

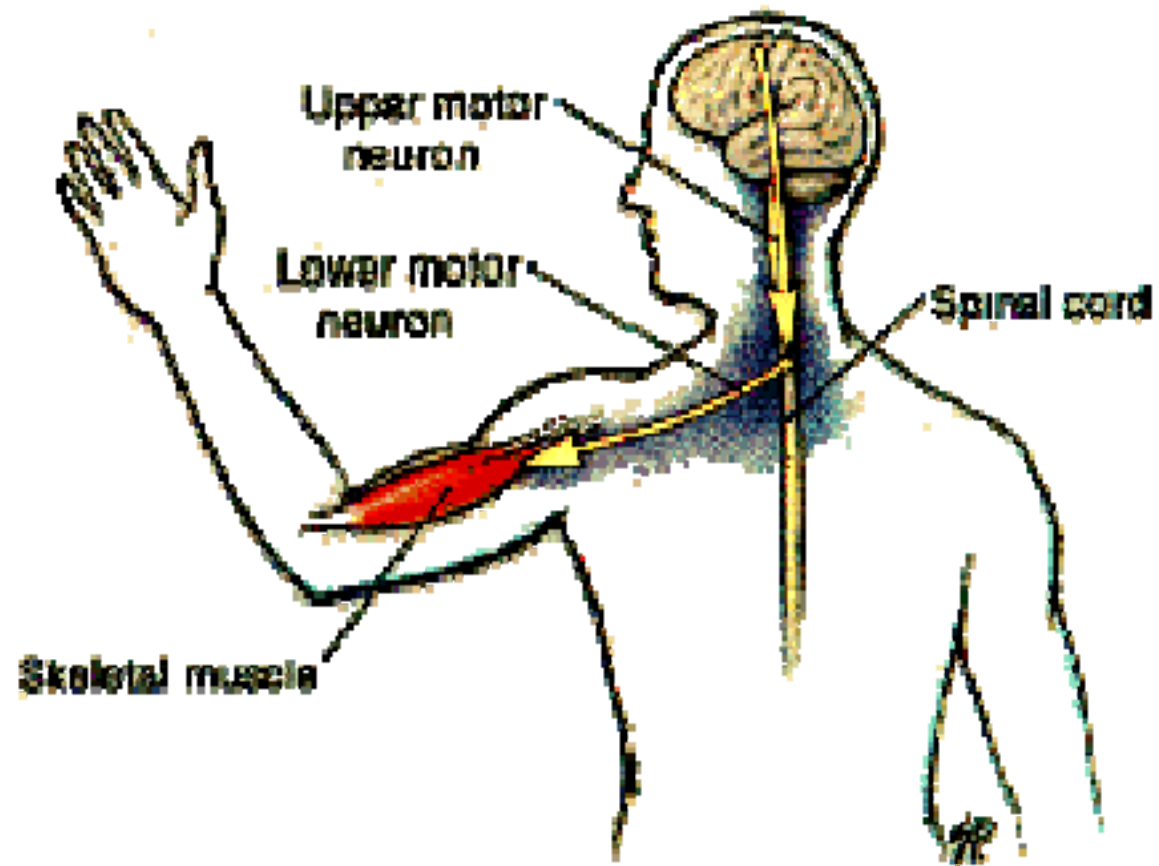
Malattie muscolari

www.fisiokinesiterapia.biz

Malattie neuromuscolari: definizione

Si definiscono malattie muscolari quelle condizioni patologiche caratterizzate da sintomi e segni attribuibili ad alterazioni biochimiche, elettrofisiologiche o anatomo-patologiche dei costituenti dell'unità motoria:

1. motoneurone inferiore
2. placca neuromuscolare
3. fibre muscolari (o dei relativi tessuti interstiziali)



Malattie muscolari: classificazione

1) Ereditarie e/o congenite

- ✓ Distrofie muscolari
- ✓ Miopatie congenite
- ✓ Canalopatie e miotonie
- ✓ Miopatie metaboliche
- ✓ Miopatie mitocondriali

2) Acquisite

- ✓ Miopatie infiammatorie
- ✓ Miopatie associate a malattie sistemiche
- ✓ Miopatie tossiche

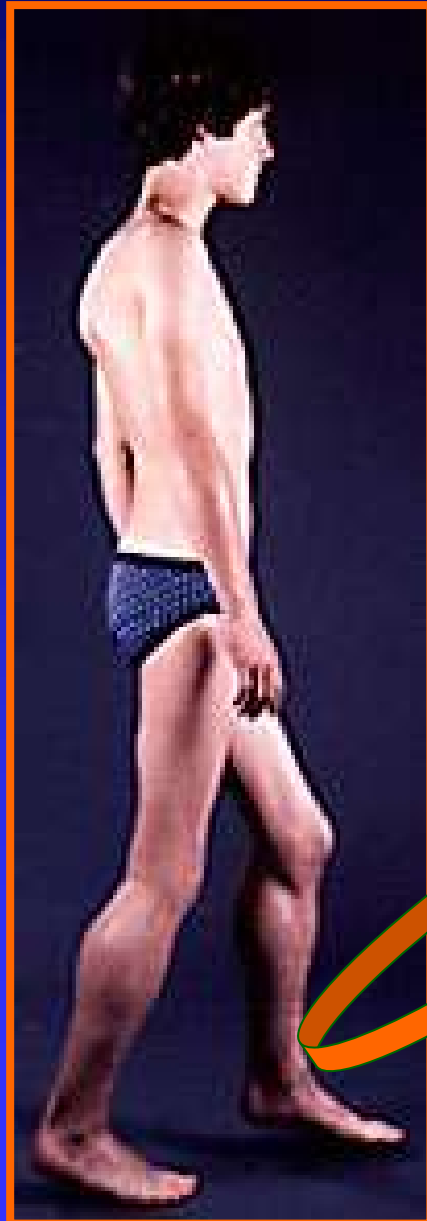
3) Miopatie di incerta classificazione

- ✓ Miosite ossificante
- ✓ Sindrome dell'uomo rigido
- ✓ Neuromiotomie

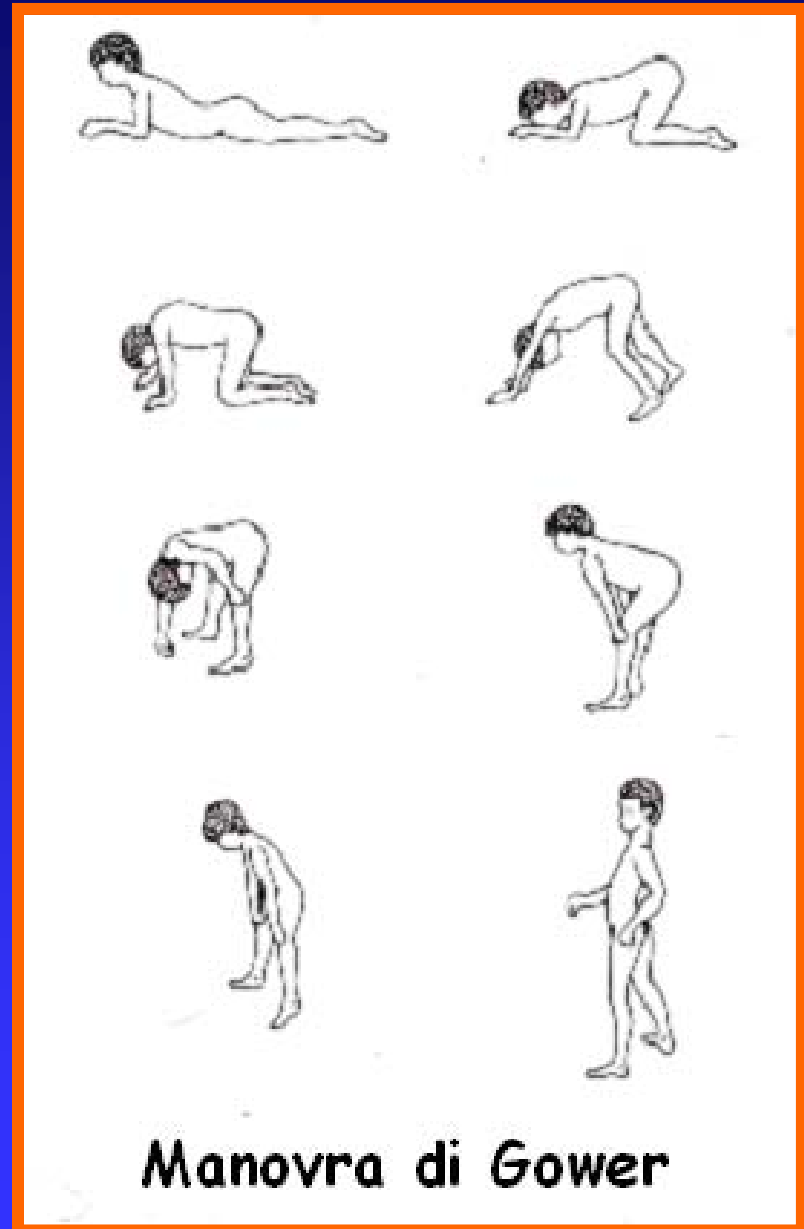
Malattie muscolari: diagnosi

1. Valutazione clinica:

- Anamnesi: familiarità, farmaci assunti, malattie sistemiche, ecc...
- deficit di forza;
- fatica muscolare, intolleranza all'esercizio;
- variazione della massa muscolare
 - ipo-atrofia
 - Pseudoipertrofia (distrofinopatie);
- mialgie;
- contratture muscolari (persistenti attive contrazioni muscolari elettricamente silenti-durano più a lungo dei crampi. In genere insorgono dopo esercizio e sono tipiche delle miopatie da deficit enzimatici della via glicolitica);
- crampi muscolari (contrazioni muscolari involontarie, dolorose, improvvise, di breve durata, visibili ed apprezzabili alla palpazione. Possono verificarsi anche a riposo. L'EMG mostra scariche di attività di unità motoria ad elevata frequenza, simili alla contrazione volontaria massimale)
- Irrigidimento (stiffness): tensione muscolare dolorosa con resistenza allo stiramento passivo e difficoltà al rilascio normale (ad es. nella sindrome dell'uomo rigido);



Pseudoipertrofia
dei polpacci in
un pz con
distrofia
muscolare di
Becker



Manovra di Gower

Malattie muscolari: diagnosi

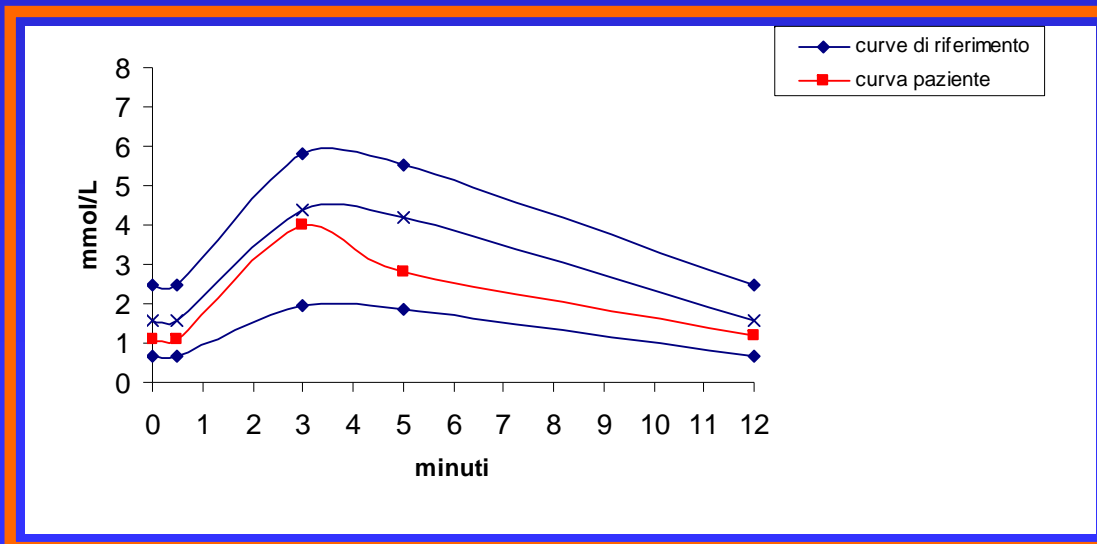
2. Indagini di laboratorio:

➤ valutazione enzimatica

- CPK
- LDH
- Aldolasi

➤ dosaggio dell'acido lattico

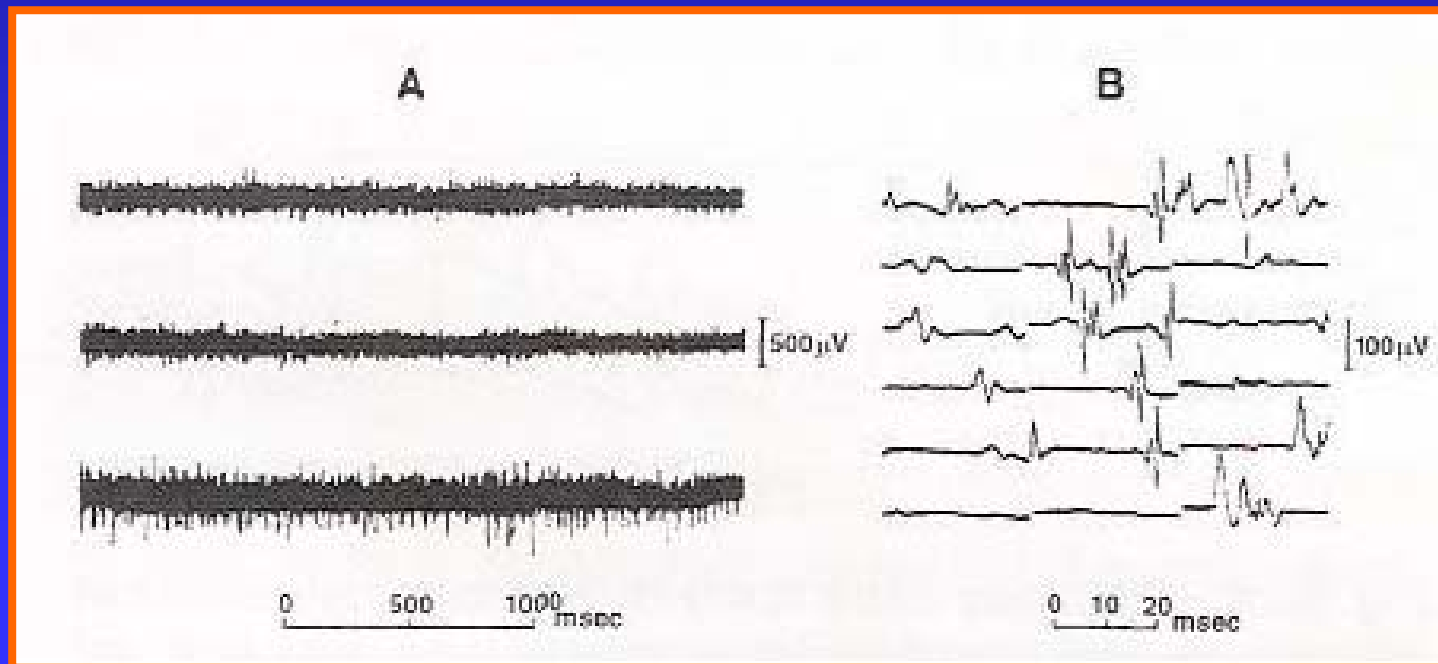
- ischemico
- aerobico



Malattie muscolari: diagnosi

3. Indagini elettrodiagnostiche

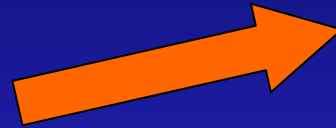
- Elettromiografia
- Velocità di conduzione



Malattie muscolari: diagnosi

4. Biopsia muscolare:

➤ indagine istologica



Principali colorazioni:
Ematossilina/eosina
Tricromica di Gomori
Oil Red O (x i lipidi)
PAS (x il glicogeno)

➤ istochimica (ATPasi acida, ATPasi basica x distinguere fibre di tipo I e fibre di tipo II)

➤ immunoistochimica

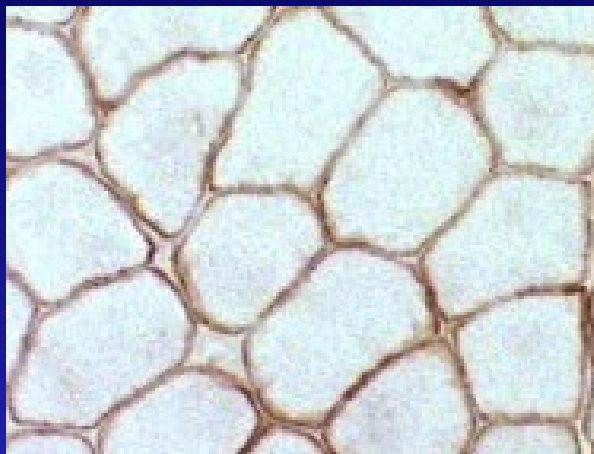


Reazione antigene-anticorpo
+ sistema di rilevazione x
evidenziare la presenza di
una proteina in situ (es.
distrofina)

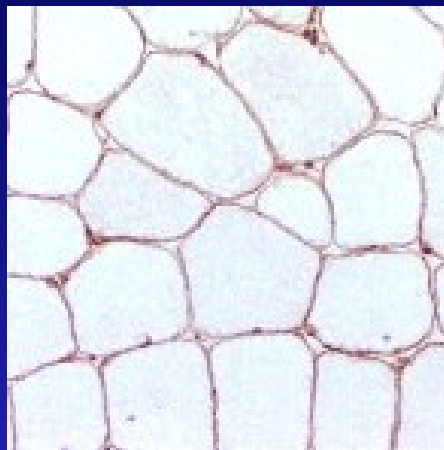
➤ ultrastrutturale

(microscopia elettronica)

IMMUNOISTOCHEMICA



colorazione della distrofina sul contorno delle fibre muscolari di soggetto sano



Distrofia di Becker: ridotta colorazione delle fibre



Distrofia di Duchenne: assenza di distrofina



Western blot:

File 1-2: distrofia di Becker

Fila 3: normale espressione di distrofina

File 4-5: distrofia di Duchenne

Malattie muscolari: diagnosi

5. Diagnosi molecolare: distrofie muscolari

Malattia	Trasmissione e localizzazione		Prodotto genico
Duchenne/Becker	XR	Xp21.2	Distrofina
Emery-Dreifuss	XR	Xq28	Emerina
Facio-scapolo-omerale	AD	4q35	
Cingoli, dominante	AD	5q	
Cingoli, recessiva	AR	15q15.1-q21.1	Calpaina 3
DM grave dell'infanzia autosomica recessiva	AR	13q12	Gamma-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	17q12-q21.33	Adalina o Alfa-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	4q12	Beta-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	5q33-q34	Delta-sarcoglicano
Distrofia miotonica (m. di Steinert)	AD	19q13p2	Miotonina (DMPK)
Miopatía distale autosomica dominante	AD	14	
Miopatía distale autosomica recessiva	AR	2p12-14	
DM oculofaringea	AD	14q11.2-q13	

Distrofie Muscolari

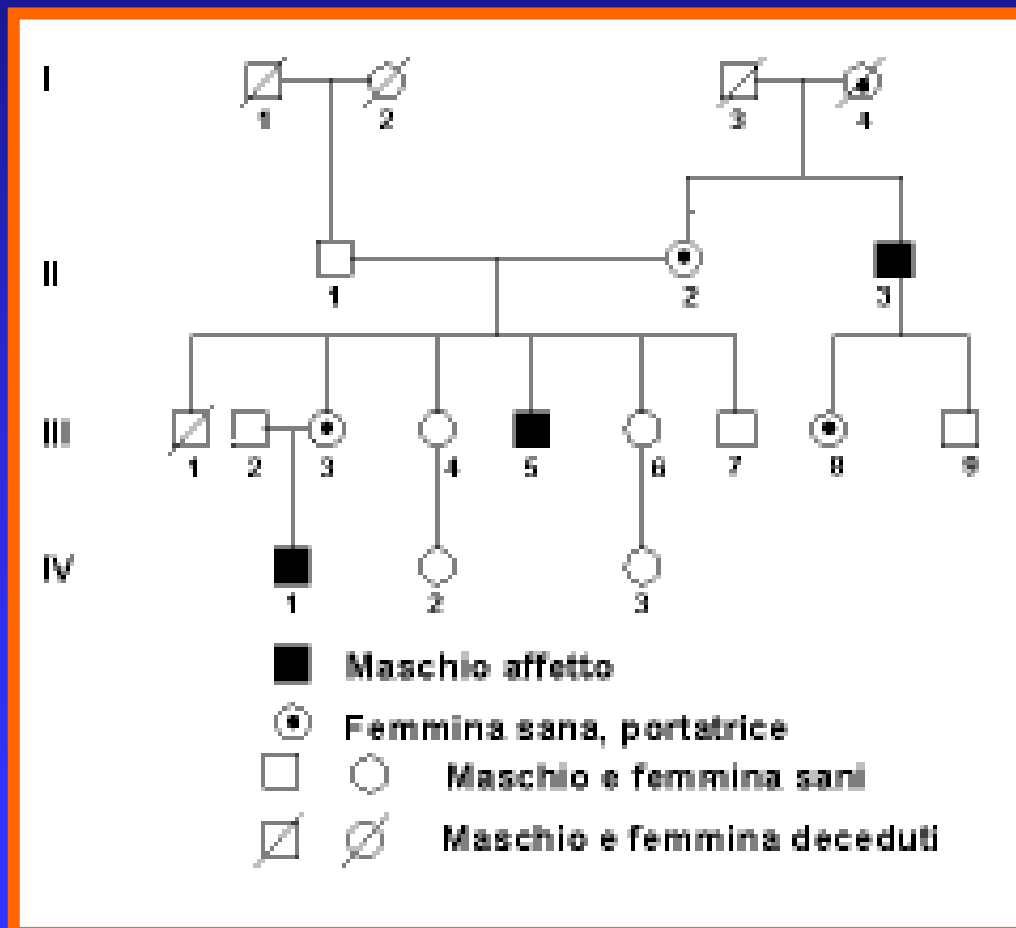
Definizione: miopatie geneticamente determinate, caratterizzate da progressivo deficit di forza e trofismo muscolare sulla base di un processo degenerativo primario del tessuto muscolare scheletrico

- Distrofinopatie (distrofia di Duchenne, Becker)
- Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss
- Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale
- Distrofie dei cingoli
- Distrofie muscolari congenite
- Distrofia muscolare oculo-faringea
- Distrofie distali



Am le d' A. Guénin
Souvenir
Duchenne / de
O

Distrofia Muscolare di Duchenne: albero genealogico



La trasmissione è legata alla X, recessiva, per cui i maschi si ammalano mentre le femmine eterozigoti sono normali o solo lievemente affette (anche se portatrici)

Distrofia Muscolare di Duchenne

Clinica:

difficoltà a deambulare → frequenti cadute → andatura anserina

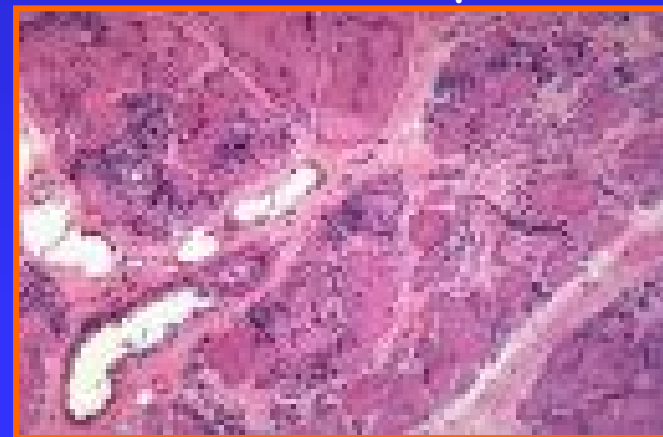
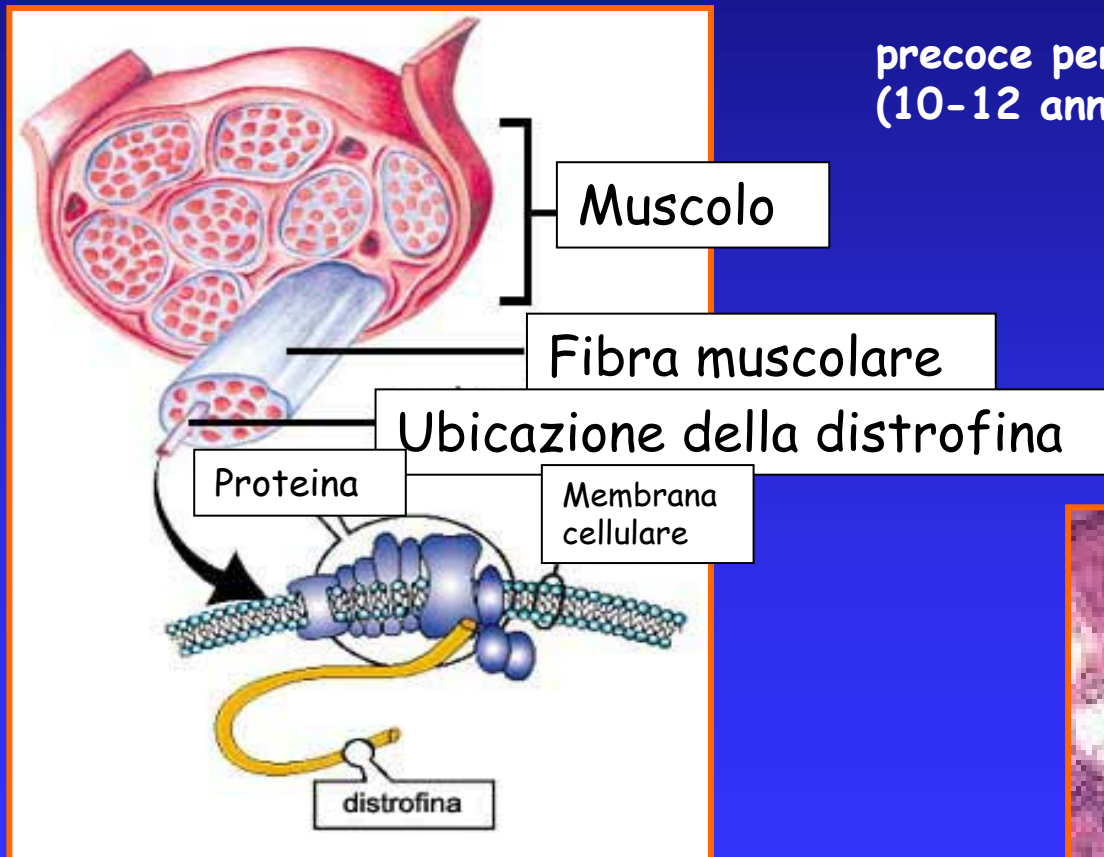


precoce perdita della deambulazione
(10-12 anni)

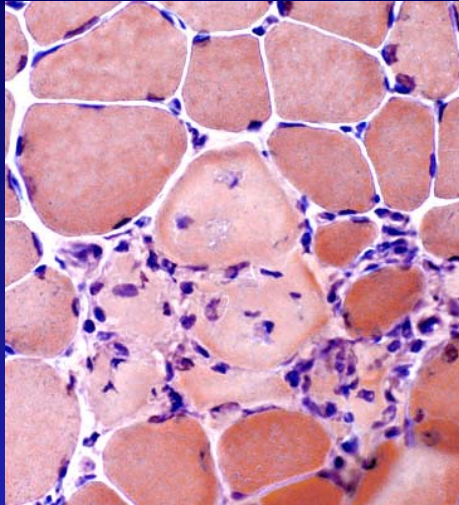
Costante interessamento cardiaco
(disturbo di conduzione, fibrosi
VS, insuff. cardiaca)

Deficit intellettivo (QI
medio < 10%)

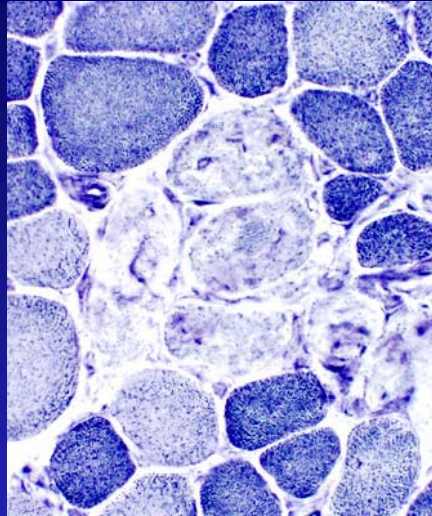
Insufficienza respiratoria



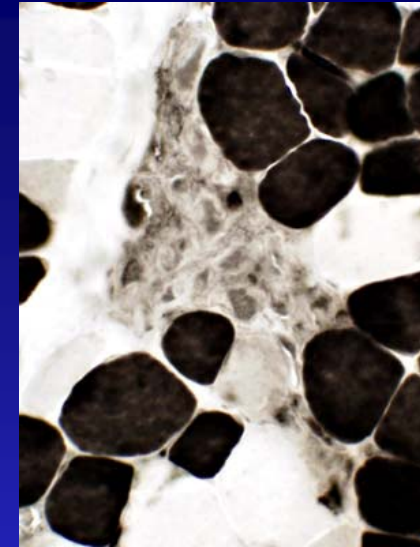
Biopsia muscolare nella DM di Duchenne



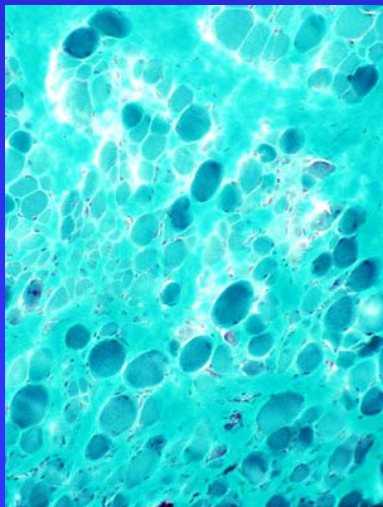
**Ematossilina/eosina
: fibre necrotiche,
invasione di
macrofagi**



**NADH: le fibre
necrotiche
appaiono pallide**



**ATPasi pH 4.3:
numerosa
piccole fibre in
rigenerazione**



**Tricromica: aumento del tessuto
connettivale, variabilità del
calibro fibrale.**

TERAPIA

CORTISONICI: PREDNISONE, DEFLAZACORT

Effetti positivi: migliora la funzione respiratoria; determina un aumento della massa muscolare e della forza muscolare; non modifica i livelli sierici del CK.

Effetti negativi: determina ritenzione idrica con incremento della pressione arteriosa; può concorrere all'insorgenza di una cataratta precoce; può facilitare l'incremento ponderale; può avere effetti psichici negativi (difficoltà di concentrazione, aumento della sonnolenza, difficoltà a controllare le emozioni).

DOSAGGIO: PREDNISONE 0,75 mg /kg body mass/day.

DEFLAZACORT 0.9-1.2 mg/Kg/day

Va associato il calcio per ridurre il rischio di osteoporosi.

TERAPIA

Prevenzione: identificazione delle femmine portatrici, diagnosi prenatale

Terapia fisica: iniziata a 3-4 anni, può prolungare la fase ambulatoriale di malattia. Si basa sul ricorso, non di programmi di esercizio attivo (inutili quando il bambino cammina ancora), ma all'impiego di idonei tutori.

Chirurgia: prevenzione delle contratture, ritardo nella perdita della deambulazione, stabilizzazione del rachide

Nelle fasi tardive: respirazione assistita

Distrofia muscolare di Becker

È una variante allelica della distrofia di Duchenne, in cui mutazioni dello stesso gene producono una ridotta quantità di distrofina che, risultando alterata ("troncata"), non è in grado di mantenere l'integrità del sarcolemma.

Il difetto quindi è *qualitativo* nel Becker, e *quantitativo* (assenza di proteina) nel Duchenne

Clinicamente è meno grave, esordio più tardivo (5-25 anni), decorso più lento. La durata di vita può risultare nella norma



DISTROFIA MUSCOLARE FACIO-SCAPOLO-OMERALE (FSHD)

E' la terza forma di distrofia muscolare più frequente nella pratica ambulatoriale, dopo la distrofia miotonica e le distrofinopatie.

Trasmissione: autosomica dominante, legata ad una delezione di un segmento di DNA sul cromosoma 4.

La dimensione della delezione è correlata con la gravità clinica.

Sintomi:

➤ Lenta progressione discendente del deficit di forza: ipostenia facciale (incapacità a gonfiare un pallone o a bere da una cannuccia)  arto superiore  arto inferiore

➤ Scapola alata

➤ Pseudoipertrofia dei polpacci

➤ Contratture muscolari

➤ Deformità scheletriche

DISTROFIE DEI CINGOLI (LGMD)

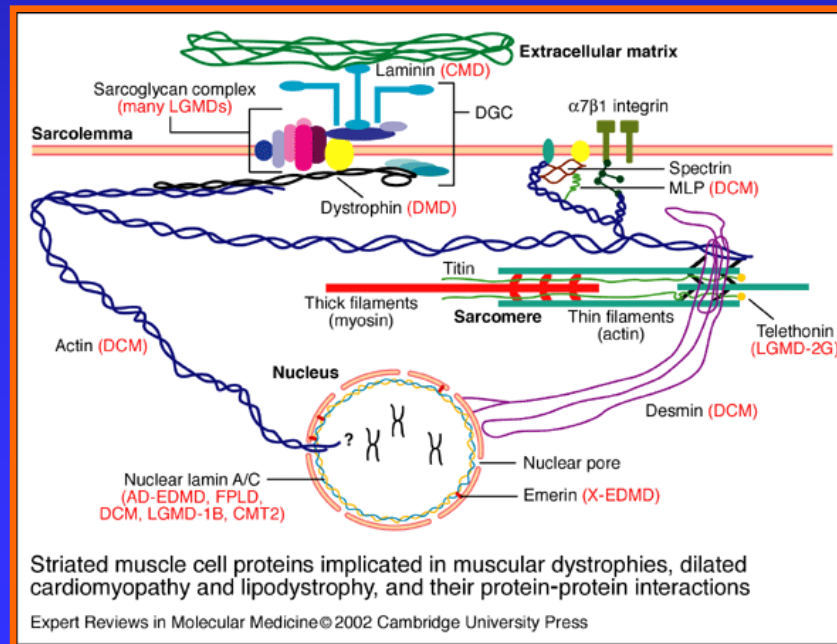
- progressivo deficit di forza e di trofismo con prevalente interessamento della muscolatura dei cingoli pelvico e scapolare
- Eterogeneità clinica/eterogeneità dei loci implicati

Forme autosomiche dominanti:

	gene	proteina	cromosoma
LGMD1A		miotilina	5
LGMD1B	LMNA	laminina A/C	1
LGMD1C	CAV3	caveolina 3	3
LGMD1D	sconosciuto		6
LGMD1E	//		7

Forme autosomiche recessive:

	gene	proteina	cromosoma
LGMD2A	CAPN3	calpaina3	15
LGMD2B	DYSF	disferlina	2
LGMD2C		sarcoglicano- γ	13
LGMD2D		sarcoglicano- α	17
LGMD2E		sarcoglicano- β	4
LGMD2G		teletonina	17
LGMD2H	TRIM32		9
LGMD2I			9

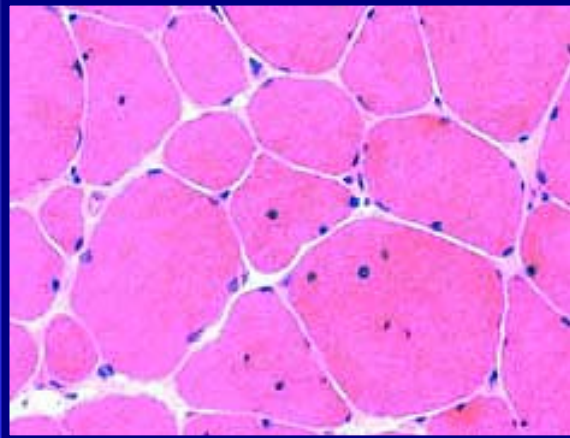


Miopatie congenite

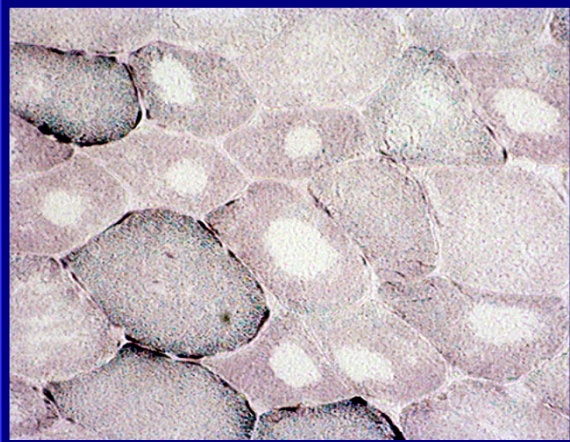
- Miopatie con alterazioni di struttura intrinseche del sarcomero
- Miopatia con corpi inclusi
- Miopatia con alterazioni della posizione del nucleo
- Miopatie con alterazioni istochimiche in assenza di anomalie strutturali

Miopatie con alterazioni di struttura intrinseche del sarcomero

Central Core disease



Dimensioni variabili, aumento del tessuto connettivo, nuclei interni



"Central core":
ridotta attività degli enzimi ossidativi;
riduzione dei mitocondri

Canalopatie e miotonie

- Canalopatie cloriche
- Canalopatie sodiche
- Canalopatie calciche
- Canalopatie potassiche
- Distrofie miotoniche

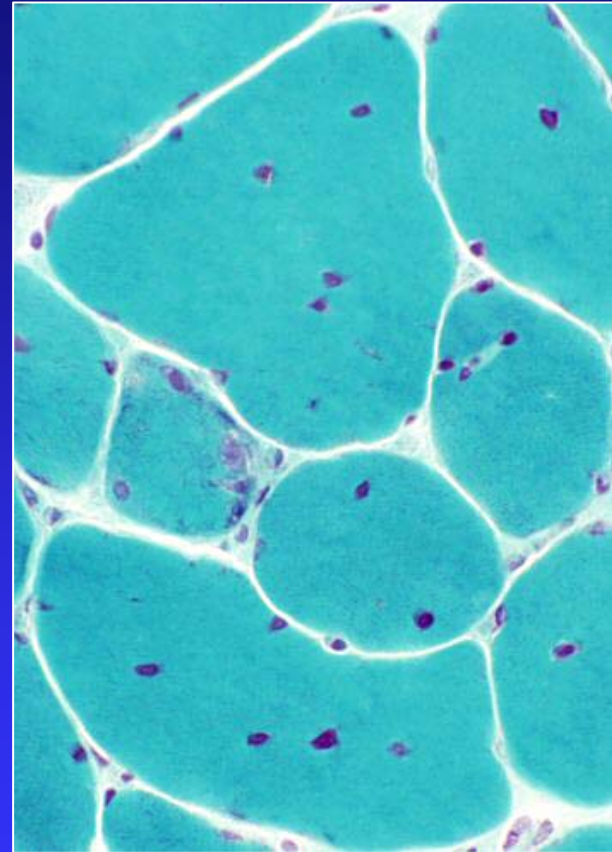
Distrofia Miotonica di Steinert

Clinica:

- Debolezza muscolare
- Fenomeno miotonico
- Ipotrofia mm. facciali
- Disturbi di conduzione cardiaca
- Cataratta
- Diabete
- Calvizie frontale

Analisi molecolare:

Trasmissione autosomica dominante
Espansione della tripletta CTG
crom. 19q13.2

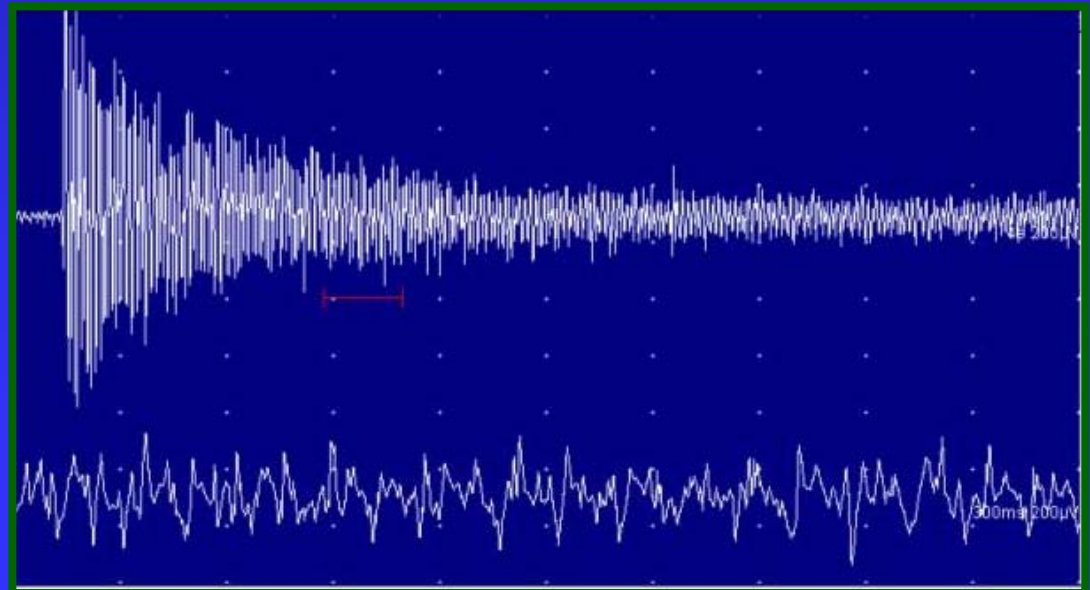


Nuclei interni
(tricromica di Gomori)

Distrofia Miotonica di Steinert



Fenomeno miotonico

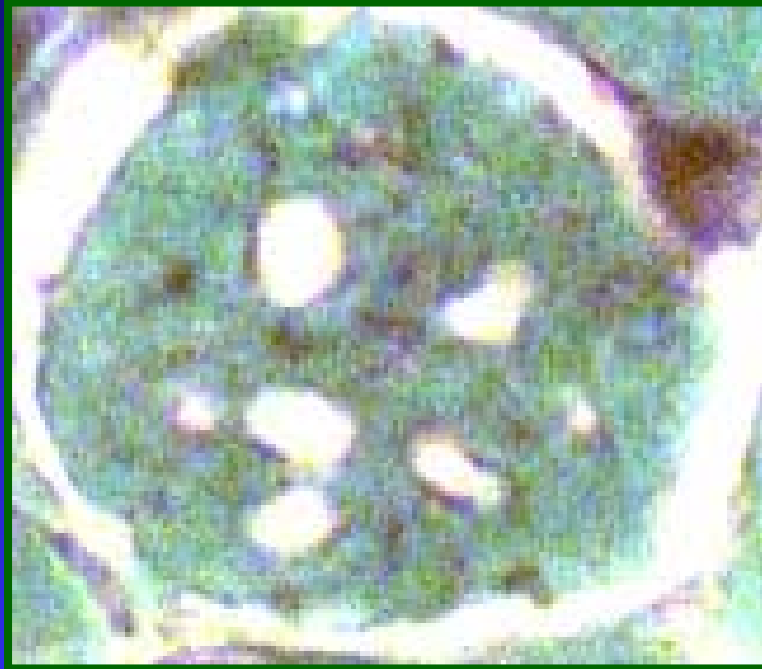


Miopatie metaboliche

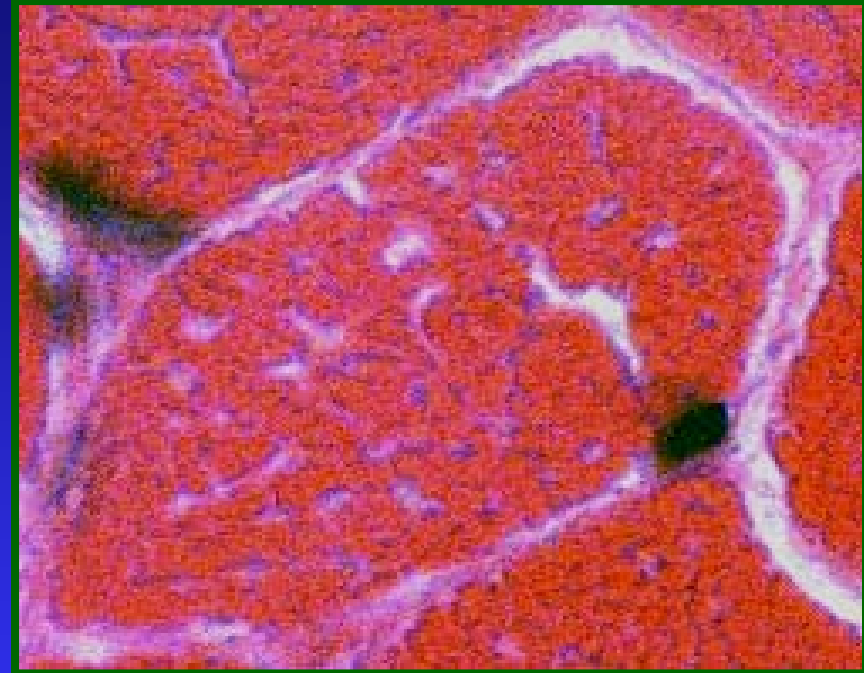
- Miopatie da alterazione del metabolismo *lipidico*
- Miopatie da alterazione del metabolismo dei *carboidrati*
- Miopatie da alterazione del metabolismo *purinico*

www.fisiokinesiterapia.biz

Lipidosi



Tricromica



Ematossilina-eosina

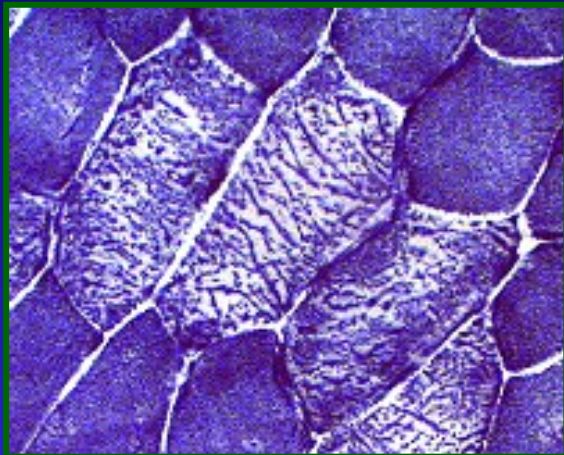
Glicogenosi tipo V (Mc Ardle)

- Patologia autosomica recessiva legata al cromosoma 11q12
- Deficit di *miofosforilasi*
- Esordio < 15 anni
- Predominante nei maschi

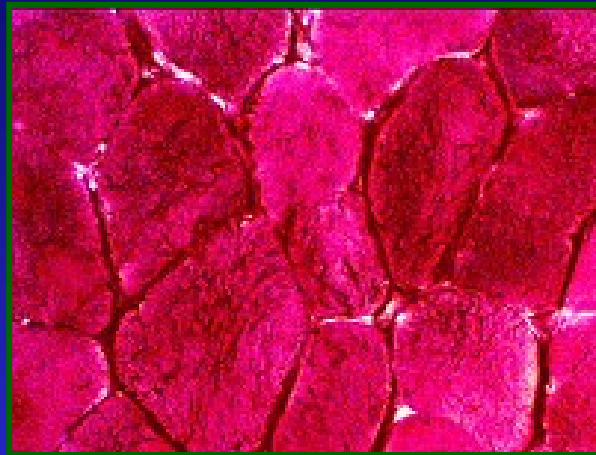
Clinica

- Intolleranza all'esercizio
- Crampi
- Contratture muscolari
- Fenomeno del "second wind" (dolore e crampi possono attenuarsi dopo un po' di tempo dall'inizio dell'esercizio)
- Mioglobinuria dopo esercizio

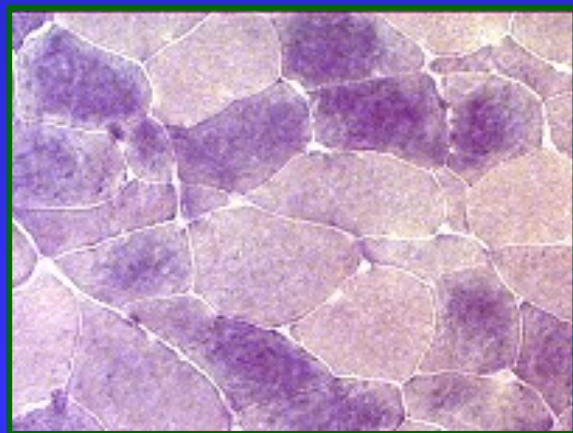
Mc Ardle



Nadh

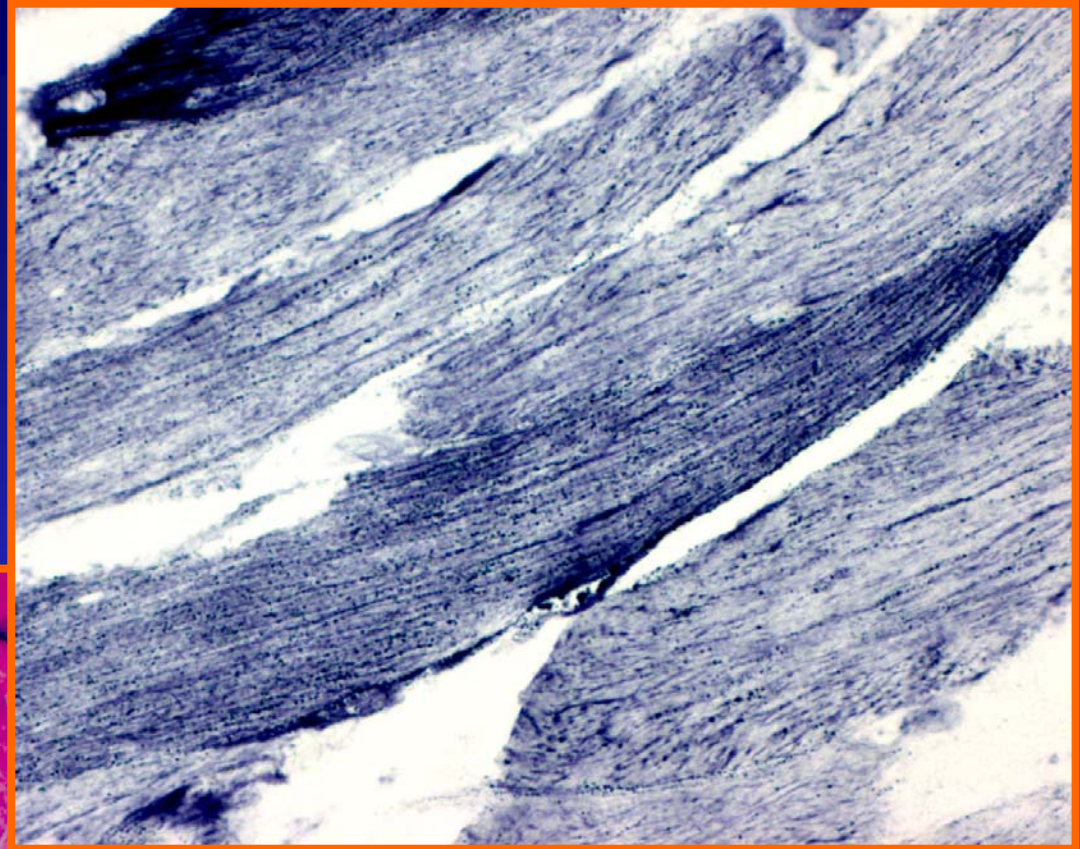
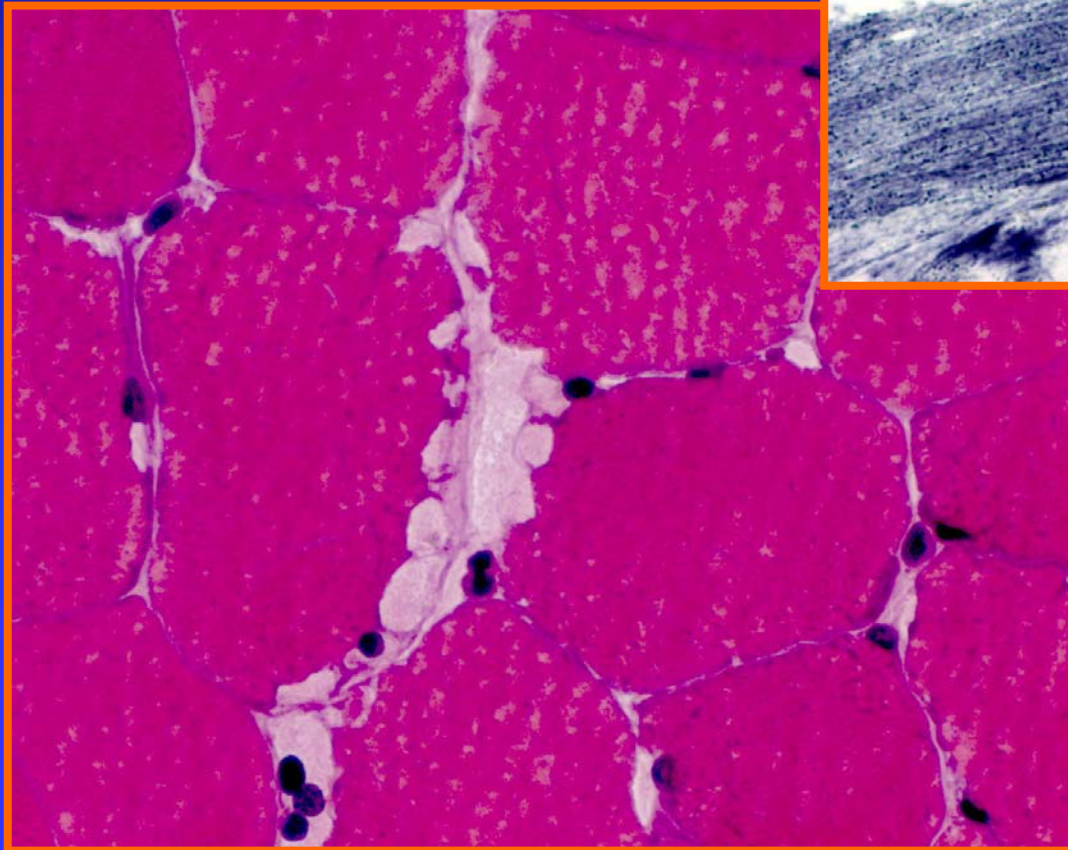


Pas



Miofosforilasi

Ematossilina-eosina

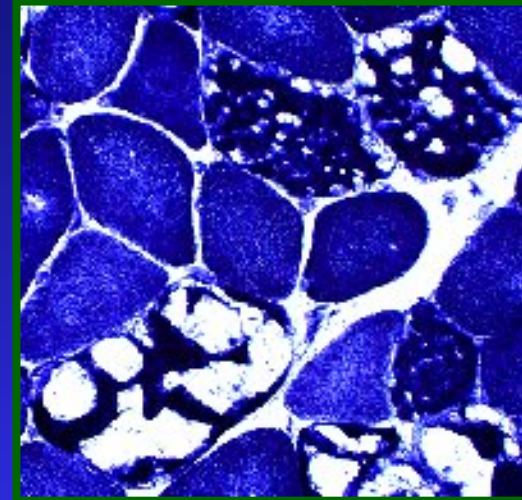


NADH blebs

Maltasi acida



Ematossilina-eosina



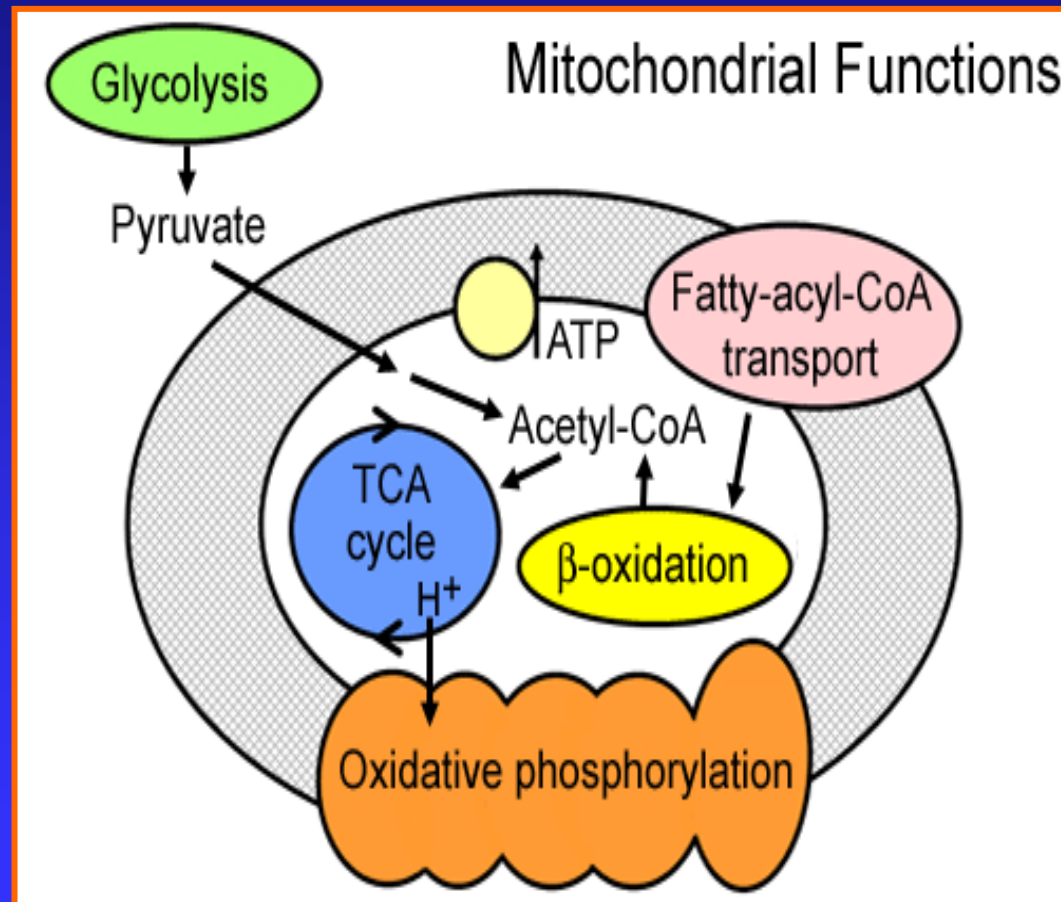
Nadh

www.fisiokinesiterapia.biz

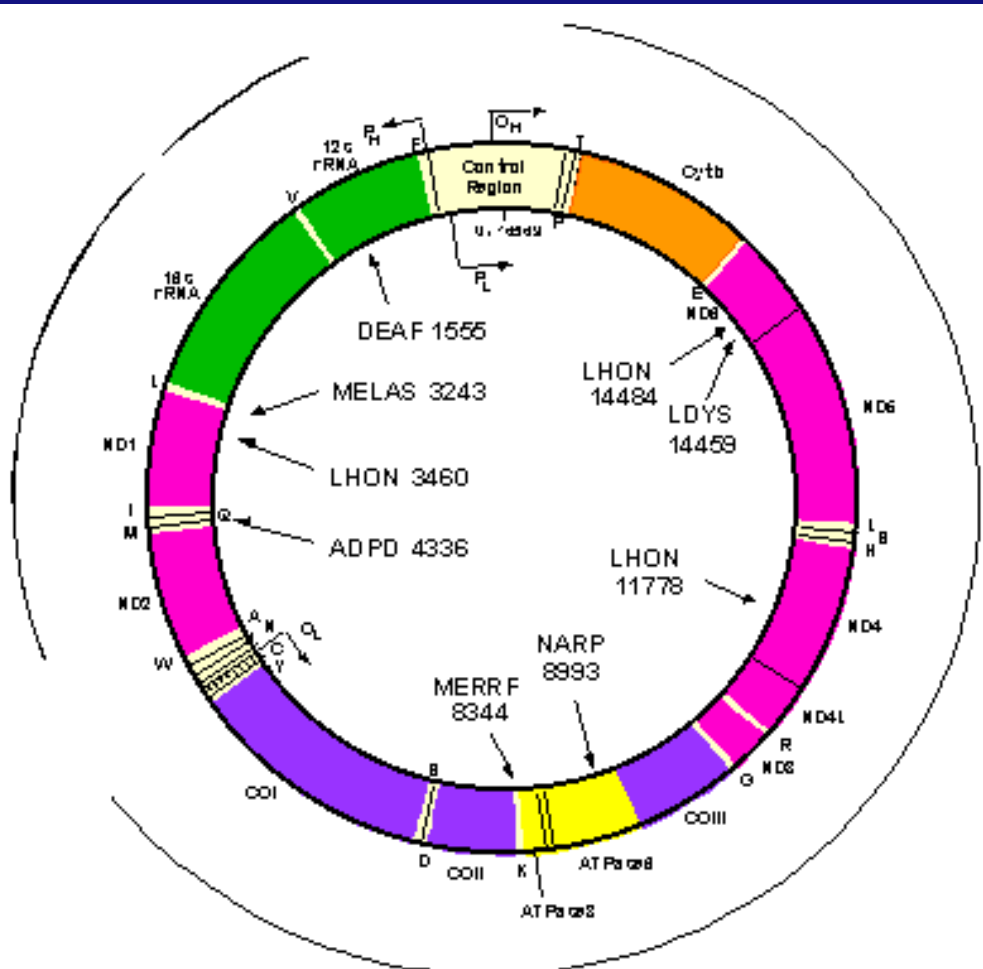
Miopatie mitocondriali

- CPEO
- Sindrome di Kearns-Sayre
- MELAS
- MERRF
- NARP
- Neuropatia ottica ereditaria di Leber
- Sindrome da deplezione del DNA mitocondriale
- Sindrome di Leigh

Mitochondrio



DNA mitocondriale (mtDNA)



.poliplasmia

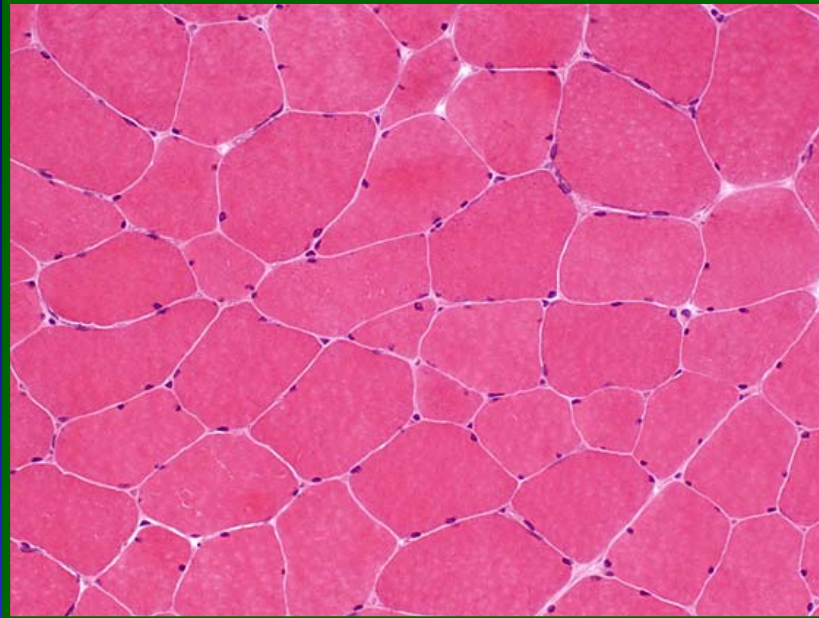
.ereditarietà
matrilineare

.elevato tasso di
mutazione

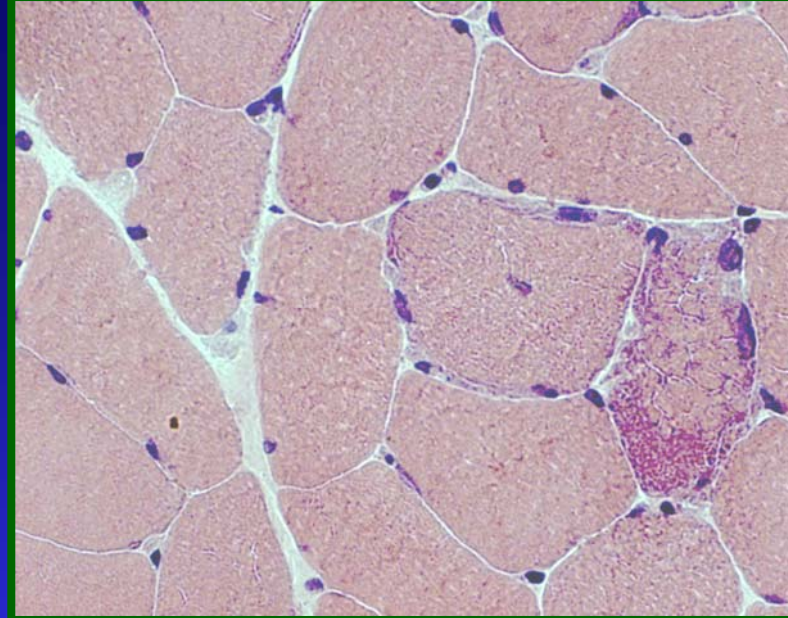
.eteroplasmia

.effetto soglia

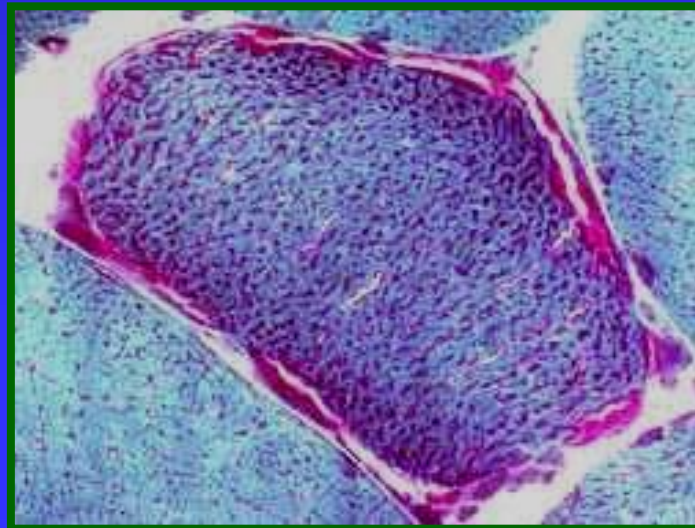
Ematossilina-eosina: CPEO



Ematossilina-eosina MERRF



Ragged Red Fibers (tricromica)



CPEO (oftalmoplegia esterna progressiva)



Definizione: forma più comune di malattia mitocondriale, caratterizzata da ptosi (asimmetrica), oftalmoplegia esterna progressiva, disfagia, disartria e deficit di forza degli arti

Eziopatogenesi:

- AD a trasmissione materna
- sporadiche per delezioni singole del mt-DNA (ragged red fibers alla biopsia muscolare)

S. di Kearns-Sayre (KSS)

è una grave malattia ad insorgenza sporadica caratterizzata dalla triade:

- 1) Oftalmoplegia Esterna Progressiva (PEO) con ptosi (abbassamento) palpebrale bilaterale;
- 2) Retinopatia Pigmentaria;
- 3) insorgenza prima dei 20 anni.

Segni aggiuntivi frequenti sono l'incoordinazione motoria (atassia) di origine cerebellare, il deterioramento mentale, la sordità, e alterazioni del ritmo cardiaco. Vi è spesso ritardo della crescita.

MELAS (Encefalomiopatia Mitochondriale con Acidosi Lattica ed episodi tipo Stroke)

è definita dalla presenza delle seguenti manifestazioni:

- 1) episodi di tipo ictale (stroke-like) causati da lesioni cerebrali focali spesso localizzate nelle aree parieto-occipitali;
- 2) acidosi lattica o comunque livelli anormali di lattato nel sangue (e liquor);
- 3) fibre "ragged-red" nella biopsia muscolare.

Altri segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale comprendono il deterioramento mentale, la cefalea ricorrente con vomito "cerebrale", epilessia focale o generalizzata, e sordità neurosensoriale. La malattia è trasmessa per via materna e l'esordio è variabile, dalla primissima infanzia all'età giovanile-adulta.

La sindrome MELAS è tipicamente associata alla mutazione A3243G, nel gene codificante il tRNA per la Leucina (codone UUR). Sono state in seguito riportate altre mutazioni puntiformi associate a MELAS, anche se si tratta di casi più rari.

MERRF (mioclono epilessia con fibre ragged-red)

è caratterizzata dall'associazione di **mioclono, epilessia, debolezza ed ipotrofia muscolare, incoordinazione motoria (atassia), e, talvolta, deterioramento mentale.**

L'entità delle manifestazioni cliniche può essere estremamente variabile nell'ambito della stessa famiglia. Tale variabilità si ritiene sia in relazione alla quantità di mtDNA mutato rispetto al normale (eteroplasma) ed alla variabilità nella distribuzione tissutale della mutazione.

La maggior parte delle famiglie affette è portatrice della transizione A8344G, nella sequenza del tRNA per la lisina.

Numerose altre mutazioni puntiformi del mtDNA sono state associate a diversi fenotipi clinici in singoli pazienti o in poche famiglie.

NARP (Neurogenic muscle weakness, ataxia, retinitis pigmentosa)

Sindrome caratterizzata da neuropatia, atassia e retinite pigmentosa; può comprendere, oltre ai suddetti segni, epilessia e, talora, decadimento mentale.

La malattia ha in genere il suo esordio in età adulta. Anche in questo caso, la biopsia muscolare non mostra la presenza delle tipiche fibre ragged red.

La malattia è stata associata alla mutazione T8993G, nella sequenza codificante la subunità 6 dell'ATPasi mitocondriale (complesso V della catena respiratoria). Nella stessa posizione è inoltre descritta una transizione T->C presente in pazienti con fenotipo NARP meno grave.

Neuropatia ottica ereditaria di Leber

Esordio in età giovanile e netta prevalenza nel sesso maschile; è caratterizzata dalla **perdita acuta o subacuta della visione centrale con esito in atrofia ottica**. Il deficit visivo, che a parte rari casi è permanente, costituisce in genere l'unica manifestazione della malattia che però raramente comprende anche **alterazioni del ritmo cardiaco** (sindrome di pre-eccitazione ventricolare).

La biopsia muscolare non evidenzia la presenza di fibre ragged-red, ed in effetti la biopsia non è in questo caso necessaria per la diagnosi. La malattia è stata associata a mutazioni nelle posizioni nucleotidiche 3460, 11778 e 14484, che interessano rispettivamente le subunità ND1, ND4 e ND6 del complesso I della catena respiratoria.

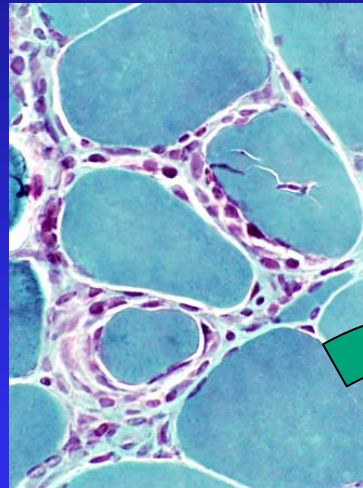
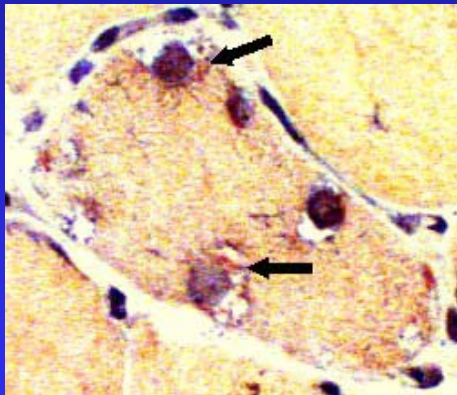
Sindrome di Leigh

Si tratta della malattia più nota e frequente del gruppo dei disordini "nucleari" dei mitocondri. I bambini affetti presentano, dopo un iniziale sviluppo normale nei primi mesi di vita, un progressivo **ritardo dello sviluppo psicomotorio**, accompagnato da **incoordinazione dei movimenti oculari, vomito ricorrente, epilessia, anomalie del ritmo del respiro**, e marcata **acidosi lattica**. In pratica sono soprattutto colpite le funzioni neurologiche che fanno capo ai sistemi che attraversano o sono localizzati nel tronco cerebrale e nel cervelletto.

Un'alterazione del metabolismo energetico mitocondriale è suggerita dal frequente aumento dei livelli di acido lattico nel siero e nel liquor.

MIOPATIE INFIAMMATORIE

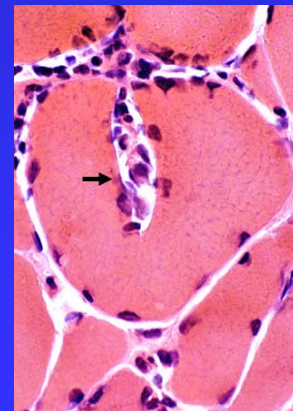
- **polimiositi (PM)**: colpiscono solo il muscolo;
- **dermatomiositi (DM)**: interessano cute e muscolo;



Eritema
Papule di Gottron



- **miositi a corpi inclusi (IBM, da *inclusion body myositis*)**: hanno una particolare caratteristica istologica, con deposito di proteine degradate nelle fibre muscolari.



MIOPATIE TOSSICHE E DA FARMACI

SOSTANZE RESPONSABILI:

Azatioprina

Aloperidolo,

fenotiazine,

Tetano,

Corticosteroidi,

stricnina,

amfetamine,

organofosforici,

D-penicillamina

Procainamide;

Idralazina

Taxolo

etanolo,

•eroina,

•cocaina,

•Toluene,

Litio,

ciclosporina,

statine,