



# Sistema neuromuscolare: muscoli e giunzione neuro-muscolare

Prof. Enrico Granieri

*Direttore della Clinica Neurologica*

*Università degli Studi di Ferrara*

Dott. Ernesto Gastaldo & Dott. Patrik Fazio

2014-2015

# L'alterazione del sistema motorio: LE PARALISI



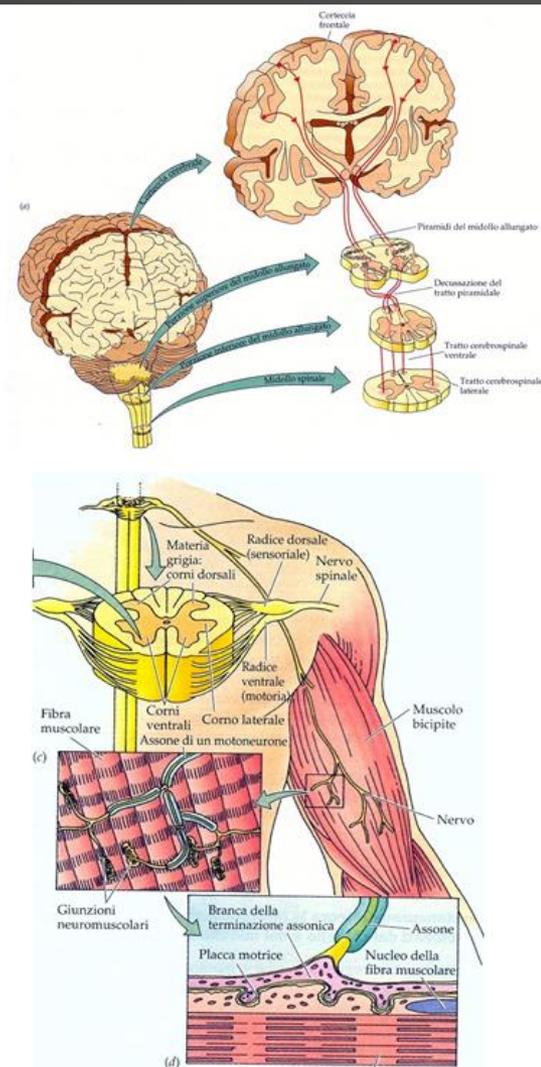
1) **paralisi centrale o piramidale:**  
motoneurone corticale, danneggiato a livello corticale o midollare → ipostenia + spasticità ed iperreflessia

2) **paralisi periferica: 2°**  
motoneurone, danneggiato a livello centrale (midollo o nuclei motori) o periferico → ipostenia + flaccidità e areflessia

3) **abnorme affaticabilità da blocco trasmissione neuromuscolare:**  
miastenia gravis, etc. → affaticabilità

4) **paralisi da malattia del muscolo,**  
esempio → distrofie muscolari.

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



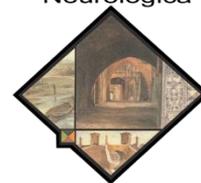


# MUSCOLI

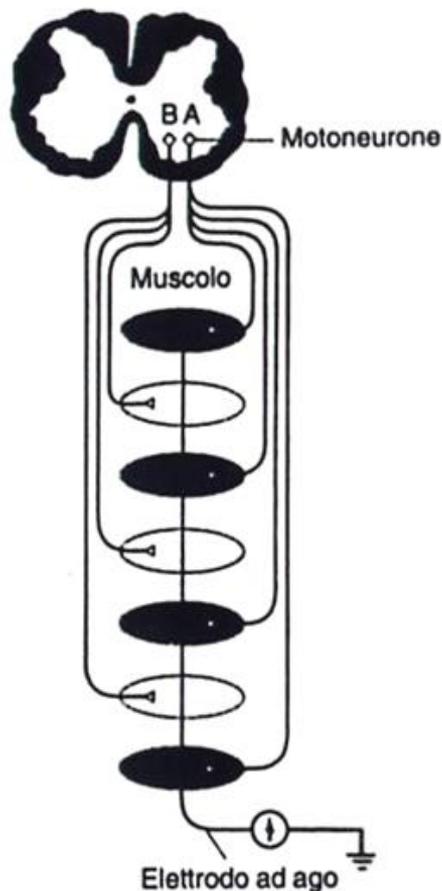
- Muscoli lisci: regolati dal sistema autonomo, non controllati direttamente.
- Muscoli striati: sotto il controllo volontario
  - **Fibre muscolari "veloci", o bianche: reagiscono prontamente, ma si affaticano presto.**
  - **Fibre "lente", o rosse: non sono altrettanto forti, ma hanno maggior resistenza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



# UNITA' MOTORIA



A



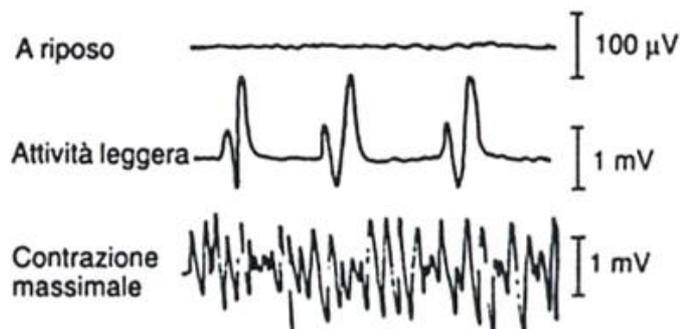
**FIGURA 17-1**

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.

B



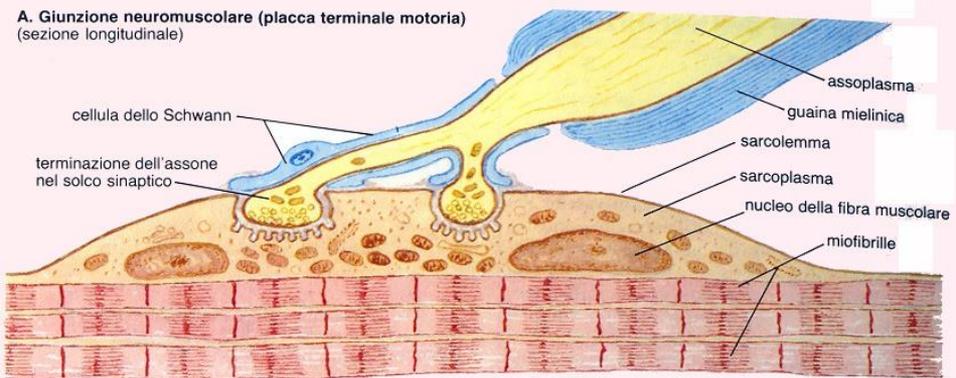
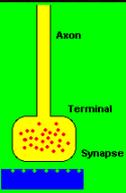
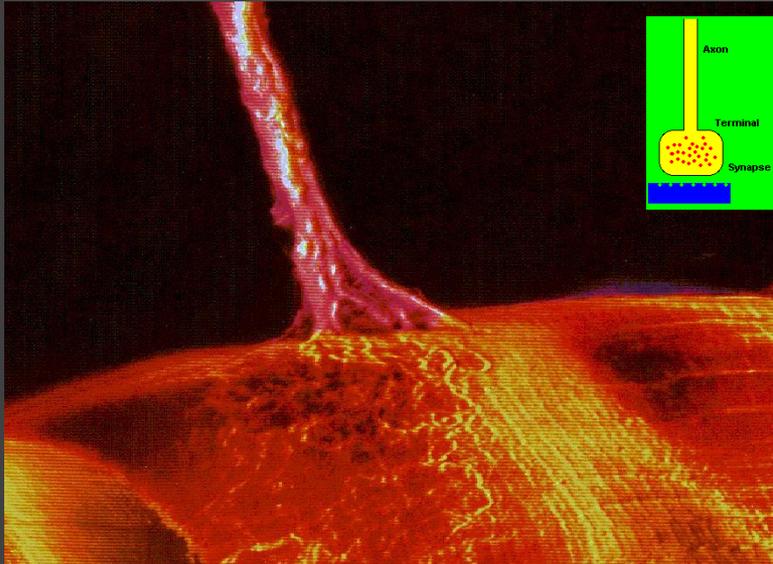


# Tipi di fibre muscolari e loro principali caratteristiche

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

# GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

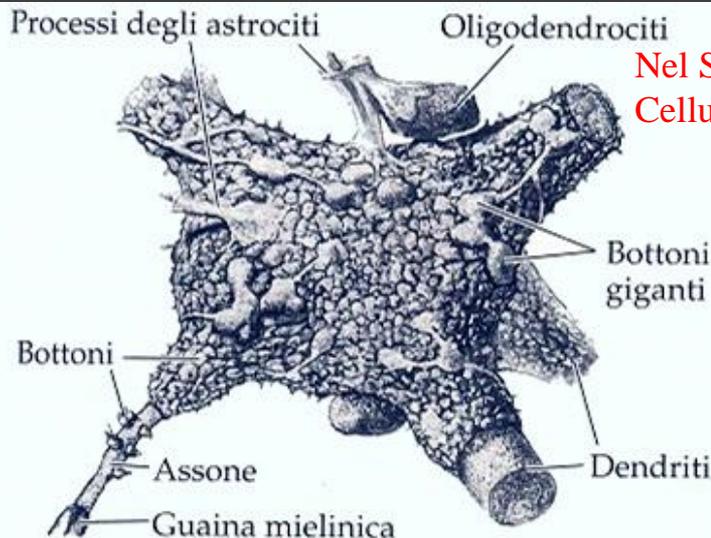
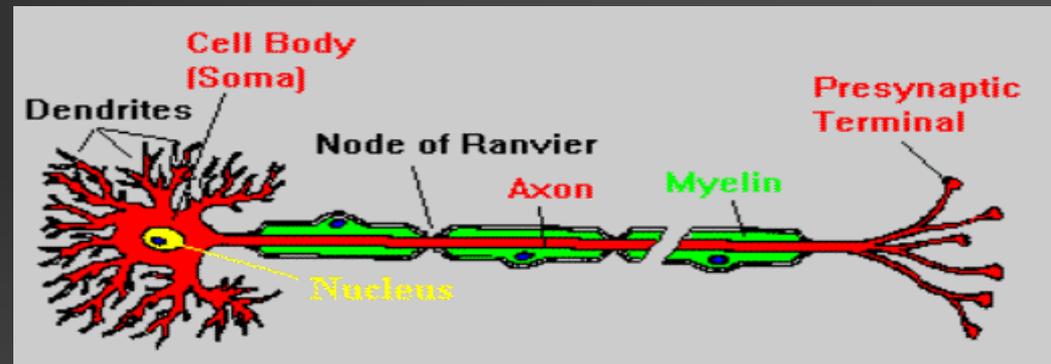
Struttura altamente complessa, che si avvale della dismissione di **Acetilcolina** dal terminale nervoso. **ACh**, neurotrasmettitore: arriva ai recettori che si trovano sul muscolo, rende possibile la formazione del potenziale d'azione muscolare, che determina l'apertura di canali: ciò permette il passaggio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



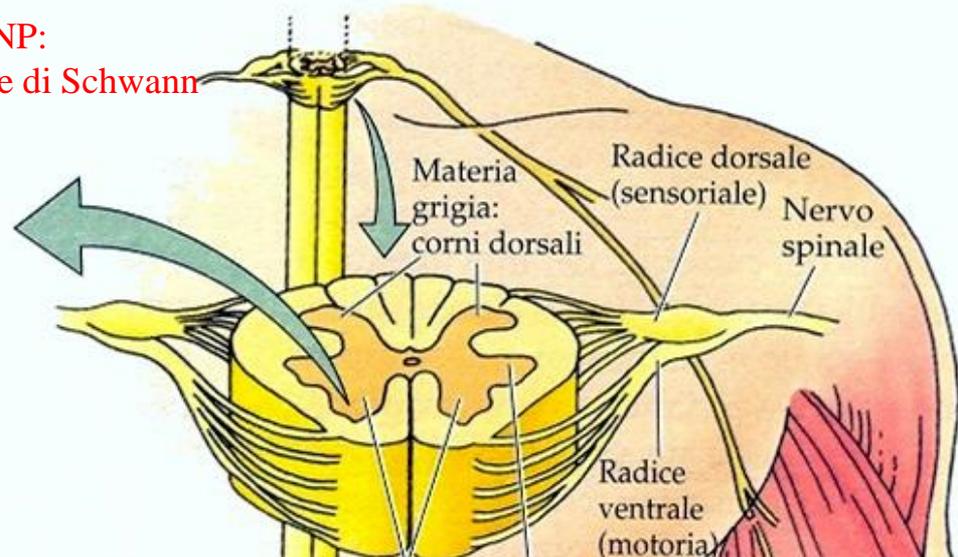


# IL MOTONEURONE

- 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.



Nel SNP:  
Cellule di Schwann

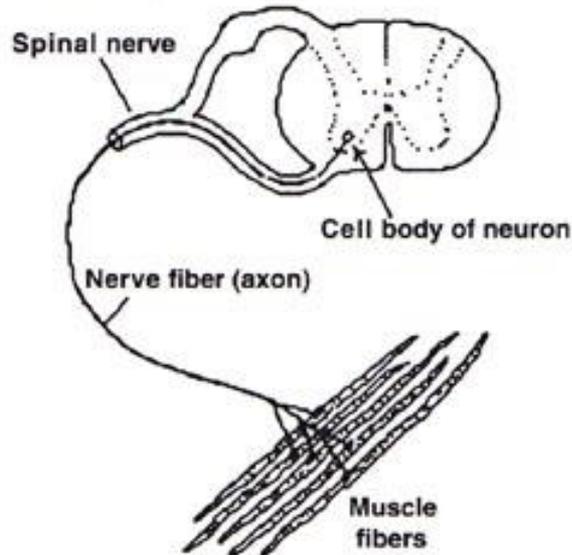




# L'UNITA' MOTORIA: definizione di Sherrington

- 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

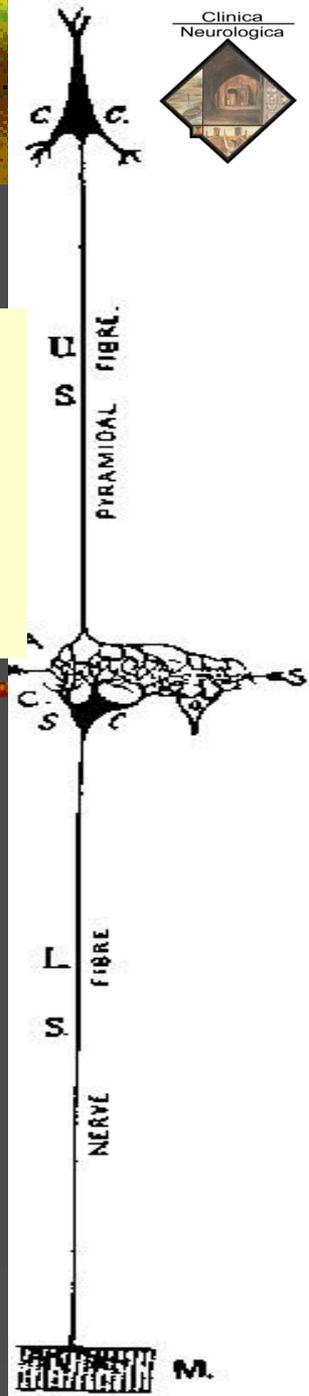
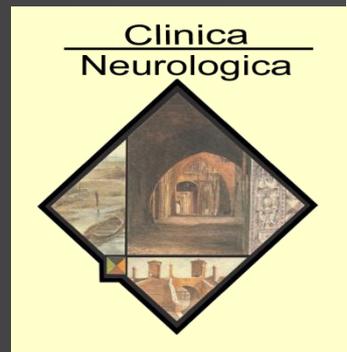
Dipartimento di Scienze Bio- Mediche  
e Chirurgiche Specialistiche.



. Enrico Granieri

dott. Ernesto Gastaldo & dott. Patrik Fazio

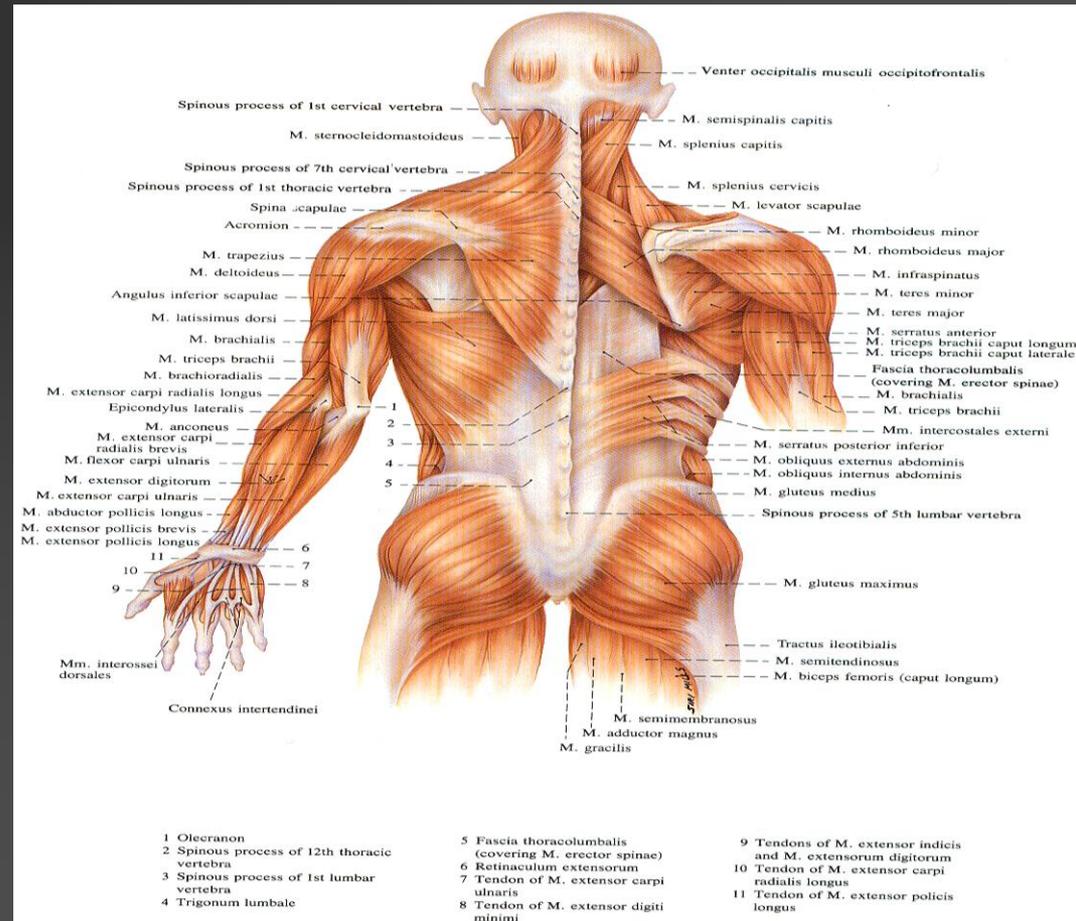
## MIOPATIE Malattie Muscolari





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

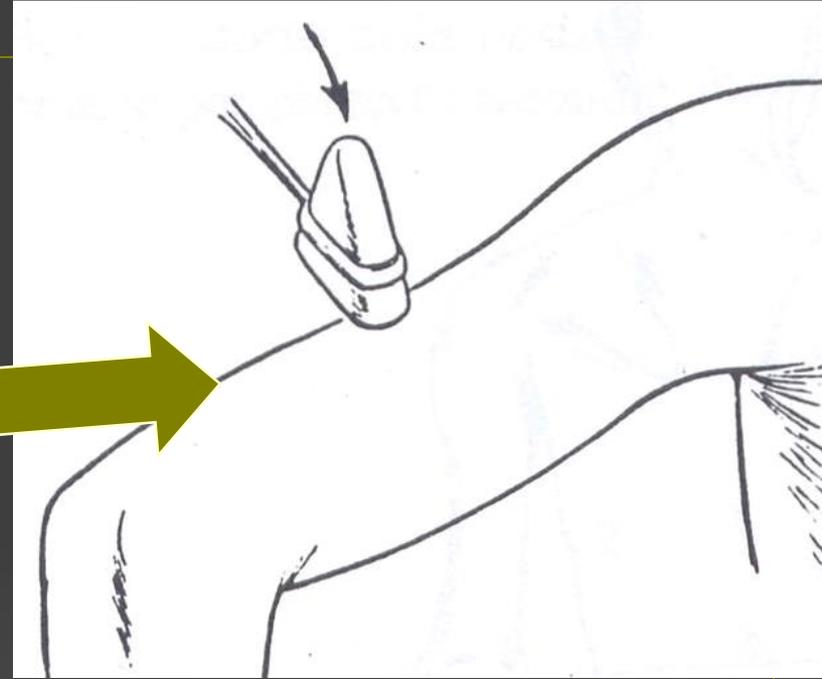


# MIOPATIE PRIMITIVE

Eziologia eterogenea – Degenerazione Primaria, Infiammatoria, Metabolica, Tossica

Caratteri Clinici Comuni:

- Deficit di forza
- Ipotrofia
- Ipotonia
- **Scomparsa delle reazioni idio-muscolari**
- 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.





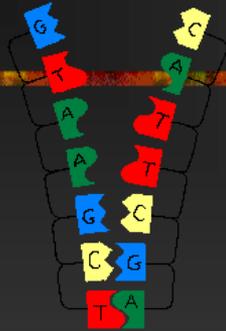
# Semeiologia generale

- L'**ipostenia muscolare** è il principale segno clinico. Essa di solito prevale nei muscoli prossimali.
- Agli **arti inferiori** si manifesta con deambulazione anserina (*a papera*), 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

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

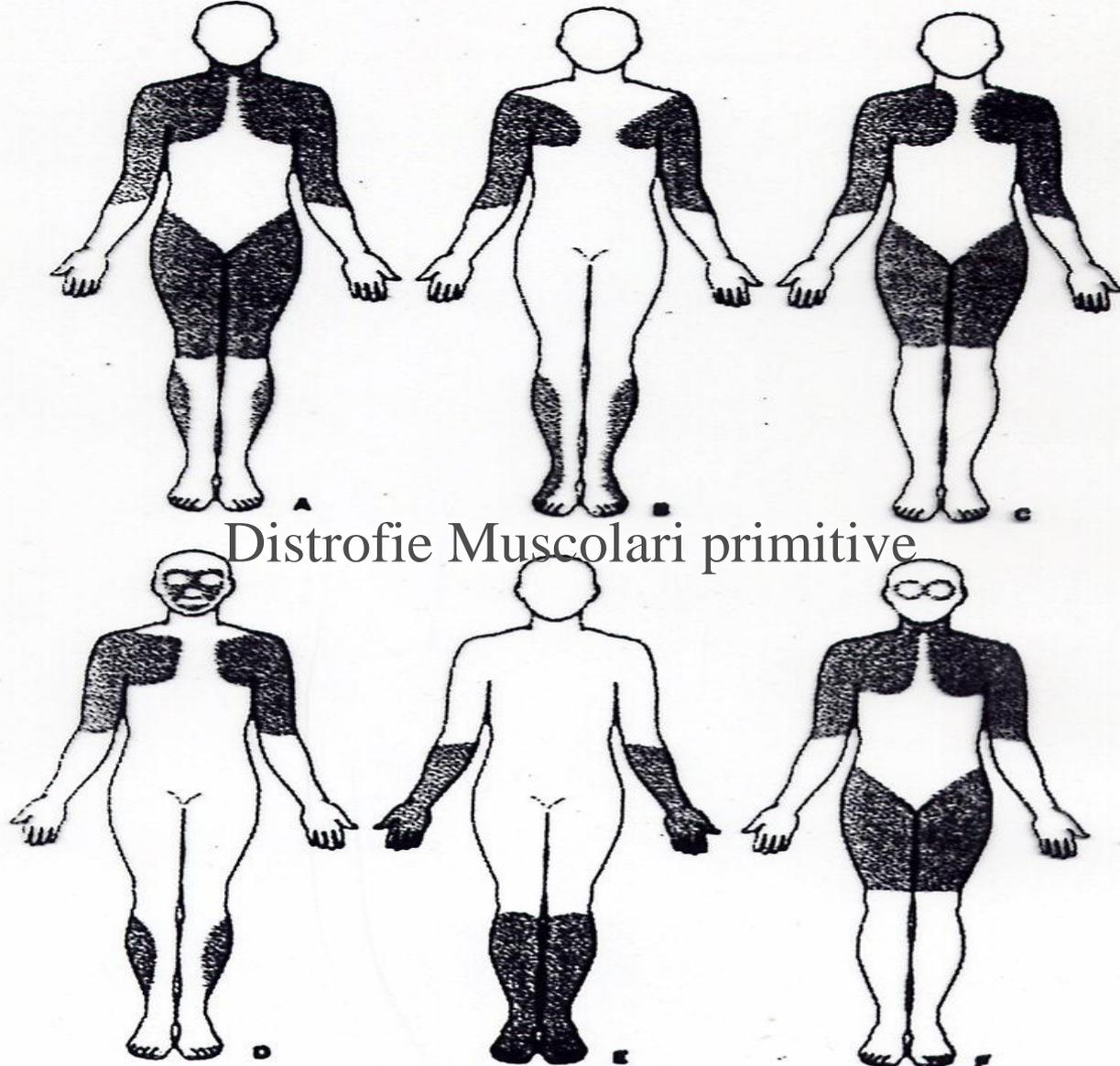


## Ereditarie

- **Distrofie muscolari (*e miopatie distali*)**
- ***Miopatie miofibrillari***
- **Miopatie congenite**
- **Miotonie e canalopatie**
- **Miopatie metaboliche**
- **Miopatie mitocondriali**

## Acquisite

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



Distrofie Muscolari primitive

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).



# *Raccogliere l'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
- Irrigidimento
- Miotonia
- Paramiotonia

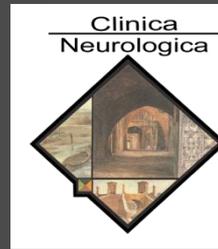
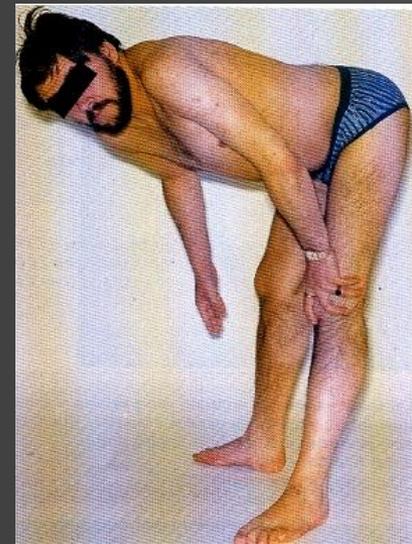


# ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

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



# MIOPATIA



## ■ GENERALITA' CLINICHE

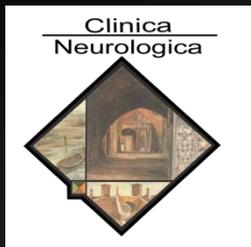
### DIMINUZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE

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



# Glossario

- Monoparesi / Monoplegia (*un solo arto*)
- Diparesi / Diplegia (*arti superiori o volto*)
- Emiparesi / Emiplegia (*un emicorpo*)
- Triparesi / Triplegia (*un arto superiore e gli arti inferiori*)
- Tetraparesi / Tetraplegia (*i quattro arti*)
- Paraparesi / Paraplegia (*gli arti inferiori*)



# 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 delle scapole a braccia estese**







# MIOPATIA

## ATROFIA MUSCOLARE

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

## PSEUDOIPERTROFIA

Miopatia ipotiroidea

Pseudo ipertrofia di Duchenne



# MIOPATIA

## MIALGIE

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

## CRAMPI

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

# Associazione con



- **Cardiopatia**

- (distrofinopatie, distrofia miotonica, distrofia di Emery-Dreifuss,...)

- **Epatopatia**

- (sarcoidosi, amiloidosi, deficit maltasi acida)

- **Polmoni**

- (miopatie infiammatorie, sarcoidosi)



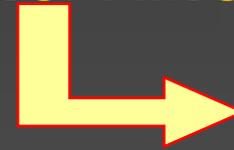
# Laboratorio

## ■ Enzimi muscolari

- Creatin-fosfo-chinasi (CPK) in alte concentrazioni in sarcoplasma muscoli scheletrici e
  - Isoenzima 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



# Anomalie biologiche

- L'alterazione delle fibre muscolari permette il passaggio nel sangue di diversi enzimi: **Aldolasi, Lattico-deidrogenasi** e, soprattutto, **CreatinFosfoChinasi (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.*

# MIOPATIE PRIMITIVE

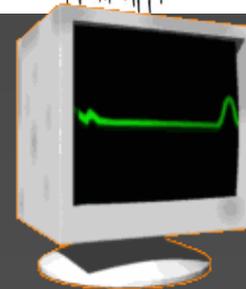
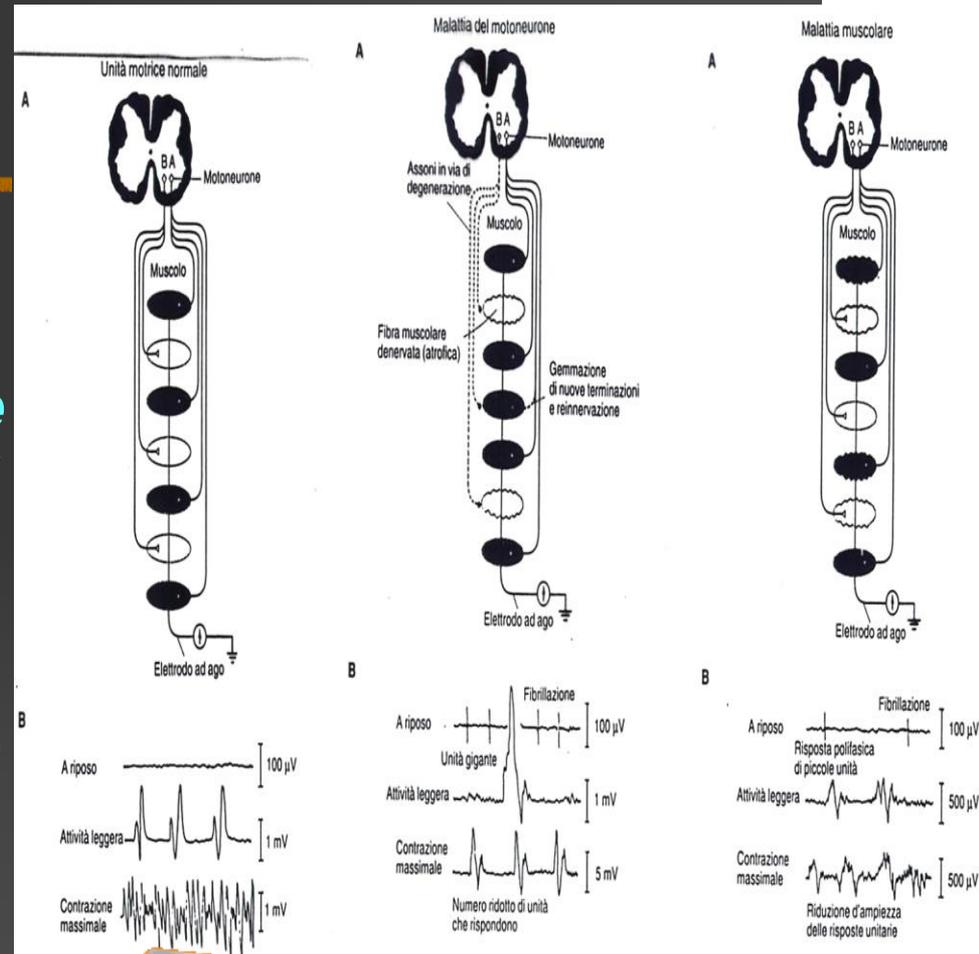


Iter diagnostico comune:

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

**Interferenza Precoce:** deboli contrazioni si esprimono con un anormale arricchimento del tracciato:

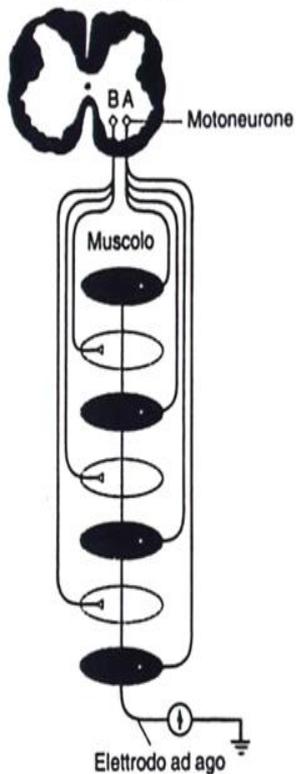
Le Unità Motorie sono diminuite di grandezza – molte fibre sono atrofiche – e la contrazione avviene per sommazione spaziale:  
- un grande numero di piccole unità motorie deve intervenire per produrre una debole contrazione.



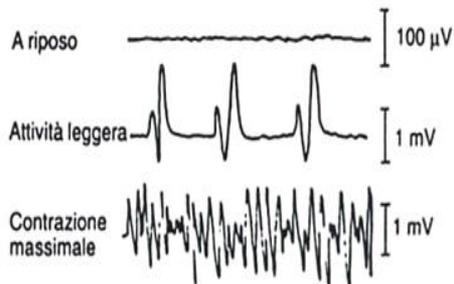


Unità motrice normale

A

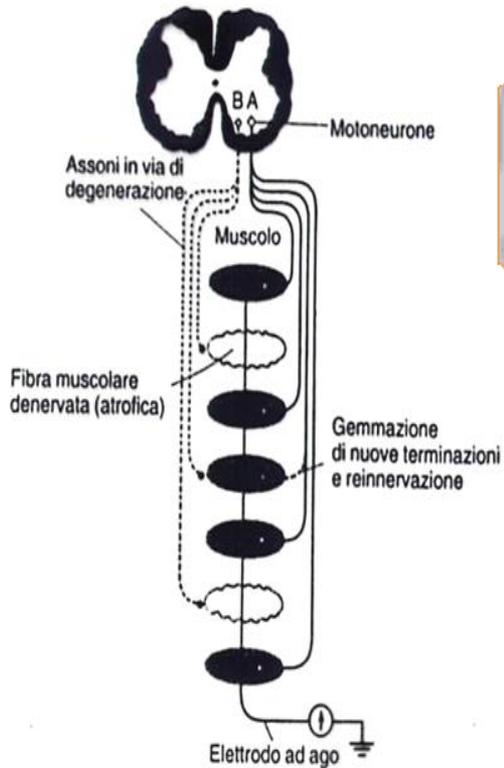


B

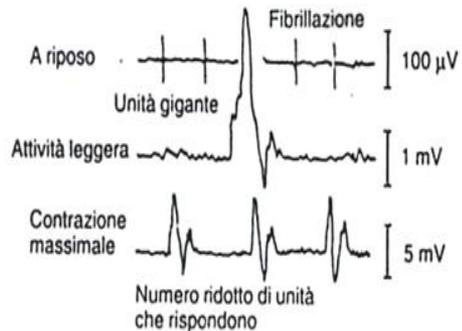


Malattia del motoneurone

A

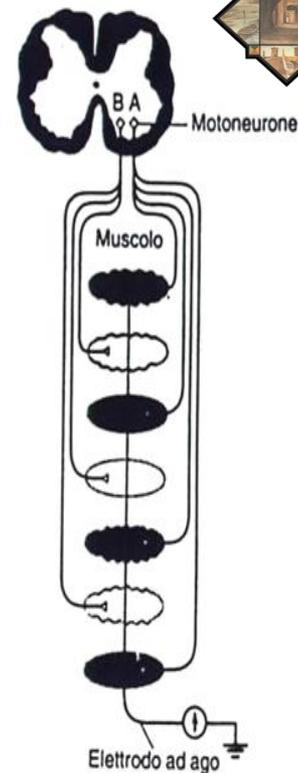


B



A

Malattia muscolare

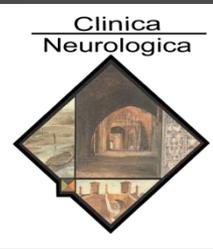


B

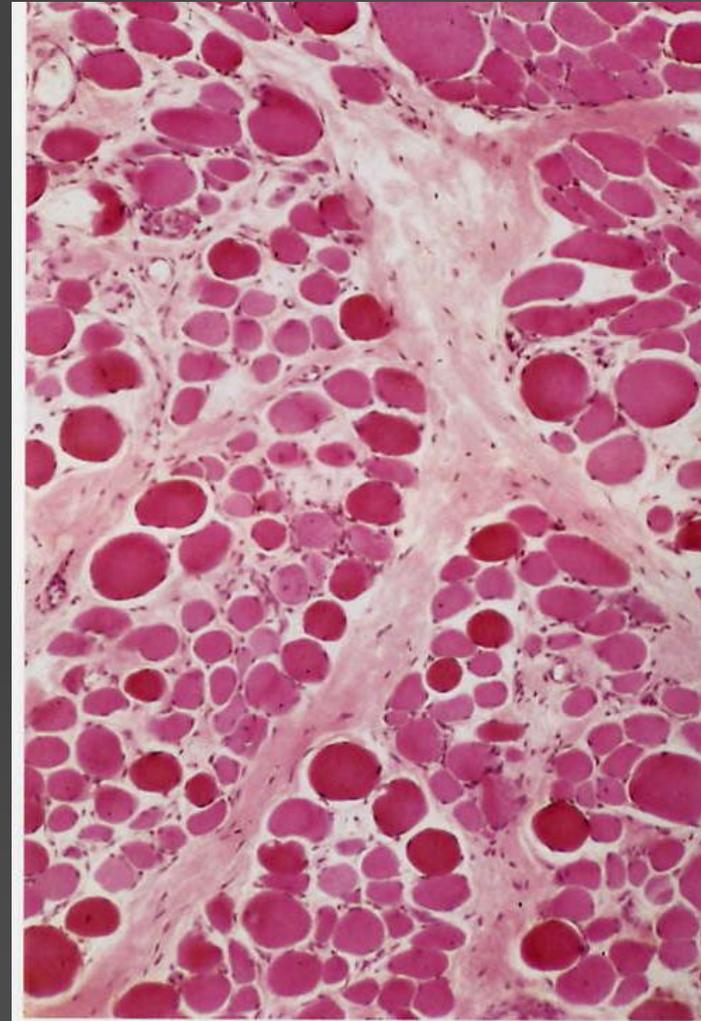


# MIOPATIE PRIMITIVE

## Iter diagnostico comune:



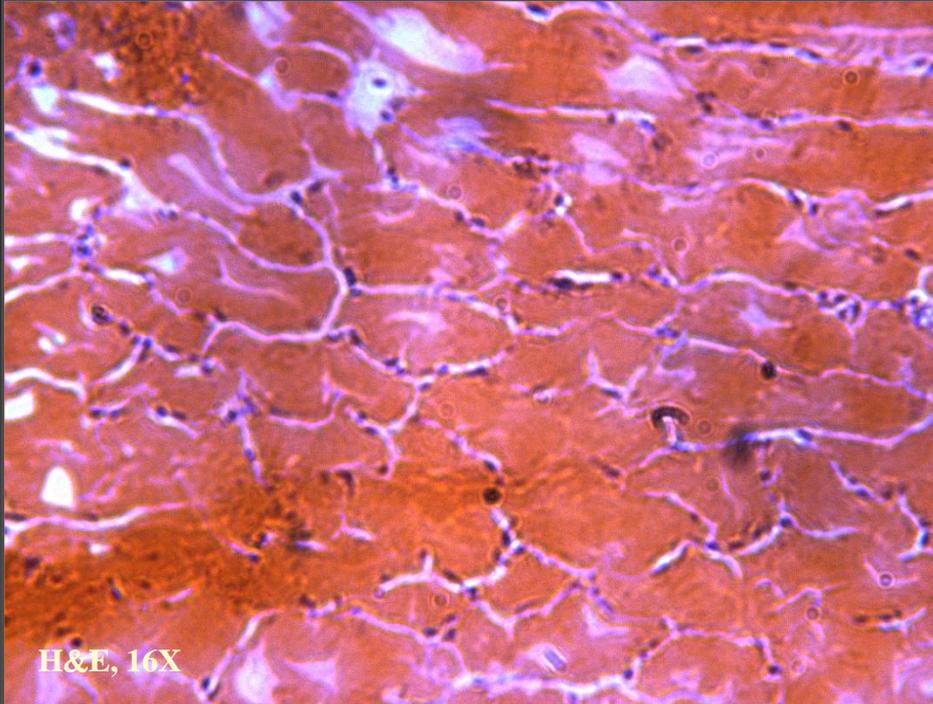
- **Biopsia Muscolare:** Fibre atrofiche disseminate irregolarmente, tra fibre normali e ipertrofiche; vaste aree di tessuto adiposo e connettivale. *(Nelle atrofie neurogene l'atrofia è "alveare", "a campi": Atrofia riguarda le fibre muscolari di una stessa unità motoria e fascicoli normali si alternano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



15.30 Muscular dystrophy

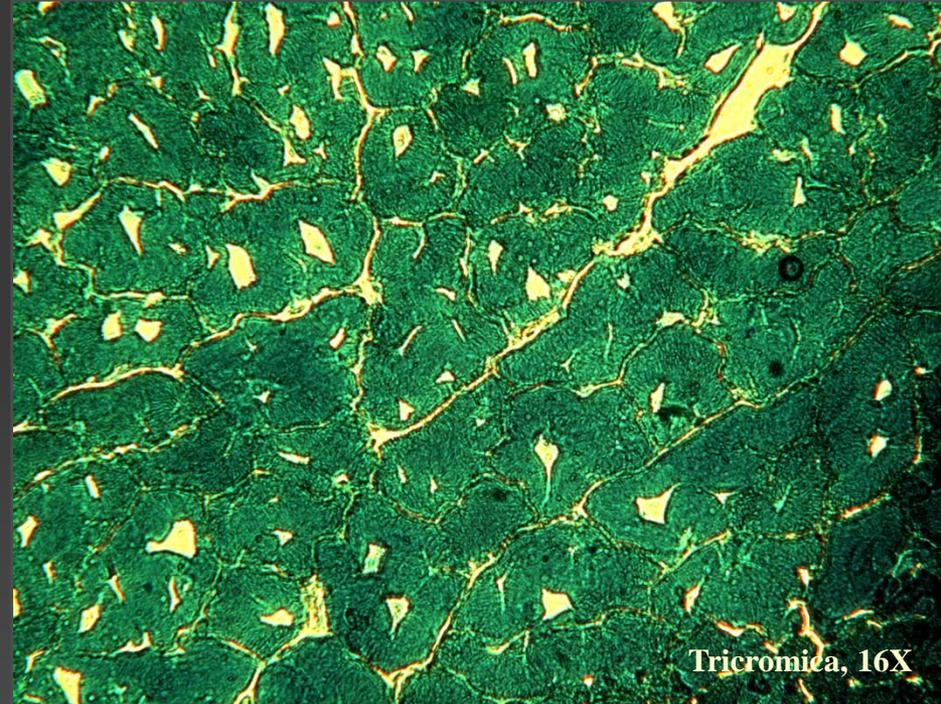


# Biopsia muscolare



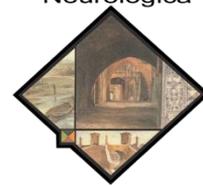
H&E, 16X

Ematossilina-Eosina

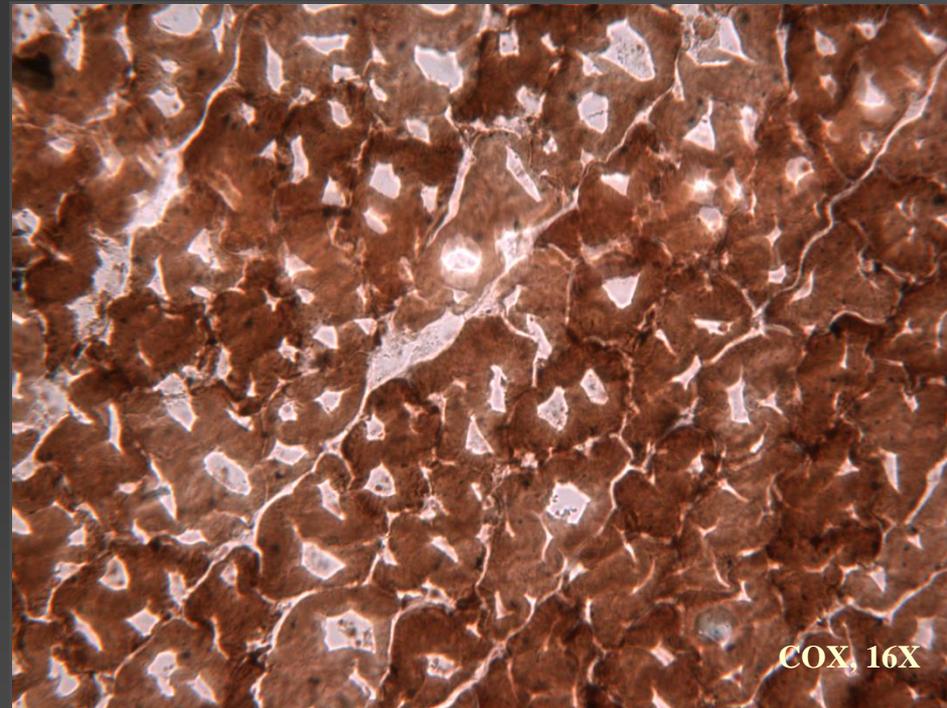
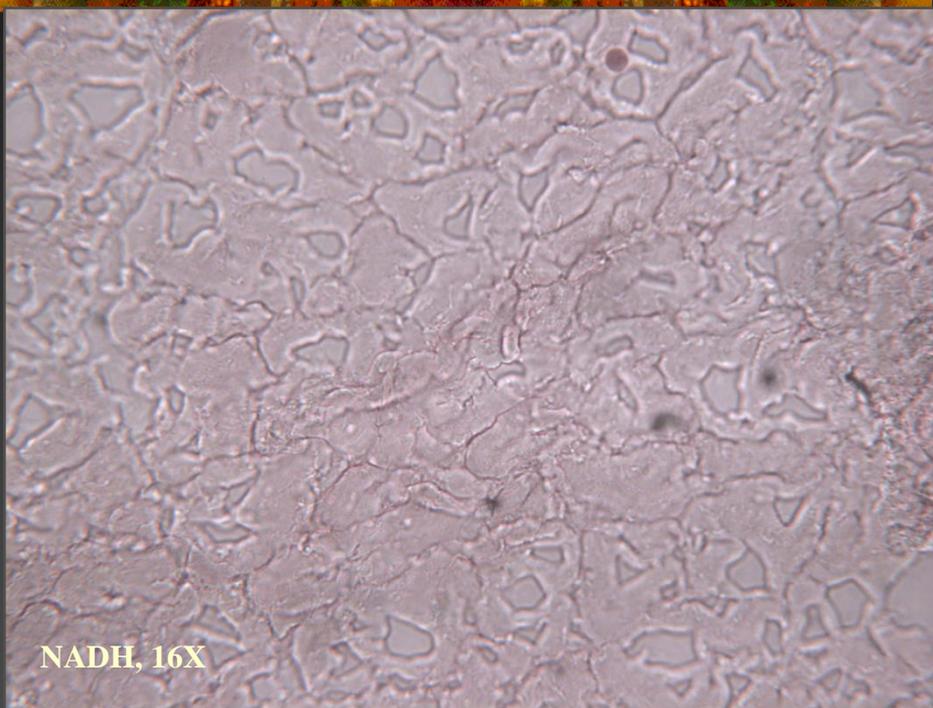


Tricromica, 16X

Tricromica di Gomori



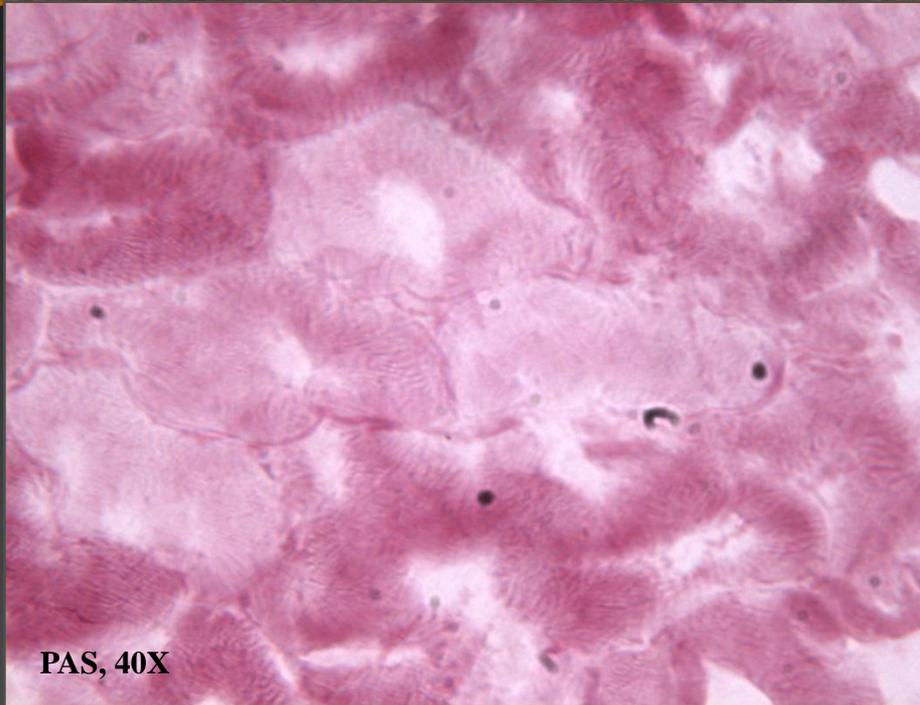
# Biopsia muscolare



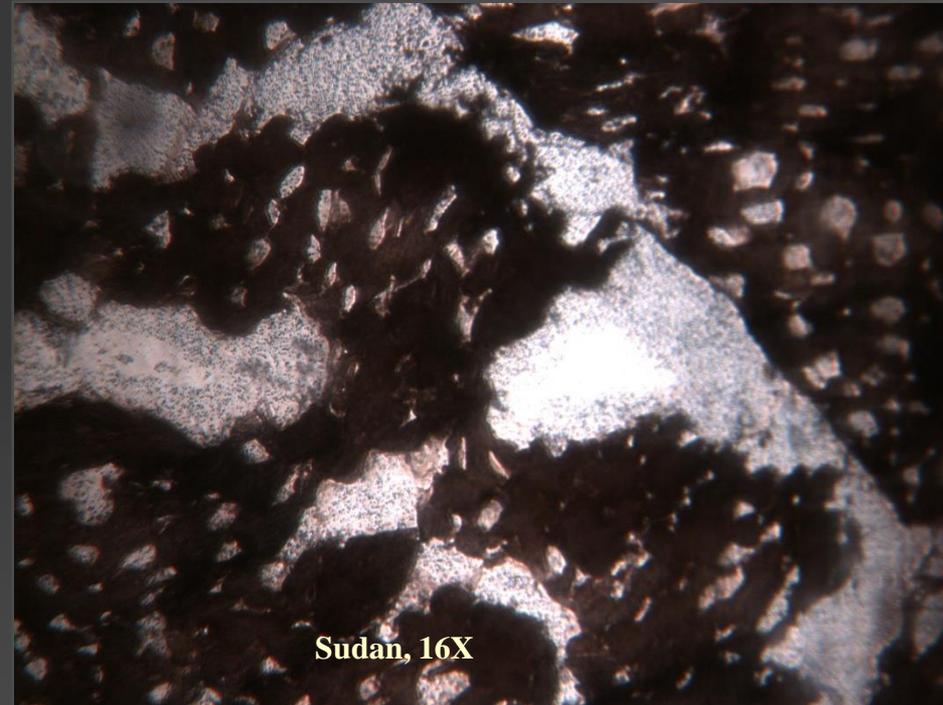
colorazioni per gli enzimi ossidativi (NADH, COX),



# Biopsia muscolare



PAS, 40X



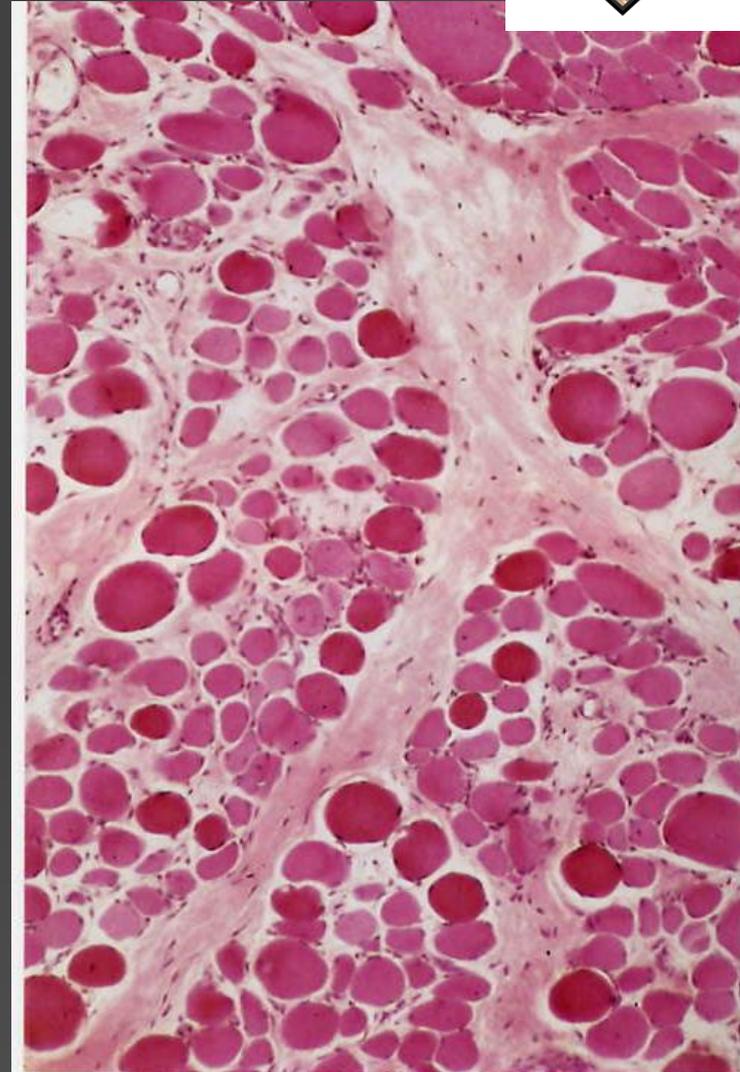
Sudan, 16X

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



# 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.

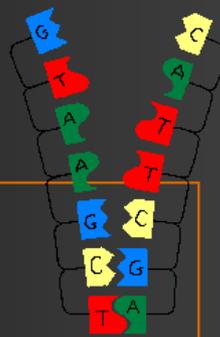


15.30 Muscular dystrophy



# MIOPATIE

## Ereditarie



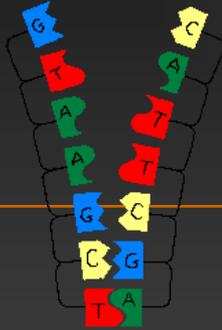
- **Distrofie muscolari**  
*(in particolare le malattie di Duchenne e Becker)*
- **Miopatie congenite**  
*(generalità)*
- **Miotonie e canalopatie** *(in particolare la distrofia di Steinert)*
- **Miopatie metaboliche**  
*(generalità)*
- **Miopatie mitocondriali**  
*(generalità)*

## Acquisite

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



# MIOPATIE



## Ereditarie

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

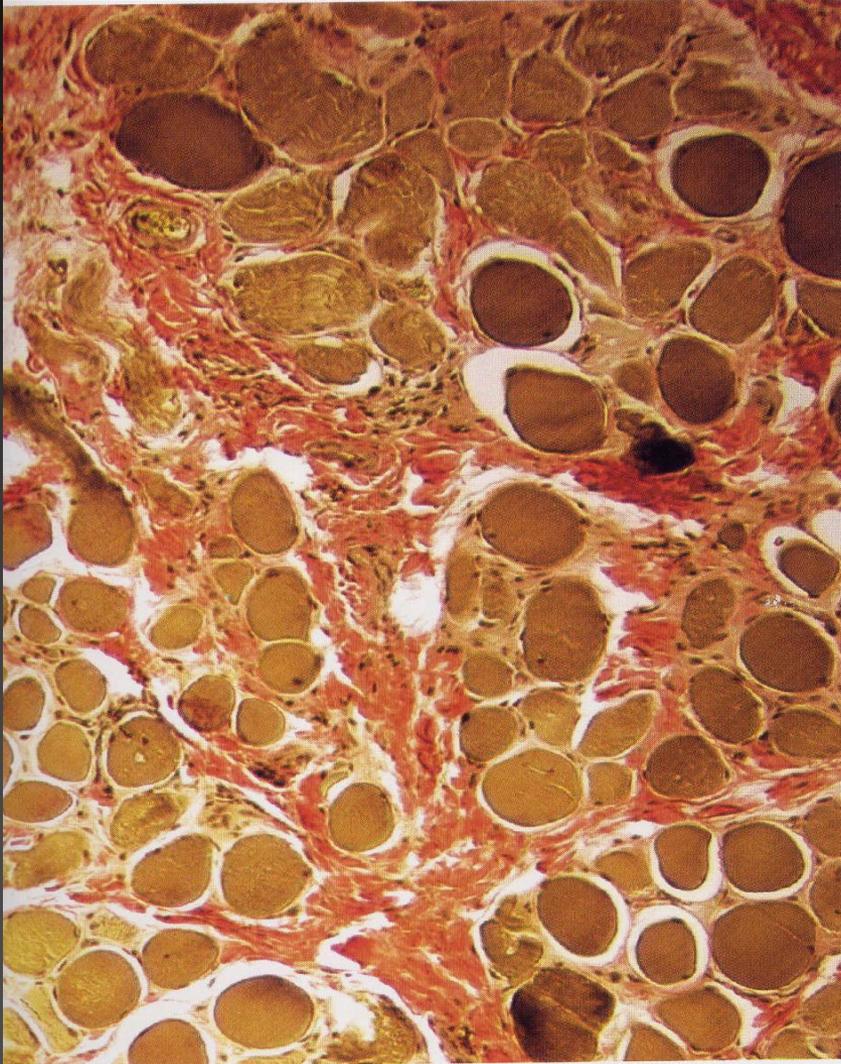
## Acquisite

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

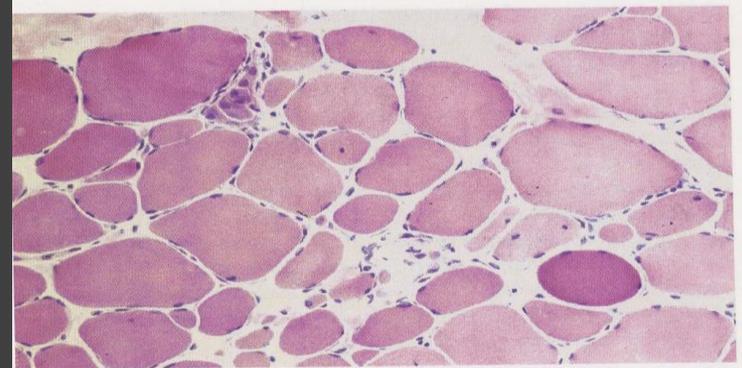


- Le distrofie muscolari sono **malattie ereditarie**
- La classificazione è basata sulle caratteristiche genetiche e cliniche
- Le indagini si focalizzano su EMG, biopsia muscolare e valutazione degli enzimi muscolari
- L'**assenza di una proteina del citoscheletro, la distrofina,** rappresenta l'aspetto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

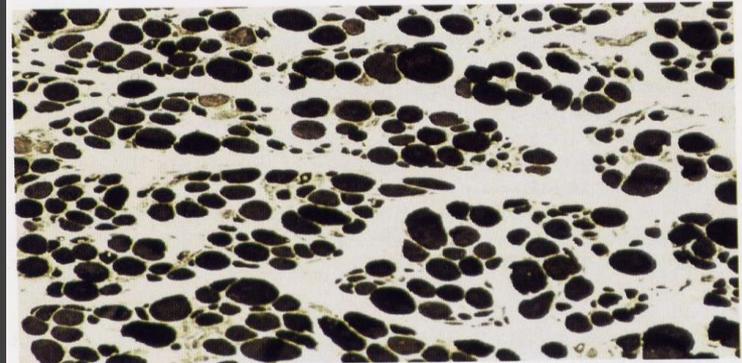
# Distrofie muscolari



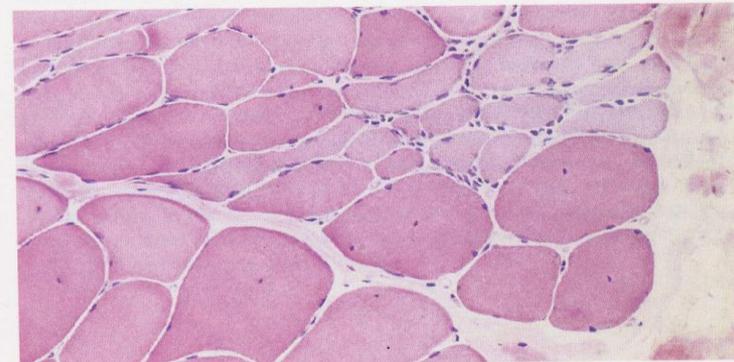
15.31 Duchenne muscular dystrophy



15.32 Duchenne muscular dystrophy



15.33 Duchenne muscular dystrophy



15.34 Limb girdle dystrophy



# 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.

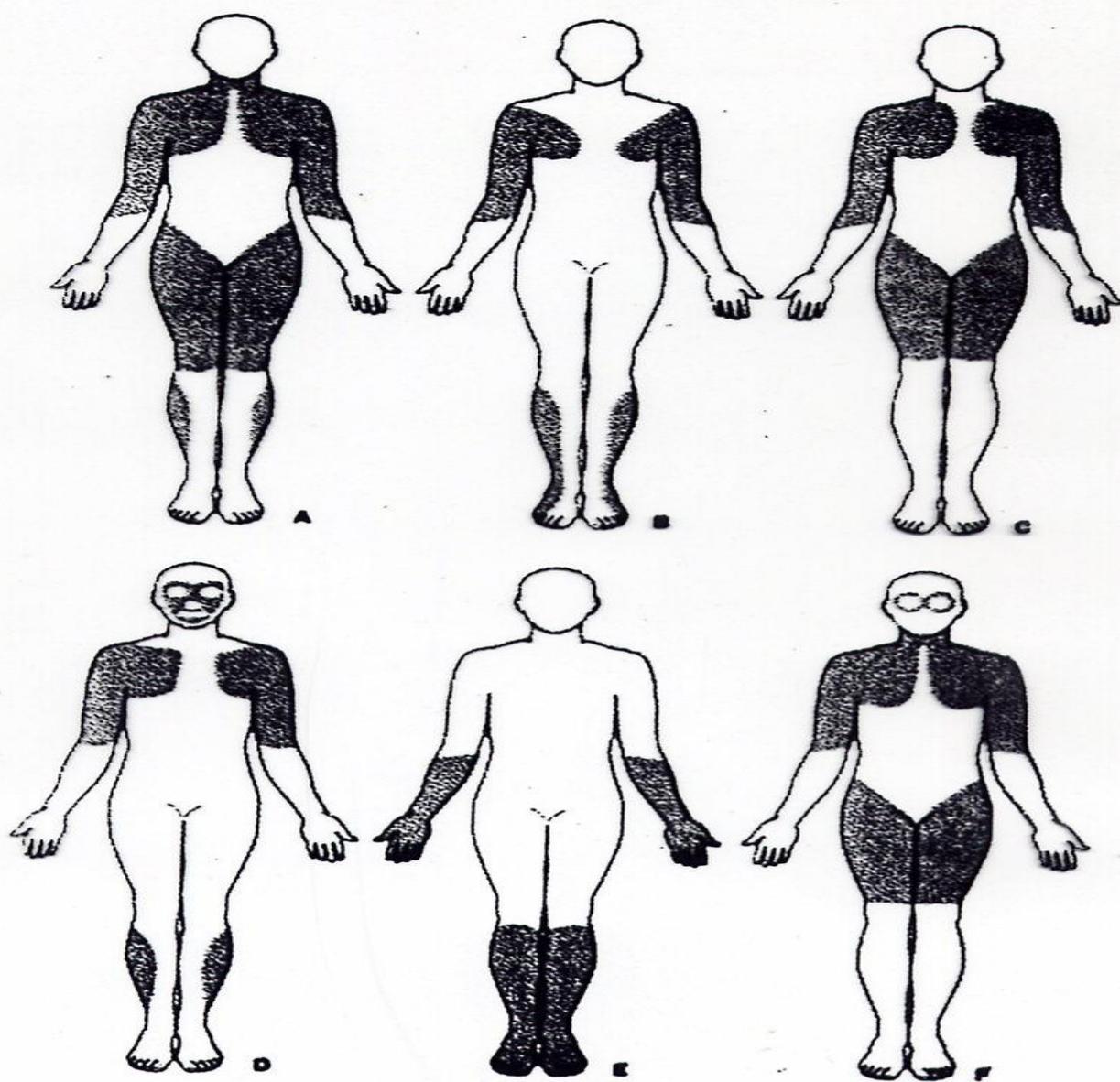
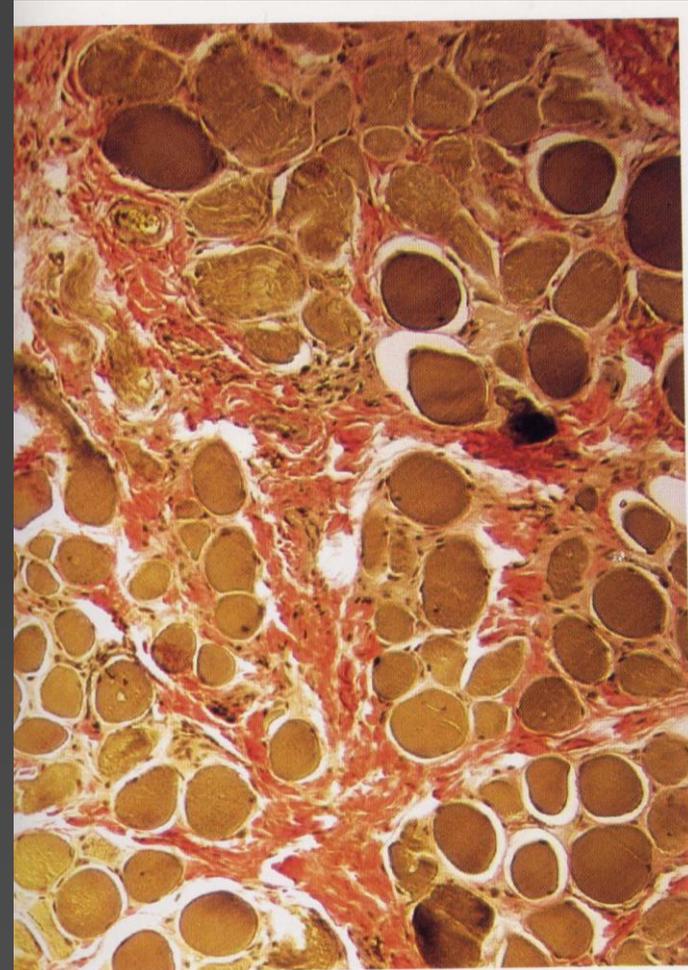


Fig. 34.5 - Distribuzione del deficit di forza in diversi tipi di distrofia muscolare (DM) A: Duchenne e di Becker; B: Emery-Dreifuss; C: cingoli; D: facio-scapolo-omerale; E: distale F: oculofaringea. Le aree tratteggiate sono quelle affette (Riprodotta da BMJ 1998; 317: 991.995, per gentile concessione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



# Distrofie muscolari 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...
- Presenza di tessuto connettivo e adiposo



15.31 Duchenne muscular dystrophy

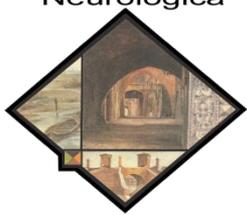


# DISTROFIE MUSCOLARI

Gruppo di malattie geneticamente determinate sostenute da:

- Degenerazione primitiva del tessuto muscolare
- Eziologia ignota
- Evoluzione progressiva
- Non possibilità di trattamento terapeutico; possibilità di cure e interventi durante il decorso

# 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-omeroale	AD	4q35	
Facio-scapolo-omeroale	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	Titina
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-omeroale	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



**Tabella 45.1** | Distrofie muscolari dei cingoli (LGMD): forme più frequenti

Malattia	Locus genico	Proteina coinvolta	Età d'esordio	Debolezza muscolare	Principali manifestazioni cliniche
<b>Forme autosomiche dominanti di LGMD</b>					
LGMD1A	5q31.2	Miotilina	4°-6° decennio	Muscolatura prossimale e distale degli arti	Disartria; cardiomiopatia
LGMD1B	1q21.2	Lamina A/C	1°-2° decennio	Cingolo pelvico; simmetrica; tardiva agli arti superiori	Cardiomiopatia
LGMD1C	3q25.3	Caveolina-3	Dopo il 5° anno di età fino all'età adulta	Entrambi i cingoli; modesta	Crampi; ipertrofia del polpaccio; rippling
LGMD1D	7q36.3	DNAJB6	3°-6° decennio	Muscolatura prossimale e distale degli arti	Disfagia
LGMD1E	2q35	Desmina	2°-3° decennio	Entrambi i cingoli; il paziente conserva la deambulazione	Cardiomiopatia
LGMD1F	7q32.1	Transportina 3	1°-6° decennio; età media all'esordio 16 anni	Entrambi i cingoli; simmetrica	Coinvolgimento respiratorio e deformità spinali nei pazienti più giovani
LGMD1G	4q21	HNRPD (Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like protein)	3°-4° decennio	Entrambi i cingoli	Contratture
LGMD1H	3p25.1	—	2°-5° decennio	Entrambi i cingoli	Ipertrofia del polpaccio
<b>Forme autosomiche recessive di LGMD</b>					
LGMD2A	15q15.1	Calpaina-3	1°-3° decennio	Cingolo scapolare (tipo Erb) o cingolo pelvico (tipo Leyden-Möbius)	Contratture; scapola alata
LGMD2B	2p13.2	Disferlina	2°-3° decennio	Entrambi i cingoli; muscoli del tronco	Crampi; ipertrofia del polpaccio (variabile)
LGMD2C	13q12.12	γ-Sarcoglicano	1° decennio	Entrambi i cingoli; muscoli del tronco	Ipoacusia; insufficienza respiratoria; ipertrofia del polpaccio e della lingua
LGMD2D	17q21.33	α-Sarcoglicano	1°-2° decennio	Prevalente nel cingolo scapolare; simmetrica	Scapola alata; ipertrofia del polpaccio (variabile)
LGMD2E	4q12	β-Sarcoglicano	1°-2° decennio	Entrambi i cingoli	Scapola alata; cardiomiopatia

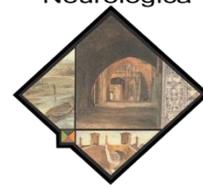


Tabella 46.1 | *continua*

Malattia	Locus genico	Proteina coinvolta	Età d'esordio	Debolezza muscolare	Principali manifestazioni cliniche
<b>Forme autosomiche recessive di LGMD</b>					
LGMD2F	5q33.3	<i>β-Sarcoglicano</i>	1° decennio	Entrambi i cingoli, simmetrica	Craampi; ipertrofia del polpaccio; cardiomiopatia (occasionale)
LGMD2G	17q12	Telethonina	1°-2° decennio	Muscoli prossimali degli arti superiori e prossimali distali degli arti inferiori	Cardiomiopatia
LGMD2H	9q33.1	TRIM32 (Tripartite motif containing 32)	1°-2° decennio	Prevalente nel cingolo pelvico	Lombalgie
LGMD3I	19q13.32	FHBP (Fukutin-related protein)	1°-2° decennio (80% dei pazienti ha < 5 anni all'esordio)	Entrambi i cingoli	Ipertrofia di polpaccio, coxica, lingua; insufficienza respiratoria
LGMD2J	2q31.2	Titina	1°-2° decennio	Entrambi i cingoli	Aтроfia del tibiale anteriore
LGMD2K	9q34.13	PCMT1 (Protein O-mannosyl transferase 1)	1° decennio	Prevalente nel cingolo pelvico	Ritardo mentale; contratture
LGMD2L	11p14.3	Ancotamina 5	2°-4° decennio	Entrambi i cingoli, asimmetrica	Mialgia
LGMD2M	6q21.2	Fukutina	< 6° mese	Entrambi i cingoli, muscolatura assiale	Ipotonia; atrofia muscolare generalizzata; ritardo mentale (variabile)
LGMD2N	14q24.3	PCMT2 (Protein O-mannosyl transferase 2)	< 1° anno	Entrambi i cingoli	Scapola alata; ipertrofia del polpaccio; lombalgie
LGMD2O	1p32	PCMT1 (Protein O-linked mannosyl transferase beta 1-2-N-acetylglucosaminyl transferase)	1°-3° decennio	Entrambi i cingoli; muscolatura assiale	Contratture; atrofia del delticoide; ipertrofia del quadricipite
LGMD2P	3p21	CA31 (Distroglicano)	1° decennio	Entrambi i cingoli	Contratture; ritardo mentale; dimensioni cruriali ridotte
LGMD2Q	8q24	Plectina	1° decennio	Generalizzata, prevalente ai cingoli	Atrofia muscolare; contratture
LGMD2R	2p26	Desmina	2°-3° decennio	Entrambi i cingoli, simmetrica; muscolatura facciale	Blocco di conduzione A-V

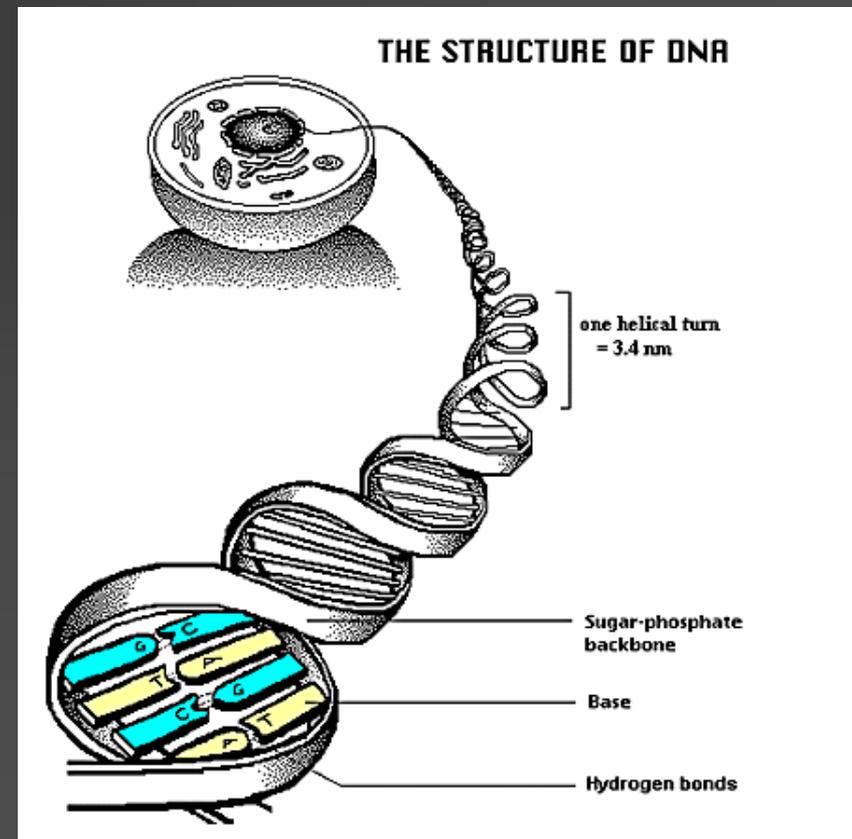


# DISTROFIE MUSCOLARI X LINKED

## DISTROFINOPATIE

- Distrofia di Duchenne
- Distrofia di Becker
- Sottogruppo intermedio

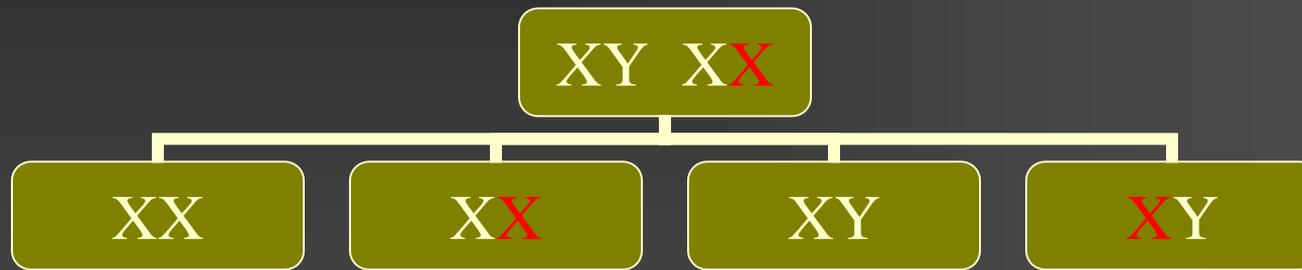
EMERY-DREIFUSS



# DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE



Si ammalano soltanto i maschi



TRASMISSIONE ETEROCROMOSOMICA  
RECESSIVA: Gene con mutazione nel cromosoma X



# Distrofia muscolare progressiva di tipo Duchenne

- Eredità recessiva legata al cromosoma X.
- Trasmissione materna;
- colpito uno su 3000/5000 nati di sesso maschile.

Diagnosi precoce è importante per il consulto genetico. In questi bambini, normali alla nascita, è frequente un ritardo nell'acquisizione della deambulazione.

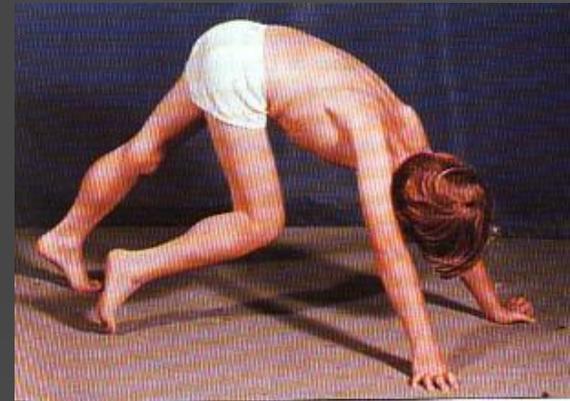
Alcuni autori raccomandano un dosaggio sistematico delle CPK in un bambino che non abbia ancora imparato a camminare a 18 mesi.

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.



# DISTROFIA di DUCHENNE

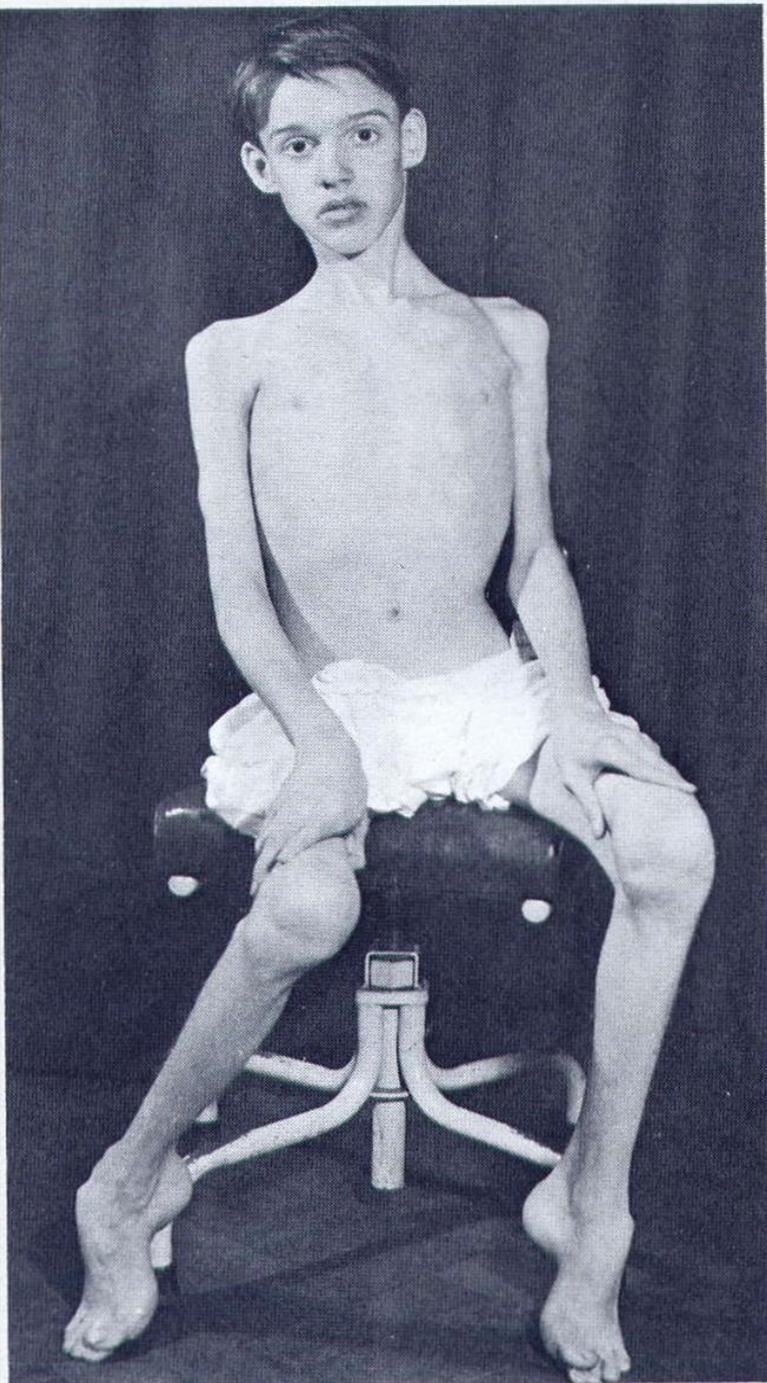
- È il prototipo, la 1<sup>a</sup> descritta (1852)
- La più comune malattia fatale legata a X
- Incidenza 1:3500 neonati ♂.
- Terapia (sintomatica): prednisone, deflazacort: prolunga deambulazione 3-4 anni





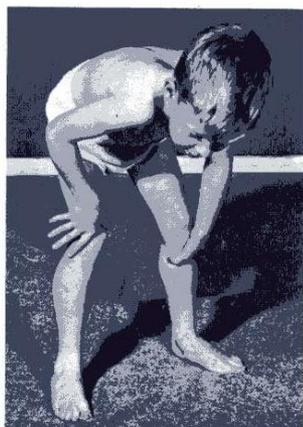
**242. Muscular dystrophy: Duchenne type**

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.



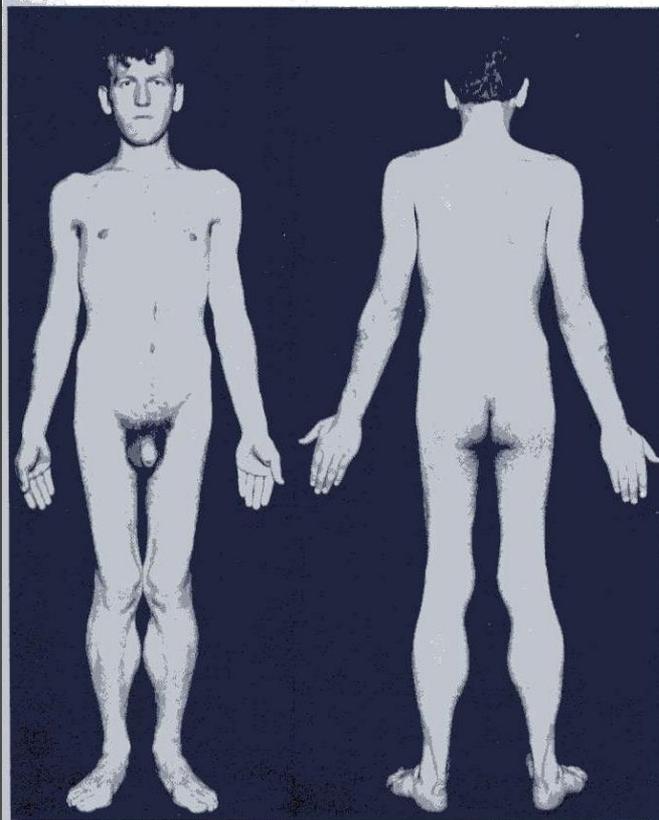


*The Duchenne  
Type*



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.



- 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.



# D.M. 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**).



# 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

■ Bimbo di 5 anni.

- CK 15.800
- 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 (segno di Gowers)
- 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.**



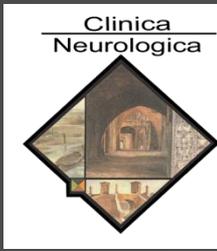


- Filmati andatura anserina

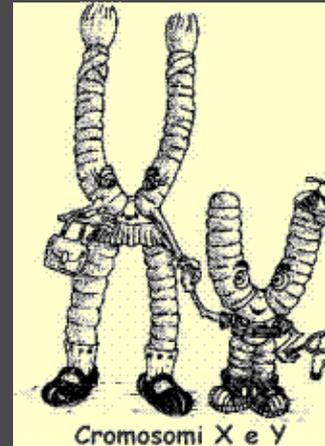
- Filmati segno di Gowers



# Genetica e patogenesi molecolare



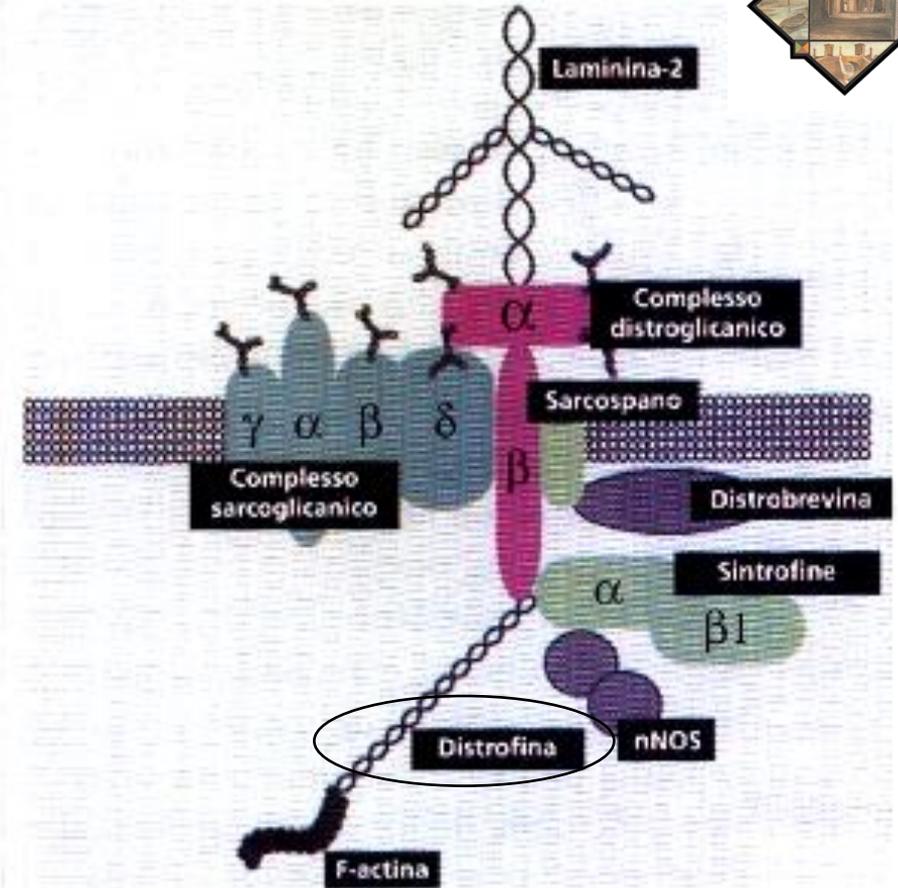
- Assenza o deficit di distrofina, il prodotto proteico del locus genico Xp21 (questo gene ha dimensioni considerevoli: 79 esoni, che spiega le frequenti mutazioni tipo delezione, anche sporadiche).





# 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.

# 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.

# 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 (anche defibrillatore)



# Terapie e prognosi

- tentativo di realizzare terapia genica, ovvero introdurre nell'organismo ammalato copie corrette (sane) di un gene difettoso.
- Due rimangono i cardini del trattamento dei pazienti con distrofia muscolare:
  - 1) evitare il prolungato riposo a letto,
  - 2) incoraggiare il paziente a condurre il più a lungo una vita normale.
- *Questo aiuta a prevenire il rapido peggioramento che consegue all'inattività e a mantenere una sana disposizione mentale.*



# Con eteplirsen deambulazione difesa oltre 3 anni nella distrofia muscolare di Duchenne

In uno studio pubblicato online su *Annals of Neurology*, *Mendell JR et al 2016*, pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD) trattati con eteplirsen hanno mostrato - lungo un periodo di 3 anni - un tasso di declino della deambulazione (valutato mediante test del cammino per 6 minuti [6MWT]) rallentato rispetto a controlli storici (HC) abbinati non trattati.



# eteplirsen

- « La DMD è causata da delezioni e altre mutazioni nel gene della distrofina che determinano l'abolizione della sequenza codificante (open reading frame, quadro di lettura) dell'mRNA, impedendo l'espressione di tale proteina».
- **Il farmaco ripristina distrofina funzionante grazie allo skipping (ossia il 'salto' della trascrizione) dell'esone 51 nel pre-mRNA del gene DMD, ripristinando il quadro di lettura dell'mRNA maturo.**
- **«Ciò consente la produzione di una proteina 'distrofina' portatrice di una delezione interna ma funzionante».**



# 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.**

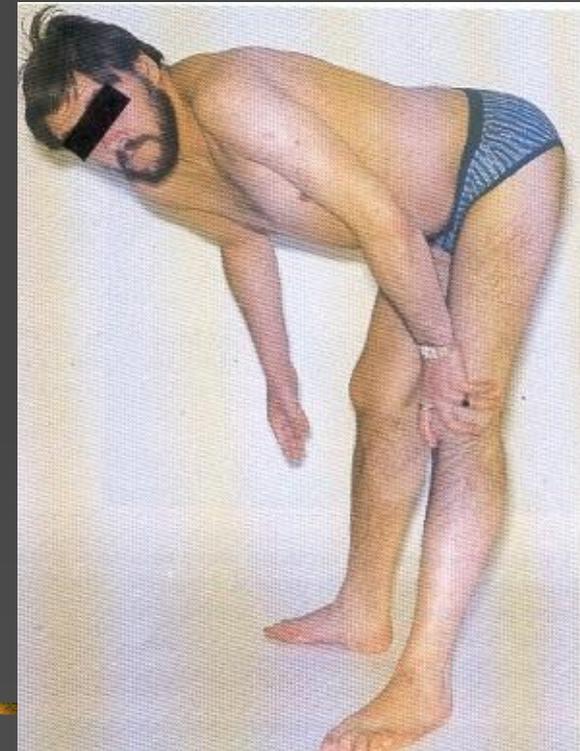
Il tipo **Emery-Dreifuss** è caratterizzato da un deficit motorio poco evoluto che contrasta con la precocità delle contratture che limitano il movimento articolare e con la frequenza di disturbi di ritmo e della conduzione cardiaca.

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



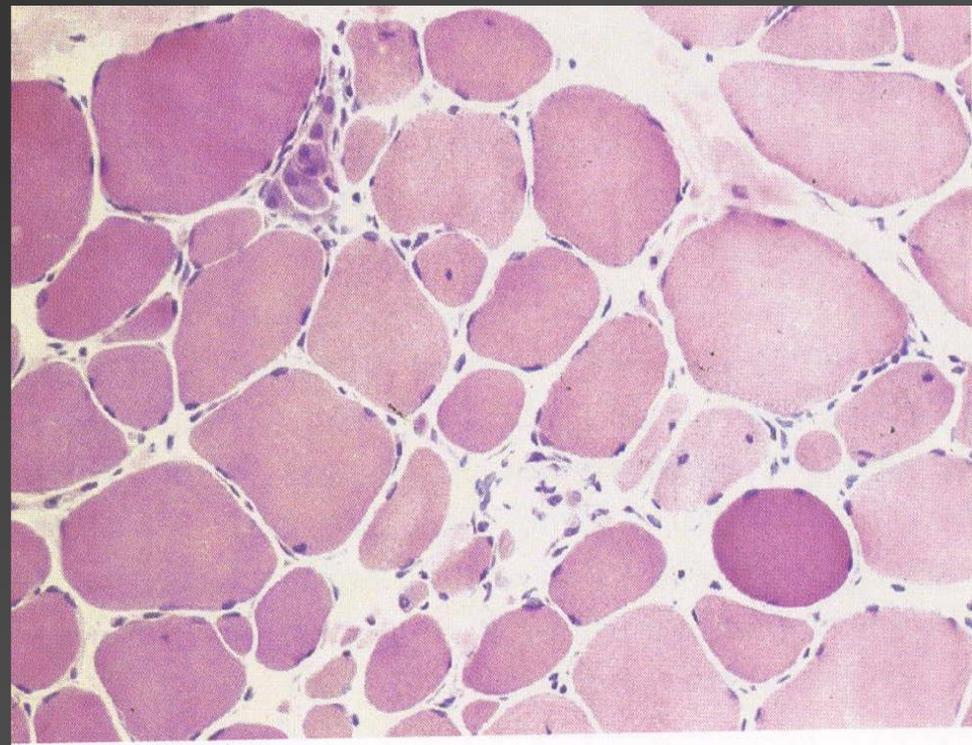


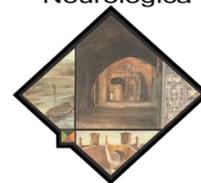
**Fig. 14.12**  
*Ipertrofia dei polpacci nella distrofia muscolare di Becker.*



# 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





Caso di Distrofia di Becker in fase molto avanzata  
ASSISTENZA VENTILATORIA



Distrofie Muscolari meno  
frequenti → malattie rare

---

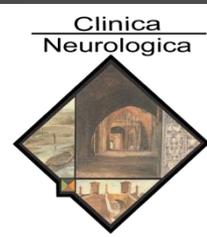


# Distrofia di Emery-Dreifuss

- ▶ 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



- **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

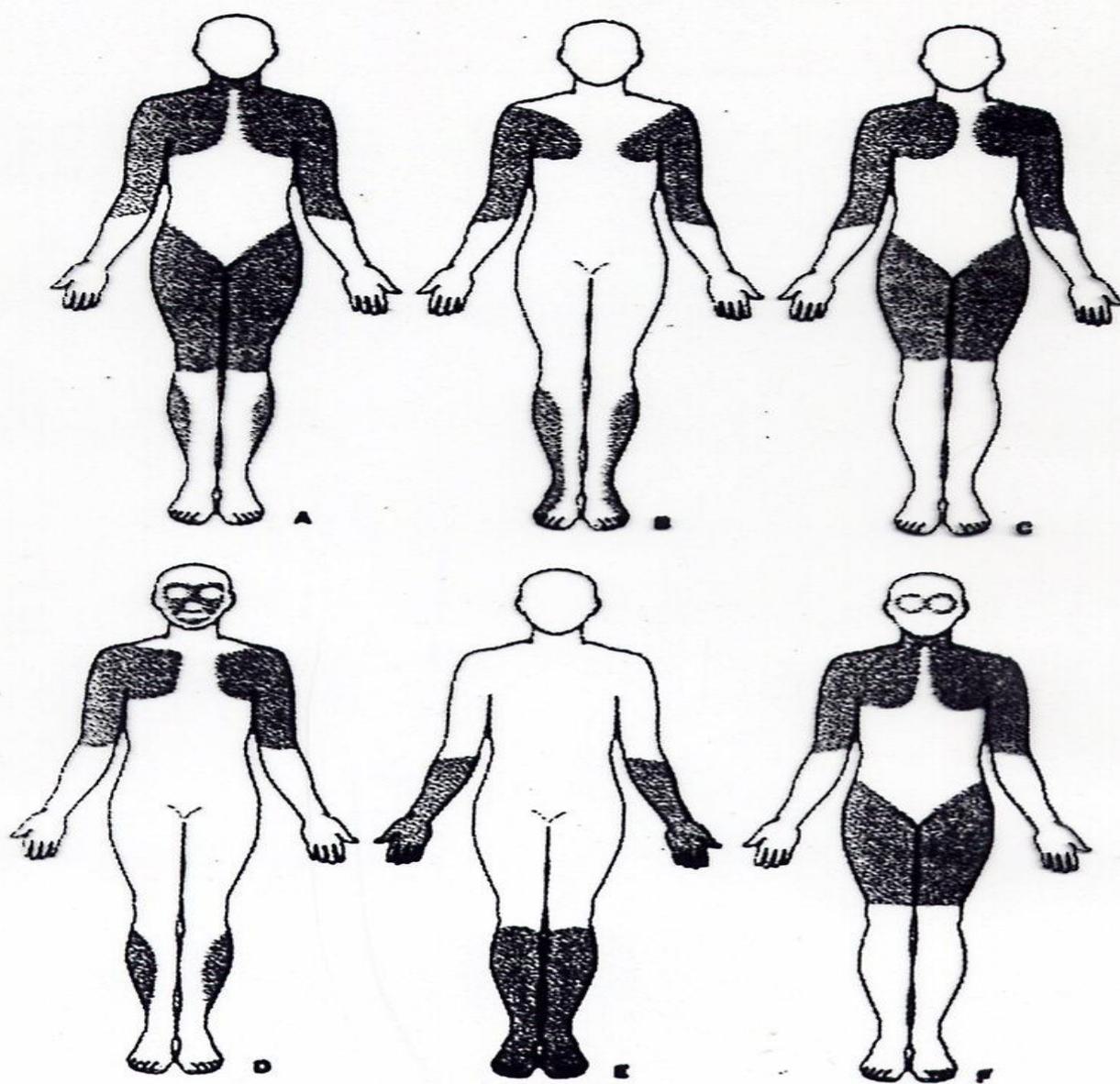
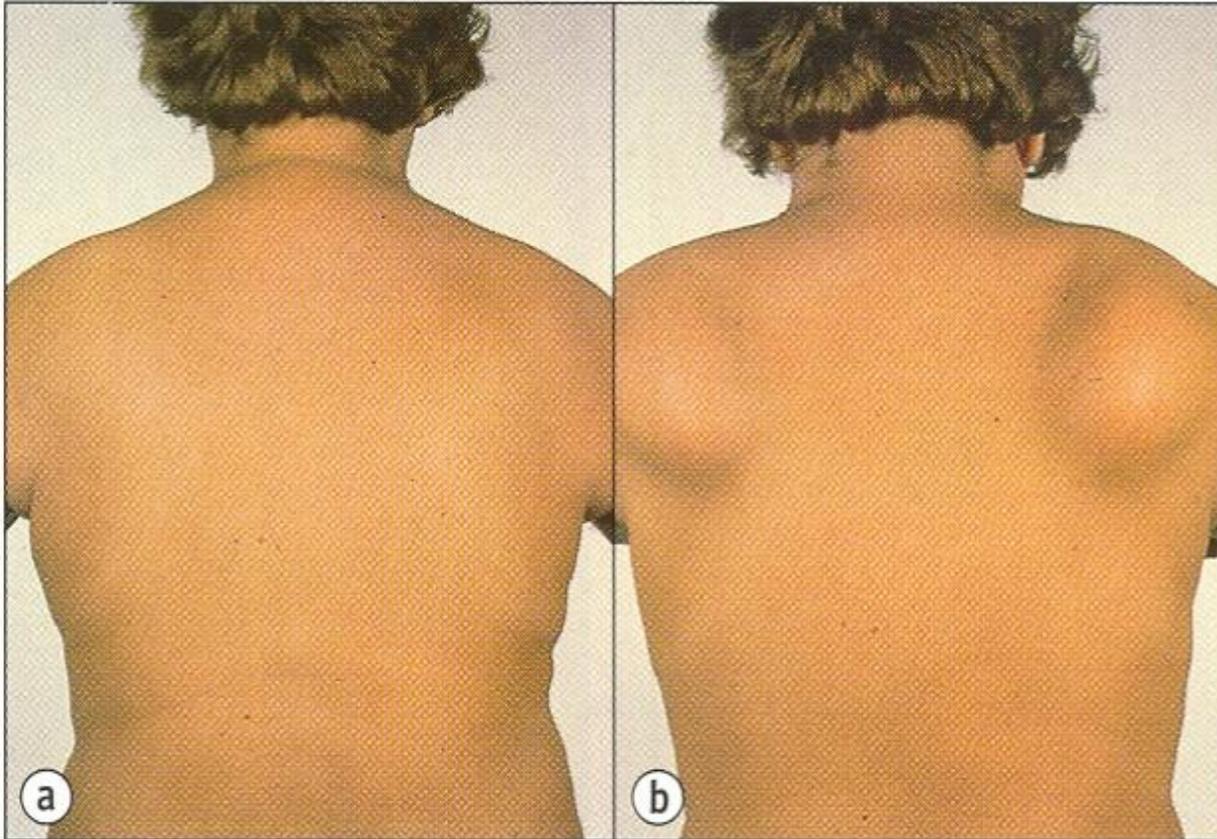


Fig. 34.5 - Distribuzione del deficit di forza in diversi tipi di distrofia muscolare (DM) A: Duchenne e di Becker; B: Emery-Dreifuss; C: cingoli; D: facio-scapolo-omerale; E: distale F: oculofaringea. Le aree tratteggiate sono quelle affette (Riprodotta da BMJ 1998; 317: 991.995, per gentile concessione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



# ALTRE DISTROFIE MUSCOLARI

- **Distrofia OMERO-PERONEALE (Emery-Dreifuss):** X-linked; Xq28, contratture flessori Arti Superiori, estensori Arti Inferiori e muscoli collo, turbe ritmo cardiaco
- **Distrofia FACIO-SCAPOLO-OMERALE (Landouzy-Dejerine):** autosomica-dominante, facies miopatica, Labbra da tapiro, amimia, deficit chiusura palpebrale, cingolo, radici AASS, Relativamente Benigna



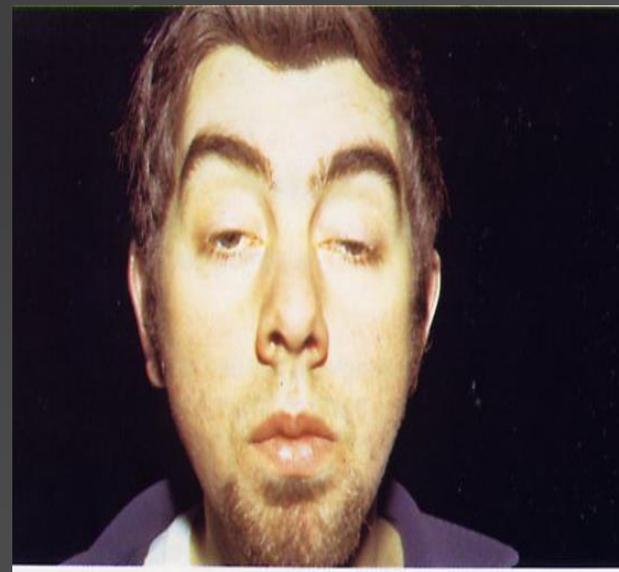
**Fig. 14.13** *Distrofia facio-scapolo-omerale.*  
*A riposo (a) e (b)*  
*con le braccia che esercitano*  
*una pressione in avanti.*

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

- Terza forma più diffusa (dopo Duchenne e Miotonica)
- Spesso sintomatica dopo i 18 anni (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 muscoli
- Orbicolare labbra, asimmetrico: sorriso “storto” peculiare, con infossamento angoli, difficoltà a protrudere le labbra.
- **Segno di Beevor:** movimento verso alto dell’ombelico quando paziente 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)

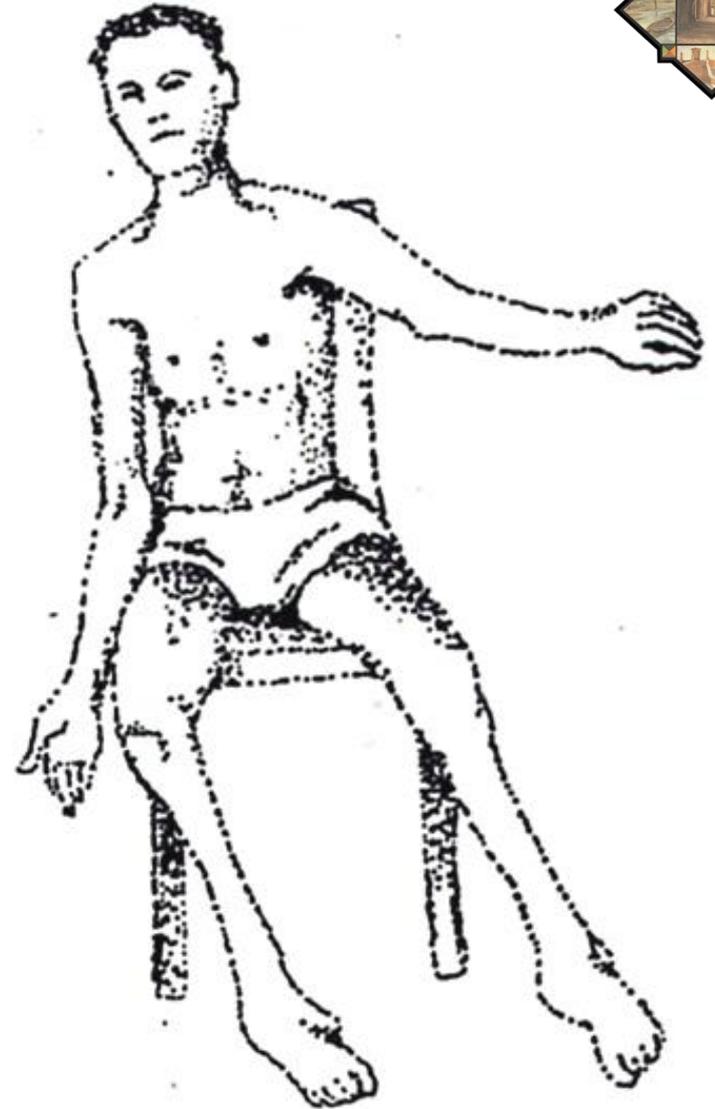
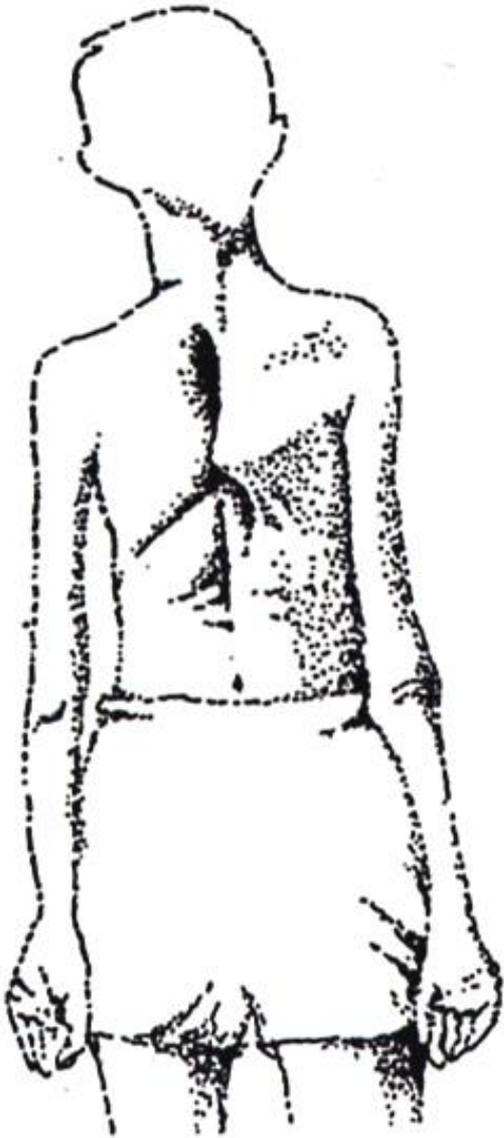


**Miopatia oculare**



# Distrofie scapolo-omerali e scapolo-peroneali

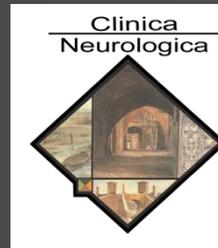
- La *distrofia facio-scapolo-omeroale di Landouzy-Déjerine*, autosomica dominante: **delezione localizzata sul cromosoma 4q35.**
- **riconosciuta solo nel giovane adulto, per** comparsa insidiosa di
  - un deficit e atrofia dei muscoli del cingolo scapolare, (*con interessamento particolarmente marcato dei pettorali con rispetto dei capi della clavicola*),
  - un'elevazione delle spalle causata dall'attività incontrastata dei trapezi.
- Vi è anche un interessamento del cingolo pelvico e talora un deficit selettivo del muscolo tibiale anteriore.



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

*Var. FEMORALE di Leyden-Moebius.*

# Distrofia scapolo-omerale *segue*



- Coinvolgimento dei muscoli facciali: talora già nell'infanzia: incompleta chiusura delle palpebre durante il sonno, che può attirare l'attenzione all'interno di una famiglia colpita da questa forma.
- Evoluzione lenta, malattia resta a lungo compatibile con vita sociale pressochè normale.
- EMG e la biopsia muscolare utilizzate per distinguere questa distrofia muscolare da certe amiotrofie spinali con un quadro fenotipico simile.

## **Distrofia scapolo-peroneale**

La **distrofia muscolare scapolo-peroneale** autosomica dominante, legata al locus 12q13.3-q15, esordisce nei muscoli peronei e mostra un'evoluzione ascendente.

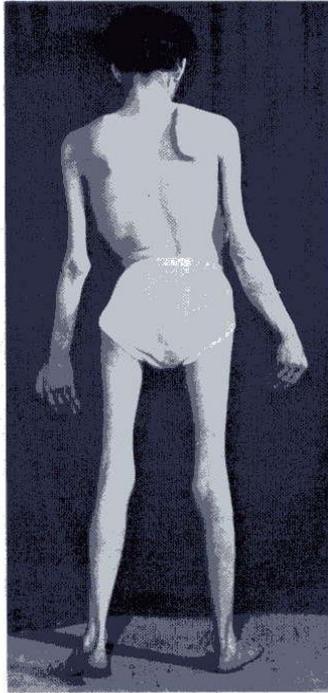


253b

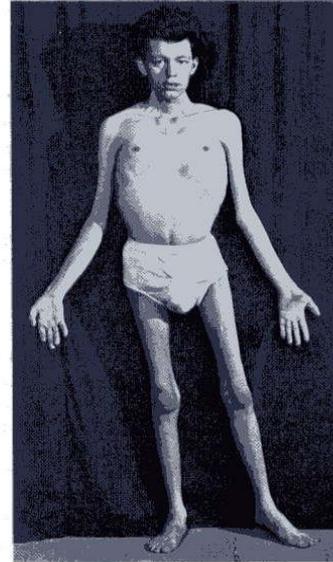
253c



253d



253e



253f

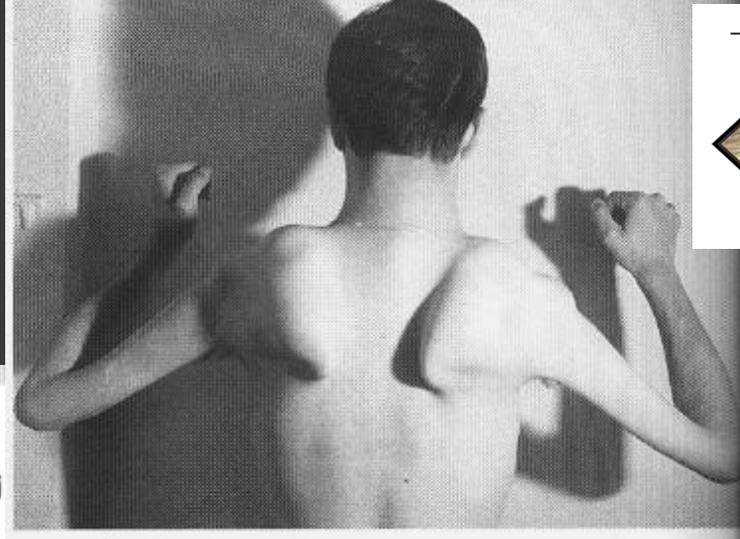


Facioscapulohumeral dystrophy

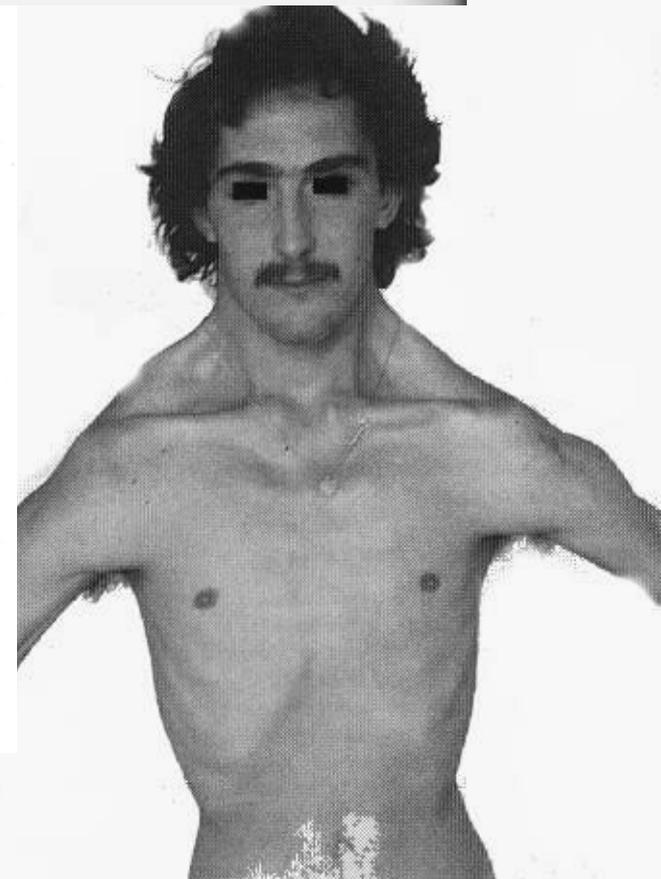


15.39 Facioscapulohumeral dystrophy

# 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





# Distrofie dei cingoli

- Patologie meno definite sul piano clinico e genetico: colpiscono entrambi i sessi
  - esordiscono nell'adolescente o nel giovane adulto.
- Esordio alla radice degli arti superiori (**tipo Erb**),
  - o alla radice degli arti inferiori (**tipo Leyden-Moebius**).

Compromissione di un cingolo si completa più o meno tardivamente con coinvolgimento anche del secondo.

Frequente la pseudoipertrofia dei polpacci e dei deltoidi.

L'elevazione del tasso degli enzimi muscolari è modesta.

Invalidità relativamente seria nell'età media di vita.

Trasmissione per lo più è di **tipo autosomico recessivo**, **talora autosomico dominante**.

Le forme sporadiche sono numerose.



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

**“miopatia dei cingoli”**: sprovviste di specificità.

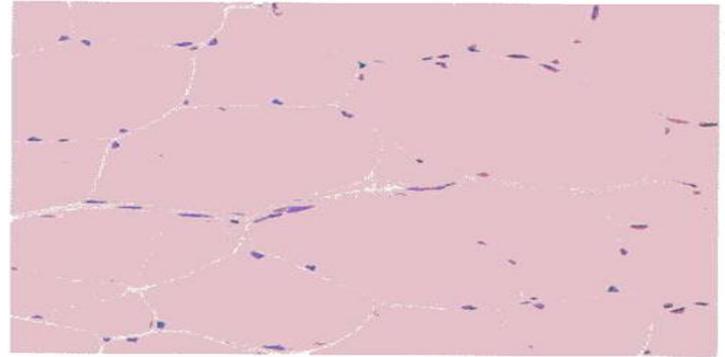
Biopsia muscolare con studio completo, ottico, istoenzimatico ed elettronico: consente di distinguere tra il danno muscolare primitivo e le amiotrofie spinali progressive del tipo Kugelberg-Welander (*degenerazione delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale*), e di riconoscere accanto a 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

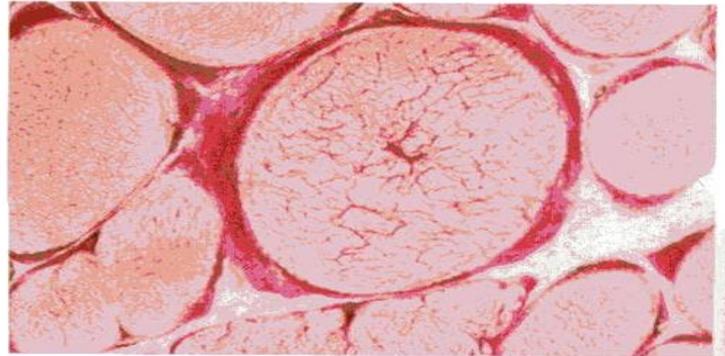
## ■ DM DEI CINGOLI :

### Limb-Girdle Muscular Dystrophy:

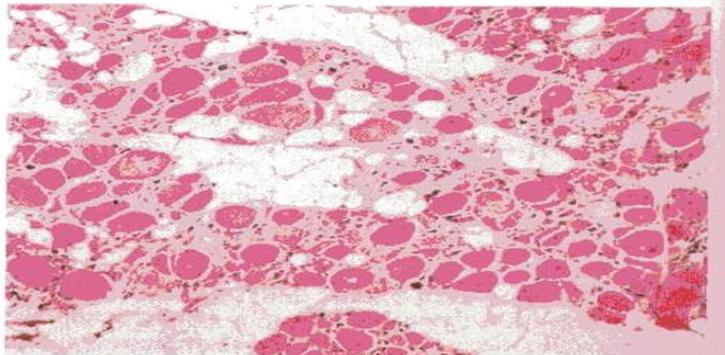
- autosomica-recessiva, relativamente medio-grave Ipostenia cingoli, risparmio mm cranici. Gradi variabili da simil Duchenne a simil Becker
- **DM DISTALE:** presente in Scandinavia, per lo più;
- Muscoli: Mani e gambe -antero-laterale,
- diagnosi con mal. Charcot-Marie-Tooth (neuropatia degenerativa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

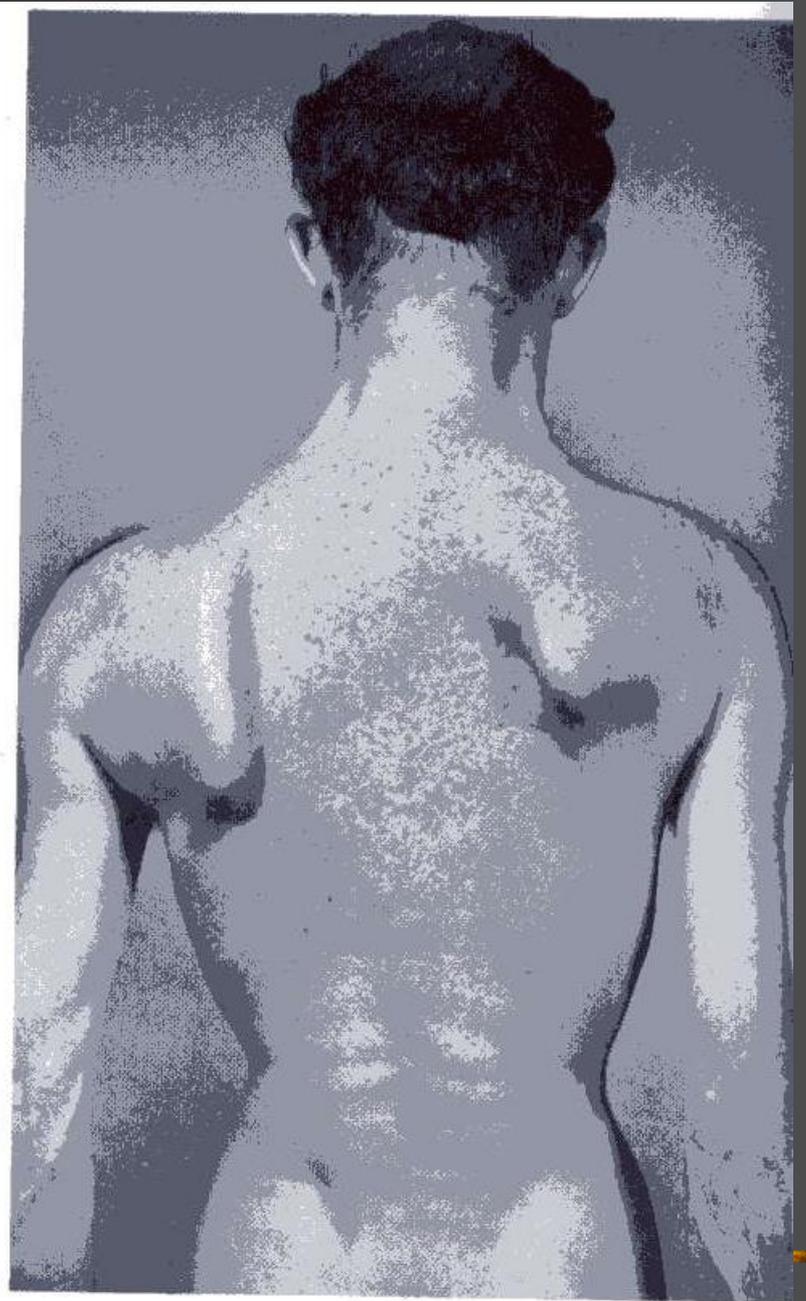
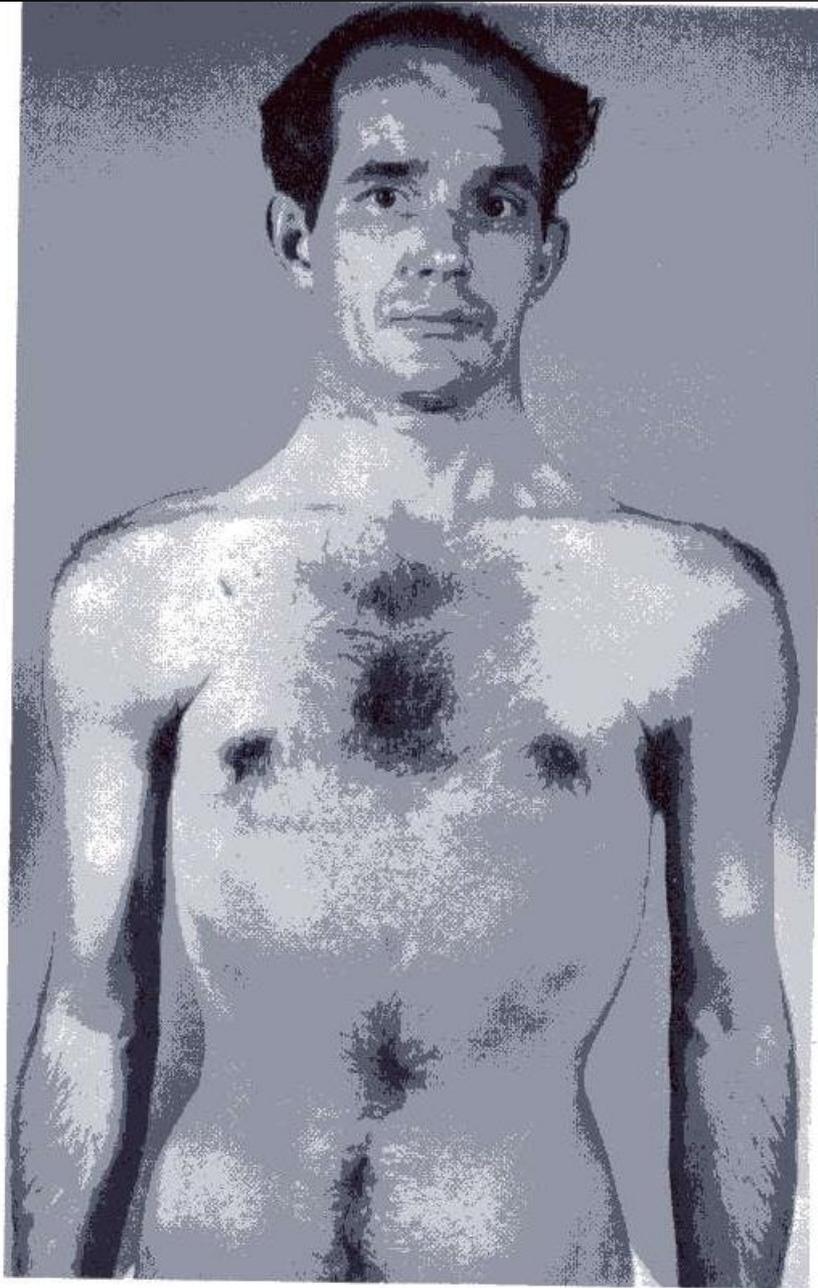


15.35 Limb girdle dystrophy: fibre splitting



15.36 Limb girdle dystrophy: ring fibres (Ringbinden)

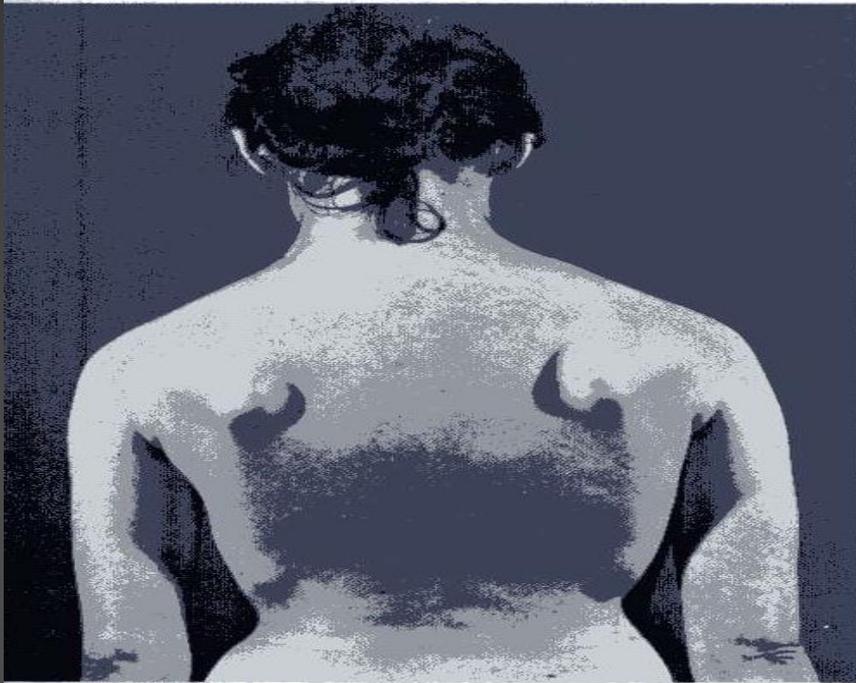
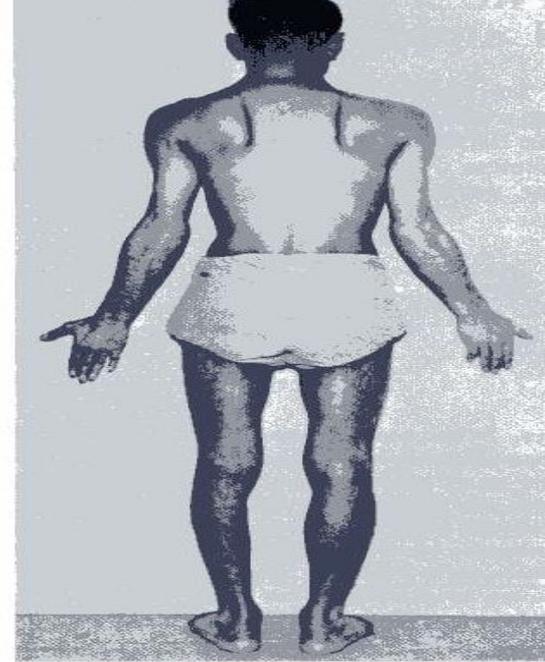




## The Limb Girdle Type

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.





# Miopatie distali

- 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.

# ALTRE DISTROFIE MUSCOLARI



## ■ MIOPATIA OCULO-FARINGEA:

autosomica dominante, esordio età adulta



- MIOPATIA OCULARE: forma sporadica o familiare, tutte le età. Oftalmoplegia Esterna Progressiva (Cronica)



# 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**).
- **Distrofia muscolare oculo-faringea:**
  - associazione di ptosi e disturbi della deglutizione,
  - sul piano istologico, presenza di vacuoli bordati intracitoplasmatici e inclusioni tubulo-filamentose peculiari nei nuclei delle fibre muscolari.





# distrofia muscolare oculo-faringea



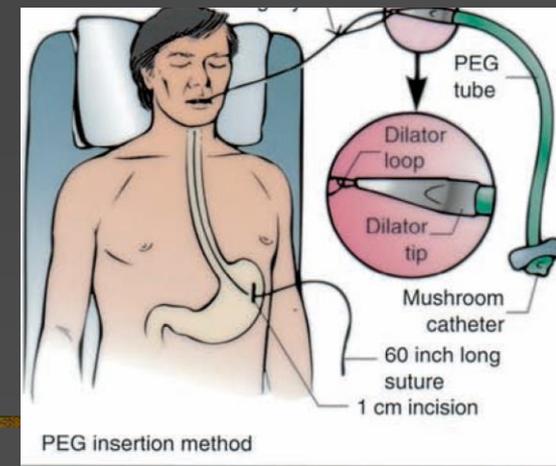
Esordio tardivo (quinta-sesta decade di vita)  
la trasmissione è autosomica dominante.

Gene responsabile localizzato sul **cromosoma 14**

Mutazione: ripetizione anomala di una tripletta GCG.

Allorchè il disturbo della deglutizione diventa invalidante, possibile parziale miglioramento tramite la miotomia dello sfintere esofageo Superiore o utilizzazione di PEG

*(percutaneous endoscopic gastrostomy)*



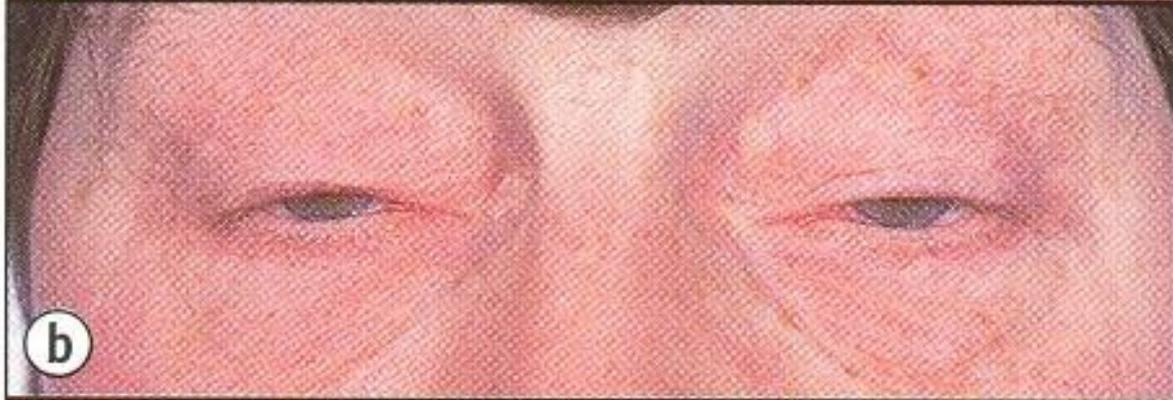
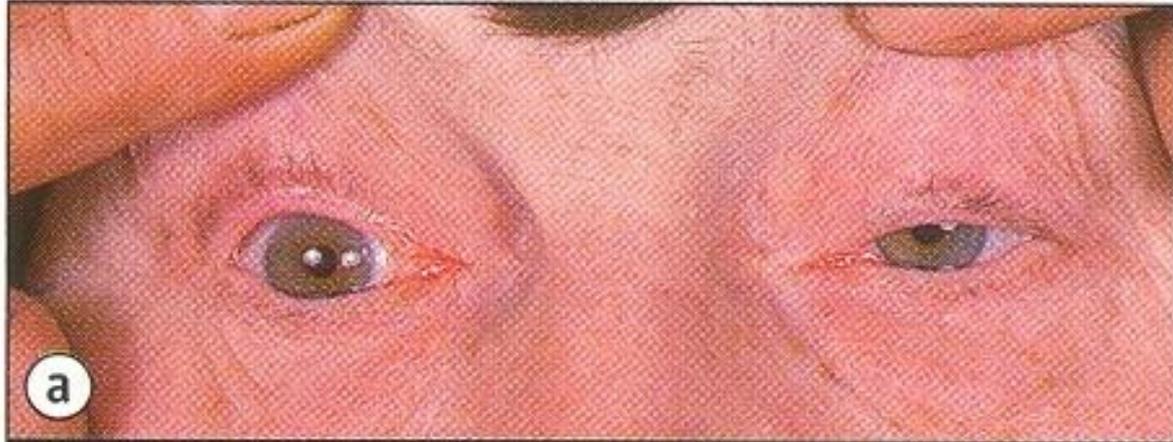


# Distrofia oculo-faringea





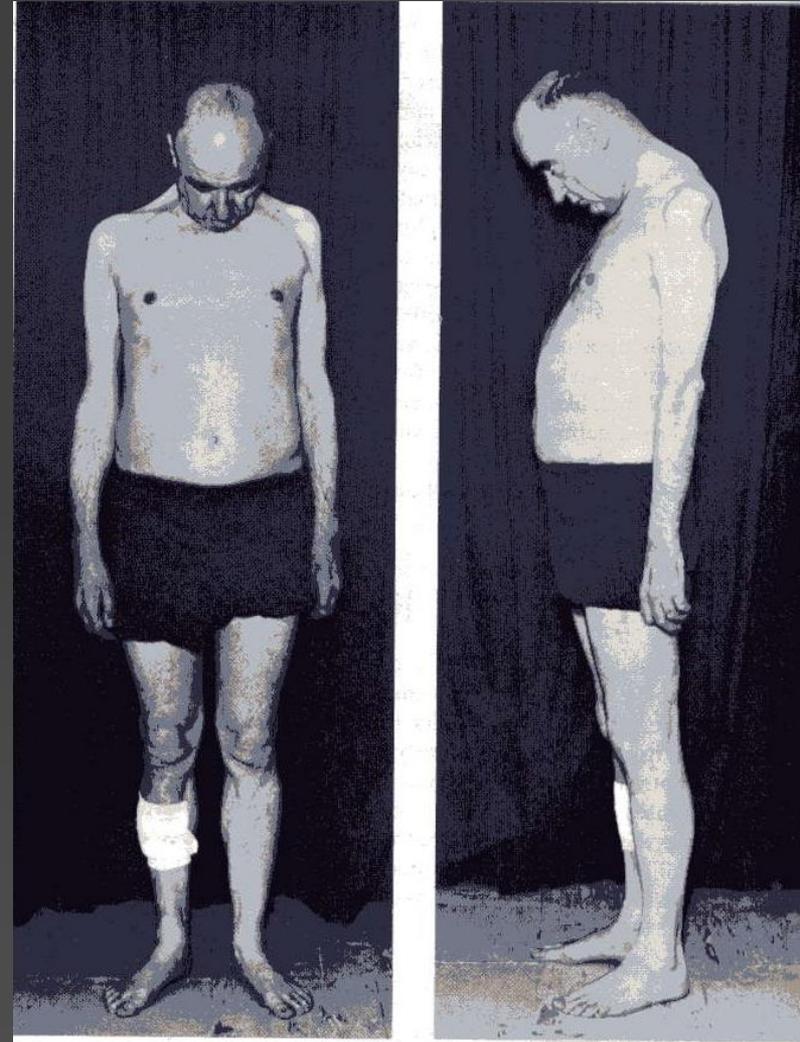
**DISTROFIA OCULO-FARINGEA: Tentativo di rivolgere  
lo sguardo verso l'alto**



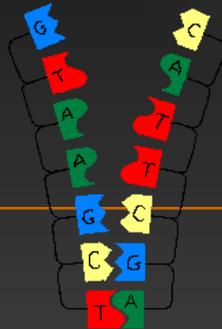


# Sindrome della “testa cadente” (“dropped head syndrome”)

- Caduta della testa per deficit di forza dei muscoli estensori del collo può anche 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



## Ereditarie

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

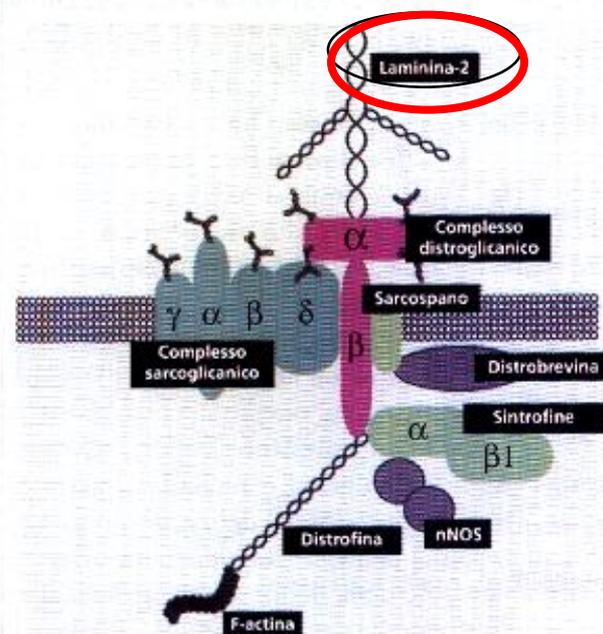
## Acquisite

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



# MIOPATIE MUSCOLARI CONGENITE

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



**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.



Malattie Muscolari poco  
frequenti → malattie rare

---



# Miopatie Congenite

L'osservazione alla nascita di una grave ipotonia muscolare (“**floppy infant**”) ha significato assai vario.

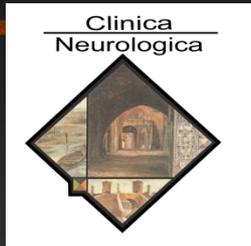
Può trattarsi di una condizione ad evoluzione favorevole (**ipotonia congenita benigna**) o, all'opposto, essere segno di una **malattia grave di natura neurogena (malattia di Werdnig-Hoffman)** o **miogena (distrofia muscolare congenita)**.

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.



**Patologie sovente a carattere familiare senza che la modalità di trasmissione possa 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

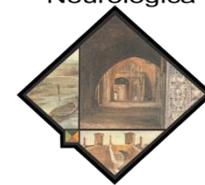
Ipotonia  
congenita  
benigna

## 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

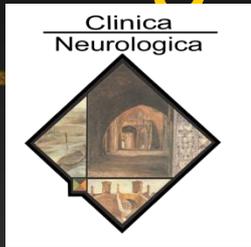
- 1963: Shy, Engel, Somers, Wanko
- 1966: Spiro, Shy, Gonatas
- 1966: Spiro, Shy, Gonatas
- 1956: Shy, McGee
- 1966, 1971: Engel, Gomez
- 1973: Brooke
- 1972: Engel, Angelini, Gomez
- 1972: Broke, Neville
- 1973: Jerusalem, Engel, Gomez
- 1983: Rokhamm, Boxler, Richer, Jerusalem
- 1971: Cancilla, Kalyanaraman,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



**Tabella 45.3 | Miopatie congenite**

Miopia	Locus genico	Modalità di trasmissione	Proteina coinvolta	Principali manifestazioni cliniche
"Central core"	19q13.2	AD; AR	Recettore rianodinico 1	Movimenti fetali ridotti; ipotonia; debolezza muscolare; scoliosi; ipertermia maligna
<b>Nemalinica</b> NEM1 NEM2 NEM3 NEM4 NEM5 NEM6 NEM7	1q21.3 2q23.3 1q42.13 9p13.3 19q13.42 15q22.31 14q13.1	AD; AR AR AD; AR AD AR AD AR	$\alpha$ -Tropomiosina 3 Nebulina $\alpha$ -Actina $\beta$ -Tropomiosina Troponina T1 KBTBD13 Cofilina 2	Eterogenee (comuni: debolezza muscolare; ipotonia; insufficienza respiratoria; difficoltà di alimentazione; ritardo intellettivo)
<b>Miotubulare o centronucleare</b> CNMX CNM CNM2 CNM3 CNM4	Xq28 19p13.2 2q14.3 12q21.31 16p13.3	X-legata AD AR AD AD	Miotubularina Dinamina 2 BIN 1 MYF6 CCDC78	Eterogenee (comuni: debolezza muscolare; deficit respiratorio; oftalmoplegia; ptosi)
<b>Miofibrillare</b> MFM1 MFM2 MFM3 MFM4 MFM5 MFM6	2q35 11q22.3-q23.1 5q31.2 10q23.2 7q32.1 10q25.2-q26.2	AD; AR AD; AR AD AD AD AD	Desmina $\alpha$ -B-Cristallina Titina ZASP Filamina C BAG 3	Debolezza di muscolare; cardiomiopatia; insufficienza respiratoria (non sempre presente)
"Multicore o minicore"	1p36.11 2q31.2 5q23 9q22 12q24.31 19q13 14q11	AR AR AR AR AR AD AD	Selenoproteina1 Titina MEGF10 SECISBP2 ACADS RYR1 MYH7	Debolezza di muscolatura assiale e cingolo pelvico; insufficienza respiratoria; scoliosi; oftalmoplegia
<b>"CFTD"</b> CFTD CFTD1 CFTD2 CFTD3 CFTD4 CFTD5	12q24.11 1q42.13 Xq13.1-q22.1 1p36.11 1q21 9p13	AR AD X-legata AR AD AD	MYH2 $\alpha$ -Actina — Selenoproteina N1 $\alpha$ -Tropomiosina 3 $\beta$ -Tropomiosina	Eterogenee (comuni: debolezza muscolare; ipotonia; deficit dei muscoli mimici; deficit respiratorio; oftalmoplegia; scoliosi; artrogriposi)

# 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 muscoli mimici, **palato ogivale**.
- Sono **separate dalle distrofie**, perché **non progressive**, ma a volte gli aggravamenti ci sono per fattori intercorrenti (**intervento chirurgico, gravidanza, etc**)

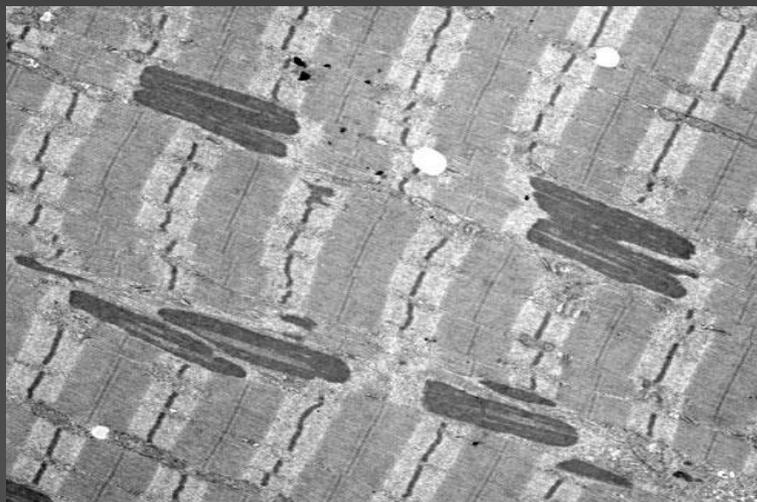


- **Miopatia nemalinica,  
o a bastoncelli**
- ***(nemaline myopathy disease)*** :
- presenza nelle fibre di particelle formate da actina, derivanti dalla zona Z;



# Miopatia nemalinica

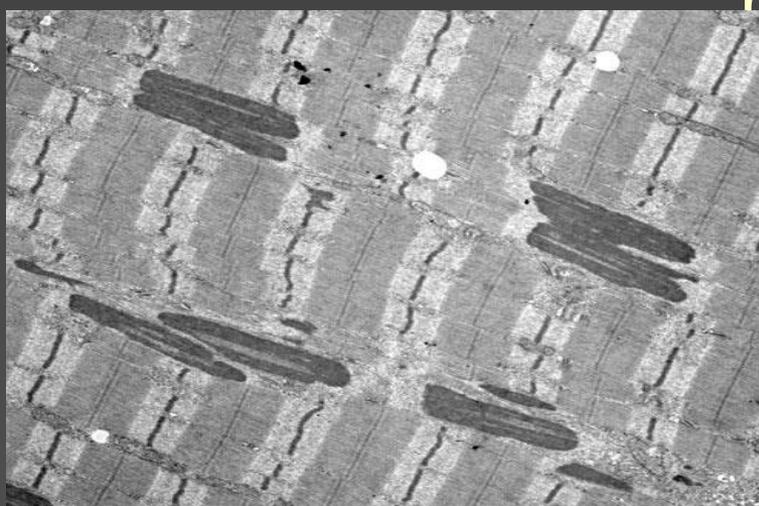
- Tipiche “bacchette” all'interno delle fibre muscolari: Originano dal disco Z e mostrano continuità con i filamenti sottili.
- Geneticamente eterogenea con mutazioni nei geni che codificano per : alfa-tropomiosina, beta tropomiosina, nebulina, troponina T e alfa actinina.





# Miopatia nemalinica

- Quadro clinico eterogeneo: ipotonia precoce, debolezza diffusa agli arti e nei distretti facciali.
- Dismorfismo: faccia lunga e stretta, prognatismo e palato ogivale.
- Piede cavo e scoliosi.
  - Variante infantile severa con insufficienza respiratoria. Nessun trattamento.





## - ***Miopatia centronucleare***

- Nuclei con una disposizione centrale,
- gene coinvolto in una forma recessiva legata al cromosoma X (MTM1), localizzato nella regione Xq23;

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

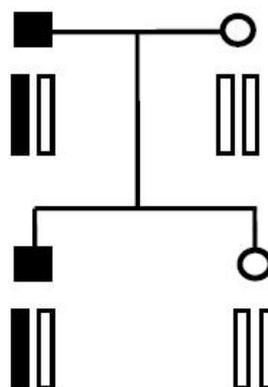
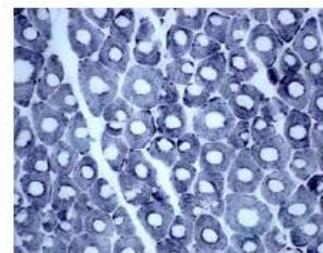
- ▶ Insufficienza respiratoria
- ▶ FTT (Failure to thrive)
- ▶ Stipsi
- ▶ Deformità osteoarticolari
- ▶ Disfunzione psicosociale

## 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



# CENTRAL CORE DISEASE

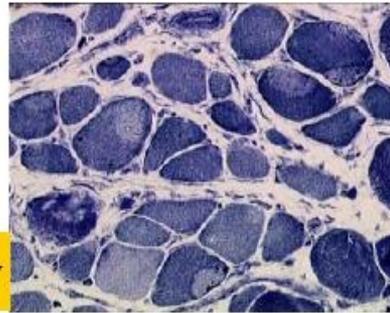
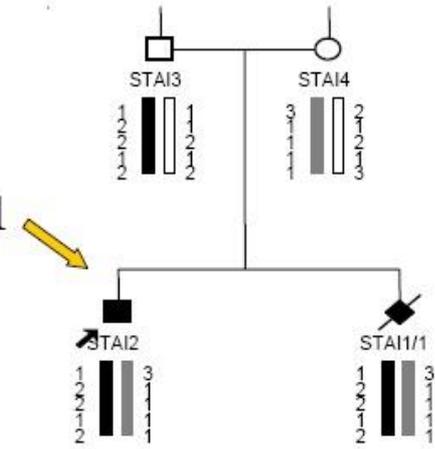


**Classical moderate form of CCD**



4 y

Case 1



1 y

“unique large eccentric cores”

- Partial respiratory autonomy
- Severe muscular weakness and amyotrophy
- **Bilateral ptosis and strabismus**
- Improved motor development : walking at 5y
- Normal intelligence



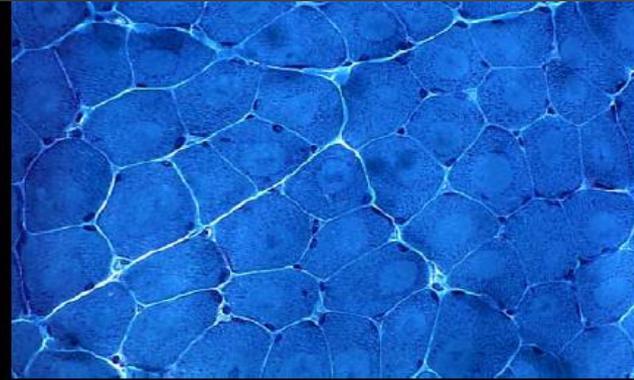
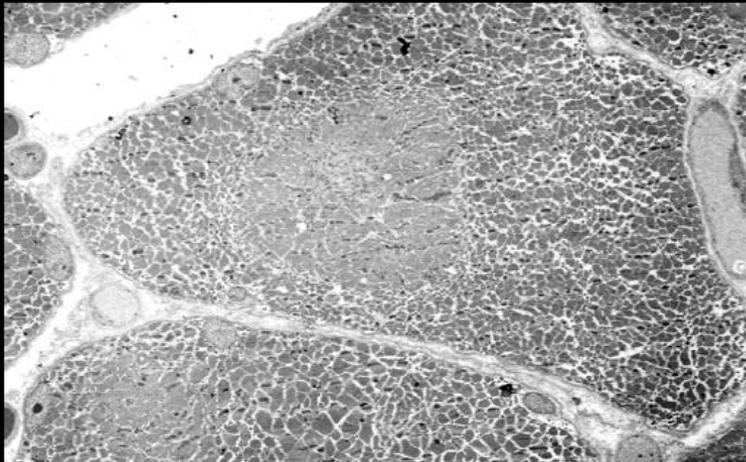
9 y



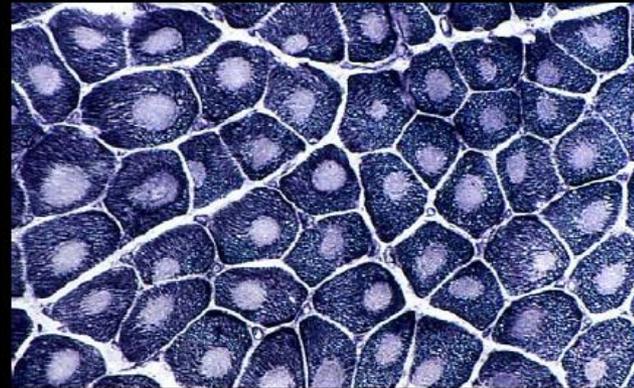


## CENTRAL CORE DISEASE

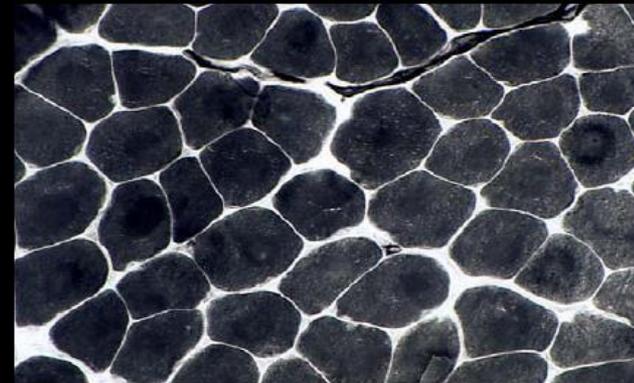
is an autosomal inherited disorder characterised by the presence of well-limited rounded areas (cores) observed in transverse sections of muscle fibres.



TG

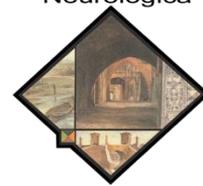


NADH



AT P 9,40

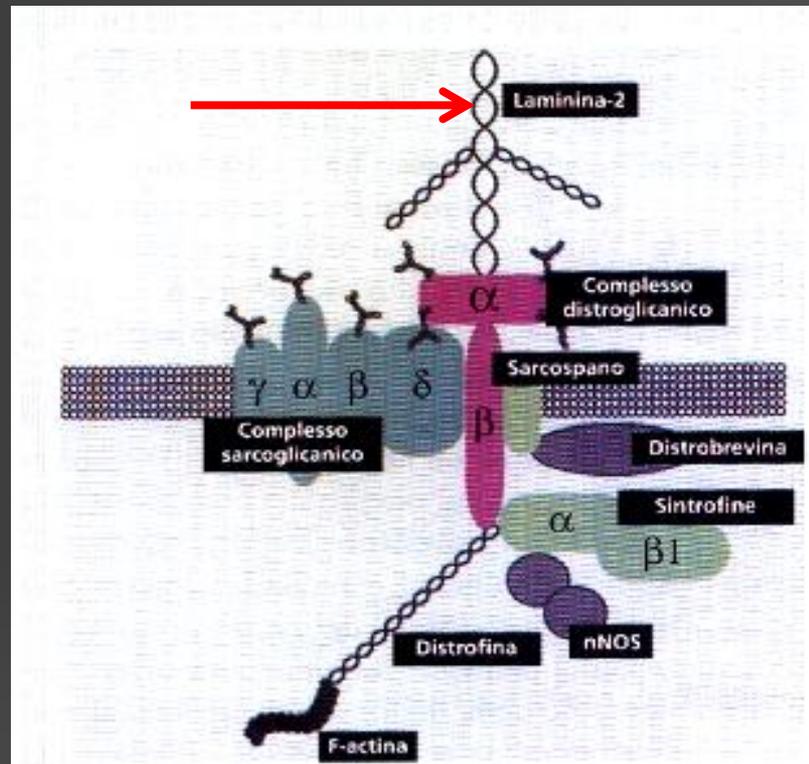
al centro delle fibre muscolari una zona amorfa, sprovvista di attività enzimatica



# 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
- Ipomielinizzazione 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.



# Clinical spectrum of CCD

## Classically:

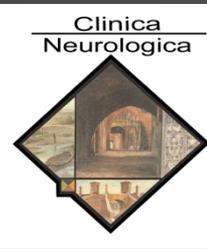
### A) Moderate cases presenting in childhood with:

- delayed motor development
- proximal muscle weakness  
(difficulties in running and climbing stairs)
- no facial involvement
- normal intellectual functions

Slow progression.

### B) Mild adult cases

# Clinical spectrum of CCD

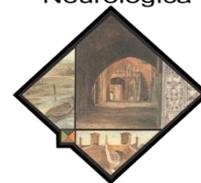


## Newly identified clinical forms:

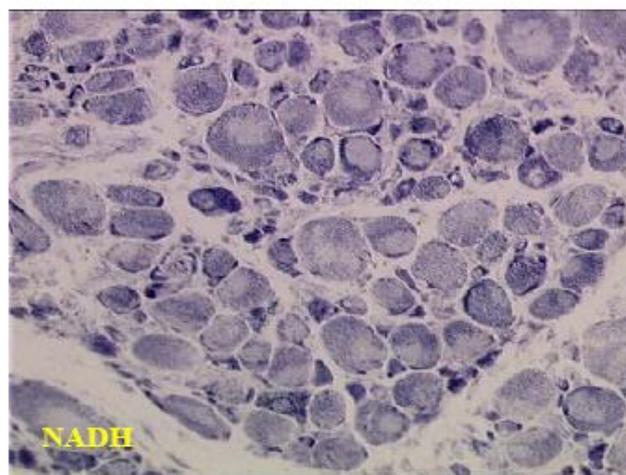
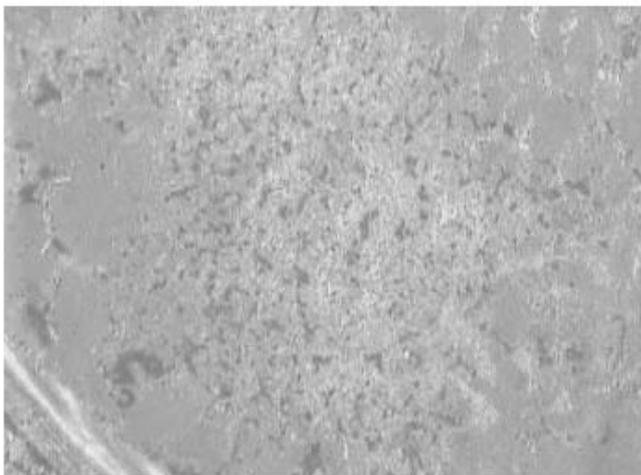
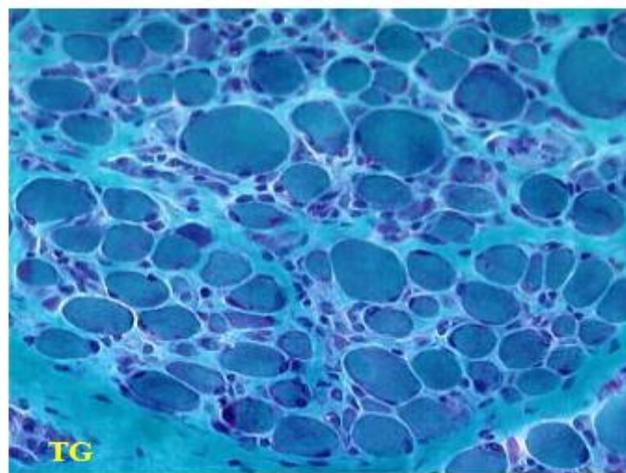
- A) Severe foetal akinesia.
- B) Severe neonatal hypotonia, with respiratory and swallowing difficulties.

## Central Core Disease

Genetic studies of CCD families demonstrated a linkage to 19q12-13.2 region which correspond ryanodine receptor gene (*RYR1*) locus.



## CCD with foetal akinesia syndrome



**Dominant and recessive Central Core Disease associated with *RYR1* mutations and foetal akinesia**  
Romero, Monnier, Viollet et al, *Brain* 2003



# 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



Diverse alterazioni morfologiche possono 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.



Arresto immediato della somministrazione di anestetico,

il trattamento sintomatico e soprattutto

- la somministrazione di **dantrolene** permettono di regala un decorso favorevole. *Si ritiene che il dantrolene riduca il tono muscolare e il metabolismo prevenendo il rilascio progressivo di calcio dai siti di deposito muscolare (reticolo sarcoplasmatico). Nella MH, i livelli intracellulari di calcio sono elevati e il dantrolene quindi, controbilancia questa anomalia.*

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



# 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 SISTEMA NERVOSO CENTRALE:** 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

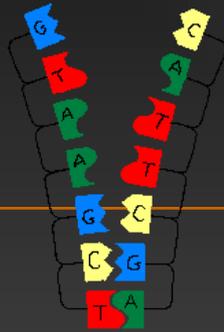
- Miopatia distale di Nonaka
- Miopatia distale di Miyoshi
- Miopatia distale di Laing

## ■ Altre ...

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



# MIOPATIE



## Ereditarie

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

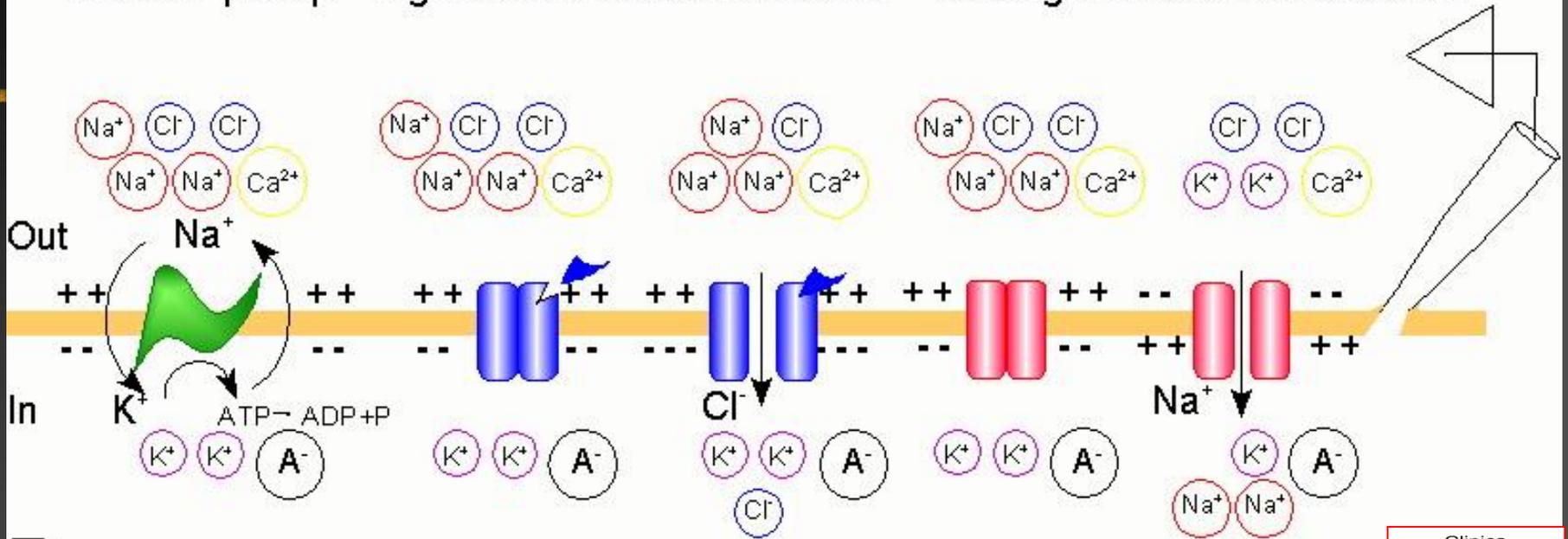
## Acquisite

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

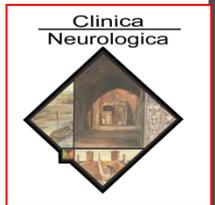
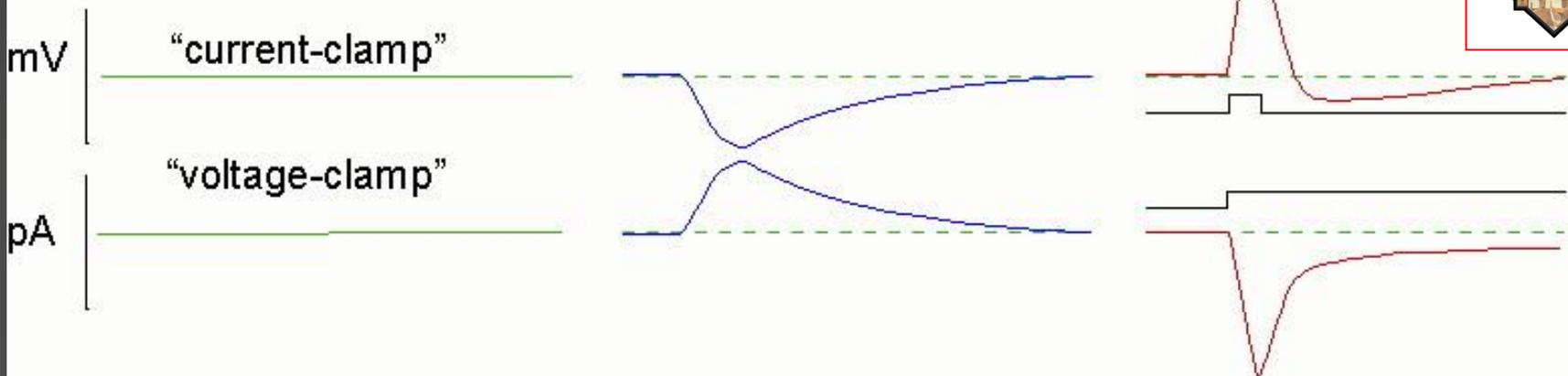
**diminuzione del potenziale di riposo delle cellule muscolari in relazione ad un'apertura anormale dei canali del sodio.** La miotonia è probabilmente il risultato della disfunzione di un canale ionico a causa della mutazione che determina la malattia.

**A**

Na<sup>+</sup>- K<sup>+</sup> pump    Ligand-activated channels    Voltage-sensitive channels



**B**





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

# 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
- ALTRE.....

# FENOMENO MIOTONICO



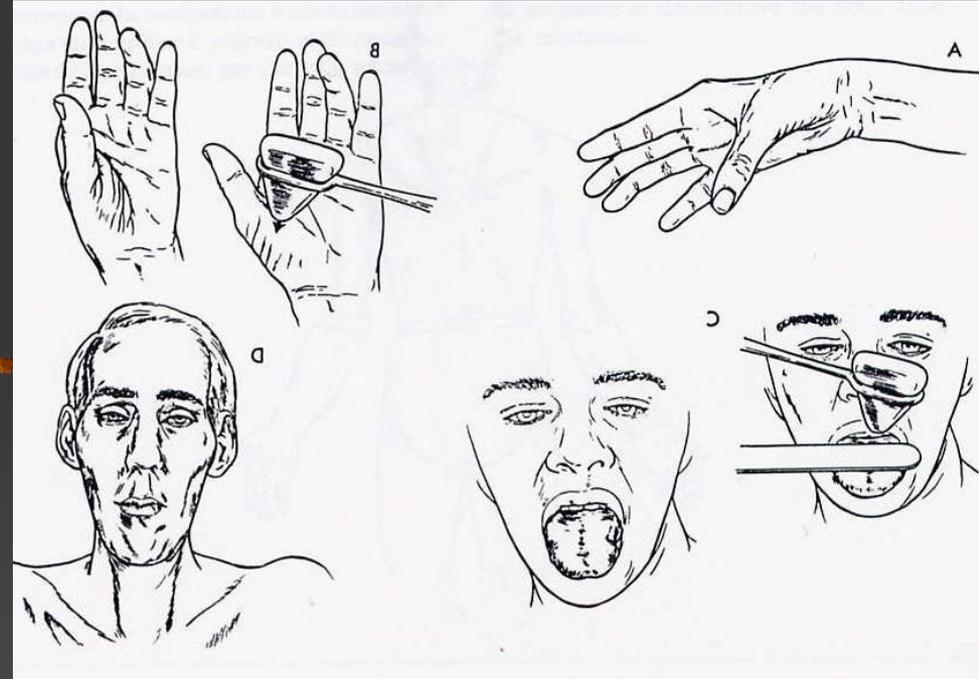
Abnorme lentezza della  
decontrazione muscolare

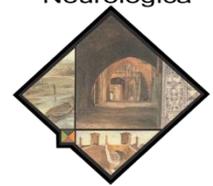
La ripetizione delle contrazioni  
attenua il fenomeno

Il freddo lo accentua.

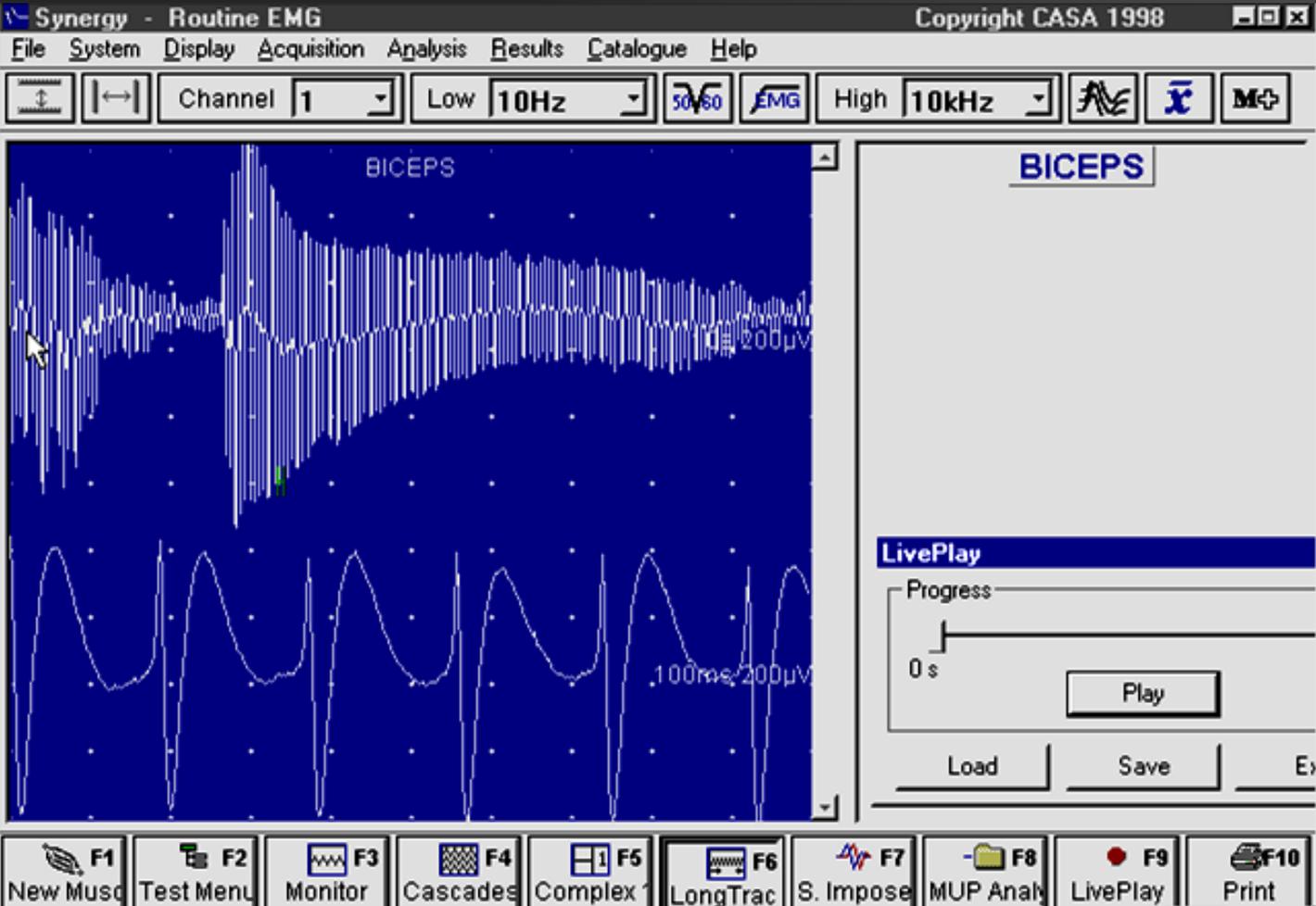
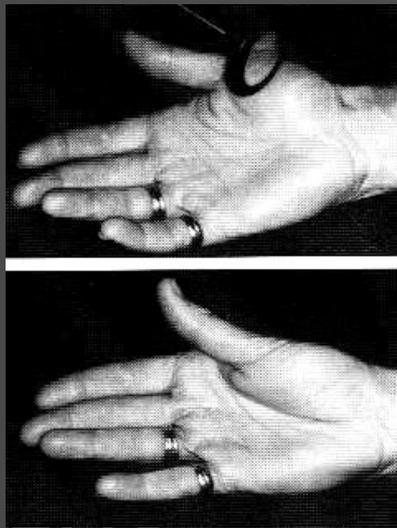
Miotonia meccanica: provocata  
dalla percussione muscolare

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





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.
- È 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 A a causa della mutazione che determina la malattia.**



# 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 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;

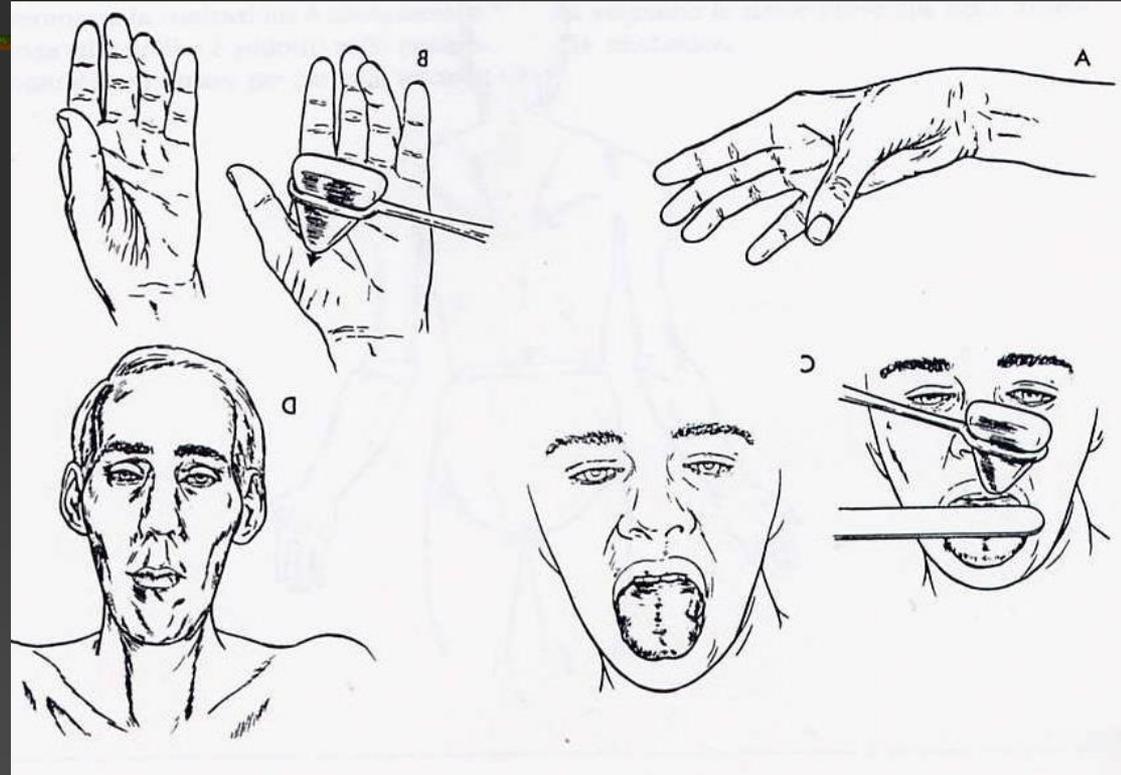
Deterioramento mentale e del comportamento: simil-demenziale.

Diabete mellito



## Altri coinvolgimenti sistemici

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





# 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 (CTG) 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.



- **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 Malattia di Steinert

# MIOTONICA

Malattia muscolare ereditaria più comune negli adulti 15/100.000

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

**Forma classica:** entro i 50 aa, debolezza e rigidità: Muscoli distali, cranio e muscoli assiali, ptosi, anche disfagia per miotonia Muscolatura 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 MIOTONICA

Espressione clinica variabile della distrofia miotonica

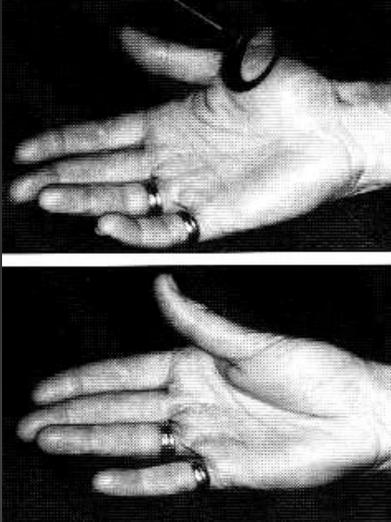
## Sintomi comuni

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

Clinica  
Neurologica



**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

**a) riducono l'eccitabilità della membrana muscolare (antiepilettici ad esempio) e**

**b) sostanze che favoriscono escrezione di potassio (acetazolamide)**



**PROCESSO MIOPATICO**, deficit motorio e atrofia, evolve lentamente.

### Topografia particolare.

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

**Estremità cefalica:** ptosi, aspetto emaciato e atonico della faccia, protrusione delle labbra;

**Amiotrofia dei muscoli masticatori e degli sterno-cleido-mastoidei** spesso marcata.

Inoltre il processo miopatico si estende a lingua, 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.



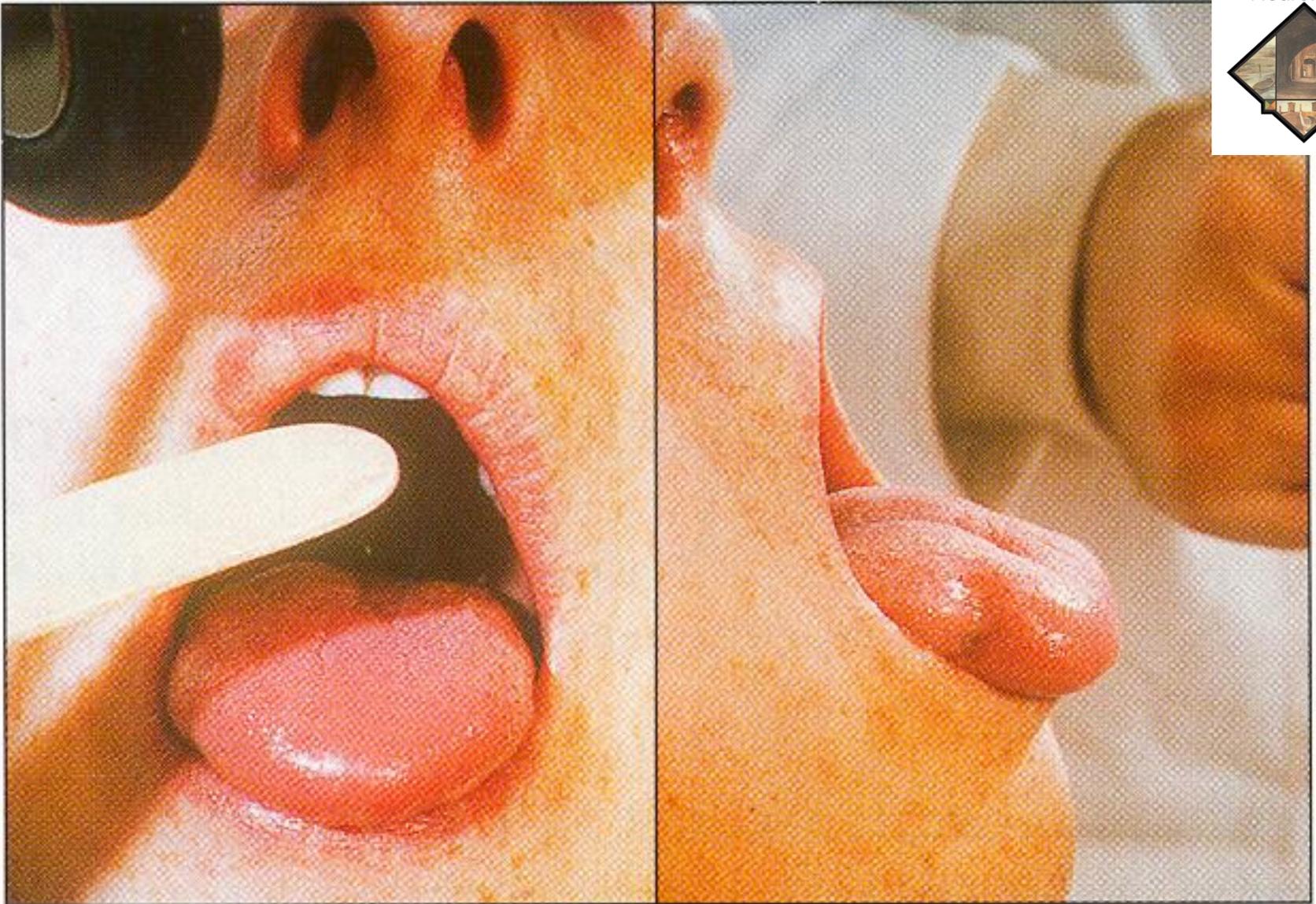
# DISTROFIA MIOTONICA

**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.*



# 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.

## ***PERCORSI DIAGNOSTICI-TERAPEUTICI MULTIDISCIPLINARI:***

*Neurologo, Endocrinologo, Psicologo,  
Pneumologo, Assistenza nel territorio, etc.*



**Malattie Muscolari**  
**Miotoniche poco frequenti →**  
**malattie rare**

---

# 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)

- Spettro clinico diverso dalla distrofia miotonica, prognosi più favorevole e differente quadro istopatologico.
  - Ereditarietà autosomica dominante,
  - debolezza dei muscoli prossimali,
  - Miotonia,
  - Cataratta,
  - Aritmia (rara)
- 
- Esordio: 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.
  - Assenti la ptosi, la debolezza dei muscoli facciali, della mandibola e della parte distale degli arti, e il ritardo mentale.
- 
- Istologicamente, aspetto di miopatia non specifica, senza formazioni ad anello e senza masse subsarcolemmatiche.



# MIOPATIA PROSSIMALE MIOTONICA (PROMM; sindrome di Ricker)

- Difetto genetico responsabile: nel cromosoma 3q.
- Analisi del DNA dei leucociti e del muscolo: non ha rivelato espansione della componente GTC del gene della distrofia miotonica.
- Non identificate mutazioni, nonostante la PROMM
- 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: sindrome:
- 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, disturbo muscolare generalizzato con rigidità ed attività continua delle fibre muscolari.
- Descritta anche con il nome di condrodistrofia miotonica. Intelligenza di solito indenne.
- Ci può essere miotonia da percussione.
- La rigidità dei muscoli disturba la marcia.
- La rigidità muscolare: 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 (*malattia immunomediata dei motoneuroni*).
- 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, revisionate le manifestazioni cliniche, EMG e 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).



# MALATTIA DI SCHWARTZ-JAMPEL

## (Miotonia Condrodistrofica)

- 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.)

## Terapie

- 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:
  - **chinino**,
  - **difenilidantoina**
  - **oppure antiaritmici** (procainamide e 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.*



# Terapia cardiologica e Alimentazione

- **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

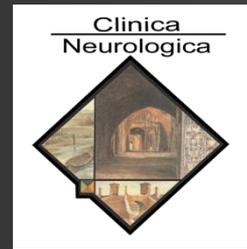
- 
- Se in famiglia si ha un parente consanguineo affetto da distrofia miotonica, cosa si deve fare?

- 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

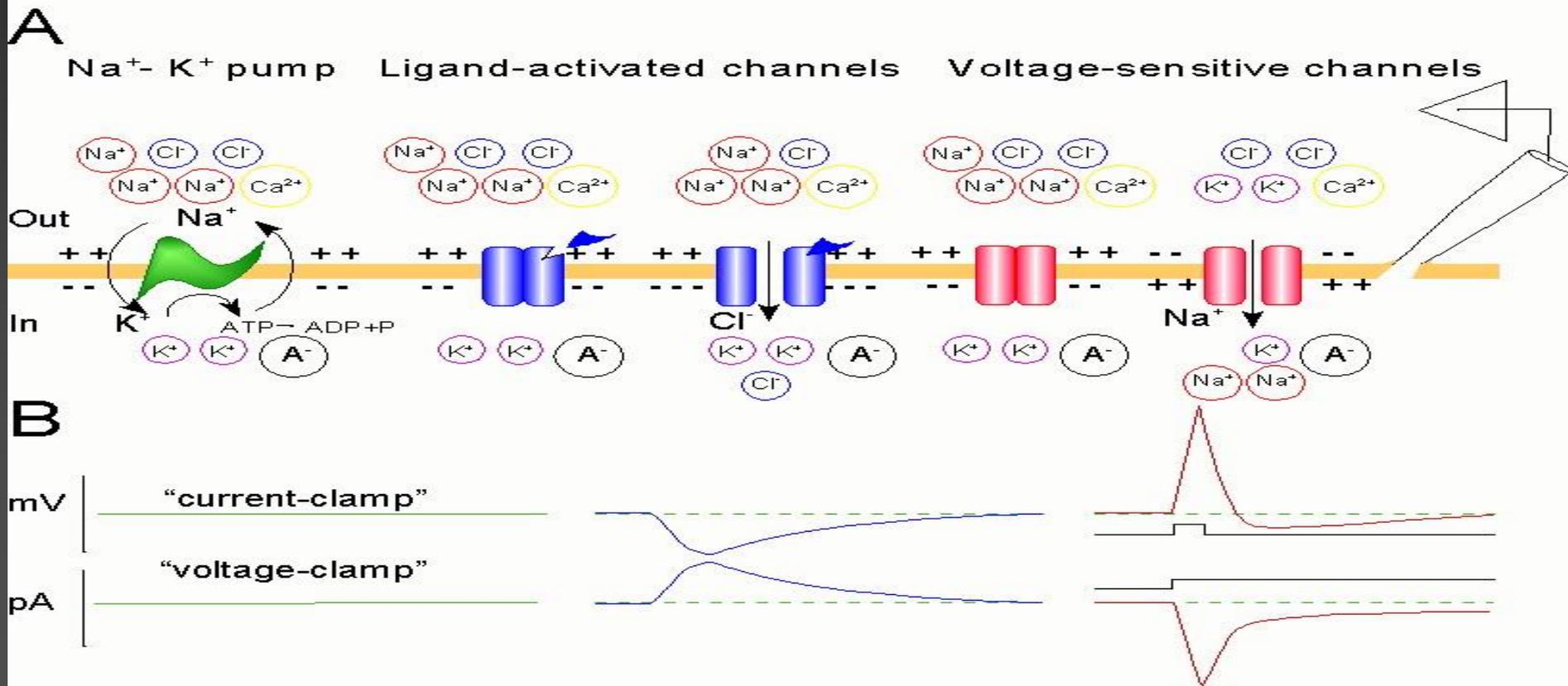
## ■ MIOTONIE NON DISTROFICHE

- 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.

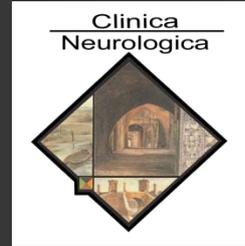


# Paramiotonia congenita e paralisi periodica iperkaliemica

**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

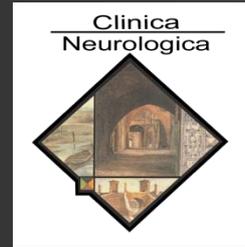
Autosomica Dominante. “Habitus Atletico”

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 paralizzanti 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

# 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 familiare con ipokaliemia



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.



# 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 peri-oculare.

*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 a miotonia 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.

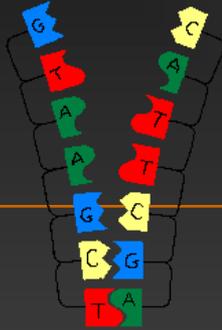
Si manifesta con miochimie, crampi, deficit del rilassamento muscolare ed una EMG con salve di potenziali di unità motoria che scaricano a frequenza elevata.

In genere è efficace un trattamento con fenitoina o carbamazepina. Se la risposta non è sufficiente, possono essere prescritti corticosteroidi orali (prednisolone). Può essere considerata inoltre l'associazione con farmaci immunosoppressivi non steroidei, come l'azatioprina e il methotrexate.

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



# MIOPATIE



## Ereditarie

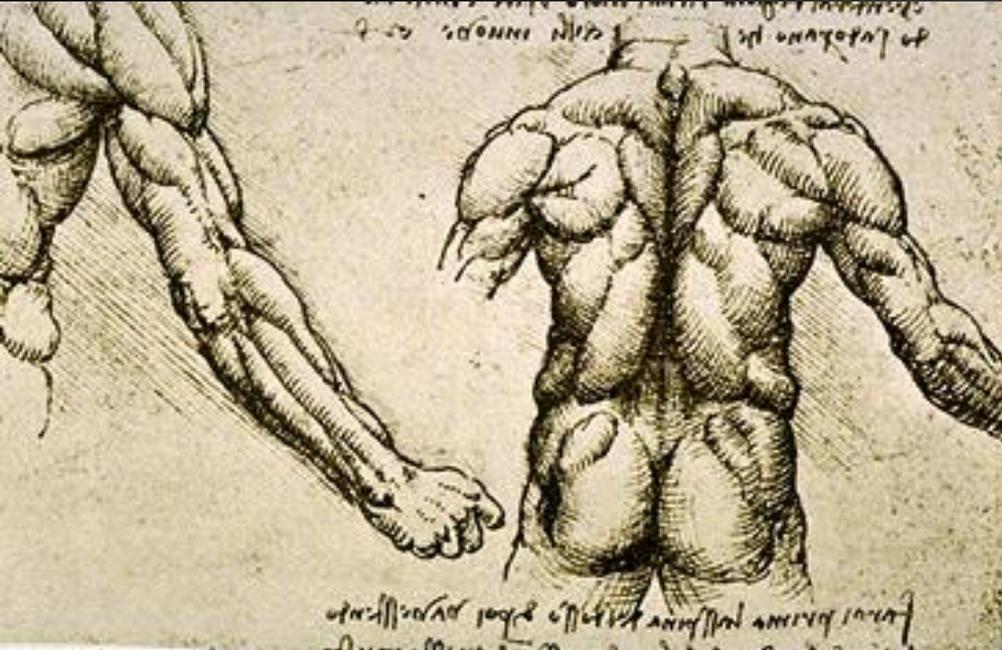
- **Distrofie muscolari**
- **Miopatie congenite**
- **Miotonie e canalopatie**
- **Miopatie metaboliche**
- **Miopatie mitocondriali**

## Acquisite

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



# Miopatie Metaboliche



Patologie muscolari ereditarie che derivano da un'alterazione biochimica precisa capace di interferire col funzionamento del muscolo.



Dottor Patrik Fazio



# Miopatie Metaboliche : generalità

## ■ SINTOMI

- **Fatica** = Intolleranza all'esercizio muscolare
- **Dolori muscolari** e crampi durante l'esercizio
- Nelle malattie metaboliche del muscolo i sistemi di controllo dei livelli di ATP sono malfunzionanti, come pure i meccanismi di protezione al danno



# Miopatie Metaboliche: generalità

Esercizio forzato → dolore muscolare seguito da contratture: muscoli diventano “duri, tesi, contratti, doloranti”, a causa della distruzione del muscolo.

Release di mioglobina nel sangue e nelle urine (*urine color the o coca cola*).

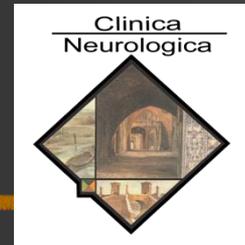
Importante la protezione del rene.

Si dividono in tre categorie:

- 1) Disordini del metabolismo dei carboidrati
- 2) Disordini del metabolismo dei lipidi
- 3) Disordini del metabolismo mitocondriale.

# 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



**Malattie Muscolari**  
**Metaboliche poco frequenti →**  
**malattie rare**

---



**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 Giovanile/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 polifasici brevi e piccoli; SCR = scariche complesse ripetitive; REE = risultati dell'esame elettrodiagnostico; Fascic = fascicolazioni; Fib = fibrillazioni; SCN = studio della conduzione nervosa

# MIOPATIE METABOLICHE glicogeno



# Da Federico, Caltagirone Provinciali, Tedeschi, 2014

**Tabella 45.5 | Malattie da deposito di glicogeno**

Glicogenosi	Locus genico	Deficit enzimatico	Età d'esordio	Principali manifestazioni cliniche
Tipo 0	19q13.3	Glicogeno sintetasi	1° decennio	Ipoglicemia; difetti di crescita; cardiomiopatia; deficit di forza
Tipo I (malattia di von Gierke)	17q21; 11q23	Glucosio 6-fosfatasi	–	Epatomegalia; nefromegalia; ipoglicemia; difetti di crescita
Tipo II (malattia di Pompe)	17q23	$\alpha$ -Glucosidasi lisosomale	Variabile (forma infantile; forma tardiva)	Molto eterogenee (coinvolgimento sistemico; comuni: fatica, debolezza muscolare, insufficienza respiratoria)
Tipo III (malattia di Forbes)	1p21	Enzima deramificante	Variabile (dall'infanzia all'età adulta)	Epatomegalia; cardiomegalia; miopatia; ipoglicemia
Tipo IV (malattia di Andersen)	3p12	Enzima ramificante	Variabile (congenita; infanzia; età adulta)	Molto eterogenee (epatomegalia; ipotonia; artrogriposi; ritardo dello sviluppo; cardiomiopatia; deficit respiratorio)
Tipo V (malattia di McArdle)	11q13	Glicogeno fosforilasi muscolare	1°-2° decennio Descritti casi con esordio in età adulta	Crampi; fatica; intolleranza all'esercizio fisico; mialgia; mioglobinuria
Tipo VI (malattia di Hers)	14q21-q22	Glicogeno fosforilasi epatica	1° decennio	Epatomegalia; lieve ipoglicemia; ritardo di crescita
Tipo VII (malattia di Tarui)	12q13.3	Fosfofruttochinasi	1°-4° decennio	Crampi; mialgie; debolezza muscolare; intolleranza all'esercizio fisico; mioglobinuria
Tipo IX	Xp22.2-p22.1 16q12-q13 16p12.1-p11.2 Xq12-q13	Fosforilasi chinasi	Variabile in relazione al sottotipo (1°-5° decennio)	Differenti in base al sottotipo (più comuni: debolezza muscolare; crampi; epatomegalia)
Tipo X	7p12-p13	Fosfoglicerato mutasi muscolare	2°-5° decennio	Sintomatologia miopatica lieve
Tipo XI	11p15.1-p14.1	LDHA	–	Intolleranza all'esercizio fisico; rash eritematoso
Tipo XIII	17p12	$\beta$ -Enolasi (ENO3)	3° decennio	Fatica; mialgia dopo esercizio muscolare intenso
Tipo XIV	1p31.3	Fosfoglucomutasi 1	1° decennio	Debolezza muscolare moderata; crampi dopo esercizio fisico
Tipo XV	3q24-q25.1	Glicogenina	1° decennio	Debolezza muscolare di cingolo scapolare e tronco; cardiomiopatia



**TABLE 2. Clinical Signs, Symptoms, and History Suggesting Metabolic Myopathies**

Clinical Feature	Possible Disorder
<b>Signs and symptoms</b>	
Pigmenturia	GSDs, FAODs, some mitochondrial disorders
Muscle weakness	GSDs, FAODs, mitochondrial disorders
Myalgias/cramps with endurance sports	FAODs, mtDNA defects, AMPD1 deficiency
Myalgias/cramps with power/sprint sports	GSDs, AMPD1 deficiency
Symptoms triggered by fasting or superimposed illness	FAODs, mtDNA defect
Nausea/vomiting with exercise	GSDVII, mtDNA defect
Encephalopathy	FAODs, mitochondrial disorders
Respiratory failure	Pompe disease, mtDNA defect
Cardiac arrhythmias	Pompe disease, FAODs, mitochondrial disorders
Seizures	FAODs, mitochondrial disorders
Sudden infant death	FAODs, mitochondrial disorders
<b>System involvement</b>	
Multiple system involvement	mtDNA defect, FAODs
Peripheral neuropathy	GSDIII, FAODs, mitochondrial disorders
Hemolytic anemia	GSDIX (PGK deficiency)
Sideroblastic anemia	MLASA (mitochondrial disorder)
Mental retardation	FAODs, mitochondrial disorders
Failure to thrive/growth retardation	FAODs, mitochondrial disorders
Cardiomyopathy	Pompe disease, FAODs, mitochondrial disorders
Endocrinopathy	FAODs, mitochondrial disorders
Vision and hearing	Mitochondrial disorders
<b>Family history</b>	Phosphorylase b kinase, GSDIX
X-linked	mtDNA
Maternal	mtDNA deletions
Sporadic	Twinkle and polymerase gamma mutations
Autosomal dominant	Most FAODs (eg, CPT II) & GSDs (eg, Pompe disease), AMPD deficiency, several mitochondrial disorders (MNGIE, polymerase gamma mutations, SCO2 deficiency, etc.)
Autosomal recessive/consanguineous	mtDNA

MLASA, mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia; SCO2, synthesis of cytochrome c oxidase.



# Glicogenosi muscolare

Glicogenosi: accumulo di glicogeno nelle cellule, in rapporto a difetti enzimatici specifici. In alcune di queste predomina la sintomatologia muscolare.

La trasmissione autosomica recessiva.

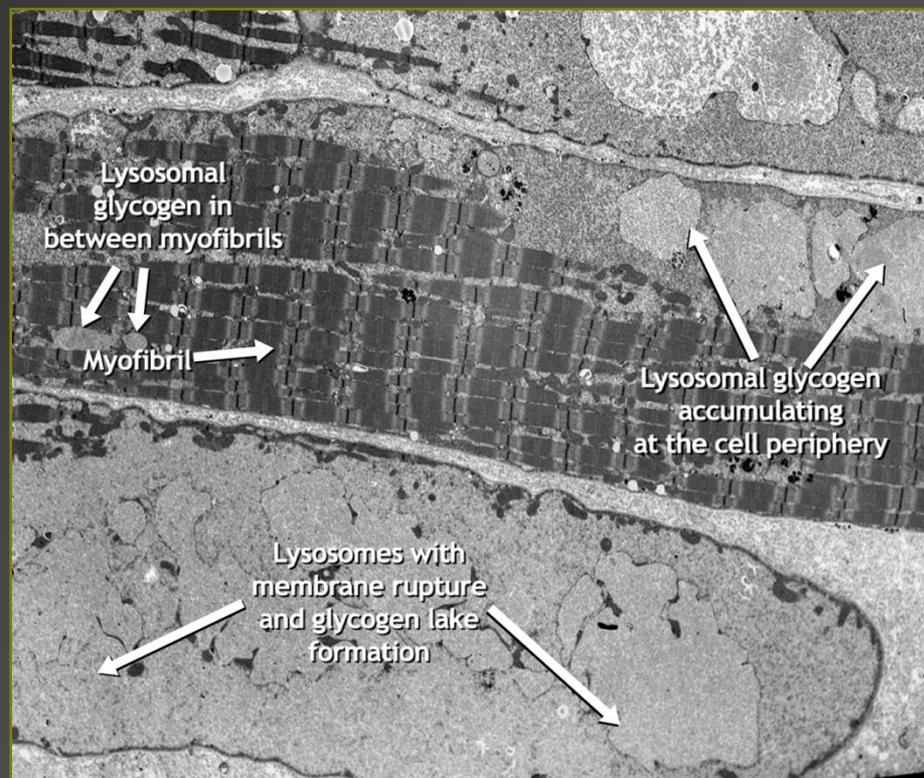
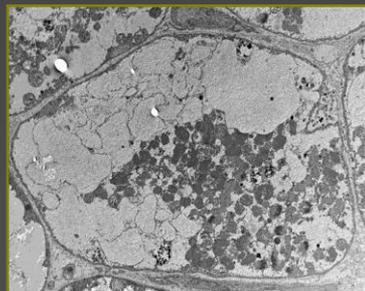
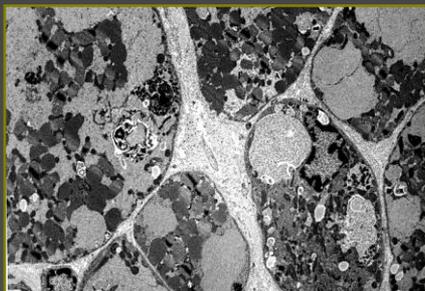
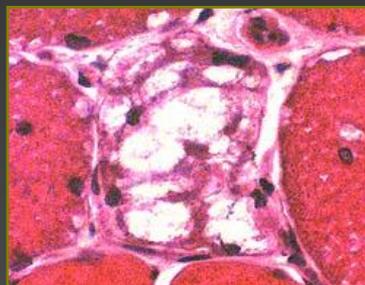
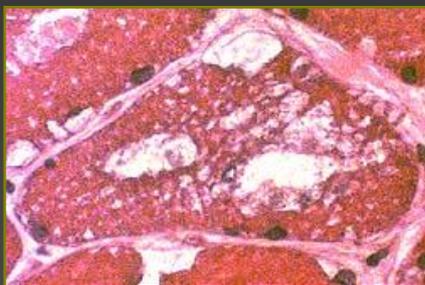
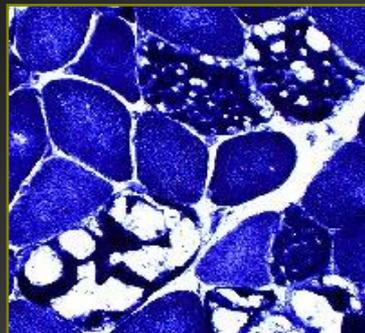
**La glicogenosi tipo II (*malattia di Pompe*):** deficit di maltasi acida (1-4 glicosidasi), può dare luogo nel bambino ad un quadro simile a quello della malattia di Duchenne e nell'adulto ad una forma simile alla miopatia dei cingoli.

*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

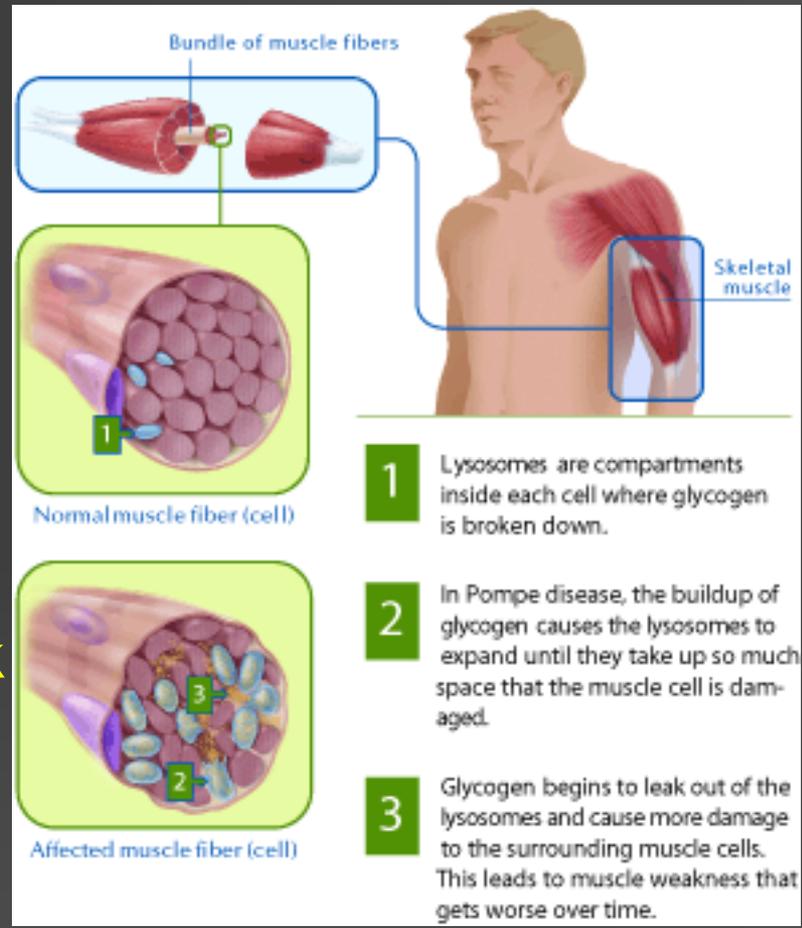




**Pompe disease** is a rare, inherited and often fatal disorder that disables the heart and muscles. *in approximately 1 in 40,000 people.*

It is caused by mutations in a gene that makes an enzyme called alpha-glucosidase (GAA).

Normally, the body uses GAA to break down glycogen, a stored form of sugar used for energy. But in Pompe disease, mutations in the GAA gene reduce or completely eliminate this essential enzyme.

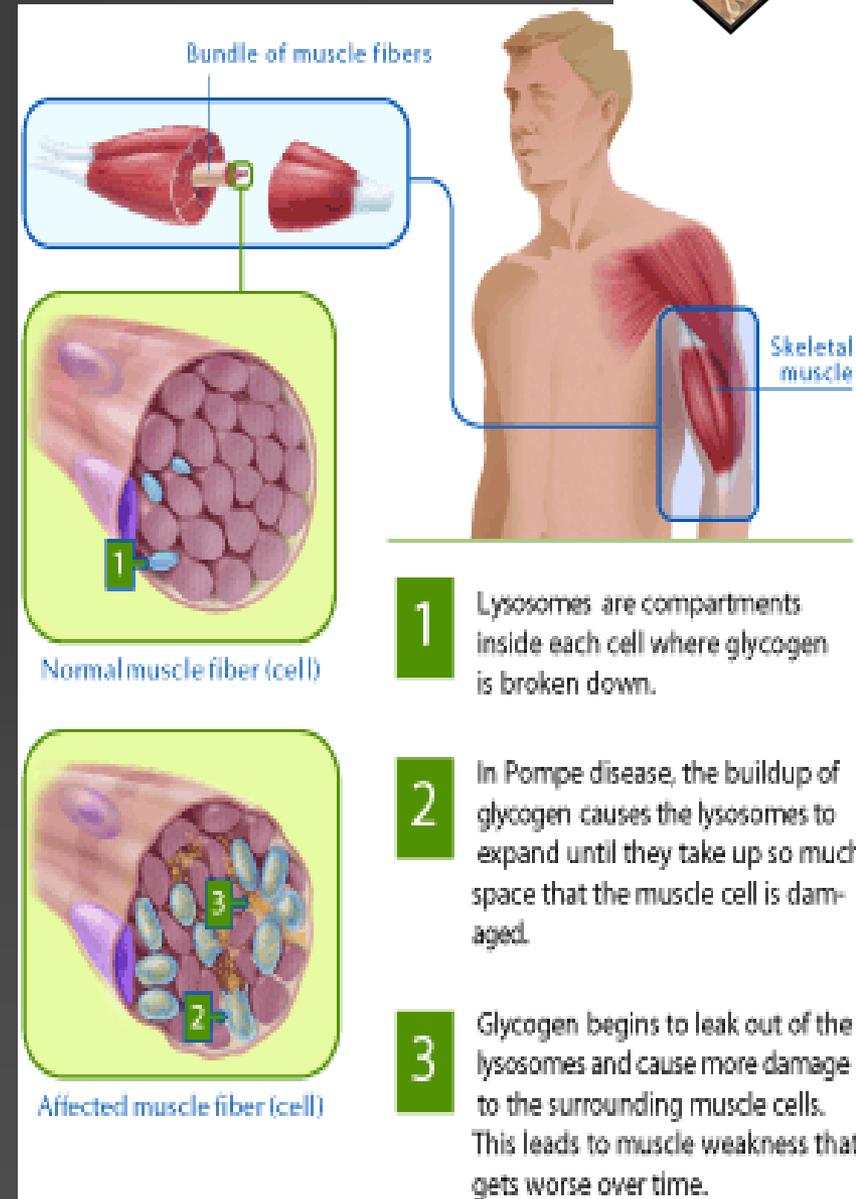




Eccessiva quantità di glicogeno si accumula ovunque nel corpo, ma le cellule muscolari cardiache e scheletriche sono le più gravemente compromesse.

**Researchers have identified up to 70 different mutations in the GAA gene that cause the symptoms of Pompe disease, which can vary widely in terms of age of onset and severity.**

**The severity of the disease and the age of onset are related to the degree of enzyme deficiency.**



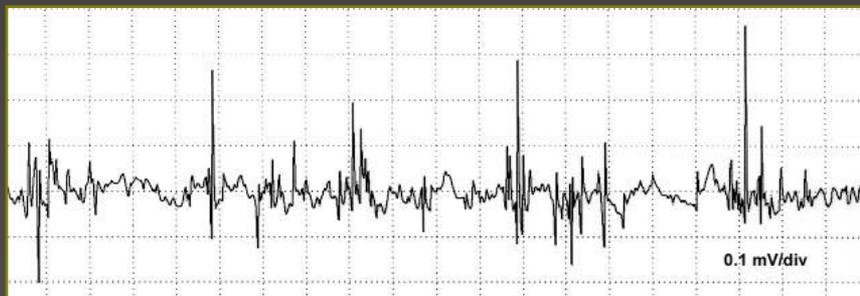


# Malattia di Pompe ad esordio tardivo – Sintomi d'esordio

- 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





# 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)





# Enzyme replacement therapy (ERT) :

Intravenous recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) was obtained from the milk of transgenic rabbits and delivered intravenously.

The rhGAA (**Myozyme**): novel and effective therapy in the infantile form of acid maltase deficiency. Most infants treated lived beyond the critical age of 1 year. *Myozyme clearly prolongs survival and improves cardiac disease and motor development.*

An improvement in left ventricular mass, cardiac function, skeletal muscle function, and histological appearance of skeletal muscle was noted.

The recommended dose is 20 mg/kg infusion biweekly. Adverse effects include fever and anaphylactic reactions.

# MIOPATIE METABOLICHE

Classificazione basata su alterazioni biochimiche



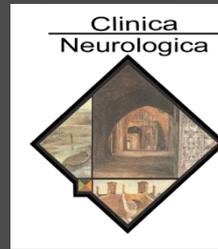
## Alterazioni del Metabolismo del Glicogeno

### Mal Mc Ardle:

### **Deficit di miofosforilasi, glicogenesi tipo V**

crampi muscolari generalizzati (eletttricamente silenti) e rigidità dopo attività fisica che sopraggiungono durante lo sforzo; la prova da sforzo sotto ischemia mostra l'assenza della normale elevazione dell'acido lattico nel sangue venoso.

# Metabolismo Glicogeno: Deficit di MIOFOSFORILASI



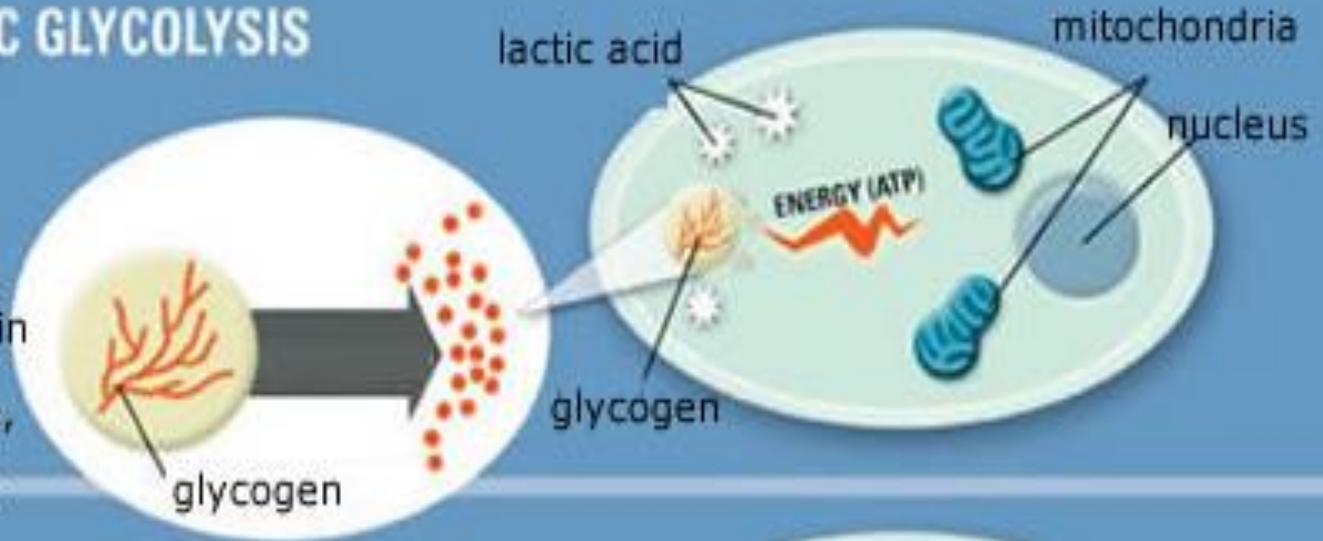
- I carboidrati intramuscolari giocano un importante ruolo nelle parti iniziali dell'esercizio muscolare (poi metaboliti dal sangue, lipidi).
- **MC ARDLE'S DISEASE (1952) Caso Clinico**
- **CROMOSOMA 11q13 .**
- Trasmissione Autosomica Recessiva
- Due isoforme di Fosforilasi (una forma inattiva e una attiva)



# 1. ANAEROBIC GLYCOLYSIS

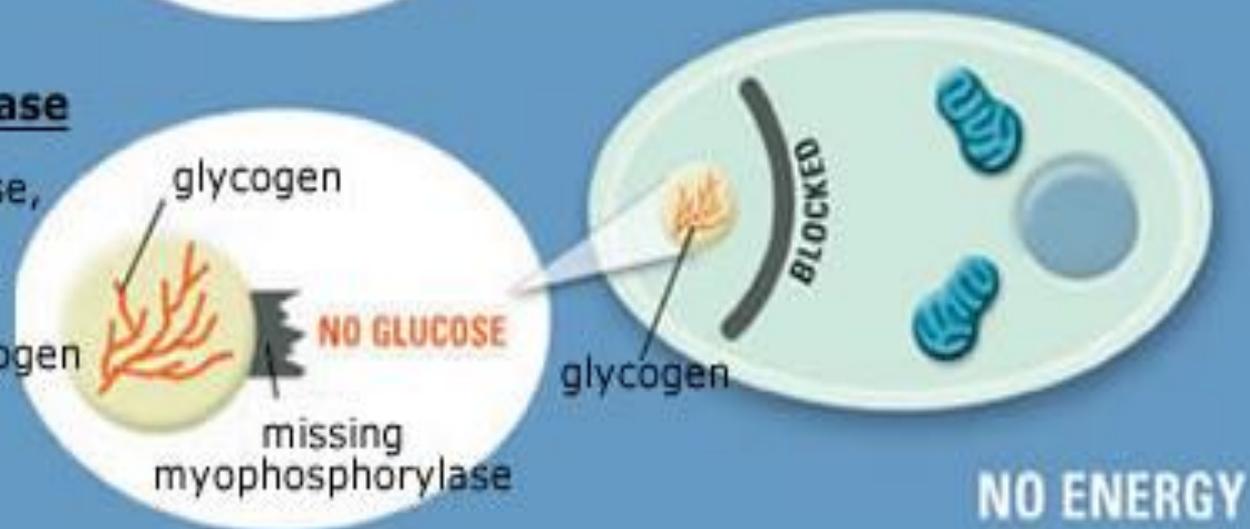
## Normal Cell

In the normal muscle cell, glycogen is broken down into glucose in part by myophosphorylase, producing some energy (ATP) right away.



## McArdle's Disease

In McArdle's disease, the lack of myophosphorylase doesn't allow the breakdown of glycogen into glucose for immediate energy production.





# Clinica

- Esordio : Prima decade comparsa stanchezza e l'incapacità di “star dietro ai compagni di gioco”
- Poi fatica e dolore nei primi minuti di esercizio fisico (sensazione di superare una barriera oltre la quale si rallenta)
- Muscolo duro e contratto con tentativi inutili di distendere
- Esistono forme inusuali: insufficienza respiratoria, debolezza prossimale.



# Second Wind Phenomenon

- All'insorgere della fatica il paziente se non si ferma e rallenta solamente dopo pochi minuti, sentirà meno disagio e il muscolo lavorerà meglio...come i corridori a lunga distanza...



# Forearm Test

- **Sfingo manometro** - Butterfly nella fossa anticubitale - dosaggio i livelli basali di ammonio e di acido lattico.
- Poi il paziente apre e chiude la mano per 1 minuto. Poi curva di ammonio e acido lattico a 1,2,3 e 5 minuti dopo l'esercizio. Non necessaria l'ischemia. La risposta normale è l'incremento di 3-4 volte rispetto al valore basale.
- Nei pazienti con il deficit di fosforilasi, kinasi b fosforilasi, fosfoglicerato mutasi fosfoglicerato kinasi, LDH e enolasi vi è un **sensibile incremento di ammonio ma non di acido lattico.**





# Deficit di Lattico Deidrogenasi LDH

- Intolleranza all'esercizio fisico, fatica, mioglobinuria.
- Solitamente LDH del muscolo e CPK nel siero fluttuano insieme mentre nel deficit di LDH ci sono alti livelli di CK e bassi livelli di LDH.
- Cromosoma 11p15.4.



# Trattamento

- Non trattamenti efficaci sulle malattie.
- Evitare mioglobinuria.
- Tentativi di by-passare il blocco con fruttosio o con glucosio infruttuosi.
- Isoproterenolo sublinguale no effetti.
- Nessuna evidenza specifica circa l'efficacia una possibile dieta con amminoacidi ramificati e ricchi pasti proteici rispetto ad una dieta bilanciata.
- Adattare la consapevolezza del paziente al Second Wind Phenomenon. (Graduando gli esercizi sul tapis roulant)



# Miopatie del Metabolismo Lipidico

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.



# Da Federico, Caltagirone Provinciali, Tedeschi, 2014

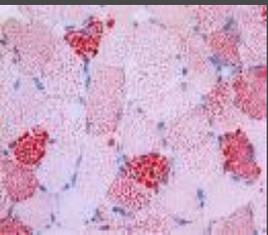
**Tabella 45.4** | Miopatie lipidiche

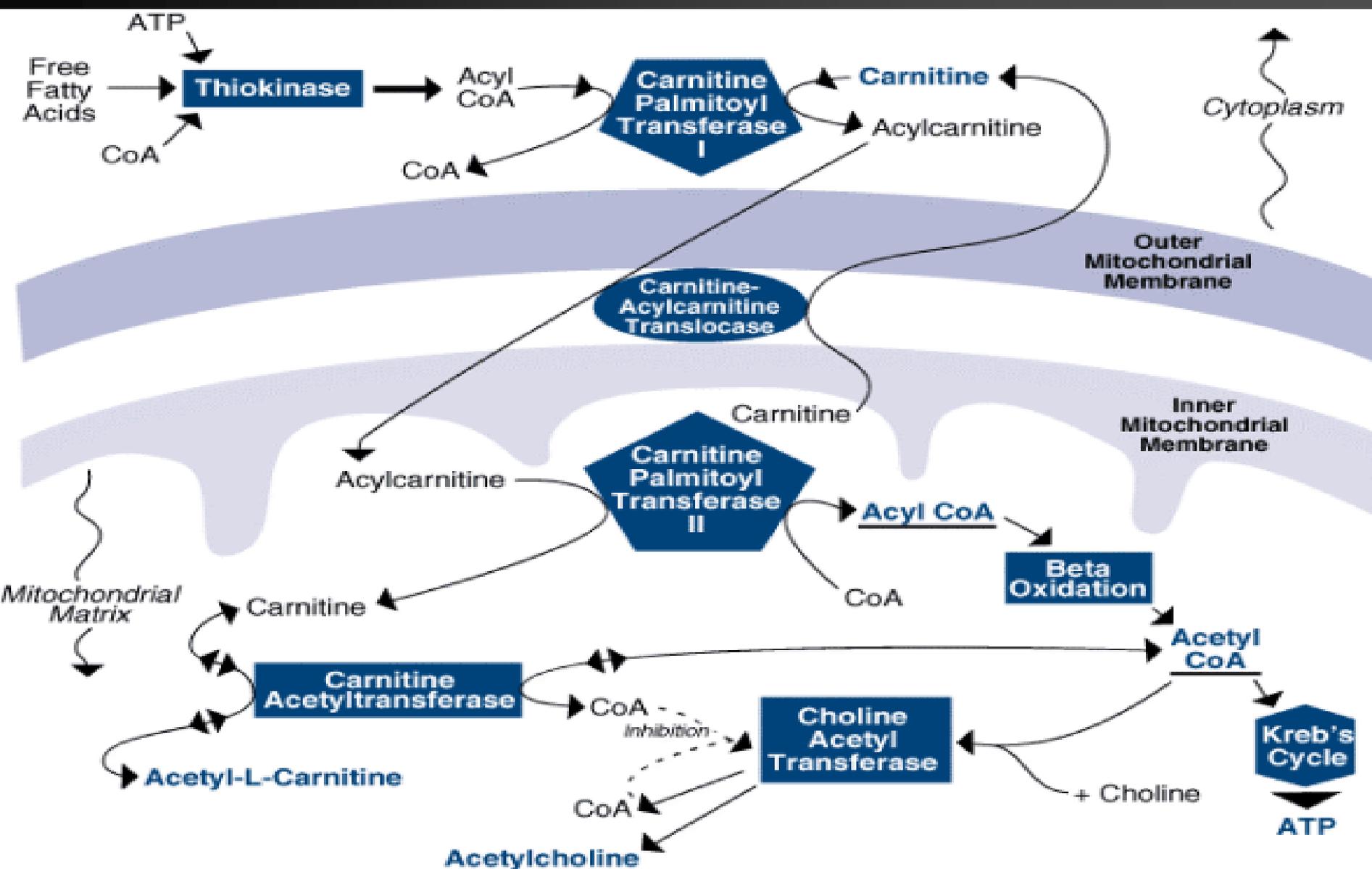
Malattia	Gene	Manifestazioni cliniche principali	Livelli di carnitina nel plasma e nei tessuti	
Deficit di carnitina	<i>SLC22A5</i>	Cardiomiopatia; epatomegalia	Molto bassi	<b>Forme con debolezza muscolare costante</b>
Deficit di SCAD	<i>ACADS</i>	Oftalmoplegia; ritardo di crescita; scoliosi	—	
Deficit di MAD	<i>ETFA</i> <i>ETFDH</i>	Carenza di CoQ10; vomito	Bassi	
NLSDI o malattia di Dorfman-Chanarin	<i>ABHD5</i>	Epatomegalia; eritrodermia ittiosiforme	Nella norma	
NLSDM	<i>PNPLA2</i>	Cardiomiopatia; ritardo mentale	Nella norma	
Deficit di CPT II	<i>CPT2</i>	Mialgia	Nella norma	
Deficit di VLCAD	<i>ACADVL</i>	Cardiomiopatia; mialgia	Moderatamente bassi	<b>Forme con rabdomioli, crampi e intolleranza all'esercizio fisico</b>
Deficit di SCHAD	<i>HADH</i>	Encefalopatia epatica	Nella norma	
Deficit di MTP A	<i>HADHA</i>	Polineuropatia	Bassi	
Deficit di MTP B	<i>HADHB</i>	Cardiomiopatia; disfunzione epatica	Bassi	
Deficit di MCKAT	—	Encefalopatia epatica		
Deficit di MCAD	<i>ACADM</i>	Sovrappeso; encefalopatia epatica	Bassi	
Mioglobinuria ricorrente	<i>LIPIN1</i>	Rabdomioli severa	Nella norma	



# Miopatia da Deficit di Carnitina

- La Carnitina è un importante composto del metabolismo intermedio.
- Influenza l'equilibrio tra il Coenzima A libero e la sua forma acetilata nel mitocondrio e permette il trasferimento della catena di acidi grassi all'interno della membrana mitocondriale.
- Proviene dalla dieta ma è anche prodotto da fegato e reni poi trasportato al muscolo (98 %) e per le malattie neuromuscolari è importante la Carnitina libera.
- Per il normale funzionamento di numerosi processi metabolici che hanno come prodotto finale l'Acil CoA (tossica se si accumola) risulta necessaria la presenza di Carnitina che ne permette e lo smaltimento e l'utilizzo.





# 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

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 carnitina o di corticosteroidi.**

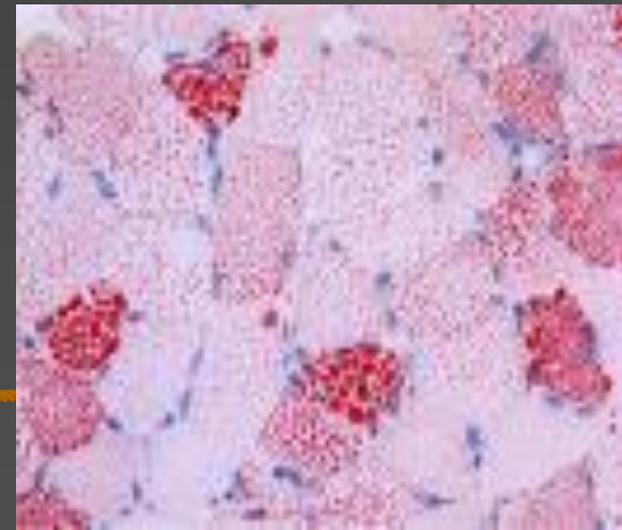
Il deficit di CPT dà un quadro simile a quello della malattia di McArdle.

La trasmissione di queste affezioni è recessiva.



# SINTOMI

- Debolezza muscolare progressiva con improvvisi peggioramenti e fluttuazioni
- Debolezza prossimale, faccia, tronco con esordio in giovinezza.



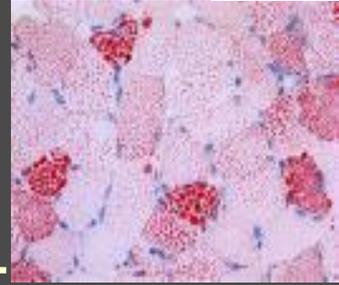


# MIOPATIE METABOLICHE



## lipidi

### ■ DEFICIT DI CARNITINA



- È il disturbo più comune del metabolismo Lipidico: Sindromi eterogenea. Forme sporadiche e autosomiche recessive. Questo deficit impedisce agli acidi a catena lunga di entrare nella matrice mitocondriale interna, compromettendo produzione endogena.
- 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, muscoli: 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, s. di Gowers, ipostenia muscoli del collo, iperlordosi.



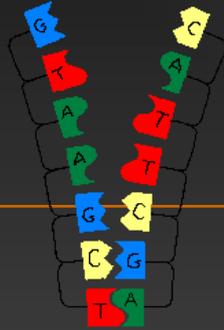
# Terapia

- Trattamento sostitutivo non sempre efficace.
- 2-4 grammi al giorno di Carnitina
- Non seri effetti collaterali sebbene possa essere sgradevole per il gusto provato dal paziente. (Nausea e odore di pesce).
- Descritti drammatici miglioramenti mentre altri no.
- Singoli casi trattati efficacemente con riboflavina e prednisone.
- Dieta con riduzione degli acidi grassi a lunga catena e introduzione di trigliceridi a media catena .





# MIOPATIE



## Ereditarie

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

## Acquisite

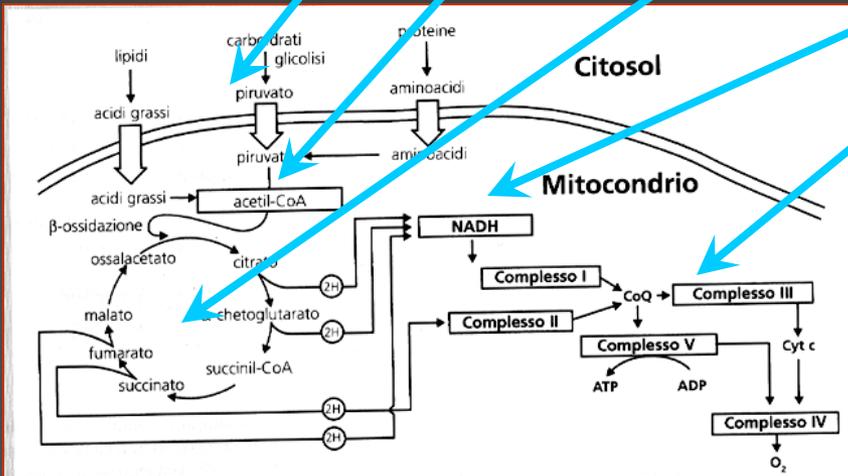
- **Miopatie infiammatorie**
- **Miopatie endocrine**
- **Miopatie farmacotossiche**
- **Miopatie associate ad altre malattie**



# MIOPATIE MITOCONDRIALI

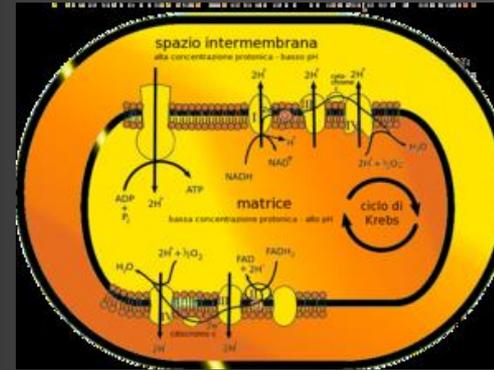
## ■ Classificazione in base al difetto biochimico presente

- ▶ 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  $\beta$ -ossidazione
- ▶ Difetti del ciclo di Krebs
  - Fumarasi
  - $\alpha$ -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





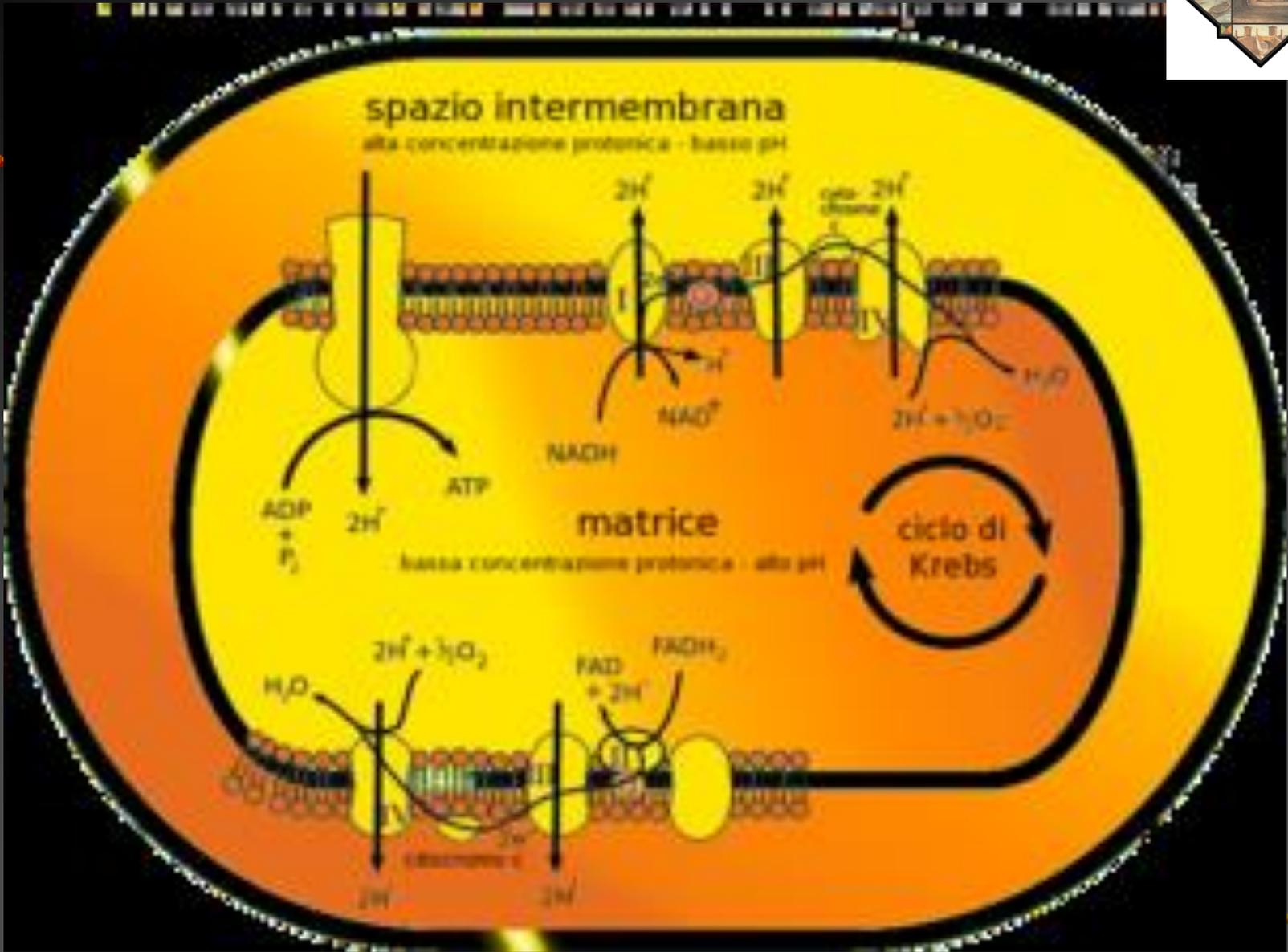
# Le funzioni del mitocondrio



Il mitocondrio è in grado di svolgere molteplici funzioni. La più importante tra esse consiste nell'estrarre energia dai substrati organici che gli arrivano per produrre un gradiente ionico che viene sfruttato per produrre adenosintrifosfato (ATP).

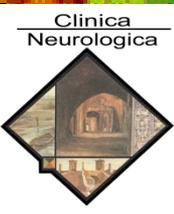
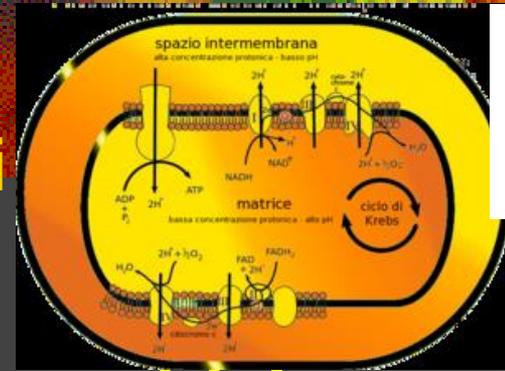
Altri processi in cui il mitocondrio interviene:

- l'apoptosi e la morte neuroneale da tossicità da glutammato
- regolazione del ciclo cellulare
- regolazione dello stato redox della cellula
- sintesi dell'eme
- produzione di calore.
- .....



# MIOPATIE METABOLICHE

Classificazione basata su alterazioni biochimiche



## Alterazioni del metabolismo mitocondriale

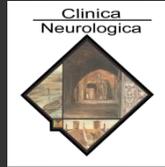
I mitocondri possiedono un loro proprio DNA che codifica gli enzimi responsabili della catena respiratoria, per il trasporto di elettroni e del sistema della fosforilazione ossidativa.

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

Le malattie da alterazione del metabolismo mitocondriale sono caratterizzate da:

- 1) livelli di acido lattico variabile,
- 2) proliferazione mitocondriale nei muscoli periferici

# MIOPATIE MITOCONDRIALI



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

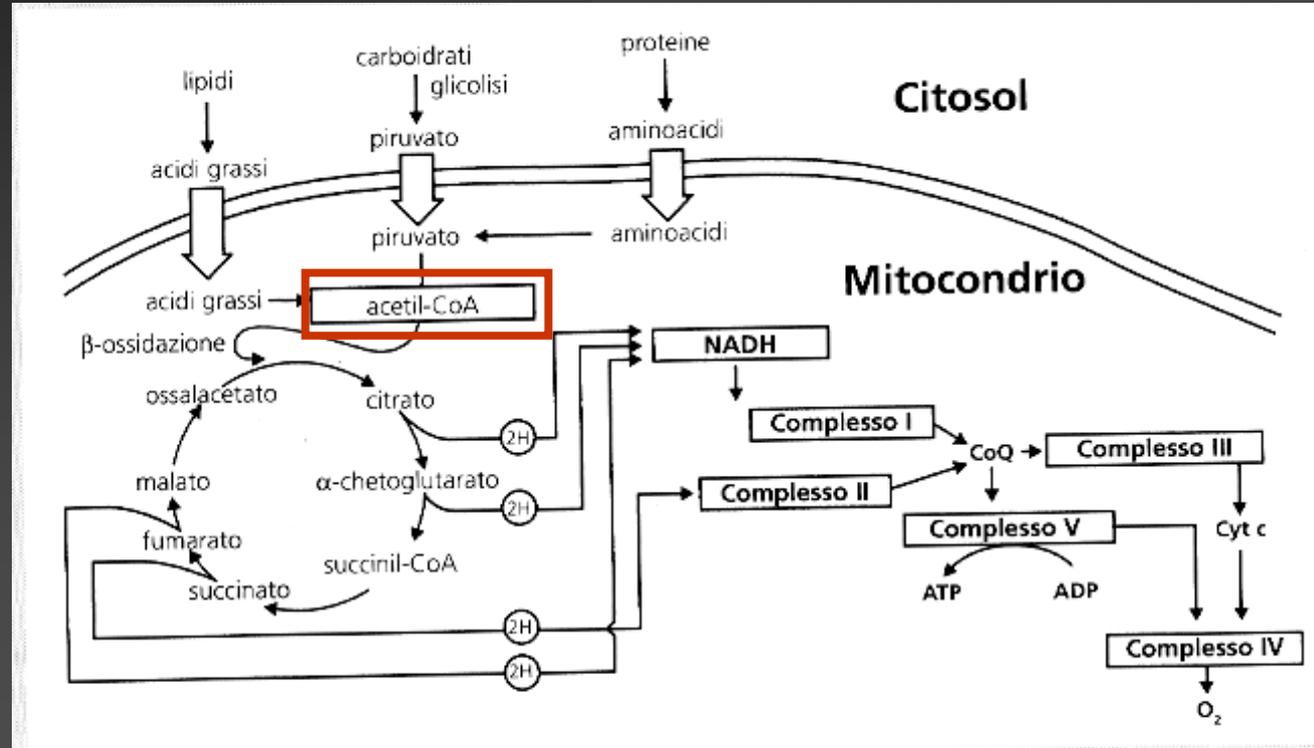
■ Gruppo complesso di malattie caratterizzate da difetti strutturali, biochimici e/o genetici dei mitocondri

**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.



# 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**.

Quadro clinico assai vario,  
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.

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



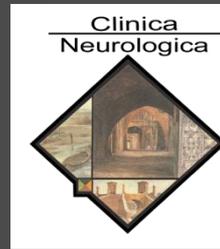
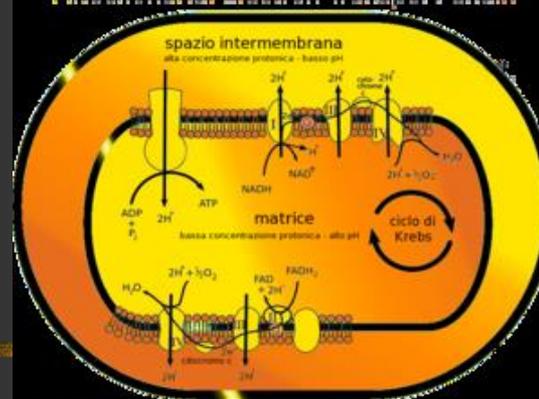
Malattie Muscolari  
mitocondriali poco frequenti →  
malattie rare



# Malattie Mitocondriali

- Prima descrizione di una miopatia mitocondriale appartiene al dott. Luft nel 1962.
- Cenni di clinica: esordio precoce, dolore durante l'esercizio, dopo l'esercizio fatica, nausea, senza fiato. Progressione nel tempo con intolleranza a sforzi sempre minori. **Trigger:** attività fisica inconsueta, digiuno, o piccole quantità di alcol.
- Alti livelli di lattato (18 mEq/l).
- Importante escludere ipertiroidismo e intossicazione con dinitrofenolo.

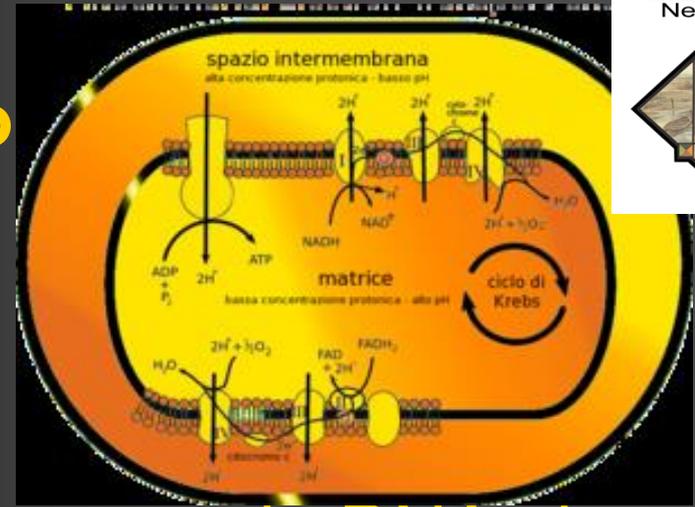
# MIOPATIE MITOCONDRIALI



- 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 di 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



# 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.

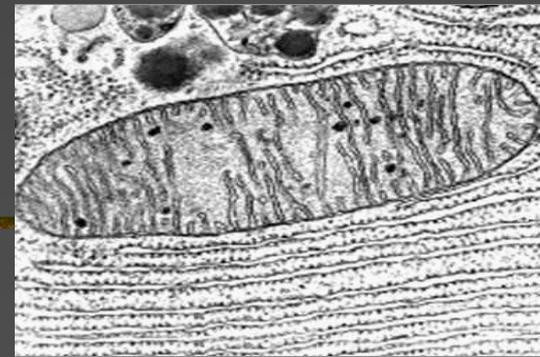
Altri sistemi mitocondriali sono coinvolti nel trasporto e nell'utilizzo di substrati.

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



# Miopatie mitocondriali

- Disfuzione della catena respiratoria all'interno del mitocondrio.
- I prodotti finali del metabolismo degli acidi grassi e della glicolisi sono rappresentati da due frammenti di carbonio (**acetil CoA**) che entreranno successivamente nel ciclo di Krebs.
- Nella parte finale della via ossidativa viene coinvolta la catena respiratoria nei mitocondri.





# Miopatie Mitochondriali

Se il coinvolgimento patologico dei mitocondri è severo ciò produrrà danni neurologici gravi e anomalie nei muscoli.

Se meno severo MIOPATIE MITOCONDRIALI.

In condizioni normali l'ossidazione mitocondriale riesce a compensare la necessità di ATP.

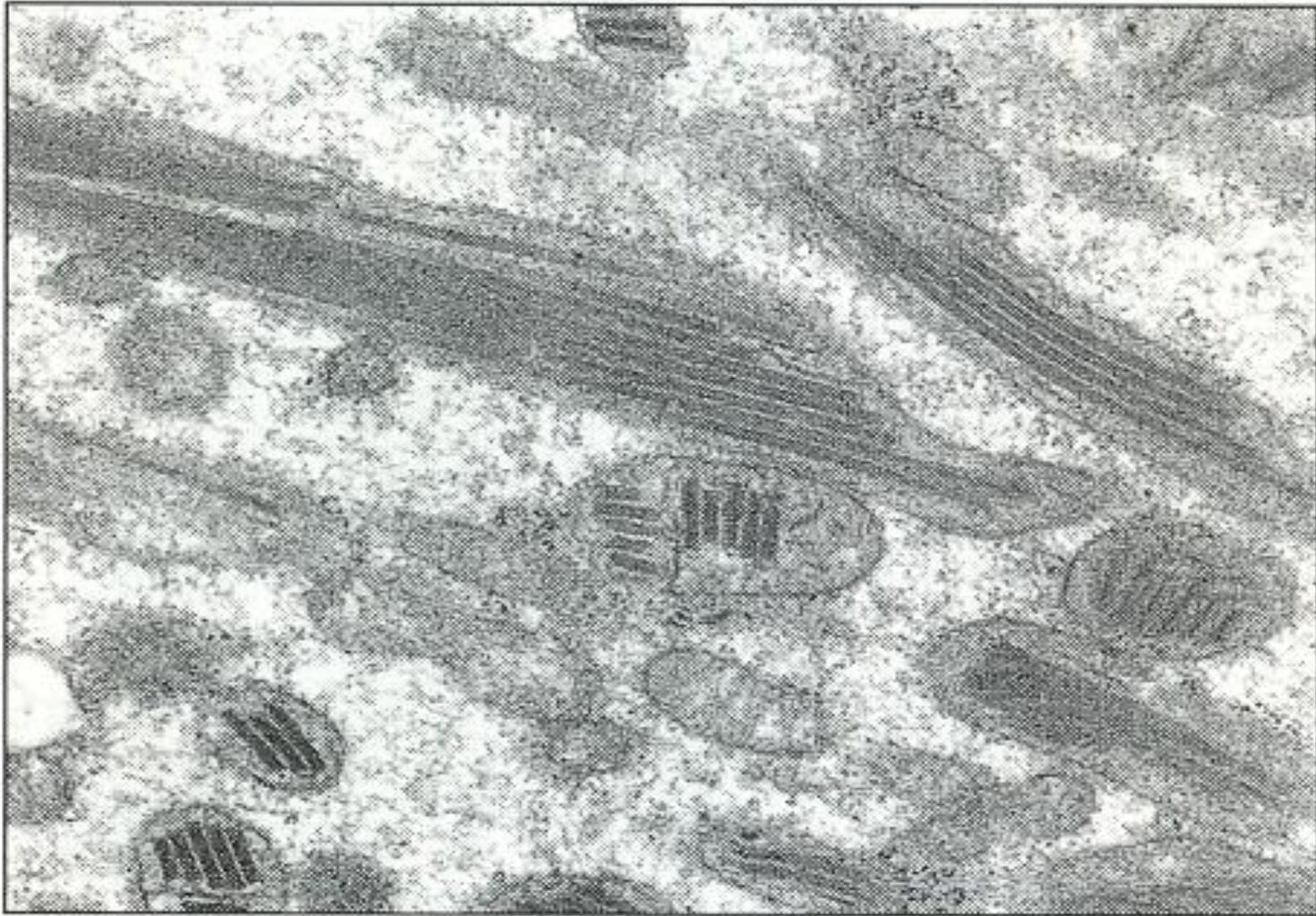
Ossidazione = Energia

Anche a riposo i miopatici non riescono a compensare tale domanda e tutto ciò si traduce con la percezione di uno strenuo esercizio fisico.

Compenso metabolico per via anaerobica produce alti livelli di lattato.



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



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



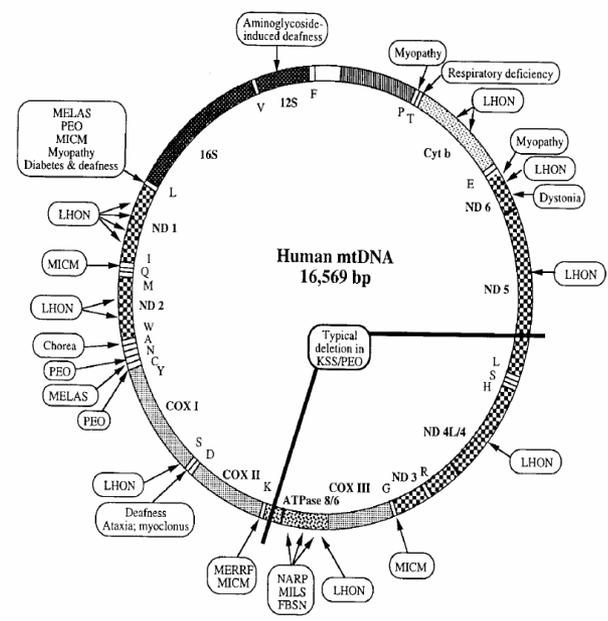
**Table 2.** Genetic classification of mitochondrial diseases.

Defects of Mitochondrial DNA

- Point mutations (maternal inheritance)
- Large-scale rearrangements of mtDNA (usually sporadic)
  - Single deletions
  - Duplications

Defects of nuclear DNA (mendelian inheritance)

- Defects in genes encoding mitochondrial proteins (enzymes, translocases or structural proteins)
- Defects of mitochondrial protein importation
- Defects of intergenomic communication
  - Multiple deletions of mtDNA
  - Depletion of mtDNA





# CASO CLINICO

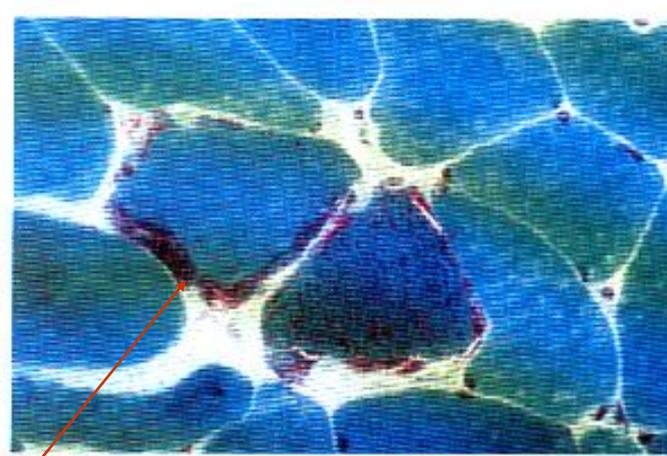
- Uomo di 24 anni: da molti mesi difficoltà nel salire le scale e nell'alzarsi dalla sedia.
- Anamnesi remota: assume Depakin (Acido Valproico) per una "epilessia mioclonica giovanile": **"mi scattavano le braccia in alto"**, dall'età di 13 anni circa.
- EON: lieve ipostenia muscoli mimici, ipopallestesia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



# CASO CLINICO

- **Biopsia:** fibre rosse raggiate. Microscopio Elettronico: mitocondri aumentati di numero con creste abnormi e inclusioni paracristalline.
- Analisi DNA mitocondriale:
- mutazione puntiforme, suggestiva di **MERFF (EPILESSIA MIOCLONICA CON FIBRE ROSSE RAGGIATE)**

# 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 sensorio-motoria (con piede cavo).
- Esordio infanzia-età adulta; progressivo, ma variabile
- Patogenesi: ridotta attività complessi I IV catena respiratoria



## Panel 2: **Characteristic features and complications of mitochondrial disorders**

<b>System</b>	<b>Clinical problem*</b>
Central nervous	<b>Myoclonus</b> <b>Generalised seizures</b> <b>Ataxia</b>
Skeletal muscle	<b>Myopathy, hypotonia</b> <b>CPEO</b> Recurrent myoglobinuria
Marrow	Sideroblastic anaemia/pancytopenia Acquired sideroblastic anaemia
Kidney	Fanconi syndrome
Endocrine	<b>Diabetes mellitus</b> Hypoparathyroidism Growth/multiple hormone deficiency
Heart	Cardiomyopathy Conduction defects
Gastrointestinal	Pancreatic failure Villous atrophy
Ear	<b>Sensorineural deafness</b> Aminoglycoside deafness
Systemic	<b>Lactic acidosis</b>

\*Common and typical features are highlighted in bold type. These and a maternal family history should arouse clinical suspicion of mitochondrial disorder. Several features in combination increase the likelihood of this diagnosis.



# 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).

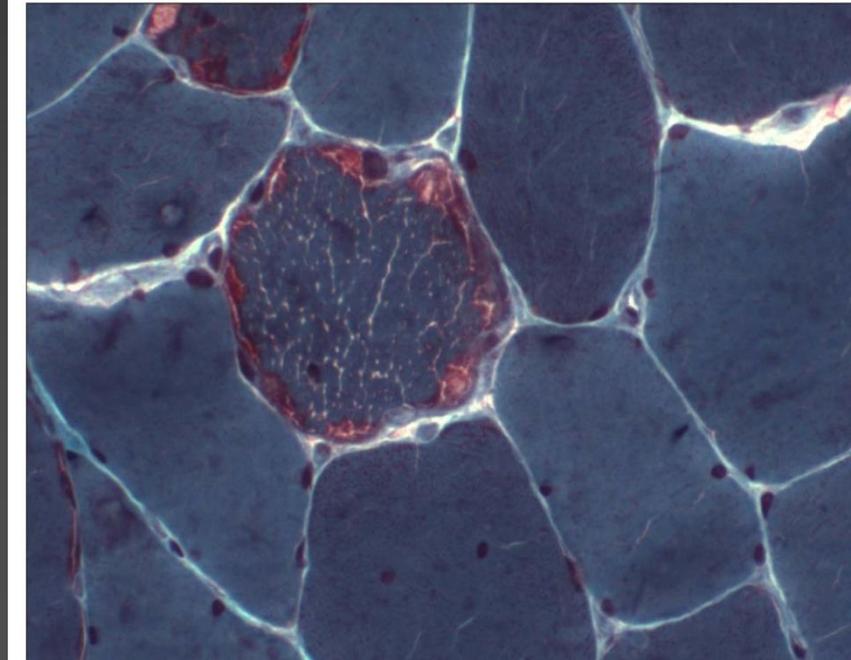
Pazienti meno gravi: possono avere esordio in età adulta con miopatia (muscoli oculari e distali), a volte con retinite, neuropatia periferica, atassia, demenza, crisi convulsive.

**Biopsia muscolare**: accumulo mitocondri anormali negli spazi sarcolemmatici.



# Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers

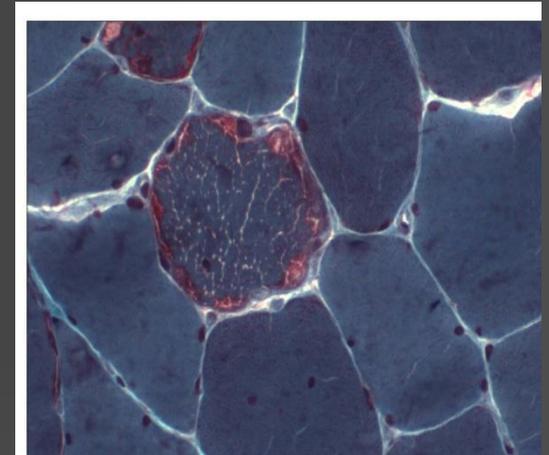
- **MERRF**: mioclono, crisi epilettiche generalizzate, atassia, demenza, perdita di udito, atrofia ottica e debolezza muscolare e atrofia.





# Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers

- **MERRF**: alcuni casi neuropatia sensitiva, cardiomiopatie aritmogene. Scarsa tolleranza in relazione a chirurgia, sedazione, o intercorreti infezioni con ipoventilazione
- Esordio in età infantile e adulta.
- CK normale o poco elevato.
- Lattati elevati
- MRI: atrofia cerebrale o cerebellare
- Trasmissione non mendeliana solo attraverso donne.





# Mitochondrial Myopathy, Lactic acidosis and strokes.

Evidenze

biochimiche e  
morfologiche  
di alterazioni dei  
mitocondri,  
alti livelli sierici di  
lattato  
ed episodi stroke-  
like

= **MELAS**

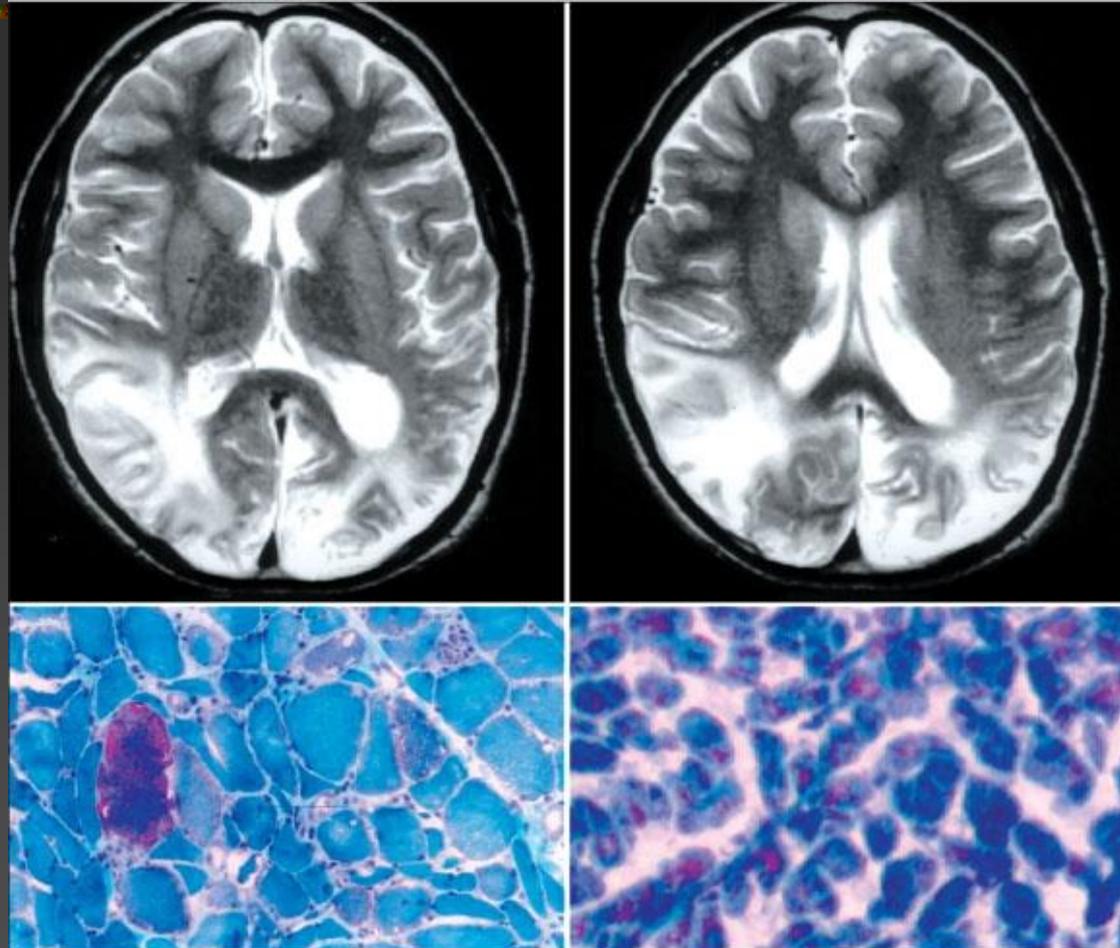
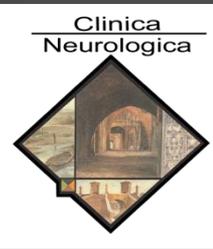


Fig 1. Top. T2-weighted MRI from Patient 3 (Group 2) shows increased signal in temporal cortex, occipital cortex and white matter bilaterally. Bottom. Postmortem findings in the same patient. Ragged red fibers (arrows) are present in diaphragm muscle (left) and heart muscle(right) stained by modified Gomori.



# Mitochondrial Myopathy, Lactic acidosis and strokes. (Encefalopatia Mitochondriale con Acidosi Lattica e Stroke)

Esordio infantile...ma

Molti pazienti sono bassi di statura...

Clinica: cefalea ricorrente, emiparesi, emianopsia, cecità corticale e demenza progressiva...

CK normale o elevato.

Lattato sierico e liquorale elevato.

MRI

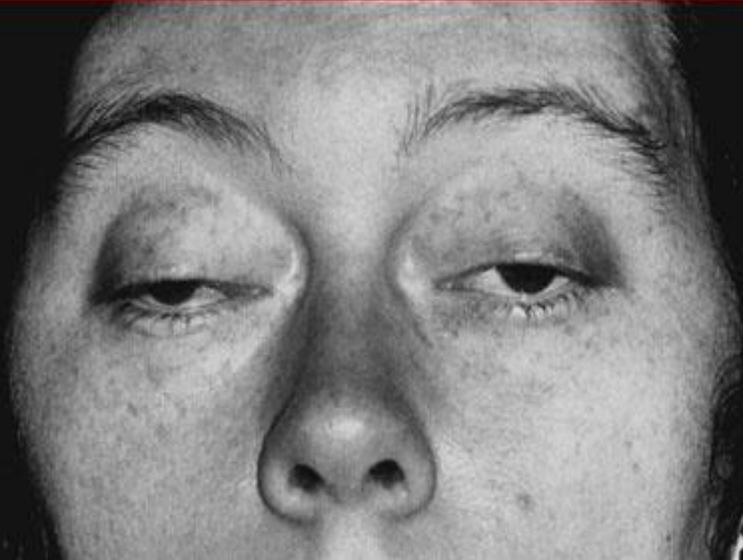
Biopsia indistinguibile rispetto alle altre mitocondriopatie.

# Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO),



- Ptosi, oftalmoparesi con o senza coinvolgimento muscolare...
- Geneticamente eterogeneo...
- Il difetto molecolare è nei geni nucleari che servono alla regolazione del genoma mitocondriale...

Medscape® www.medscape.com



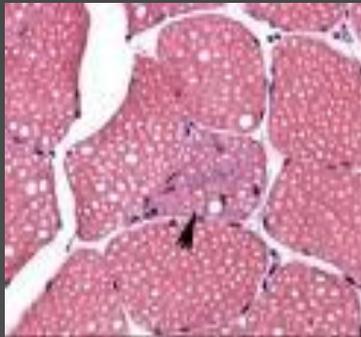
Medscape® www.medscape.com



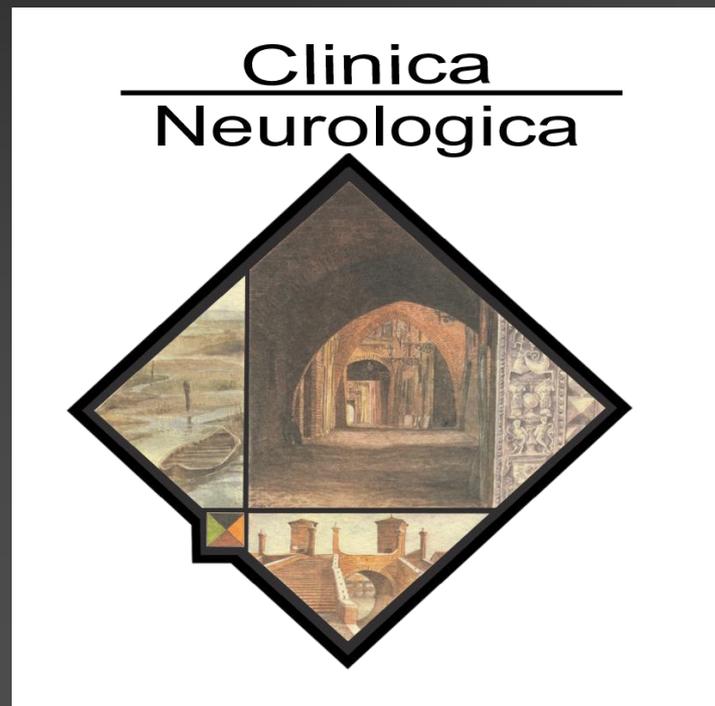


# Kearn Sayre Syndrome

- CPEO, retinite pigmentosa, aritmie cardiache ad insorgenza usualmente intorno ai 30 anni.
- Altri segni: bassa statura, ipoacusia neurosensoriale, demenza, atassia, drive ventilatorio depresso endocrinopatie multiple
- Lattati e piruvati elevati, iperproteïnorrachia, alterazioni ECG, biopsia con ragged red fibers.

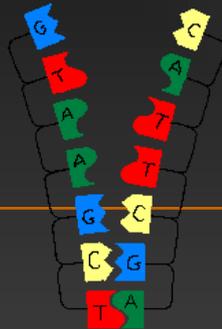


# ■ Miopatie acquisite



# MIOPATIE

Clinica  
Neurologica



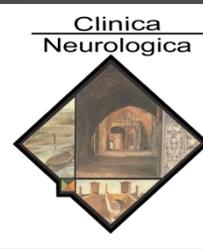
## Ereditarie

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

## Acquisite

- **Miopatie infiammatorie:**
  - **Infettive**
  - **Autoimmuni**
- **Miopatie endocrine**
- **Miopatie farmacotossiche**
- **Miopatie associate ad altre malattie**

# MIOPATIE INFIAMMATORIE



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

**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

## Miopatie infiammatorie

da agenti infettivi  
identificati:

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

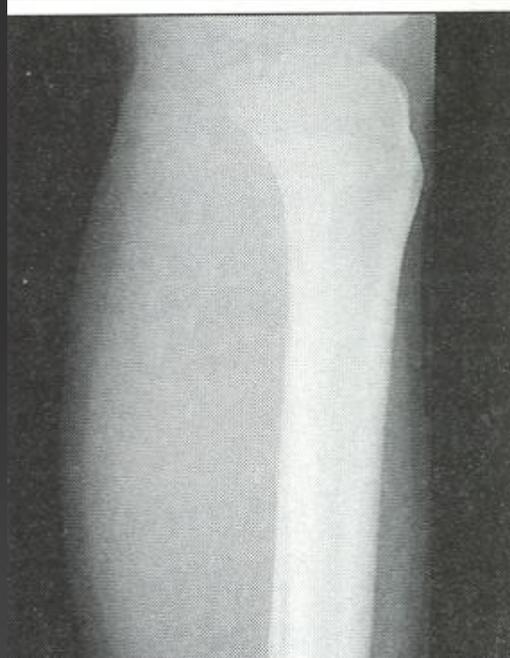


Fig. 14.25 *Radiografia del polpaccio che evidenzia cisticerchi calcificati.*



### 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

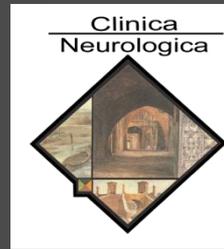
# MIOPATIE INFIAMMA- TORIE

### 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 Autoimmuni

## Polimiositi e dermatomiositi



Miopatie infiammatorie che derivano da 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),

**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 (trigger): episodio febbrile di carattere virale, 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 - DERMATOMIOSITI

Sintomatologia muscolare: Ipostenia rizomelica, muscoli 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



# Dermatomyositis





Source: IMACS



I *segni cutanei* nelle **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.**



Sintomo principale: **deficit stenico**, che predomina a livello prossimale ai quattro arti, con coinvolgimento della nuca nei due terzi dei casi, e disfagia nella metà.

Deficit si accompagna frequentemente a **dolori muscolari spontanei**.

**Amiotrofia** spesso modesta, non proporzionata al deficit motorio.

Frequenti **manifestazioni associate**:

**sindrome infiammatoria con rialzo termico, aumento della VES**, (*ma 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.

# MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI



## POLIMIOSITE

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



# 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



## Criteri diagnostici per le miopatie infiammatorie

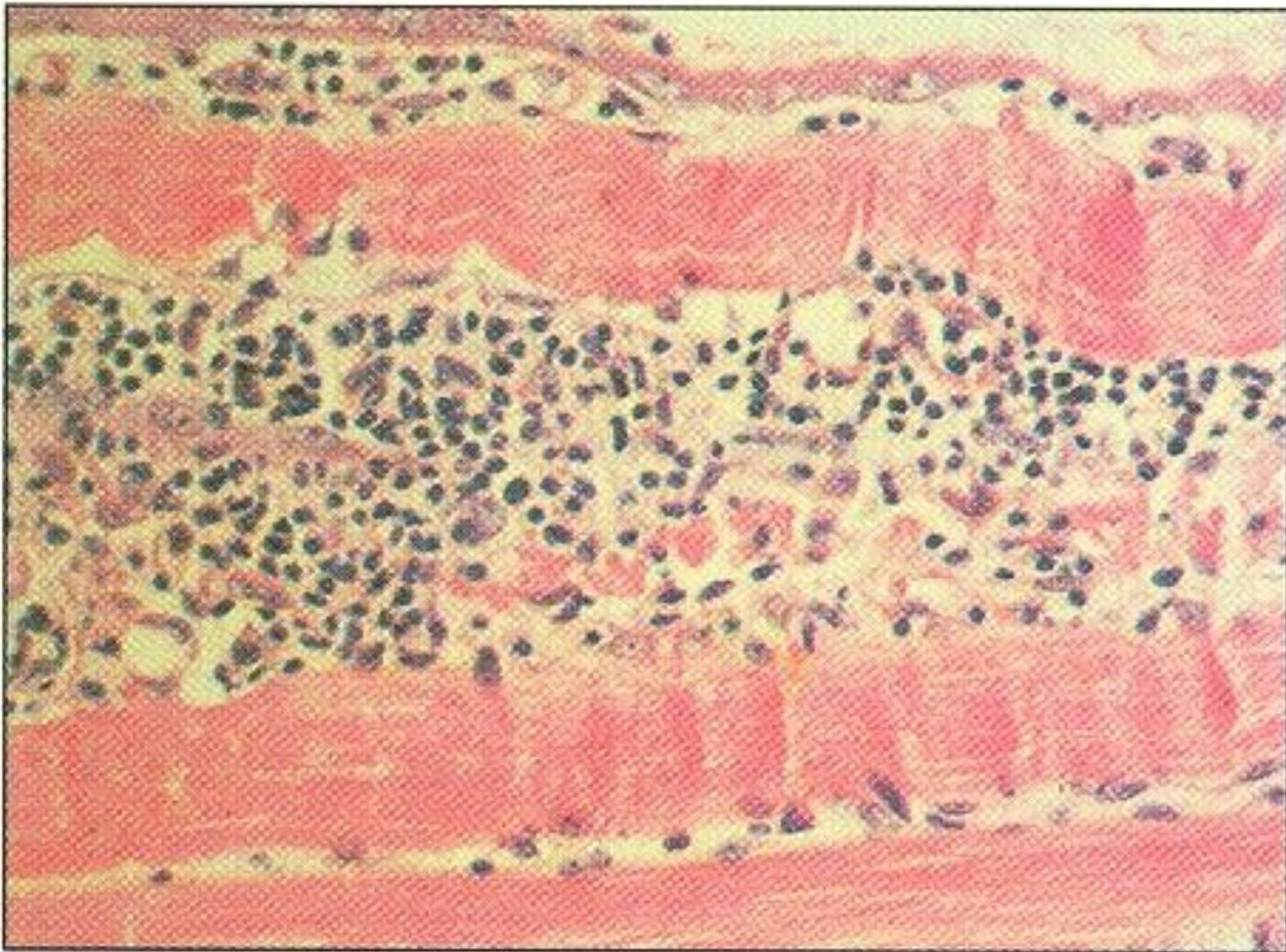
- 1 Deficit di forza prevalentemente o esclusivamente prossimale  
    Con o senza mialgie  
    Con o senza alterazioni cutanee
- 2 Segni istologici alla biopsia di necrosi muscolare, rigenerazione e infiltrazione cellulare
- 3 Aumento di creatina chinasi (isoenzima MM), aldolasi e mioglobina
- 4 Alterazioni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



# MIOPATIE INFIAMMATORIE idiopatiche

## ■ POLIMIOSITE

- Rara nei bimbi
- Conseguе 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 (Sindrome di Shar), altre volte associata a neoplasie.

Nei bambini: calcificazioni muscolari e retrazioni tendinee.

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



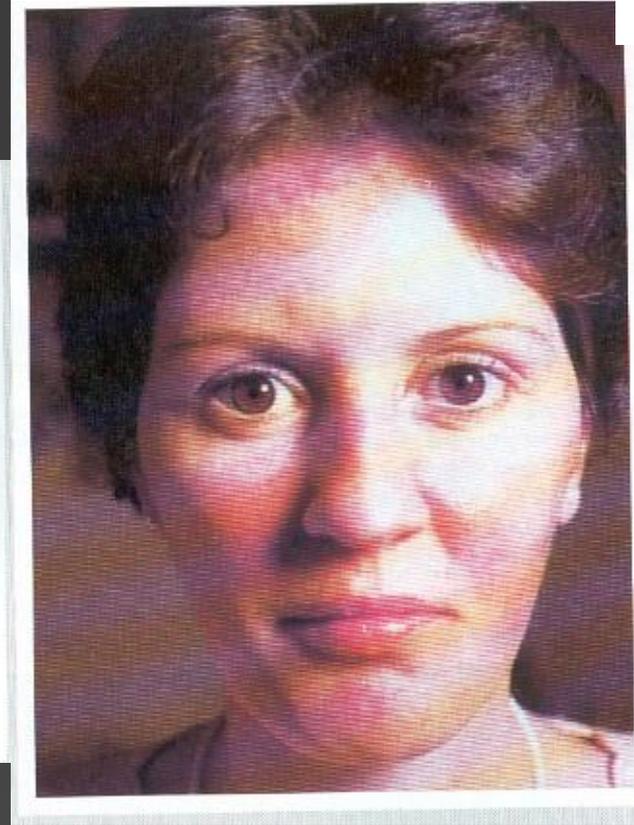
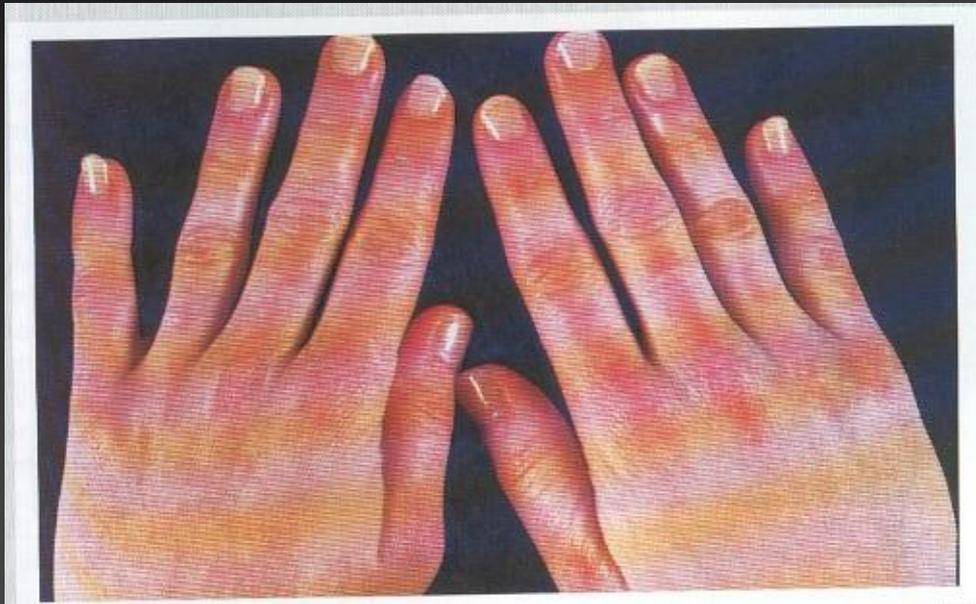
# MIOPATIE INFIAMMATORIE idiopatiche

## ■ 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 Gottren**). 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)



# CASO CLINICO



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



# Rash al volto in dermatomiosite

Clinica  
Neurologica





# MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI

## MIOSITI A CORPI INCLUSI (IBM: inclusion body myositis)

Negli uomini anziani, muscoli prossimali e distali,  
prevale agli Arti Inferiori

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 anni 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.**
- **Terapia 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.

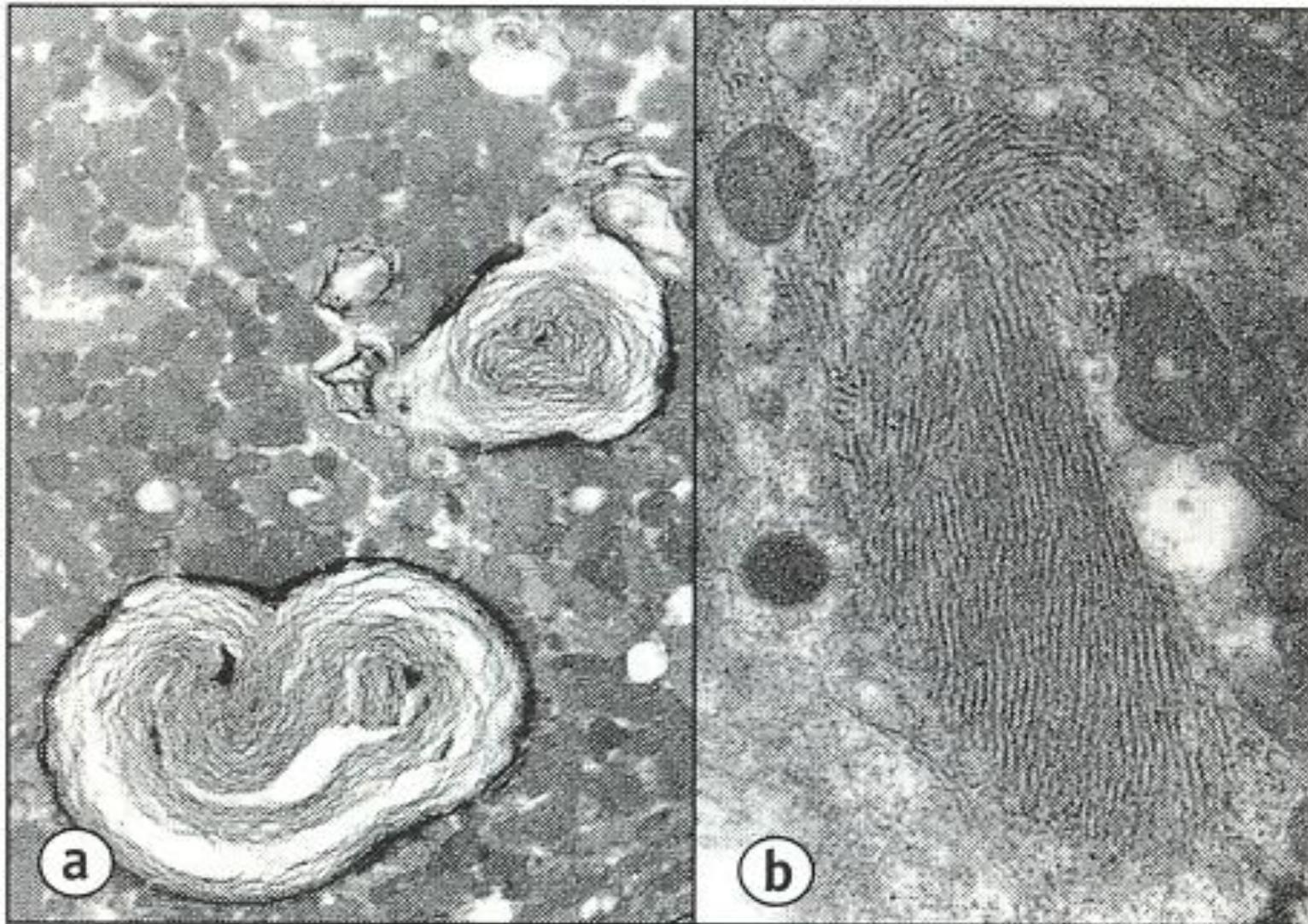


## Esami complementari

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 patologie associate.

Associazione con una **collagenosi** tipica (poliartrite reumatode, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia) relativamente rara;

in compenso il bilancio biologico mostra abbastanza spesso delle anomalie immunologiche: fattore reumatoide, cellule LE, anticorpi antinucleo.

Associazione con un **carcinoma** 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**, (posologia media di 1 mg/kg/die come dose di attacco); posologia in seguito viene ridotta molto lentamente in funzione del risultato clinico, della sindrome infiammatoria e dei dosaggi enzimatici.

Necessaria una terapia di mantenimento prolungata: 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**



# 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



Disturbo	Manifestazioni	CK sierica
▶ Iperipertiroidismo	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** ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

**Classificazione**

- miopatie ereditarie
- miopatie acquisite
- miopatie primarie
- miopatie secondarie
- miopatie congenite
- miopatie metaboliche
- miopatie mitocondriali
- miopatie infiammatorie
- miopatie endocrine
- miopatie farmacotossiche
- miopatie associate ad altre malattie

**Acquisite**

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



- **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.

# Miopatia nella Malattia di Basedow



Nella malattia di Basedow la partecipazione muscolare si manifesta come un deficit prossimale agli arti inferiori (**segno dello sgabello: difficoltà a salirci sopra**).

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



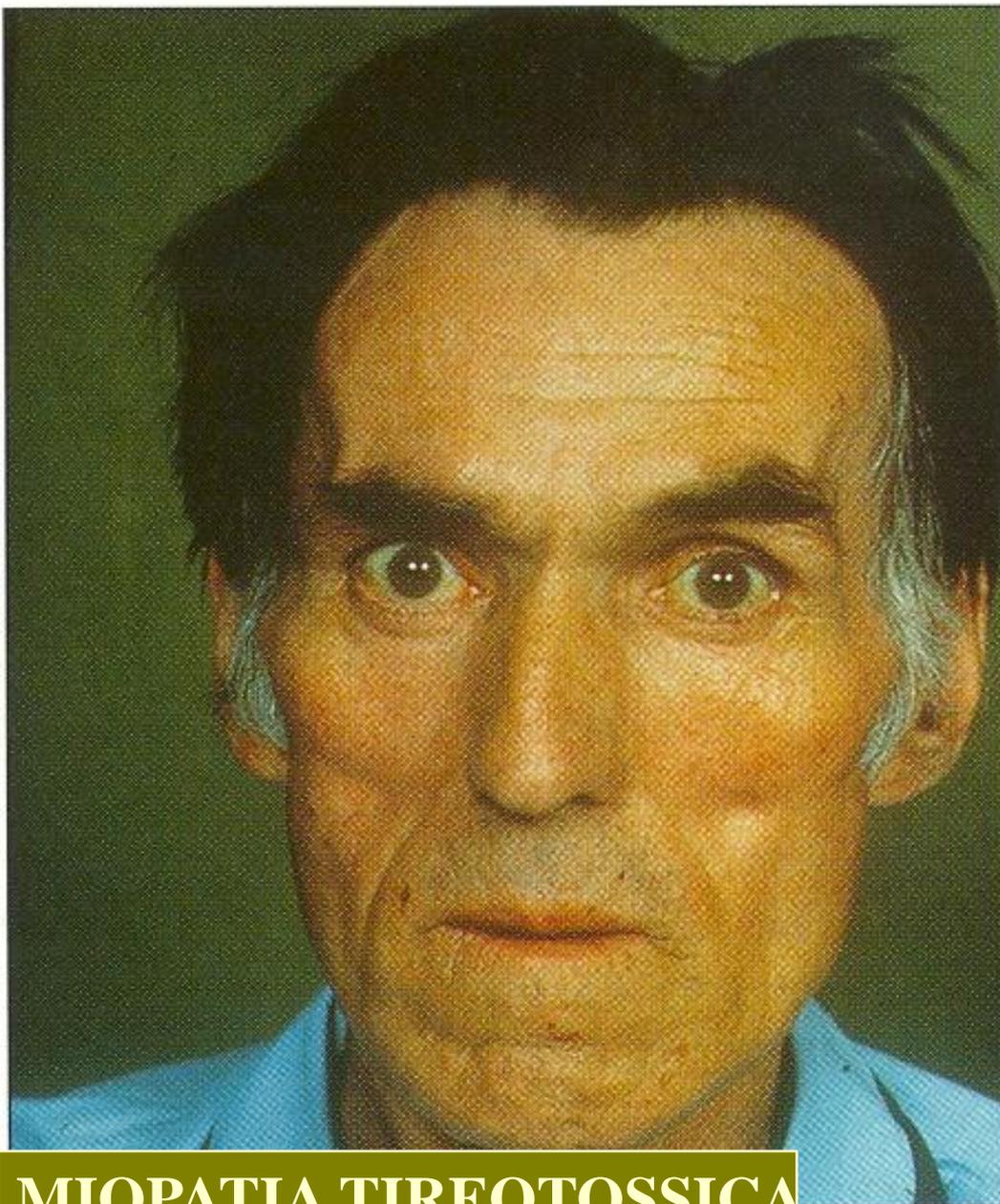
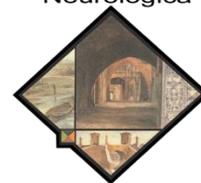
## Malattia di Basedow

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 miastenia o di paralisi periodica familiare.

Per contro le paralisi oculari talvolta 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.



**MIOPATIA TIREOTOSSICA**



# Miopatia nell'Ipotiroidismo

Sintomo muscolare abituale: **lentezza della decontrazione**, evidenziata dalla prova dei riflessi tendinei e dalla risposta idiomuscolare alla percussione diretta del muscolo.

*Fenomeno registrabile nel riflessogramma (tempo di decontrazione inferiore a 340 ms).*

In certi casi coinvolgimento muscolare caratterizzato da **crampi e irrigidimento doloroso dei muscoli**.

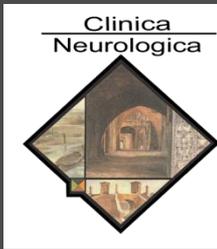
Soprattutto nel bambino: ipertrofia muscolare diffusa o localizzata alle braccia e ai polpacci: aspetto falsamente atletico (**sindrome di Debré-Semelaigne**).



# Mioedema nell'ipotiroidismo



# Ipercorticismo della malattia di Cushing

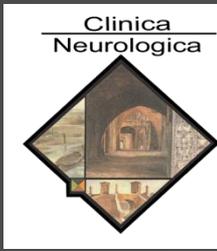


**Indebolimento muscolare progressivo,**  
indolente e simmetrico dei muscoli dei cingoli,  
associato ad amiotrofia.

*Analoga alterazione muscolare con una certa  
frequenza nel corso di prolungata terapia  
stereoidea, specialmente usando alcuni  
derivati fluorurati.*

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

# Miopatia nella Malattia di Addison



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

Fisiopatologia in discussione:

la somministrazione di **idrocortisone** permette di ottenerne la risoluzione.



# Miopatia associata a patologie ossee di origine metabolica:

## IPERPARATIROIDISMO

I disturbi del metabolismo fosfo-calcico osservati nell'iperparatiroidismo e nell'osteomalacia possono dare origine ad una **sindrome muscolare caratterizzata da un deficit stenico prossimale con conservazione, e talora esagerazione, dei riflessi osteotendinei.**

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

# MIOPATIE ASSOCIATE



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

**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 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 mioglobinuria.*

**sostanze tossiche** ricordare:

*l'alcool,  
l'eroina,  
le anfetamine;*

**tra i farmaci:**

*i cortisonici,  
la cloroquina,  
il clofibrato,  
la cimetidina,  
il litio,  
le statine*

***farmaci che provocano ipokaliemia.***



# Rabdomiolisi. Mioglobinurie

Mioglobina, la cui struttura ricorda quella dell'emoglobina: pigmento dei muscoli striati;

la sua passaggio in eccesso nelle urine, dove viene identificata con la spettrofotometria o l'elettroforesi, determina **una mioglobinuria**: 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 (alcoolica, 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 le **“mioglobinurie parossistiche idiopatiche”**, non dipendono da una sola entità genetica, ma sono conseguenza di deficit enzimatici muscolari di natura ancora sconosciuta.

Gli **episodi di mioglobinuria**: accompagnati 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 iper-potassiemia dipendenti dalla oligo-anuria e dalla miolisi.**



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 GENERALIZZATE



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

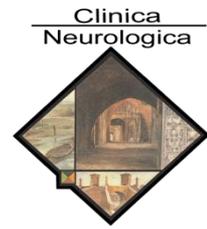
Tossiche: Miopatia alcoolica acuta, Miopatia da farmaci

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

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, SLA,..



# 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, mal. Mc Ardle (glicogenosi nell'infanzia)

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



# 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

Terapie: interventi sull'eziologia

Riducenti l'eccitabilità di membrana:  
antiepilettici e chinino, clonazepam

Apporto di glucidi nella Mc Ardle

Clinica  
Neurologica



# MIOPATIE FINE

*segue*

# FENOMENO TETANICO E TETANIA

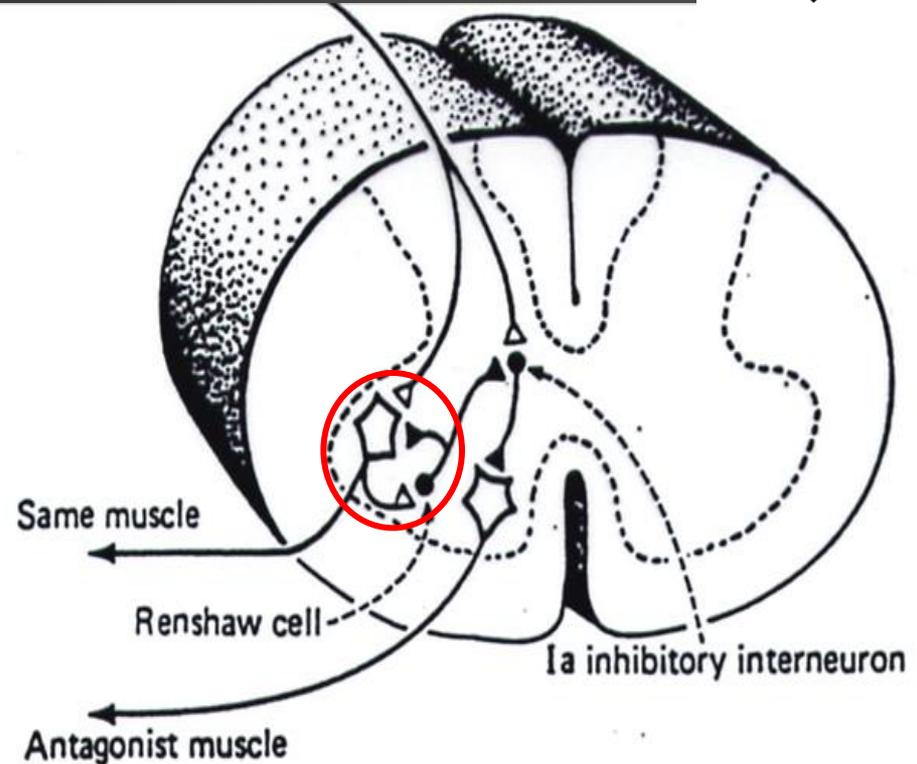


# CIRCUITO DEL RENSHAW

**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.**

**Sinapsi colinergica.**



**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.



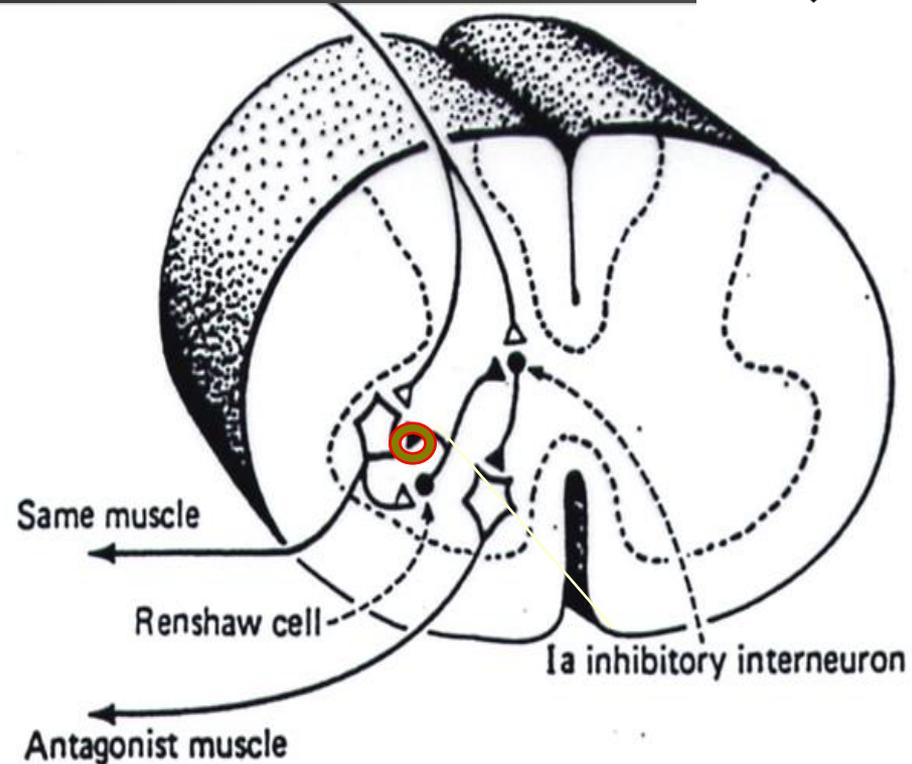
# CIRCUITO DEL RENSHAW

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

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 muscoli. Generalizzata con spasmi dolorosi, spontanei o riflessi.**

***Clostridium Tetani*** → Tetano Spasmina → nei muscoli, nei terminali assonici del nervo →  $\rightarrow$  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.*

# NEUROMIOTONIA (Sindrome di Isaacs)

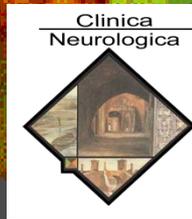


Sindrome da iperattività dell'unità motoria:

- Rigidità a riposo, pseudomiopia, spasmi e crampi da sforzo, miochimie, eccessiva liberazione di acetilcolina, *forse su base autoimmune*.
- Si possono anche rilevare: ipersudorazione, ipo-reflessia e ipotrofia muscolare.
- EMG: a riposo scariche continue o intermittenti di unità motorie, a frequenza elevata (200-300 Hz) e propensione ad interrompersi d'improvviso, con decremento di ampiezza.
- Prognosi benigna: antiepilettici

# STIFF MEN SYNDROME

## sindrome dell'uomo rigido



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

- Frequente associazione con anemia perniciosa e disimmunità tiroidee.
- 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.

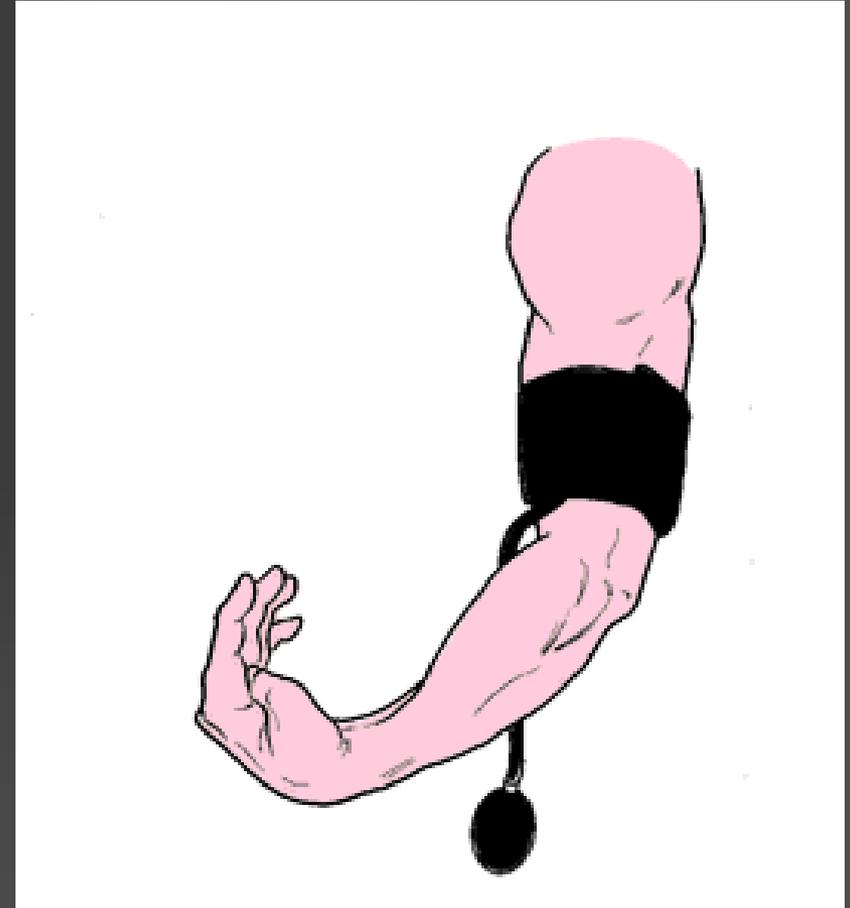
**-Segno di Chvostek:** la percussione del nervo facciale tra il trago e l'angolo palpebrale esterno provoca contrazione tonico-clonica dei muscoli dell'emivolto



# tetania latente intercristica

## **Segno di Trousseau:**

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





# tetania latente intercritica



## ASSESSMENT TIP

### Eliciting Chvostek's sign

Begin by telling the patient to relax his facial muscles. Then stand directly in front of him, and tap the facial nerve either just anterior to the earlobe and below the zygomatic arch or between the zygomatic arch and the corner of his mouth. A positive response varies from twitching of the lip at the corner of the mouth to spasm of all facial muscles, depending on the severity of hypocalcemia.





# 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.