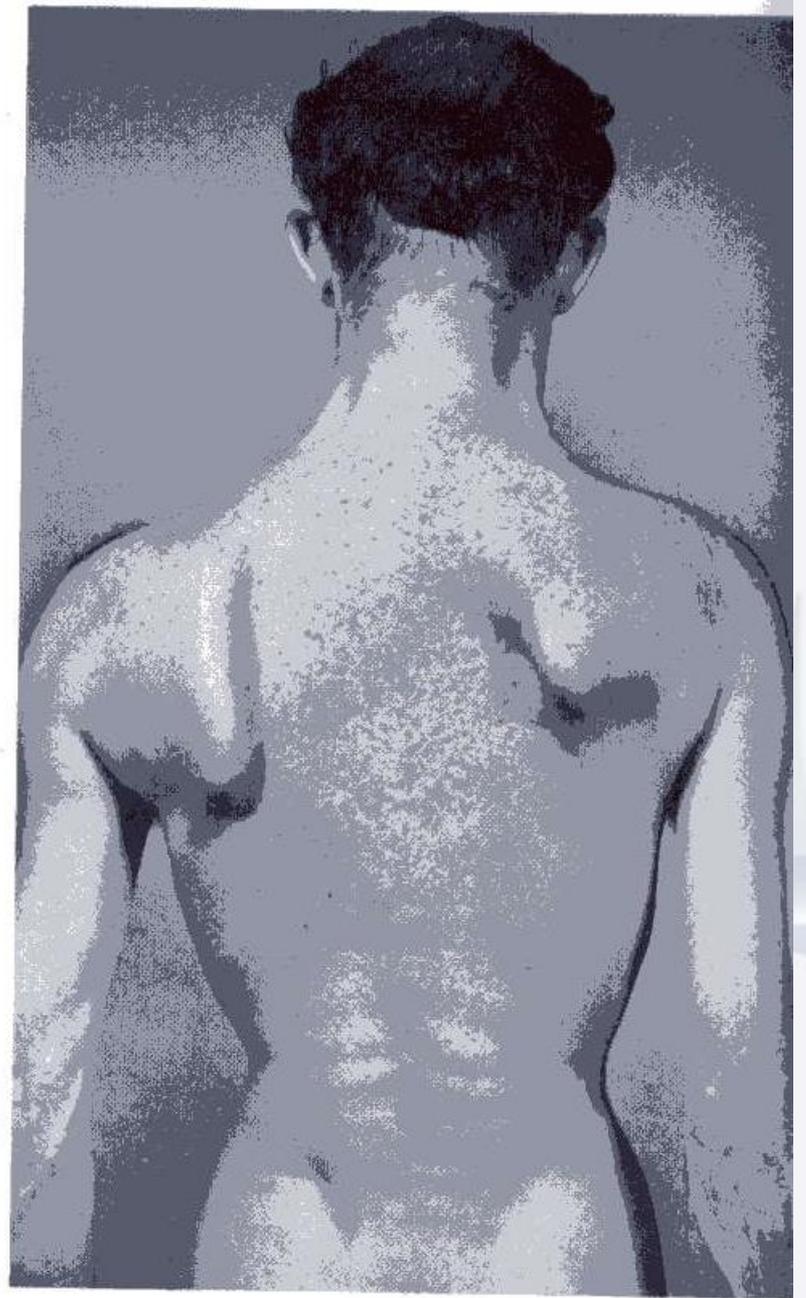
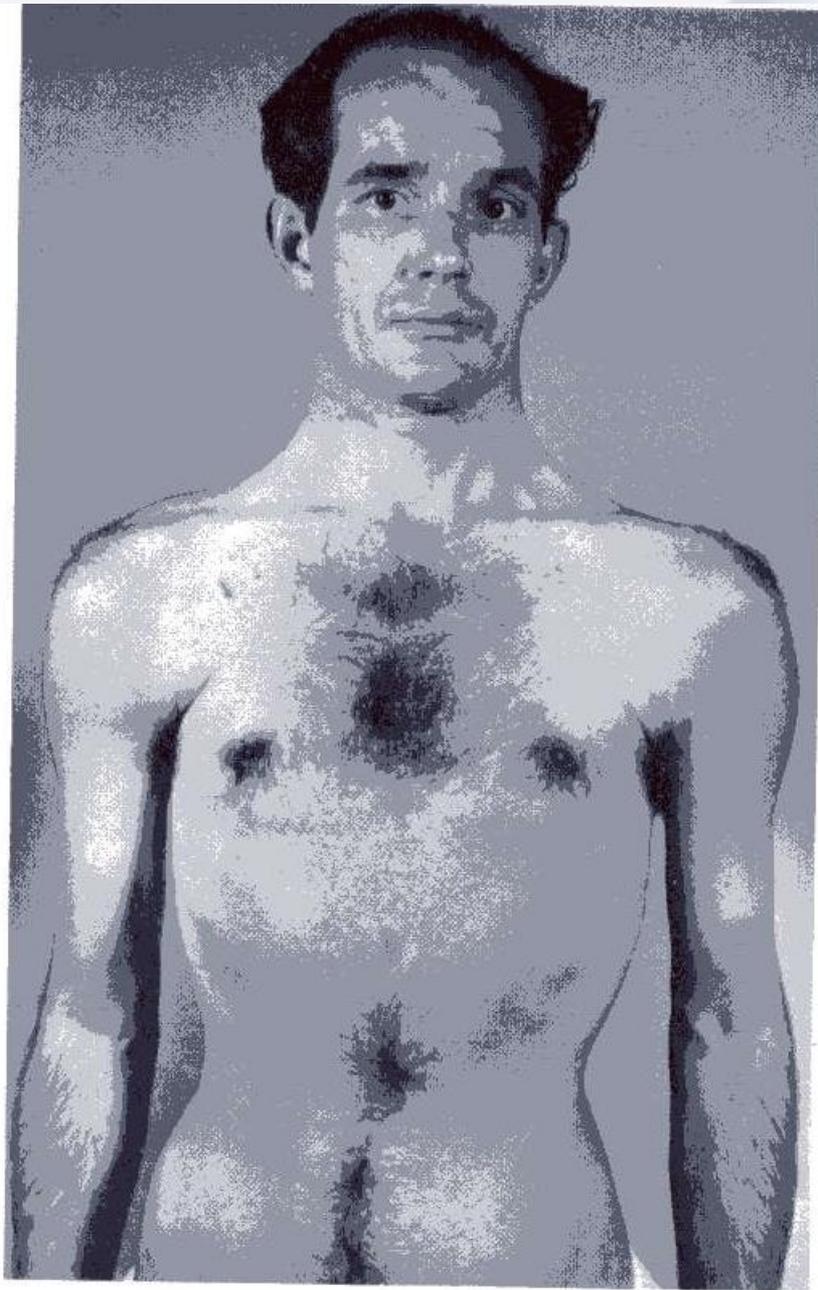
**244. Muscular dystrophy: Duchenne type** ◁

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.

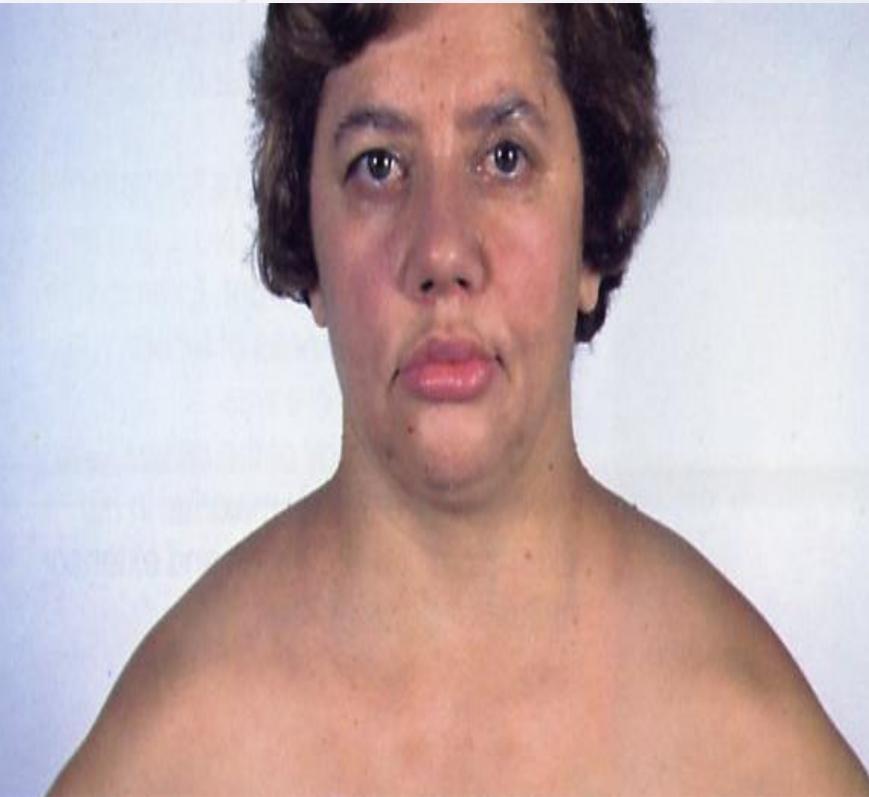


**245. Muscular dystrophy: Duchenne type (brother of above patient)** ◁

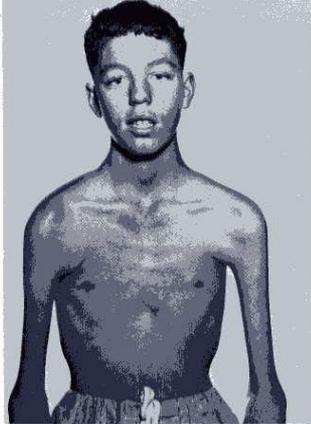
Age 23. Played football until the age of 10. No history of weakness until the age of 9 or 10 years. The first sign of trouble was when he repeatedly fell off his bicycle and found it difficult to pedal up hill. Several hospital admissions for bouts of vomiting due to acute gastric dilatation. This is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



# Distrofia facio-scapolo-omerale



**Miopia oculare**



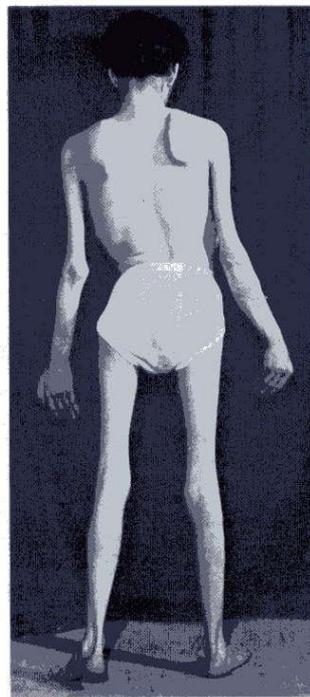
253c



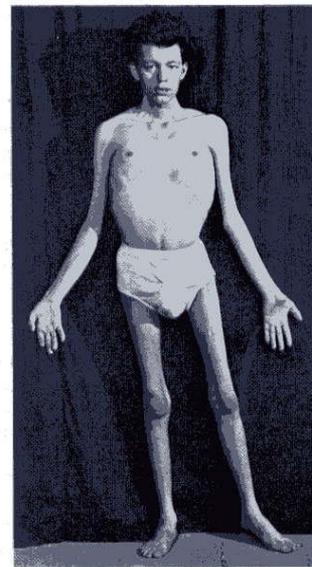
253d



253b



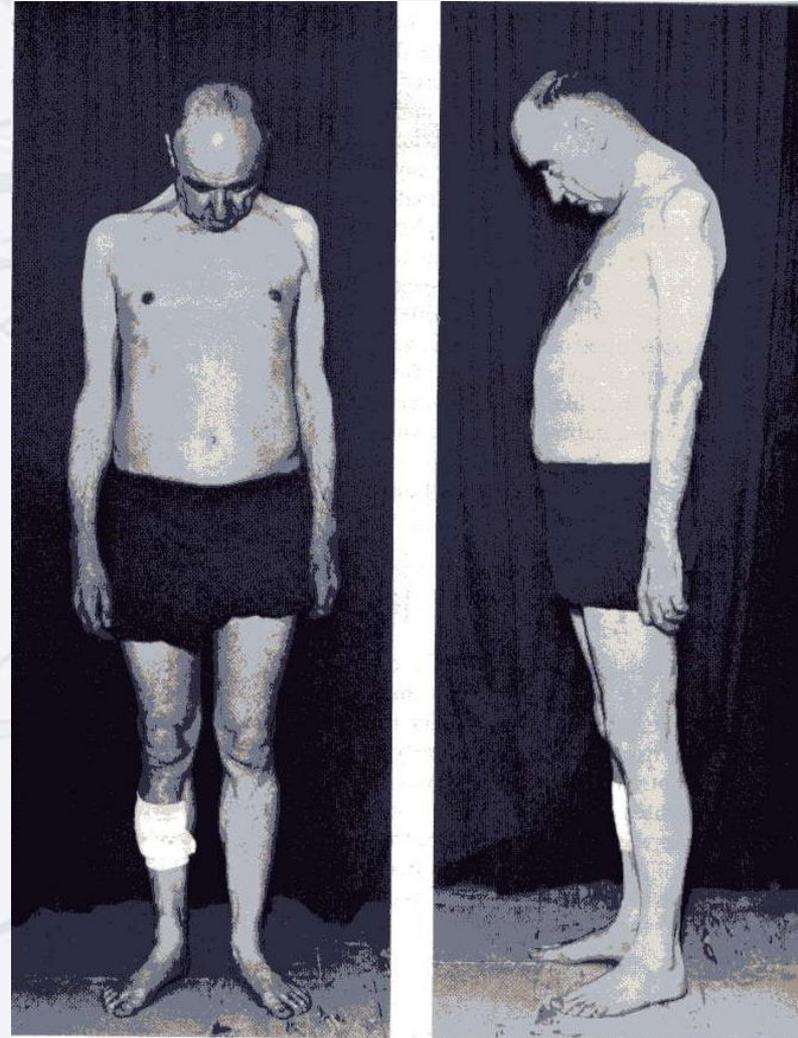
253e



253f

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

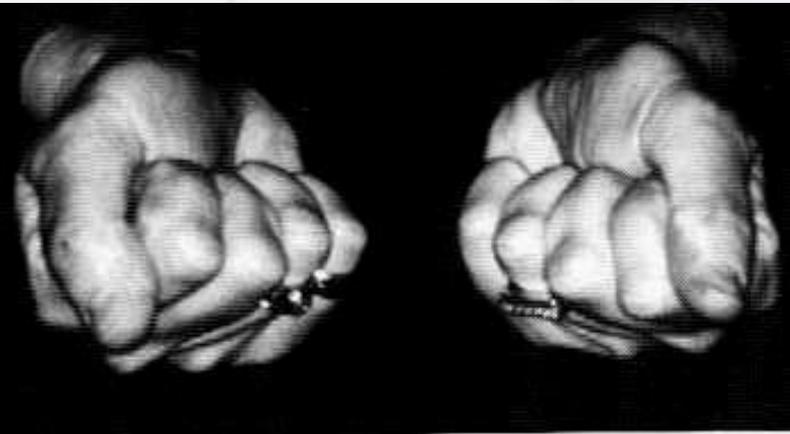
- Una caduta della testa legata ad un deficit di forza dei muscoli estensori del collo può essere la manifestazione iniziale di varie patologie come
- una miastenia,
- una SLA,
- una polimiosite,
- ma può anche trattarsi di un fenomeno isolato legato a una miopatia mal definita localizzata ai muscoli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



# in alcune MIOPATIE

## FENOMENO MIOTONICO

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



# Distrofia Miotonica di Steinert

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

Evoluzione progressiva

**Disturbi muscolari**: Facies miopatica (e calvizie), segni patognomici, distrofia mm. Di viso, collo, faringe 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:

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

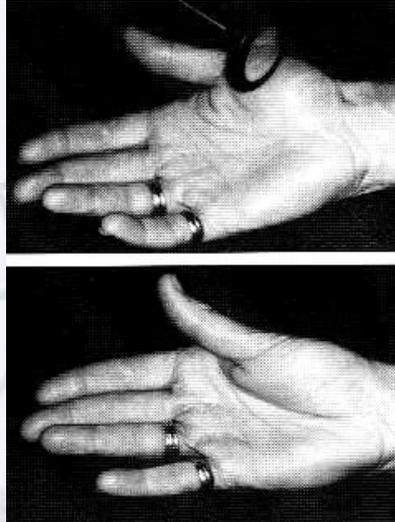
F.: irregolarità mestruali, sterilità, menopausa precoce;

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

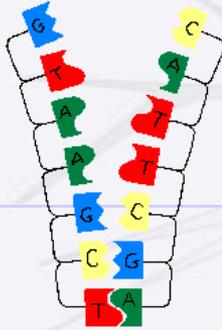


## Fenomeno Miotonico:

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.

# 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**

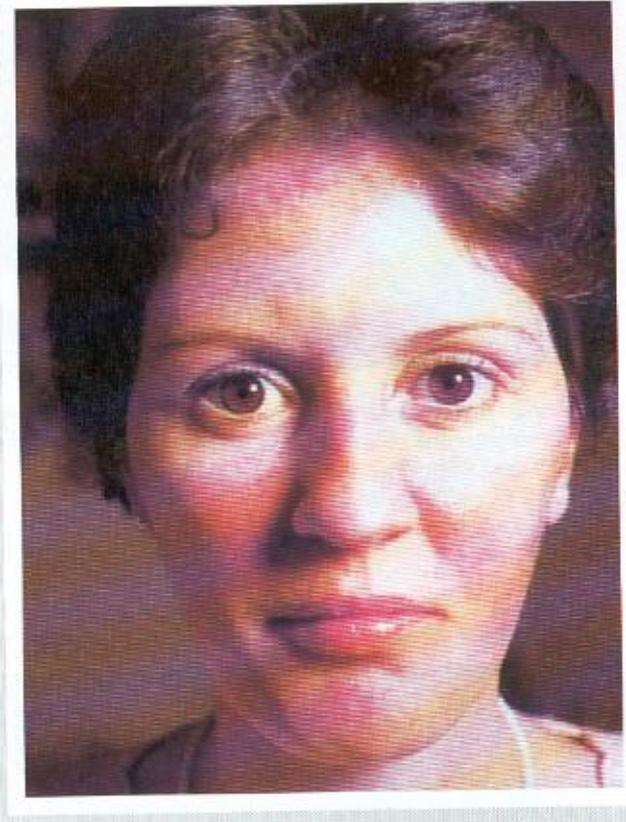
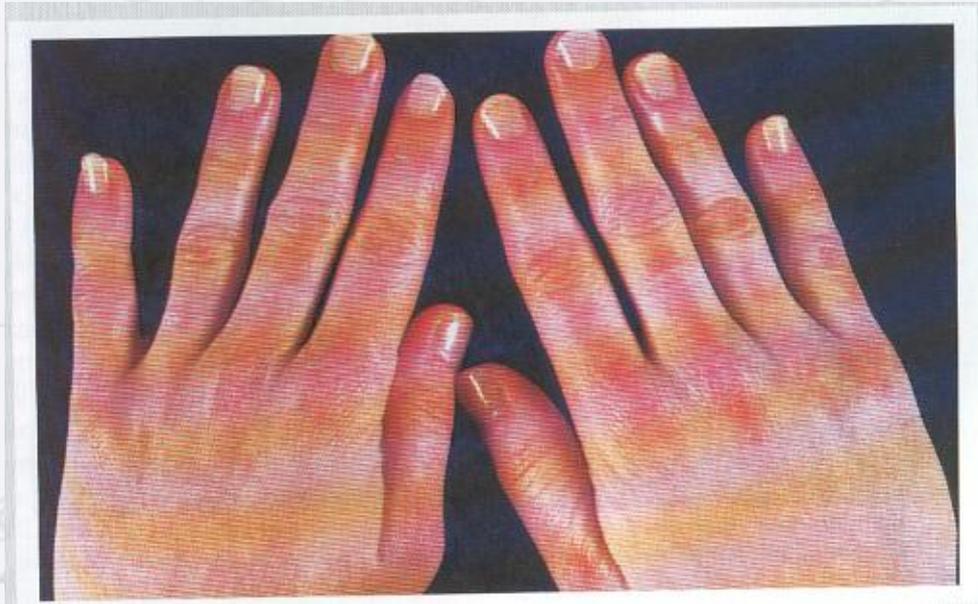
# MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI

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)

# CASO CLINICO



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

# MIOPATIE ENDOCRINE

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

## Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite

## 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

# **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 addome, mano

**Terapie:** interventi sull’eziologia;

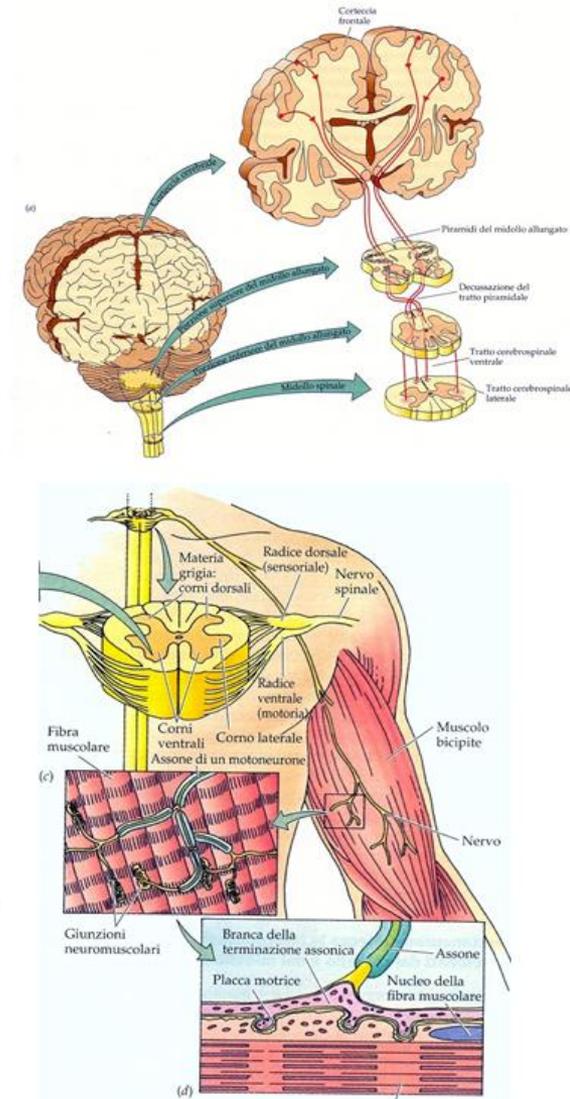
Riducanti l’eccitabilità di membrana: antiepilettici e chinino



# Miastenia gravis

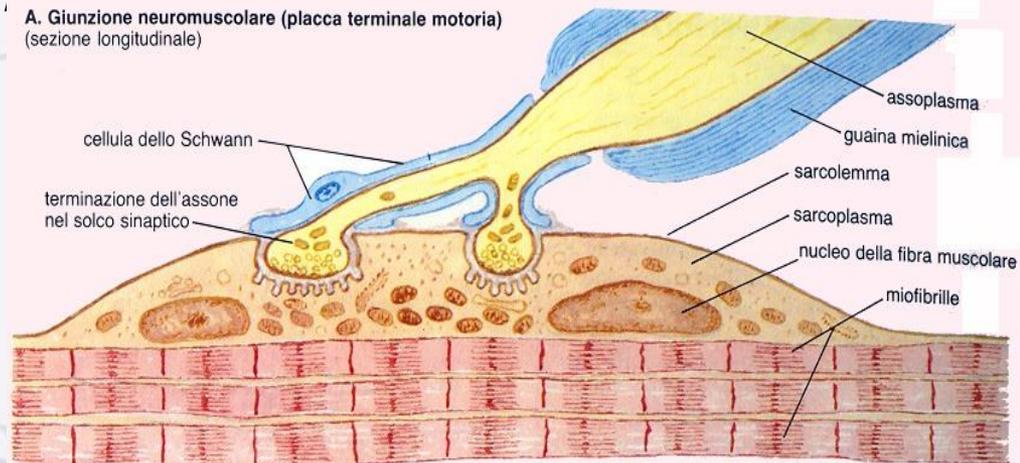
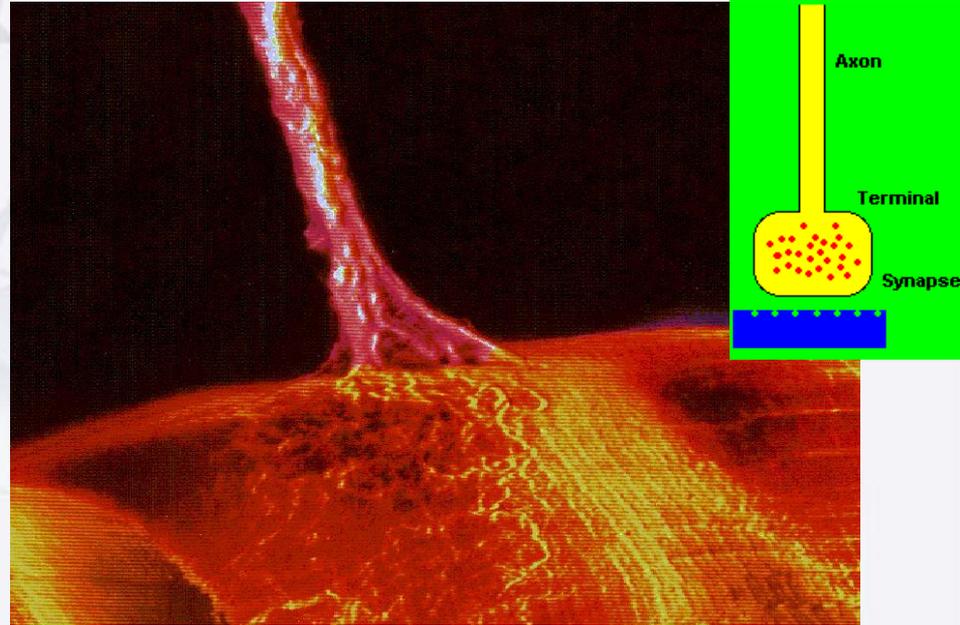
**Malattia cronica  
autoimmune della  
trasmissione neuromuscolare  
caratterizzata da  
affaticamento patologico dei  
muscoli striati scheletrici  
accentuato dallo sforzo, con  
tendenza al recupero dopo un  
periodo di riposo.**

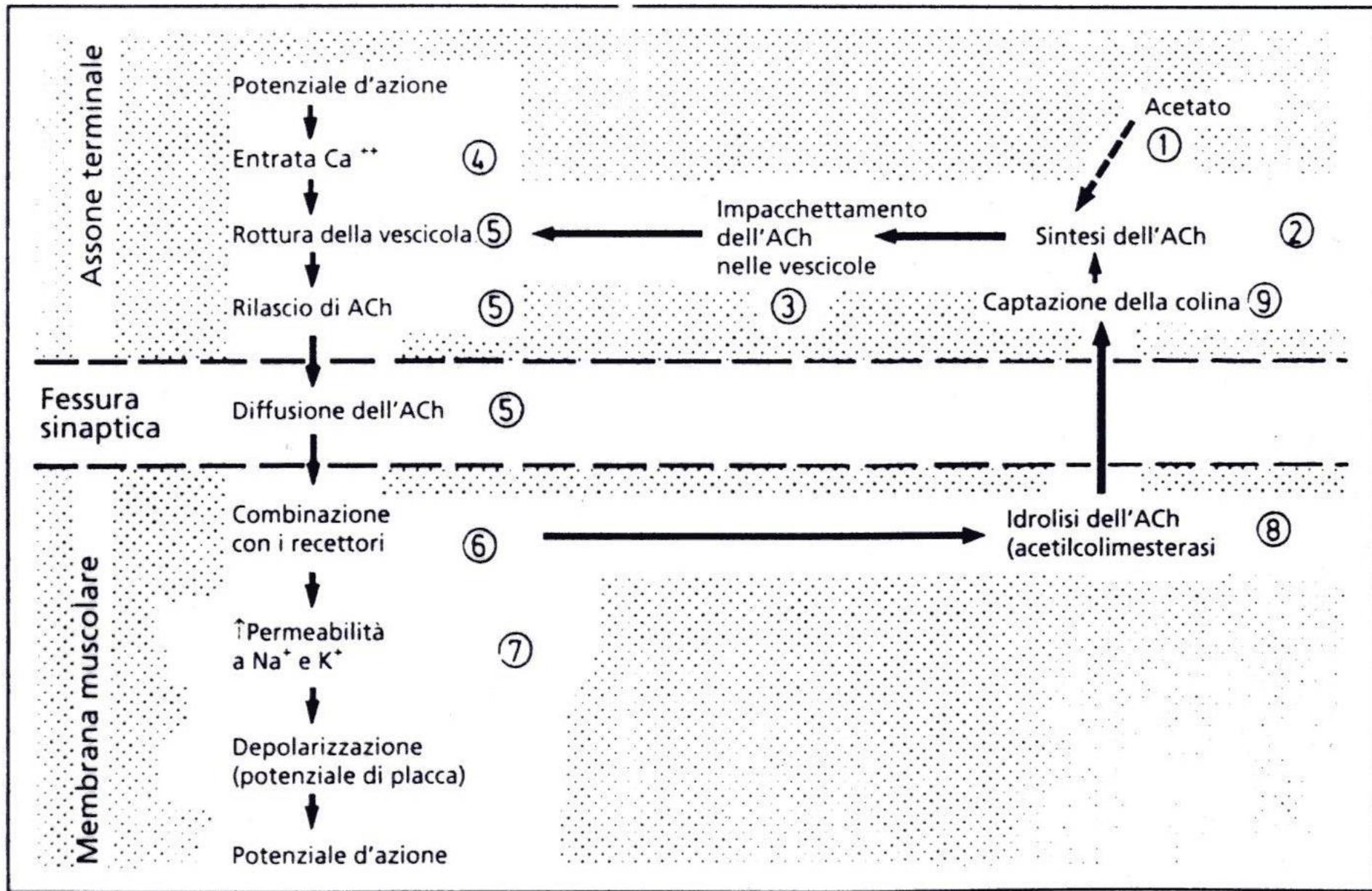
- **Corteccia e via piramidale**
- **Corna anteriori, lamina IX sos grigia:**
- motoneurone  $\alpha_1$  e nervo periferico**
- **giunzione neuromuscolare**
- **muscolo**



# la 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.





Trasmissione neuromuscolare. (Riproduzione autorizzata da McComas AJ: *Neuromuscular function and* 1977. Butterworth.)

# MIASTENIA GRAVIS E SINDROMI MIASTENIFORMI: malattie causate da danno pre- o post- sinaptico nella giunzione neuro- muscolare

## -MIASTENIA GRAVIS



*-SINDROME MIASTENICO-MIOPATICA DI LAMBERT-EATON*

*-Sindromi MIASTENICHE CONGENITE*

*-Sindromi MIASTENIFORMI SINTOMATICHE*

*(farmacologiche, tossiche, da insetticidi, armi belliche volatili, etc....)*



# MIASTENIA GRAVIS: CLINICA

- fenomeno miastenico: disordine di moto periferica che si aggrava con esercizio e si attenua con riposo: il paziente è estremamente affaticabile
- disturbi si aggravano durante l'arco della giornata, diventano marcati alla sera.
- caratteristico il coinvolgimento dei muscoli oculomotori:
  - elevatore della palpebra → ptosi
  - muscolatura oculare estrinseca → diplopia
  - Muscoli masticatori occlusori → mascella cadente
- anche muscoli bulbari, con disartria, disfagia, disfonia
- miastenia generalizzata: forma grave
- dispnea → insufficienza respiratoria  
**(crisi miastenica → dare farmaco: anticolinesterasico)**
- se eccesso di farmaco → **crisi colinergica** → **sospendere farmaco**, con iperattività vagale → bradicardia, sudorazione, miosi, aumento salivazione, oltre alla dispnea (somministrare atropina).





*Myasthenia  
Gravis*

**264. Myasthenia gravis: bilateral ptosis and facial weakness ◁**

In (a) and (b) before *Prostigmin* (neostigmine bromide), 2 mg., intramuscularly: in (c) and (d) 20 minutes after injection. In (a) note the bilateral ptosis, the slack mouth and general lack of expression. In (b) she is trying to close her eyes and bare her teeth; note failure to bury the eyelashes and the weak retraction of the angles of the mouth. In (c) the upper lids are raised; the lips are not so slack and the face is livelier. In (d) there is a firmer contraction of orbicularis oculi so that the eyelashes are nearly buried and there is stronger retraction of the angles of the mouth.



264c

264d



266a

267a



267b



**267. Myasthenia gravis: weakness of the neck muscles**  $\Delta$

This is common in myasthenia and may account for discomfort and aching. In severe cases the head tends to drop forward on to the chest. In this case the patient is trying to raise her head; before *Prostigmin* in (a) and after *Prostigmin* in (b). Note complete failure to do so in (a); just able to raise it from the couch in (b).

## *Myasthenia Gravis*

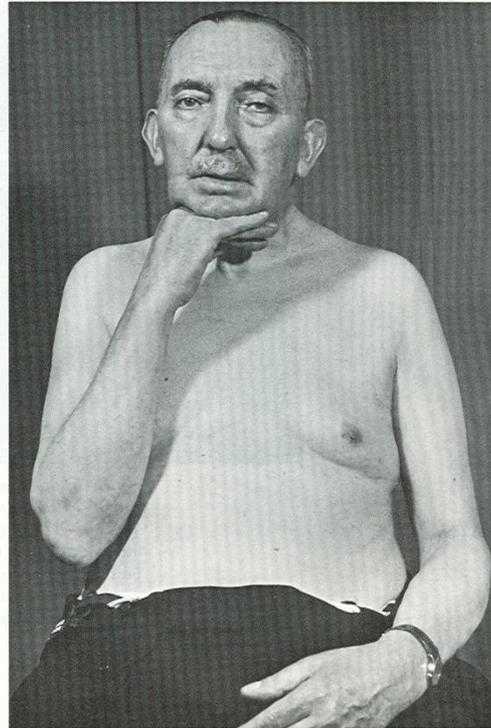
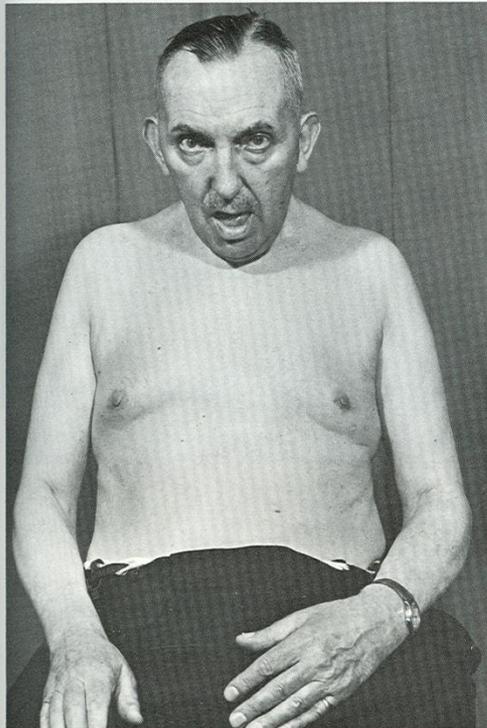
### 268. Myasthenia gravis: neonatal myasthenia ▷

Four-day-old infant of a myasthenic mother, 3 years after thymectomy (Fig. 266). The infant was 'myasthenic' for 2 weeks and there was serious respiratory embarrassment. He responded to *Mestinon* and survived.



### 269. Myasthenia gravis: mandibular weakness ▽

Weakness of the muscles of the jaw and neck; drooping of jaw and head. He held his jaw up with a hand when talking or chewing. Initial symptom was hoarseness of voice and recurrent 'sore throats' for which tonsillectomy was performed.



# Miastenia Congenita

## Segni e Sintomi

### In età infantile

Ritardo dello sviluppo motorio, ptosi, oftalmoparesi, disfagia, deficit di forza agli arti di entità variabile e faticabilità

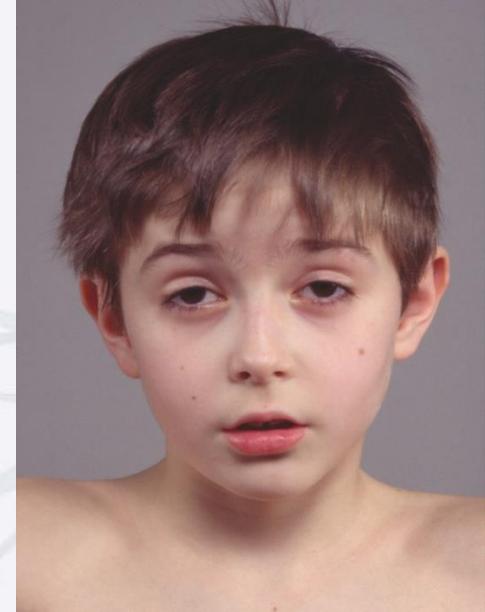
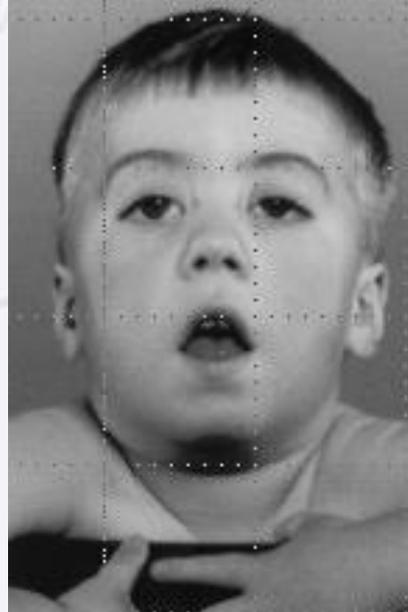


Tabella 24. - *Medicamenti che possono aggravare la miastenia e possibili sostituti (da Berndt)*

**Sostanze aggravanti**

**Possibilità di sostituzione**

Curaro e derivati

Narcosi più profonda o susamentonio

Antireumatici

Aspirina<sup>®</sup> - Fenilbutazone

(Chinino o chinolina)

Chinidina

Digitale

Propinamide Xylocaina

Reserpina

Ganglioplegici

Reserpina- Metil- Dopa

Etere, cloruro di etilene

Barbiturici ad azione rapida

(alotano)

Morfina e derivati

Aggiunta di Lofan<sup>®</sup>

Purganti contenenti Mg

Solfato di soda

Tetraciclina, aminoglicosidi

Cefalosporine, Cloramfenicolo

Polimixine

Eritromicina, nitrofurantici

Sulfamidici

Acidi

Penicillina

Benzotiadiazine

Spiro lattone - Triamterene

Corticosteroidi e ACTH

Sali d'oro, Fenilbutazone, Aspirina

D-penicillamina

Indometacina, Flufenamina

Miorilassanti, neurolettici, tranquillanti

(benzonazepine)

Sedativi, ipnotici

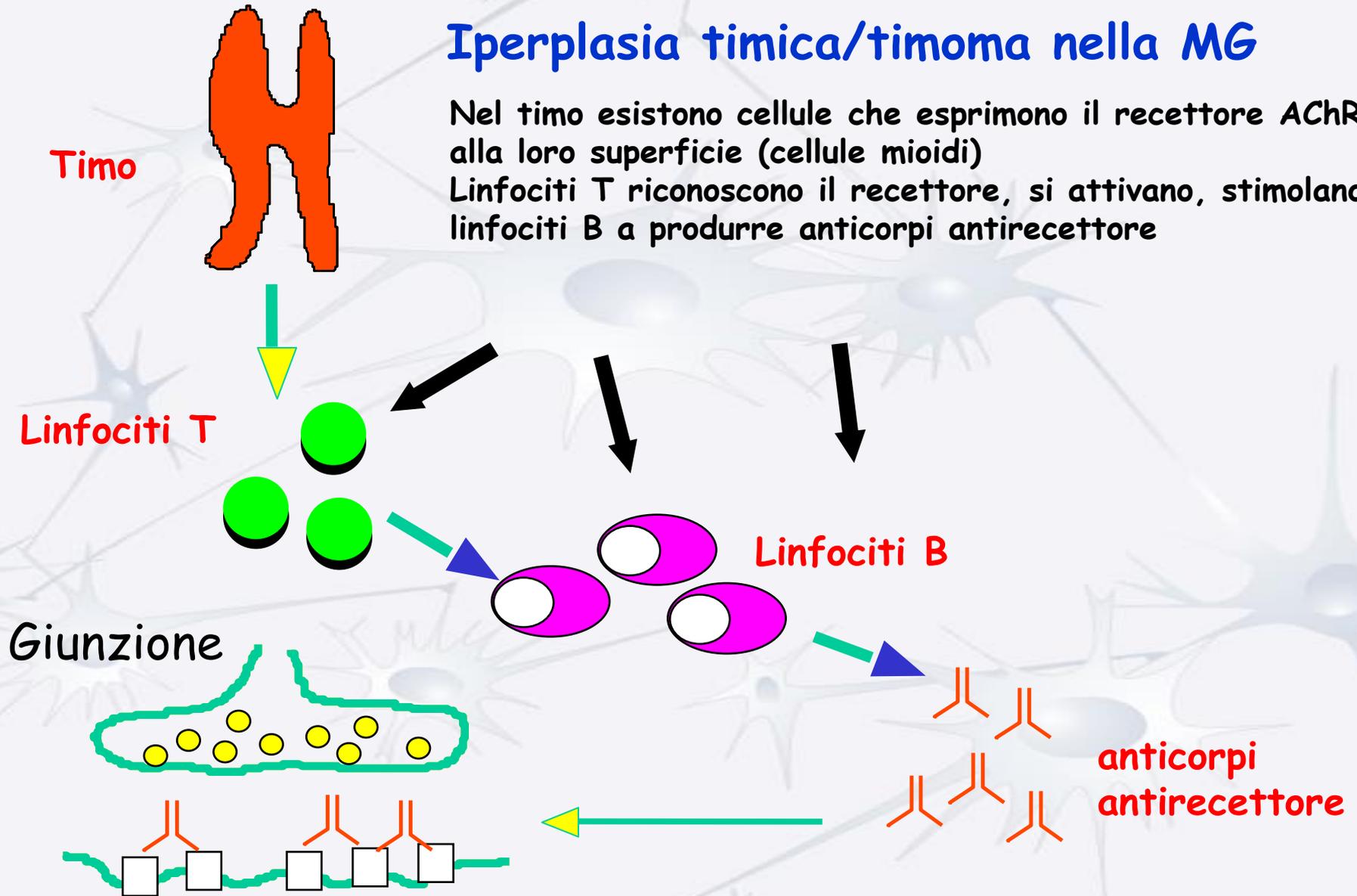
Diminuzione della dose e sorveglianza accurata

# MG: patogenesi della malattia

## Iperplasia timica/timoma nella MG

Nel timo esistono cellule che esprimono il recettore AChR alla loro superficie (cellule mioidi)

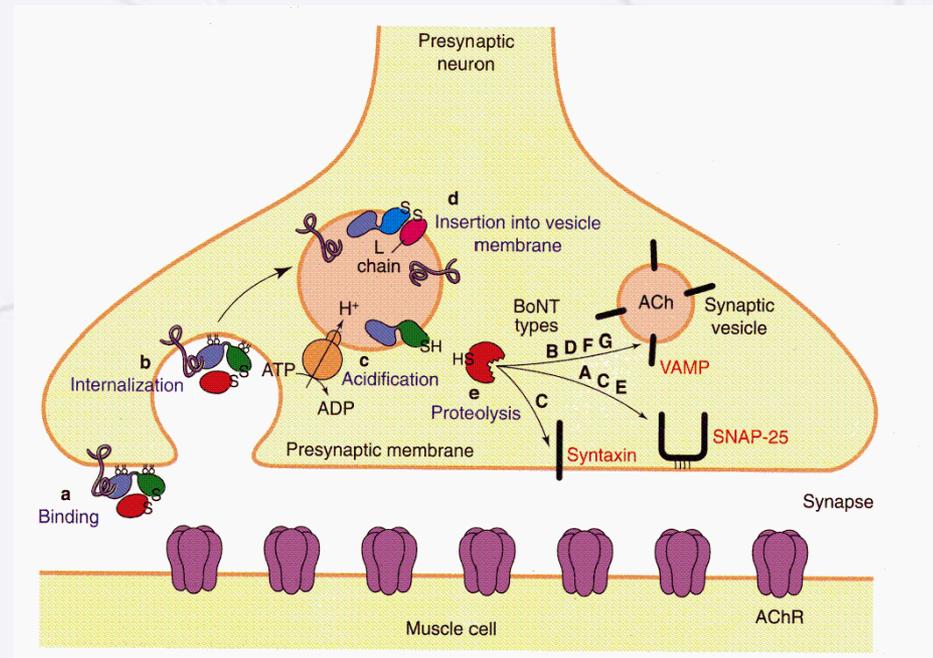
Linfociti T riconoscono il recettore, si attivano, stimolano linfociti B a produrre anticorpi antirecettore



# BOTULISMO

- causato da intossicazione da tossina botulinica, che viene prodotta dal *Clostridium Botulinum*, che si sviluppa nei cibi conservati in anaerobiosi.
- questa tossina agisce a livello PRESINAPTICO, anche nelle sinapsi del sistema neurovegetativo.
- clinica: paralisi miastenica, secchezza cutanea, midriasi, secchezza oculare. in 2-4 giorni insufficienza respiratoria

**• è importante oltre che in patologia anche per l'uso di questa tossina nella riduzione delle contrazioni muscolari eccessive (distonie, spasticità...), e nelle forme di iperidrosi.**



# Botulinum Toxin:

Eight proteins produced by *Clostridium botulinum* inhibit the release of ACh

**BOTOX® (Botulinum Toxin Type A)  
Purified Neurotoxin Complex**



# TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA

a

- Blefarospasmo
- Emispasmo facciale
- Rigenerazioni aberranti del nervo facciale
- Tarsorrafia medica (ptosi delle palpebre)
- Strabismi
- Distonia oro-mandibolare
- Disfonia laringea
- Distonia cervicale (torcicollo)
- Distonia focale nella mano
- Crampi occupazionali (scrivano, musicisti, etc.)
- Distonia distale di un arto

# TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA

b

- Bruxismo
- Nistagmo
- Tremori
- Rughe Facciali
- Cefalea Muscolo-tensiva
- Mioclono
- Tics
- Anismo, Fissura Anale

# TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA

C

- Iperidrosi palmare
- Iperidrosi ascellare
- Rinorrea
- Disfagia (spasmo o distonia dello sfintere esofageo superiore)
- Sindrome delle lacrime da cocodrillo