

# Malattie muscolari



Prof. Ubaldo Bonuccelli

ANNO ACCADEMICO 2013 – 2014  
LEZIONI DI NEUROLOGIA

# Malattie neuromuscolari: definizione

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

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

# **Malattie della placca neuromuscolare**

# Malattie della trasmissione neuromuscolare

- **POST SINAPTICA:** MIASTENIA
- **PRE-SINAPTICA:** SINDROME MIASTENIFORME O SINDROME DI LAMBERT –EATON

## Miastenia Gravis

La miastenia gravis (MG) acquisita è un disordine autoimmune anticorpo mediato della *giunzione neuromuscolare*.

Nella maggior parte dei casi è dovuta ad anticorpi diretti verso il **recettore postsinaptico dell' acetilcolina (AChR)**, in altri casi è coinvolto un **recettore post sinaptico tirosin-chinasi (MUSK)** della *giunzione neuromuscolare*.

## Miastenia Gravis - Epidemiologia

- Prevalenza: 50-400 casi per milione
- Incidenza annuale: 2.5-20 per milione
- Età di insorgenza: pattern bimodale

### Miastenia gravis ad esordio **precoce**:

Età: 2° e 3° decade

F>M

Associazione con HLA B8 & D

Frequente iperplasia timica o timoma

### Miastenia gravis ad esordio **tardivo** :

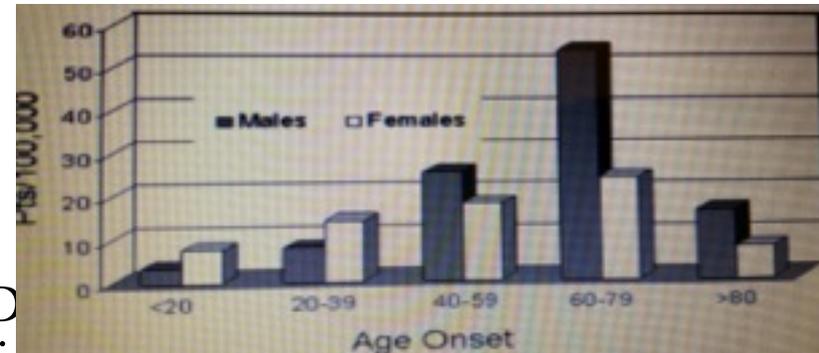
- 6/8° decade

- M>F

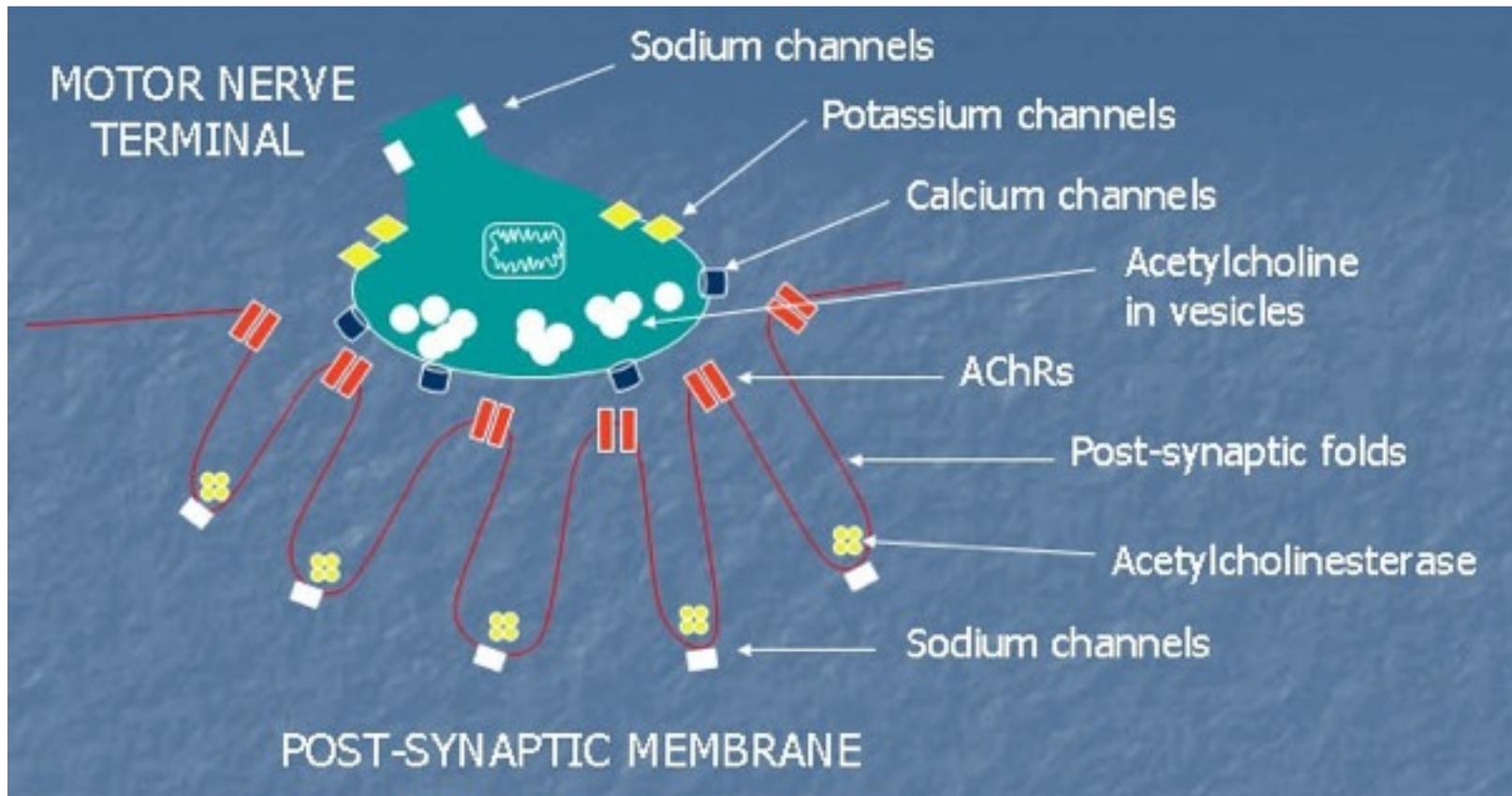
- Associazione con HLA B7 & DR2

- MG autoimmune può raramente essere un disordine familiare.

- Forma infantile: più del 30% di MG in Cina-Giappone



## Giunzione neuro-muscolare normale



Nella giunzione neuromuscolare il potenziale d'azione che si propaga lungo il nervo provoca l'apertura di canali del calcio voltage dipendente che portano all' > della concentrazione di calcio nel terminale presinaptico ed all'esocitosi delle vescicole contenenti acetilcolina nel vallo sinaptico, dove si legano ai recettori post-sinaptici per l'acetilcolina. Questo causa una depolarizzazione della membrana e la creazione di un potenziale di placca (EPP). L'acetilcolina viene poi degradata dall'acetilcolinesterasi. Nella MG la riduzione degli AChR provoca una diminuzione di ampiezza del EPP ed un deficit della trasmissione neuromuscolare.

# Miastenia Gravis - Patogenesi

La patogenesi della MG è correlata agli effetti distruttivi degli autoanticorpi sul recettore dell'acetilcolina

- Gli Ab policlonali IgG anti-AChR sono prodotti dalle plasmacellule negli organi linfatici periferici, nel midollo osseo e nel timo.
- Si pensa che i linfociti CD4<sup>+</sup> autoreattivi siano coinvolti nell'attivazione delle plasmacellule.

La ghiandola del timo è quasi sempre alterata. E' spesso presente iperplasia del timo (follicoli linfoidei multipli con centri germinativi) e nel 15% circa dei pz si osserva un tumore benigno incapsulato (timoma).

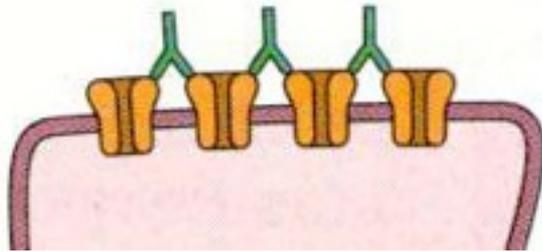
Probabilmente vi è un'alterazione della selezione e presentazione di antigeni self nelle cellule neoplastiche del timo .

Le cellule neoplastiche del timo esprimono numerosi antigeni self-like incluso l'AChR (Migland et al., 2000).

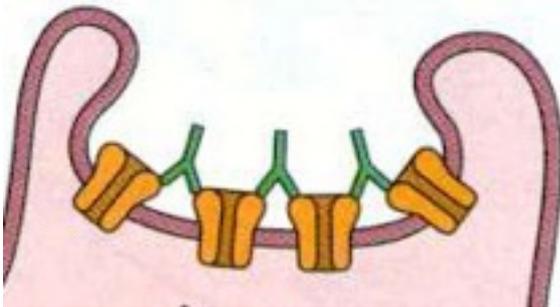
Si pensa che cellule T CD4<sup>+</sup> che presentano antigeni self siano selezionate positivamente durante lo sviluppo e portino all'attivazione di plasmacellule periferiche producenti auto anticorpi verso questi antigeni self, tramite meccanismi non ancora conosciuti (Scarpino et al., 2007).

# Modificazioni recettori post-sinaptici AChR per ab anti-AChR

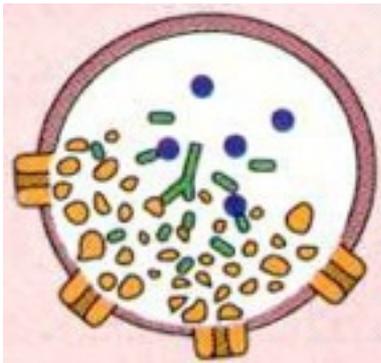
## I) Aumentata degradazione degli AChR



Ab anti-AChR legano i AChR  
(> le isoforme IgG1 ed IgG3, eterogenei, legano diverse regioni del AChR)



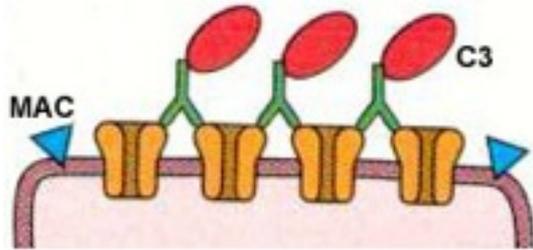
I recettori AChR cross-linked vengono endofagocitati più rapidamente del normale.



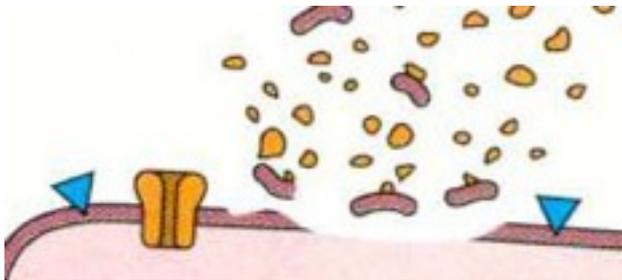
I AChR internalizzati sono degradati  
Meno AChR restano sulla membrana post-sinaptica.

# Modificazioni recettori post-sinaptici AChR per ab anti-AChR

## II) Danneggiamento della membrana post-sinaptica



**Il complemento si lega al complesso anticorpo-AChR  
Il Complesso di attacco di membrana MAC si deposita sulla membrana**



**La membrana post-giunzionale viene danneggiata**

- Meno invaginazioni post-sinaptiche
- Meno AChR
- Fessura sinaptica più larga

**La lisi complemento mediata dei AChR provoca anche riduzione  
-dei canali per il sodio voltaggio dipendenti con aumento della soglia  
di stimolazione**

- Risultato: trasmissione meno efficiente**

# Miastenia Gravis - Esordio

- **Sintomi di esordio e localizzazione**

- Oculare** (50% all'esordio): ptosi palpebrale, specie asimmetrica , difficoltà nei movimenti oculari verso l'alto. Diplopia: il retto mediale è il muscolo più frequentemente coinvolto.

- Muscoli faciali**: difficoltà nella chiusura forzata degli occhi.

- Bulbare**: disartria, disfagia, disfonia

- Arti**: debolezza > prossimale, simmetrica, braccia più coinvolte delle gambe, raramente focale. Assenza di dolore

- Muscoli assiali**: flessione del collo, estensione del collo (head drop) .

- Debolezza**, sistemica (35% all'esordio )

- Fatica** (10% all'esordio )

- Muscoli respiratori**: dispnea( difficoltà nel tossire ), ortopnea, tachipnea, l'insufficienza respiratoria è rara .

- **Fattori Aggravanti:**

- Malattie sistemiche: infezioni; distiroidismo

- Stress emozionali

- Gravidanza

- Farmaci

# Diagnosi Esame Neurologico

- Esame della muscolatura oculare estrinseca: valutazione di ptosi e diplopia. Si invita il soggetto a guardare verso l'alto per apprezzare la riduzione d'ampiezza della rima palpebrale e a mantenere lo sguardo in posizione di estrema lateralità per rendere evidente la diplopia.
- Esame della muscolatura ponto-bulbare: valutata la capacità di masticare un cibo solido, di deglutire senza segni di disfagia e di numerare progressivamente da 1 a 50 senza segni di disfonia.
- Esame della muscolatura respiratoria: valutazione del “conteggio espiratorio massimo” e prove spirometriche

## **Miastenia Gravis - Segni e sintomi**

- Debolezza: variabile, può aumentare durante il giorno o con l'attività fisica prolungata
- Fatica: indotta da test di contrazione muscolare ripetitiva o dalla contrazione tonica prolungata
- Atrofia muscolare: rara, solo in forme croniche o non trattate
- Riflessi tendinei profondi: in genere preservati; talora tendenzialmente vivaci su muscoli clinicamente deboli
- Sensibilità: normale

# Miastenia Gravis - Segni e sintomi

## Miastenia oculare

- Ptosì e oftalmoparesi spesso asimmetrica e bilaterale
- Pupille: normali

Escludere lesioni focali del SNC:

- III or IV nervo cranico; oftalmoplegia internucleare
- Specie se unilaterale
- Segno di Curtain : l'elevazione passiva di un sopracciglio, causa  $>$  o  $<$  della ptosi nell'occhio controlaterale.



# Progressione

Variabile, ma solitamente la malattia progredisce in in gravità ed estensione della fatica muscolare durante i primi 2 anni di malattia .

Nelle prime fasi di malattia possono esserci periodi di miglioramento sintomatologico, anche lunghi, ma remissioni permanenti sono rare.

La debolezza rimane confinata ai soli muscoli oculari nel 10-16% dei casi (Kuks et al., 2004), ma la > parte dei pazienti sviluppa anche debolezza dei muscoli oro-faringei e/o degli arti che raggiunge il grado massimo nei primi 2 anni. Senza terapia la debolezza può diventare severa e permanente, ma è raro vedere tali casi oggi tranne che in alcuni casi di pazienti con anticorpi anti-MUSK

# Malattie Associate

la MG si associa ad altre patologie autoimmuni e non come l'*artrite reumatoide*, l'*ipertiroidismo*, il *lupus eritematoso sistemico*, la *sclerosi multipla*, aritmie cardiache e disturbi psichiatrici (depressione) (Christensen et al., 1995; Isbister et al., 2003; Evoli et al., 1998)

## Crisi miasteniche

Vera emergenza medica per improvviso > della debolezza dei muscoli orofaringei e respiratori tanto da richiedere l'intubazione o il supporto respiratorio. Di solito si verificano nelle prime fasi di malattia prima di un inizio di terapia farmacologica e sono associate ad infezioni che esacerbano la malattia. Durano da 1-3 giorni nel 68% dei casi fino a 21 giorni nel 10 % dei casi (Berrouschot et al., 1998).

# Miastenia Gravis - Classificazione clinica

**MG associata a Timoma:** picco intorno ai 50 anni, si associa a positività degli ab anti AChR, anti-titina e anti-rianodina. Hanno una presentazione clinica più severa di solito con progressivo coinvolgimento dei muscoli oro-faringei e generalizzazione. Possono essere presenti anche auto anticorpi diretti verso i canali del K<sup>+</sup> voltaggio dipendenti (KCNA4), miosite e/o miocarditi (Suzuki et al., 2005).

**MG generalizzata sieropositiva ad esordio precoce prima dei 40 anni:** ha un'elevata frequenza di iperplasia timica, e maggiore frequenza nelle femmine. Nell'80% + gli ab anti AChR o altri autoanticorpi. Spesso colpiti anche da altre patologie autoimmuni a carico di organi come la tiroide (Christnes et al., 1995)

**MG generalizzate sieropositiva ad esordio dopo i 40 anni:** assenza di anomalie timiche o ipotrofia timica, ma una pattern di anticorpi simile alla forma associata a timoma e maggiore frequenza nei maschi con decorso più grave rispetto alle forme ad esordio precoce. Si ipotizza un timoma occulto, mascherato da anticorpi anti neoplasia. Questi pazienti hanno solitamente autoanticorpi anti-AChR, ma anche anti rianodina o anti-titina, che sono associati a forme di MG che coinvolgono i muscoli orofaringei con crisi miasteniche più frequenti (Romi et al., 2000).

**MG oculare:** è una forma che colpisce solo i muscoli oculari, probabilmente per le differenze presenti nelle loro NMJ. I pazienti hanno un pattern anticorpale analogo alle forme ad esordio precoce o tardivo.

**-Miastenia gravis con anticorpi Anti-MUSK:** MUSK è un polipeptide transmembrana postsinaptico della giunzione neuromuscolare che mantiene la normale integrità funzionale della NMJ. Recenti studi hanno mostrato che ab anti-MUSK portano alla riduzione del numero degli AChR funzionanti e sono presenti nel 40% dei pazienti con MG (Cole et al., 2008). Principalmente ab IgG4. Il coinvolgimento prevalente dei m. faciali, bulbari e assiali nelle forme MUSK positive suggeriscono una composizione diversa delle NMJ di questi muscoli (Leite et al., 2005).

**-Miastenia gravis sieronegativa:** I pazienti che non presentano anticorpi anti\_MUSK o anti AChR sono detti Sieronegativi, ma il fatto che migliorino con plasmferesi, terapie immunosoppressive (anche se meno della forma classica) o con la timectomia fa pensare che questi abbiano in realtà autoanticorpi, ma a dosaggi bassi, non rilevabili con le comuni metodiche utilizzate, ma rilevabili con altre metodiche (Leite et al., 2008). Più frequente nel sesso femminile ed ha un maggior coinvolgimento dei muscoli mimici e bulbari con frequenti crisi respiratorie.

**-Malattie associate a miastenia:** LES; artrite reumatoide; polimiosite; SAP; tiroidite. Secondaria a D-penicillamina e secondaria a trapianto di midollo osseo.

# MIASTENIA

## Classificazione di Osserman-Jenkins:

Stadio I: oculare

Ia: oculare + segni EMG extraoculari

Ila: diffusa, non bulbare

Ilb: diffusa, anche bulbare

III: diffusa recente, con insufficienza respiratoria

IV: diffusa, grave, cronicizzata, con amiotrofia

# MIASTENIA

## **Classificazione Osserman (1958) Modificato MGFA (myasthenia gravis foundation of america)**

- I Miastenia oculare
- II Miastenia generalizzata lieve
- IIA Miastenia generalizzata lieve senza interessamento “bulbare”
- IIB Miastenia generalizzata lieve che colpisce la muscolatura orofaringea
- III Miastenia generalizzata moderata
- IIIA Miastenia generalizzata moderata senza interessamento “bulbare”
- IIIB Miastenia generalizzata moderata che colpisce la muscolatura orofaringea
- IV Miastenia severa
- IVA Miastenia generalizzata grave con poco coinvolgimento della muscolatura “bulbare”
- IVB Miastenia generalizzata grave che colpisce prevalentemente la muscolatura orofaringea
- V Miastenia con intubazione con o senza ventilazione assistita.

## **Miastenia Gravis - Diagnosi**

### **Si basa su criteri**

#### **clinici**

presenza di debolezza muscolare, che si aggrava con l'esercizio fisico migliora con il riposo

#### **neurofisiologici**

test di Desmedt (o di stimolazione ripetitiva) e EMG di singola fibra (incremento del jitter e presenza di blocchi)

#### **farmacologici**

test con anticolinesterasici (piridostigmina, prostigmina)

#### **laboratoristici**

dosaggio Ab anti-AChR, sensibilità 80% (esistenza di forme di MG sieronegative)

# Miastenia Gravis - Terapia

- **Corticosteroidi:** Prednisone 15-20 mg/die con incrementi di 5 mg sino alla risposta ottimale o ad un dosaggio di 50-60 mg. Possibile peggioramento iniziale della forza muscolare
- **Inibitori dell'enzima Acetilcolinesterasi (AChE):** piridostigmina: 15-30 mg ogni 6 ore aggiustando poi la dose in modo da il miglior controllo dei sintomi e minimi effetti collaterali.
- **Immunoglobuline endovena** : 2 gr/Kg/die .
- **Plasmaferesi:** cicli di 5 sedute in 7-10 gg nelle crisi miasteniche o per ottimizzare la situazione clinica prima della timectomia.
- **Timectomia** : in pazienti selezionati, di solito con età < ai 50 anni con Anticorpi anti-AChR; sempre nel caso di timoma. Solitamente causa un miglioramento dei sintomi clinici.
- Immunosoppressori** : Aziatoprina, Ciclosporina , Ciclofosfamide, Micofenolato Mofetile

# Farmaci da Evitare nella Miastenia

- D-Penicillamina
- Cloroquina
- Alfa-Interferone
- Tossina Botulinica

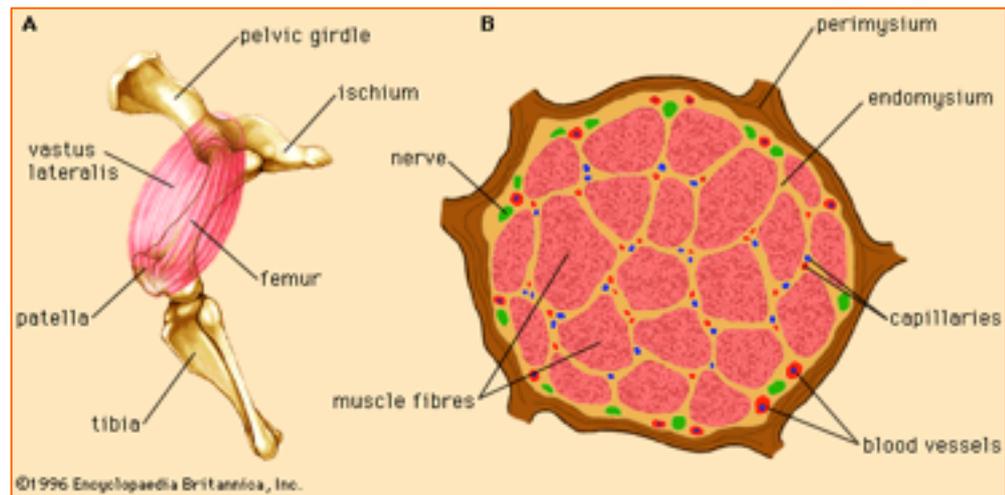
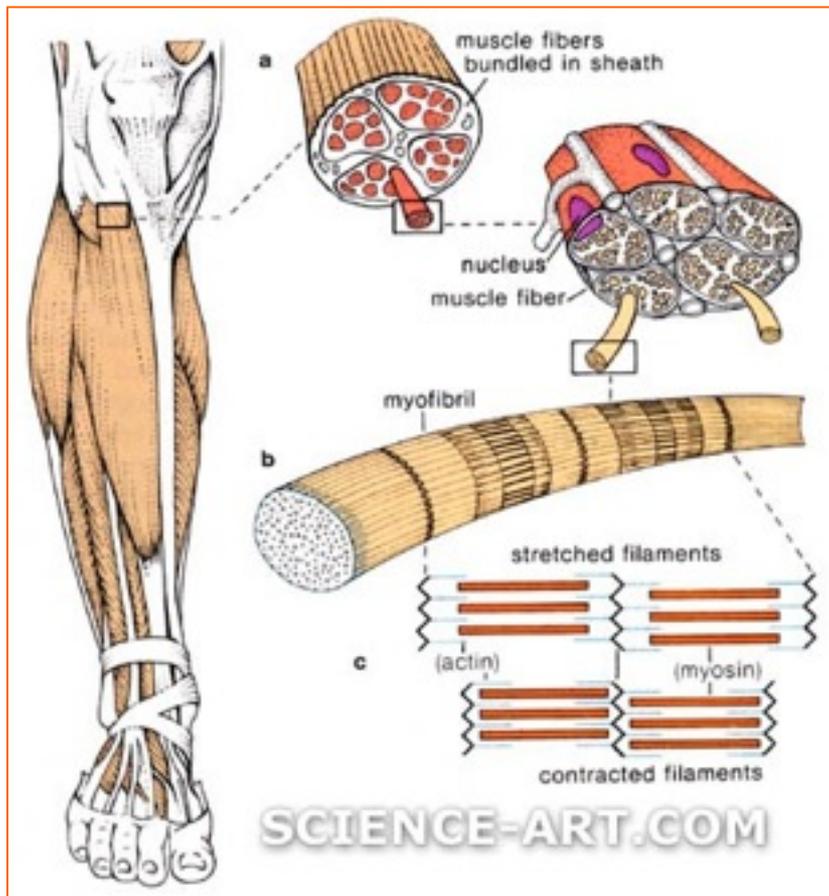
## Farmaci Potenzialmente Pericolosi

- **Succinilcolina, vecuronio**  
(usati nel corso di anestesia)
- **Lidocaina, procaina** (se usati per via endovenosa; non ci sono problemi al loro uso odontoiatrico)
- **Chinina, chinidina, procainamide**
- **Antibiotici**
  - a. Aminoglicosidici
  - b. Ciprofloxacina
  - c. Tetraciline
  - d. Penicilline
  - e. Clindamicina
  - f. Lincomicina

- **Beta bloccanti**
- **Calcio antagonisti**
- **Antiepilettici**
- **Analgesici**
  - Morfina
  - Codeina
  - Alcaloidi dell'oppio
- **Antipsicotici**
  - Fenotiazine
  - Litio
- **Mezzi di contrasto iodati**

# Malattie muscolari

**Condizioni patologiche che colpiscono primitivamente la fibra muscolare striata e non sono secondari ad una disfunzione del sistema nervoso centrale o periferico**



# 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 I

## 1. Valutazione clinica:

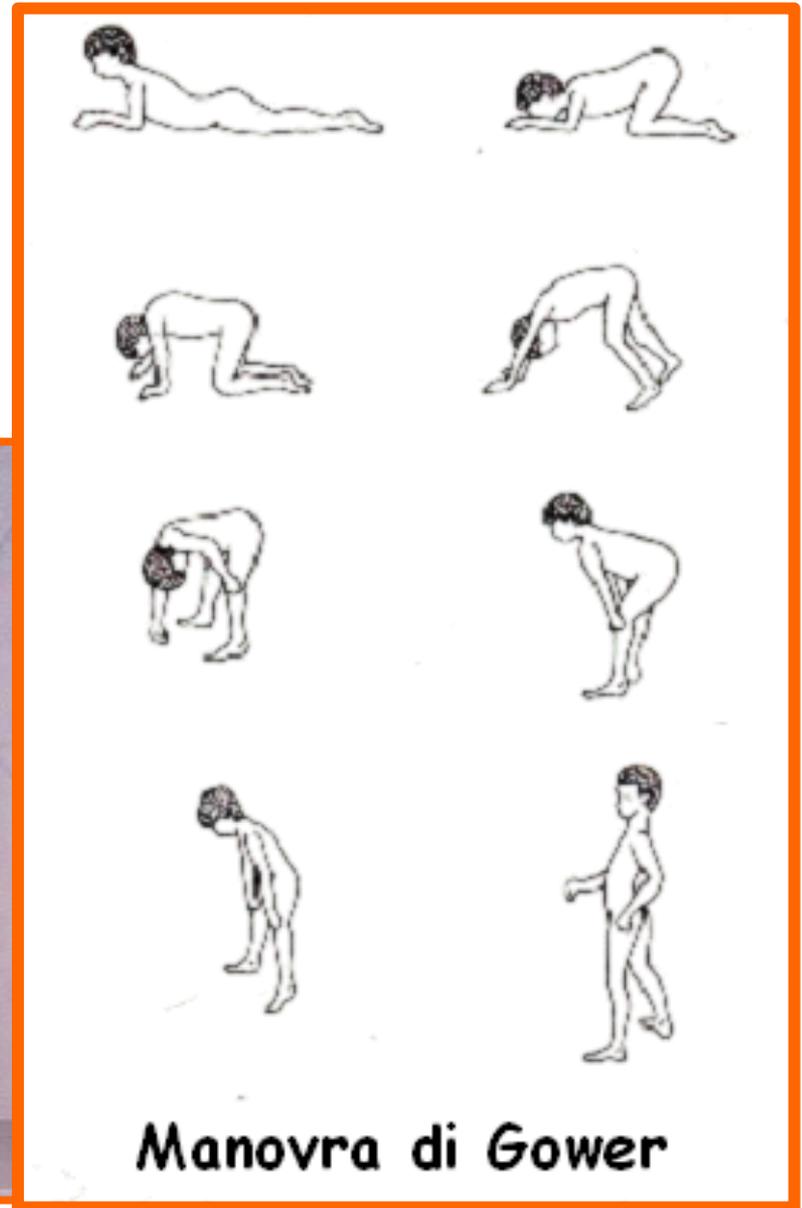
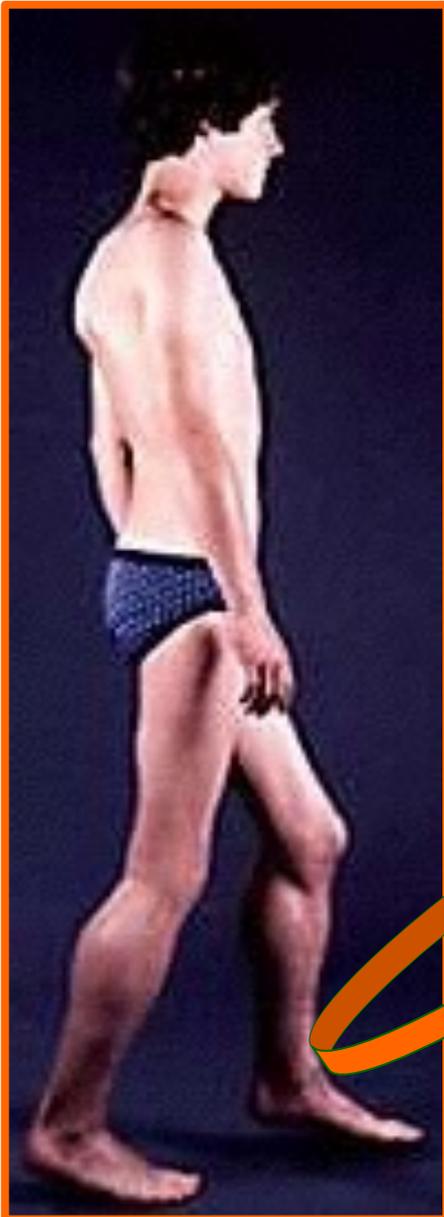
- Anamnesi: familiarità, farmaci assunti, malattie sistemiche, ecc...
- deficit di forza
- fatica muscolare, intolleranza all'esercizio
- variazione della massa muscolare
  - ipo-atrofia
  - Pseudoipertrofia (distrofinopatie)
- mialgie

# Malattie muscolari: diagnosi II

## 1. Valutazione clinica:

- **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**



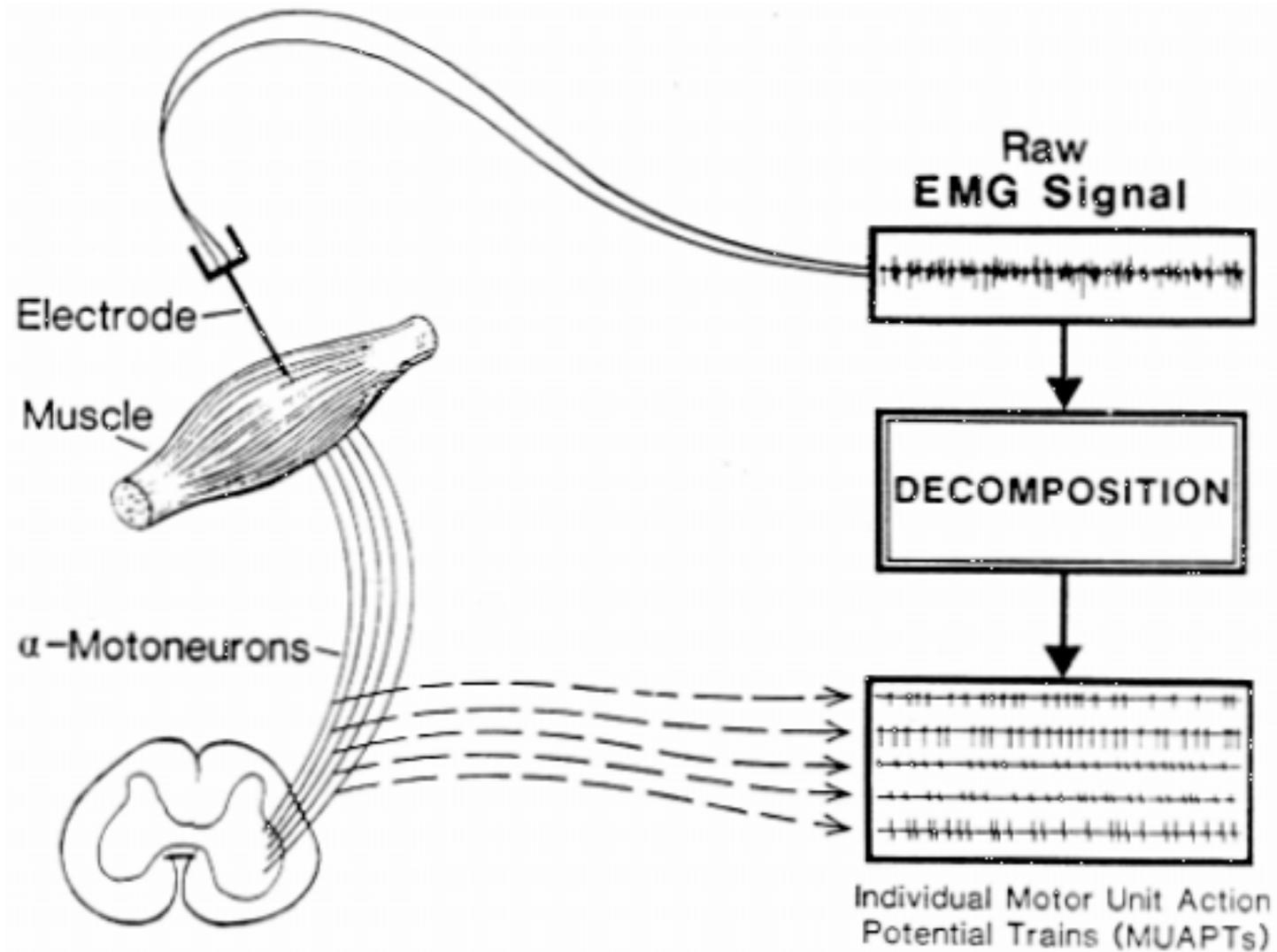
# Malattie muscolari: diagnosi

## 2. Indagini di laboratorio:

- **valutazione enzimatica**
  - CPK
  - LDH
  - Aldolasi
- **dosaggio dell'acido lattico**
  - ischemico
  - aerobico



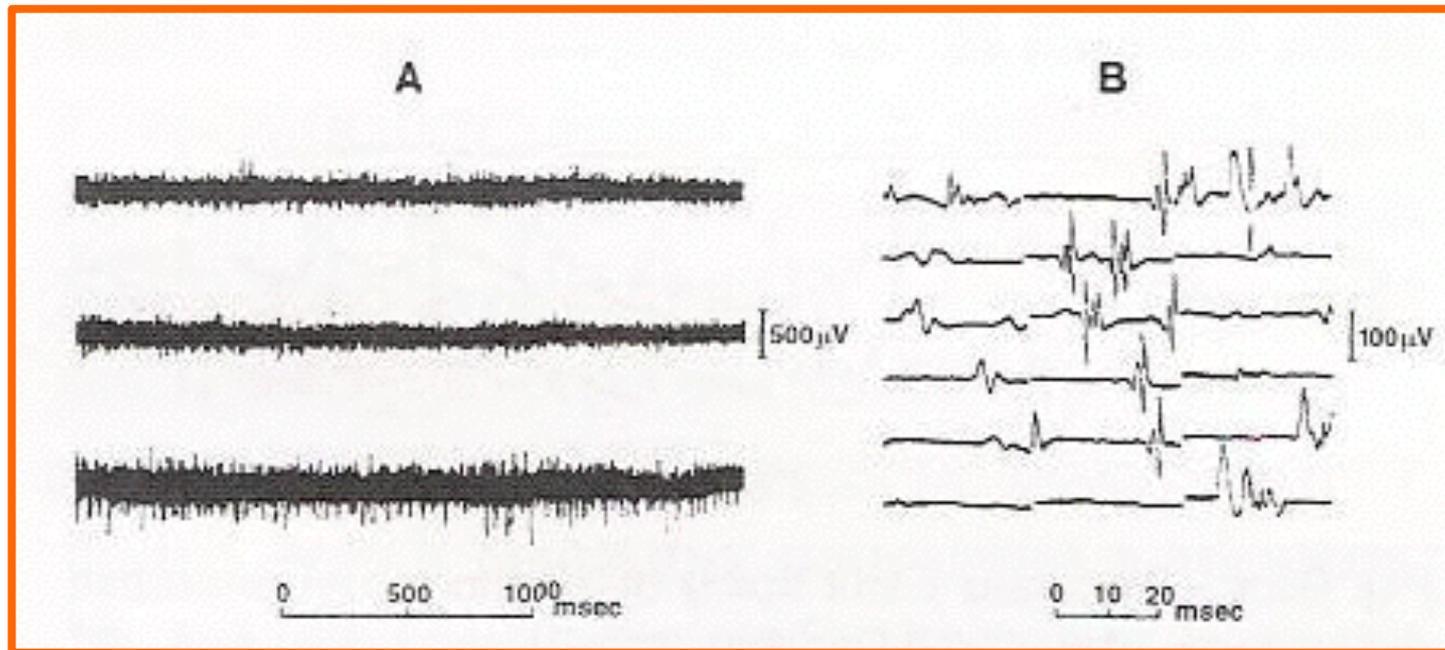
# ELETTROMIOGRAFIA:



# Malattie muscolari: diagnosi

## 3. Indagini elettrodiagnostiche

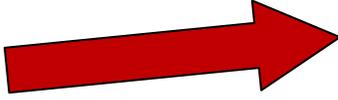
- Elettromiografia
- Velocità di conduzione (*normale nelle m.muscolari*)



# Malattie muscolari: diagnosi

## 4. Biopsia muscolare:

- indagine istologica
- istochimica (ATPasi acida, ATPasi basica x distinguere fibre di tipo I e fibre di tipo II)
- immunoistochimica
- ultrastrutturale
- (microscopia elettronica)



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



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

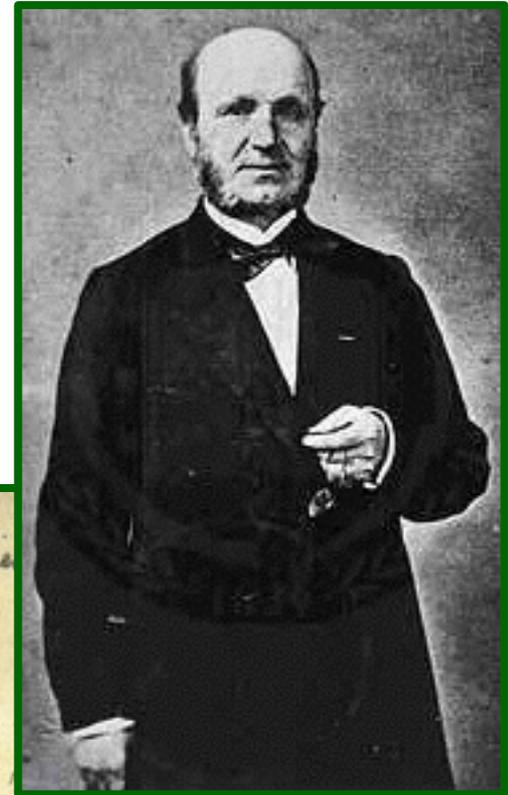
## Distrofie muscolari

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

- Le distrofie sono definite come **miopatie progressive** nelle quali la biopsia muscolare evidenzia una sostituzione delle fibre muscolari con tessuto adiposo e connettivo.
- L'insorgenza clinica della distrofia può essere evidente alla nascita, come nelle distrofie muscolari congenite o può non essere evidente fino all'età tardo-adulta.
- Le distrofie sono classicamente distinte dalle miopatie congenite per la presenza di anomalie ultrastrutturali visibili alla biopsia.
- L'avanzamento delle tecniche di biologia molecolare ha reso, comunque, la distinzione sulla base di presenza o assenza di anomalie ultrastrutturali piuttosto arbitraria.

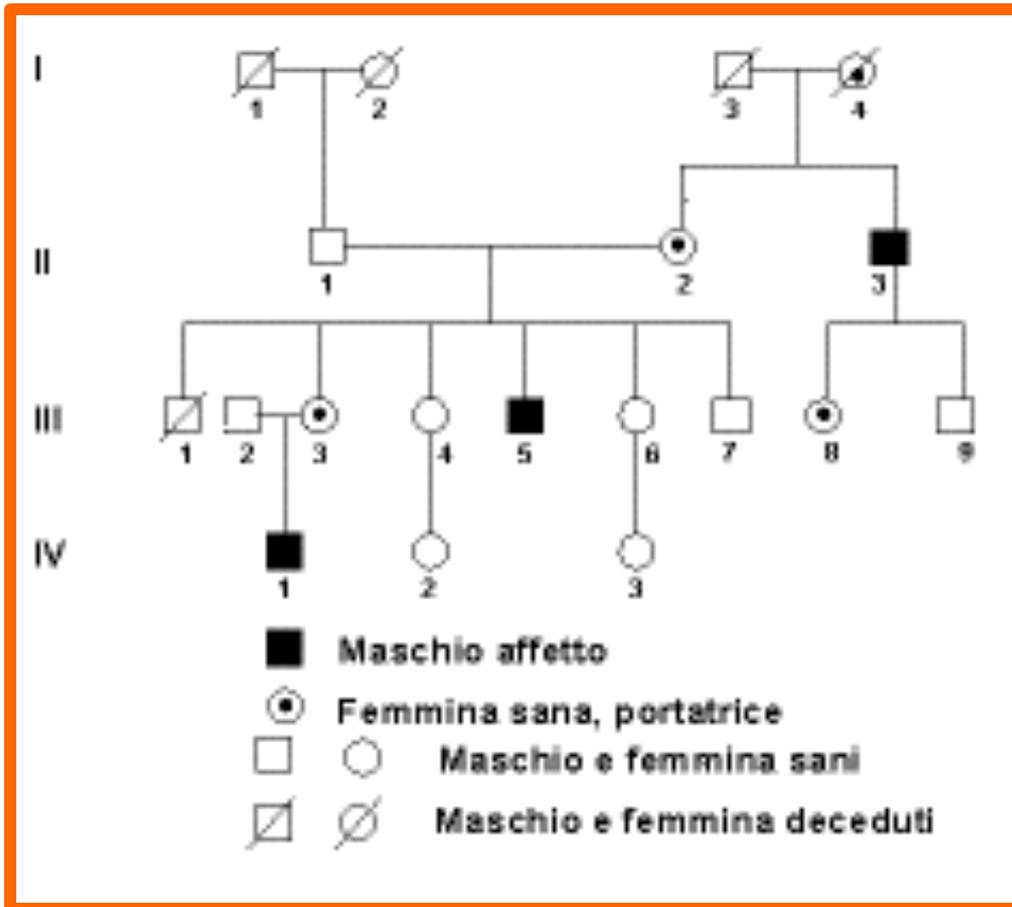
## **Distrofie Muscolari**

- **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<sup>r</sup> A. Guénin  
Souvenir  
Duchenne / de  
O

## Distrofia Muscolare di Duchenne: albero genealogico

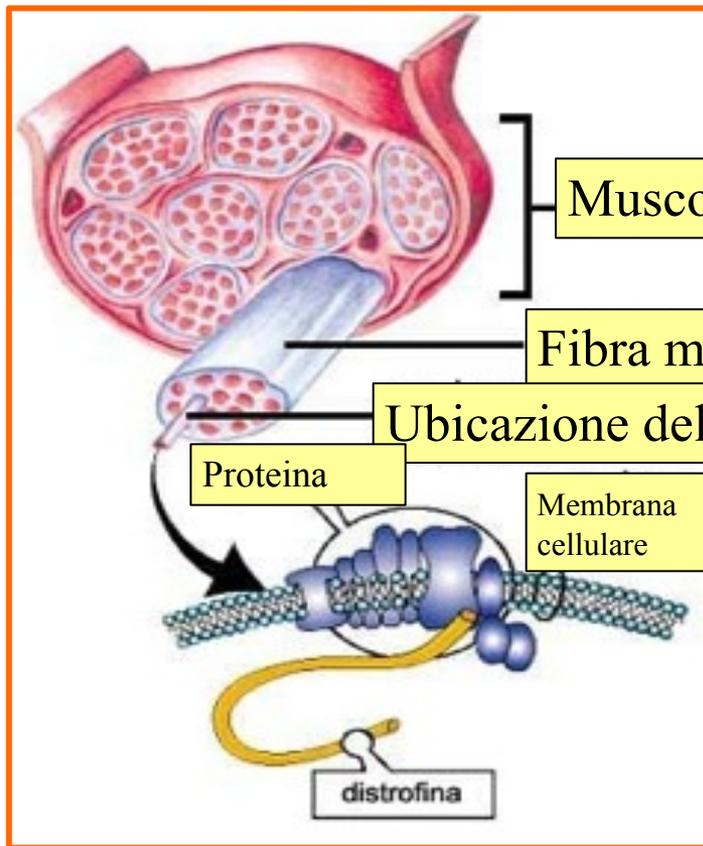


La trasmissione è legata al cromosoma X, recessiva, per cui i maschi si ammalano mentre le femmine eterozigoti sono normali o solo lievemente affette (anche se portatrici)

# Distrofia Muscolare di Duchenne

## Clinica:

difficoltà a deambulare → frequenti cadute → andatura anserina

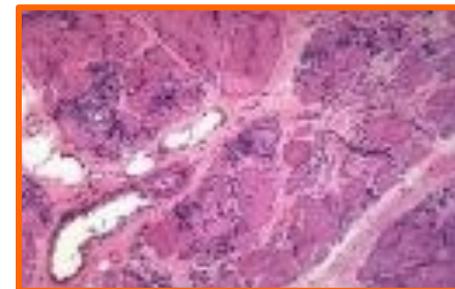


precoce perdita della deambulazione (10-12 anni)

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

Deficit intellettivo (QI medio < 10%)

Insufficienza respiratoria



Biopsia muscolare nella DM di Duchenne



**Segno dell'arrampicata o di Gower**

# **DISTROFIE MUSCOLARI DI DUCHENNE & BECKER**

DMD e BMD sono varianti alleliche: mutazioni nel gene della **distrofina** sul cromosoma X causano rispettivamente proteina assente o ridotta.

*DMD: codoni di stop prematuri*

*BMD: espressione residua di distrofina (proteina troncata). Sintomi più lievi*

**DMD:** ipertrofia dei polpacci; segno di Gower; cardiomiopatia; esordio a 3-5 anni.

**BMD:** meno grave, talora anche solo crampi e mialgie da esercizio; esordio a 3-20 e + anni, durata della vita anche normale.

# TERAPIA

## **CORTISONICI: PREDNISONONE, 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: PREDNISONONE 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

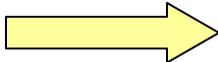
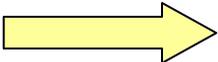
# **DISTROFIA MUSCOLARE FACIO-SCAPOLO-OMERALE (FSHD)**

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

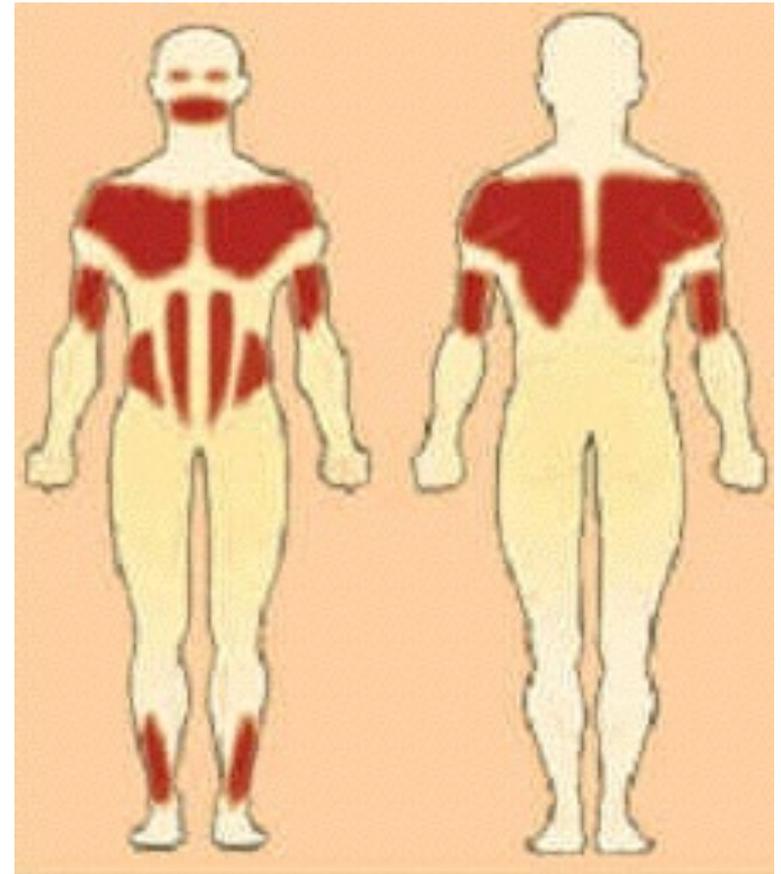
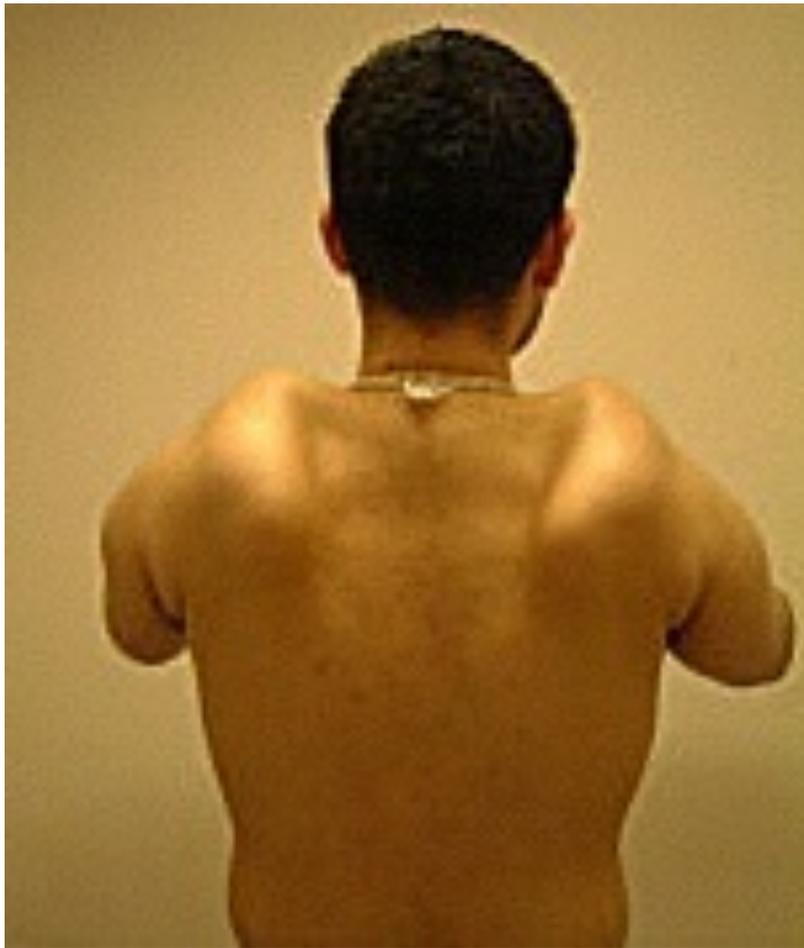
**Trasmissione:** autosomica dominante, legata ad una delezione di un segmento di DNA sul cromosoma 4. La dimensione della delezione è correlata con la gravità clinica.

# DISTROFIA MUSCOLARE FACIO-SCAPOLO-OMERALE (FSHD)

## Sintomi:

- Lenta progressione discendente del deficit di forza: ipostenia facciale (incapacità a gonfiare un palloncino o a bere da una cannuccia)  arto superiore  arto inferiore
- Scapola alata
- Ipostenia omero-peroneale
- Pseudoipertrofia dei polpacci
- contratture muscolari
- deformità scheletriche
- no coinvolgimento cardiaco

# Distrofia facio scapolo omerale: distribuzione



# **DISTROFIE DEI CINGOLI (LGMD)**

- **Progressivo deficit di forza e trofismo del cingolo pelvico, spesso precoce rispetto al cingolo scapolare**
- Pattern ereditario spesso autosomico recessivo
- Deficit di proteine associate alla distrofina
- Calpainopatie: LGMD2A.
- Disferlinopatie: LGMD2B
- Sarcoglicani: LGMD2C-F
- Eterogeneità clinica/eterogeneità dei loci implicati
- Diagnosi mediante immunistochimica muscolare

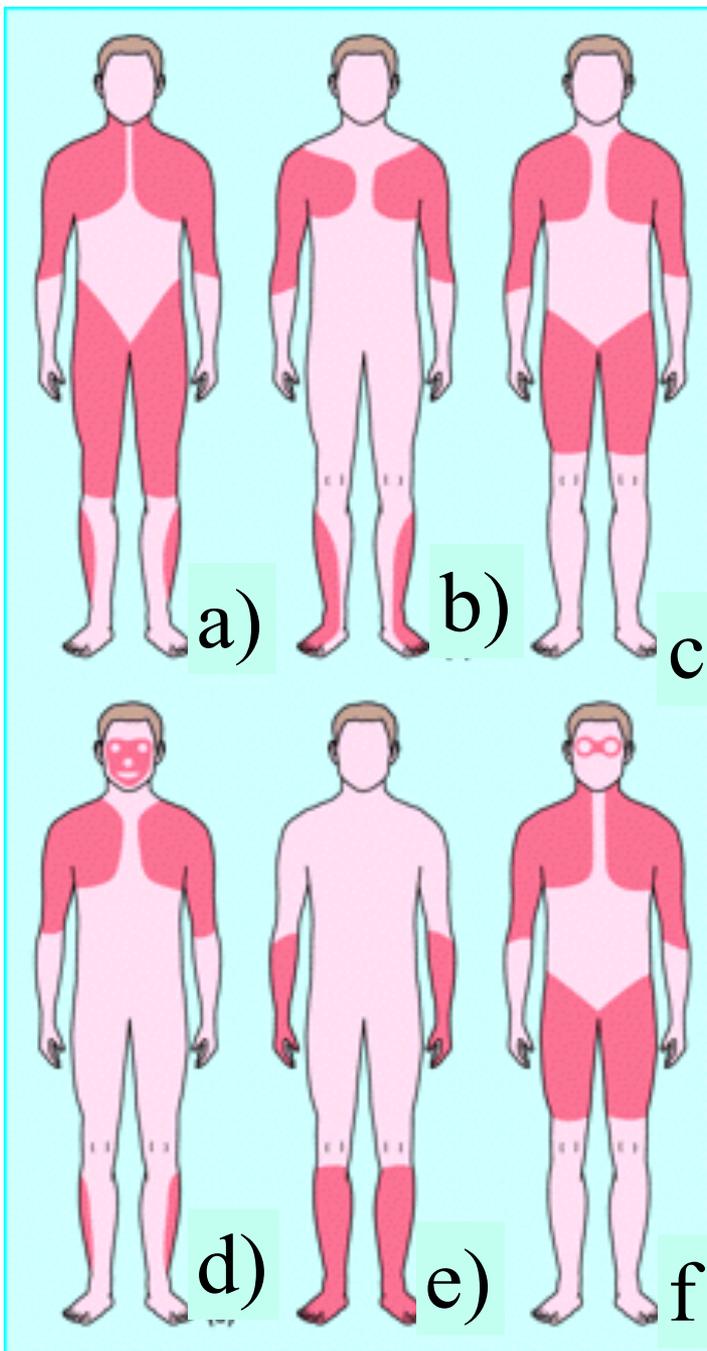
## Forme autosomiche dominanti:

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

## Forme autosomiche recessive:

	<b>gene</b>	<b>proteina</b>	<b>cromosoma</b>
LGMD2A	CAPN3	calpaina3	15
LGMD2B	DYSF	disferlina	2
LGMD2C		sarcoglicano- $\gamma$	13
LGMD2D		sarcoglicano- $\alpha$	17
LGMD2E		sarcoglicano- $\beta$	4
LGMD2G		teletonina	17
LGMD2H	TRIM32		9
LGMD2I			9

## Distribuzione del deficit nei vari tipi di distrofia



(a) Duchenne-tipo e Becker-tipo

(b) Emery-Dreifuss

(c) Distrofia dei cingoli

(d) Facioscapolomerale

(e) Distale

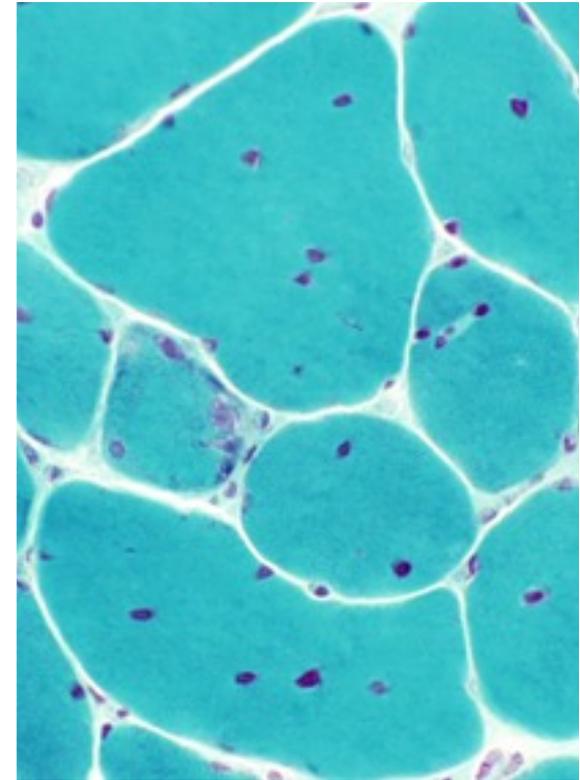
(f) oculofaringea

# CARDIOMIOPATIA



- Molto frequente in tutte le miopatie ereditarie.
- Nelle distrofinopatie: tachicardia a riposo
- Difetti di conduzione: frequenti nella Distrofia Miotonica
- Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss: bradicardia e
- sincope o morte improvvisa

## **Distrofia Miotonica di Steinert**



**Nuclei interni  
(tricromica di Gomori)**

# Distrofia Miotonica di Steinert

Forma più comune di sindrome miotonica e di distrofia muscolare  
Prevalenza 5 /100.000 ab nella popolazione bianca europea

## Clinica:

Variabilità clinica notevole, da asintomatici a minimi segni (cataratta e miotonia asintomatica) fino alle gravi forma congenite

## Forma classica:

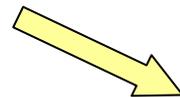
**Esordio 20-50 anni**

Deficit di forza prevalentemente distale, inizialmente alle mani e alla loggia antero-esterna della gamba, con caduta di piede

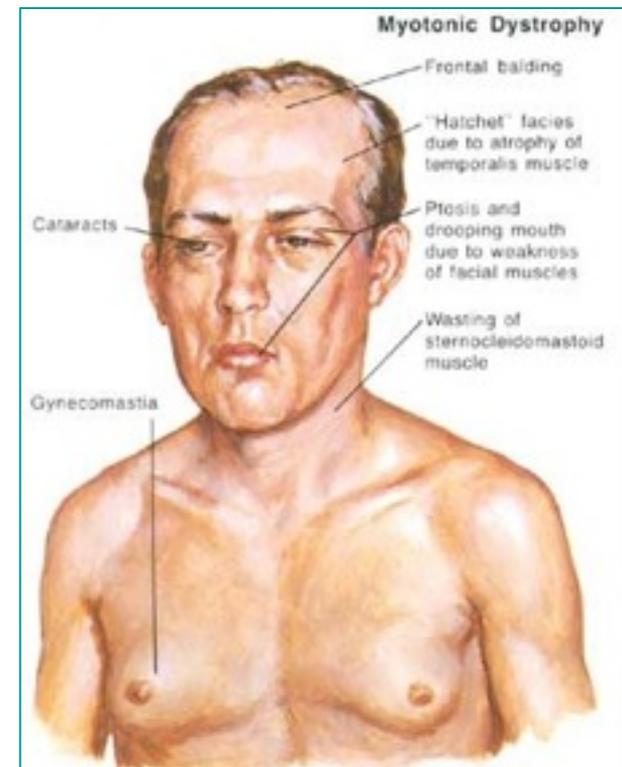
**Fenomeno miotonico**

**Ipotrofia mm. facciali**

**Calvizie frontale**



facies caratteristica



# Distrofia Miotonica di Steinert

## Cardiopatìa

**Disturbi di conduzione cardiaca:** difetti di conduzione A-V che possono causare attacchi di Morgagni-Adams-Stoke e anche morti improvvise per marcata bradicardia

**Prolasso mitralico e disfunzione ventricolare sinistra** (meno frequenti)

## Patologia oculare

**Cataratta** (presente nel 90% dei pz)

**Degenerazione retinica** (meno freq)

## Alterazioni endocrine

**Atrofia testicolare**

**Irregolarità mestruali**

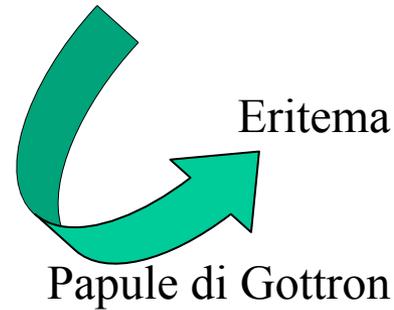
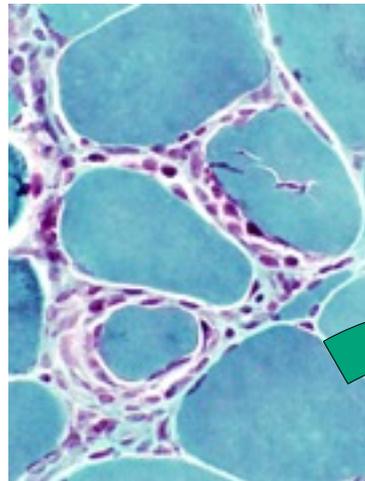
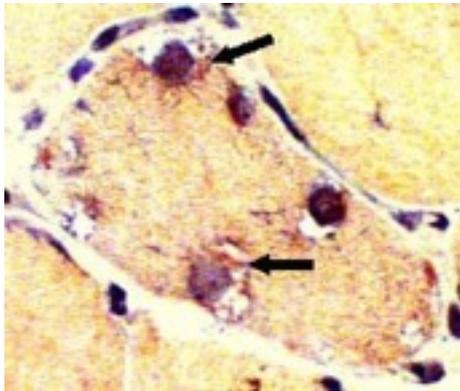
**Diabete mellito**

**Aumento incidenza di gozzo e noduli tiroidei**



# MIOPATIE INFIAMMATORIE

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



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

- **Miopatie infiammatorie acute in pazienti in terapia intensiva**



# Sintomatologia

La **PM** ha un esordio **subacuto, insidioso** per alcuni mesi. **Debolezza prossimale** spesso senza mialgie. Coinvolgimento cardiaco con problemi sia di conduzione che **cardiomiopatia**.

**DM** si presenta con un **rash** che precede l'interessamento muscolare: rash eliotropico intorno alle palpebre, poi guance e collo. Papule di Gottron sulle dita e gomiti. Disfagia, vasculite associata (forma del bambino) e sintomi sistemici (febbre, malessere, perdita di peso).

## **Associazione con neoplasia**

Ca della mammella, polmoni, addome e pelvi.

PM e DM rispondono al trattamento steroideo

## **Miosite a corpi inclusi**

### Epidemiologia:

- *prevalenza 9.3-13 per milione*
- *prevalenza 35.5 per milione (pop. > 50 aa)*

### **Patogenesi autoimmune**

HLA-DR3: associazione nel 75% dei casi sporadici

Rarissime forme genetiche

# Miosite a corpi inclusi (*criteri*)

## Elementi caratteristici

### *Clinici*

Durata di malattia > 6 mesi

Età di insorgenza > 30 anni

Lenta e progressiva debolezza muscolare e atrofia: precoce coinvolgimento dei quadricipiti femorali, dei flessori delle dita, anche in modo **asimmetrico**

La disfagia è comune

### Laboratoristici

Le CK sieriche possono essere elevate ma anche normali

Elettromiografia: pattern miopatico o misto con sia breve che lunga durata dei potenziali di unità motoria e presenza di attività spontanea

### Biopsia muscolare

- Infiltrati mononucleari nell'endomisio
- Infiltrati mononucleare nelle fibre non necrotiche: soprattutto cellule CD8+ T
- Espressione di molecole MHC di classe I nelle fibre muscolari per altri sane
- Fibre muscolari vacuolate
- Inclusioni ubiquitina + e depositi di amiloide nelle fibre muscolari
- Inclusioni filamentose nucleari e/o citoplasmatici di 16-20 nm alla miscroscopia elettronica
- Elevata percentuale di fibre m. COX -negative (in relazione all'età)

A



B



*A. Atrofia grave del quadricipite femorale in un uomo di 77 anni con miosite a corpi inclusi. B. Grave ipotrofia muscolare della mano e dell'avambraccio. In una donna di 73 anni con una storia di 13 anni di miosite a corpi inclusi.*

# Miosite a corpi inclusi:

## Comorbilità con patologie immunologiche e infettive

### Immune disorders

- Common variable immunodeficiency<sup>74</sup>
- Idiopathic thrombocytopenic purpura<sup>79,80</sup>
- Sjögren's syndrome<sup>81,82</sup>
- Dermatomyositis<sup>83</sup>
- Other connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, scleroderma, rheumatoid arthritis)<sup>84,85</sup>
- Paraproteinaemia<sup>75</sup>
- Autoantibodies (anti-Jo-1 [rarely]; other myositis-associated antibodies)<sup>73</sup>

### Viral infections

- Human immunodeficiency virus<sup>78</sup>
- Human T cell leukaemia virus<sup>76</sup>
- Hepatitis C carrier state<sup>86,87</sup>

### Other disorders (rare)

- Systemic sarcoidosis<sup>88</sup>
- Toxoplasmosis<sup>89</sup>
- Macrophagic myofasciitis<sup>90</sup>
- Post-poliomyelitis<sup>91</sup>

# Miopatie metaboliche

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

# MIOPATIE TOSSICHE E DA FARMACI

## SOSTANZE RESPONSABILI:

Azatioprina

Litio

Aloperidolo

Ciclosporina

Fenotiazine

Statine

Corticosteroidi

Stricnina

Amfetamine

Organofosforici

D-penicillamina

Procainamide

Idralazina

Taxolo

Etanolo

eroina

cocaina

Toluene

## MIOPATIE METABOLICHE

Miopatia tiroidea