



# **MIOPATIE**

## **Classificazione e diagnosi**

# DEFINIZIONE

Si definiscono malattie neuromuscolari quelle condizioni patologiche caratterizzate da una primitiva compromissione funzionale e/o strutturale dei costituenti dell'unità motoria:

- Motoneurone
- Placca neuromuscolare
- Fibre muscolari

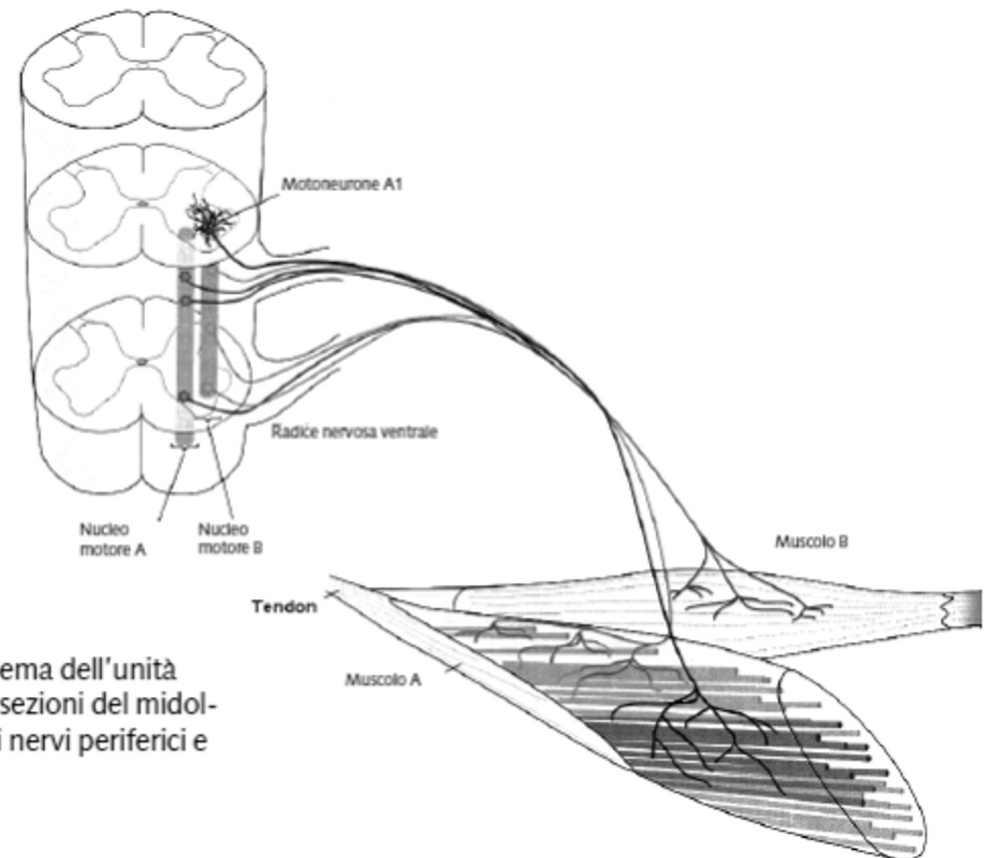


Figura 1: schema dell'unità motoria, con sezioni del midollo spinale, dei nervi periferici e del muscolo.



# CLASSIFICAZIONE

EREDITARIE: Distrofie muscolari  
miopatie congenite  
miopatie metaboliche

ACQUISITE: Miopatie infiammatorie

# MIOPATIE INFIAMMATORIE O MIOSITI

Le miositi sono malattie infiammatorie autoimmuni croniche della muscolatura striata, e talora della cute, ad eziologia sconosciuta, che appartengono alla categoria delle connettiviti.

- Dermatomiosite [DM] (dal greco: infiammazione di pelle e muscolo)
- Polimiosite [PM] (=infiammazione di molti muscoli)
- Miosite da corpi inclusi [IBM] cosiddetta per una particolare caratteristica istologica, in quanto presenta deposito di proteine degradate all'interno delle fibre muscolari.

# SINTOMATOLOGIA delle MIOSITI

La **Polimiosite** ha un esordio **subacuto, insidioso**.

Debolezza nei muscoli prossimali degli arti spesso senza mialgie.

Coinvolgimento cardiaco con problemi sia di conduzione che **cardiomiopatia**.

**Dermatomiosite** si presenta con un **rash** cutaneo che precede l'interessamento muscolare: rash eliotropico intorno alle palpebre, poi guance e collo. Papule di Gottron sulle dita e gomiti.

Calcinosi del tessuto sottocutaneo e fascia intermuscolare, specie nella miosite infantile. Disfagia (difficoltà a deglutire), vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni) associata (forma del bambino) e sintomi sistemici (febbre, malessere, perdita di peso).



# SINTOMATOLOGIA

La Dermatomiosite e la Polimiosite hanno una presentazione **simmetrica**.

La Miosite da corpi inclusi è spesso asimmetrica, colpisce particolarmente il quadricipite femorale ma anche i flessori delle dita, il bicipite e tricipite.

Debolezza facciale e disfagia.



## **Sintomatologia**

### **MIOSITE DA CORPI INCLUSI**

Esordio insidioso con latenza in media di circa 6 anni tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi.

Colpisce prevalentemente persone al di sopra dei 50 anni

Sintomo principale debolezza della muscolatura prossimale e distale degli arti, con difficoltà nella deambulazione con cadute. Atrofia muscolare e difficoltà nella deglutizione



## FREQUENZA

Sono malattie rare, con **incidenza** (rappresenta la proporzione di individui che vengono colpiti dalla malattia in un determinato periodo di tempo ) che varia da 1 a 12 nuovi casi all'anno per milione di abitanti. **La prevalenza** (misura la proporzione di individui di una popolazione che, in un dato momento, presentano la malattia) varia da 5 ai 10 casi per 100.000 abitanti.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il sintomo guida più frequente all' esordio, e il più caratteristico, è la debolezza dei muscoli prossimali degli arti, lamentata nell' 80 % dei casi; molto frequente è anche la debolezza generale, mentre più rari sono altri sintomi generali come febbricola, cefalea e calo ponderale.





## CUTE

### **Specifiche della Dermatomiosite:**

- **Le papule di Gottron (nel 30% dei casi).**

Si tratta di papule o placche rosso-violacee, leggermente rilevate, presenti al di sopra delle prominenze ossee, soprattutto sulla superficie estensoria delle articolazioni delle mani, sui gomiti, sulle ginocchia e sui malleoli interni delle caviglie.

- **Il rash eliotropo (nel 25 % dei pazienti), è caratterizzato da una colorazione bruno-violacea delle palpebre superiori accompagnata talora da edema, con distribuzione simmetrica;**

- **Il “segno dello scialle” (nel 40% dei pazienti), chiamato così perché colpisce la fronte, il collo, le spalle, il tronco e il viso.**

- **Il “V sign”** , quando la stessa manifestazione è localizzata alla regione anteriore del collo ed alla parte superoanteriore del torace .



**DERMATOMIOSITE**



Eritema



Papule di Gottron

## **COME VIENE POSTA LA DIAGNOSI?**

La diagnosi si basa sulla presenza di manifestazioni cliniche tipiche associate a esami di laboratorio, esami strumentali e biotipici.

### **TEST DI LABORATORIO**

I test di laboratorio possono essere divisi in 3 categorie:

1. test per il controllo dello stato generale del paziente e delle sue condizioni cliniche (VES, PCR, emocromo, ecc.)
2. misurazione della concentrazione degli enzimi e di sostanze derivate dal muscolo (CK, miosina). La CK è aumentata in circa l' 80-90 % dei pazienti con malattia attiva, con valori di circa 10 volte il valore massimo normale, anche se, nei casi più severi, può arrivare fino a 100 volte il valore normale.
3. test immunologici:  
gli ANA sono positivi nel 50-80 % dei pazienti

### **ELETTROMIOGRAFIA**

### **BIOPSIA MUSCOLARE**

# CREATINA CHINASI (CK)

**CI SONO TRE FORME DI CK: CK-MM; CK-MB; CK-BB**

**DISTRIBUZIONE DEGLI ISOENZIMI NEI TESSUTI**

	attività CK totale U/g	CK-BB %	CK-MB %	CK-MM %
muscolo scheletrico	1093	-	4	96
cervello	200	100	-	-
cuore	187		45	55
polmone	15	33	-	66
rene	10	90	-	10
fegato	3	100	-	-

**MUSCOLO RIGENERANTE 40-50% CK-MB**

# **VARIAZIONE DELLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI CK**

**AUMENTO DELLA CK-MB:**

**MALATTIE NEUROMUSCOLARI CRONICHE**

**DANNO MUSCOLARE (MARATONETI)**

**NEI BAMBINI PICCOLI**



## **CK E ATTIVITA' FISICA**

**M 30 – 200 UI/L**

**F 29 - 168 UI/L**

**RAGGIUNGONO IL VALORE MASSIMO DOPO 1-2 gg**

**I VALORI DI CK AUMENTANO DOPO ESERCIZIO FISICO**

**I VALORI MASSIMI SONO IN RELAZIONE CON L' INTENSITÀ  
DELL' ESERCIZIO**



# **CK E PATOLOGIE MUSCOLARI**

**CK aumenta in casi di necrosi e rigenerazione muscolare (miopatie)**

**Alti valori sono presenti nella distrofia di Duchenne**

**Polimiosite acuta**

## **ATTIVITA' CK E MONITORAGGIO DELLA TERAPIA**

**Miopatia infiammatoria: terapia steroidea o di farmaci immunosoppressori comporta riduzione dell'attività CK-plasmatica**



## **PROGNOSI**

- **La DM ha buona risposta alla terapia e moderata prognosi**
- **La PM ha discreta risposta alla terapia e moderata prognosi tendendo maggiormente a recidivare**
- **La miosite da corpi inclusi ha scarsa risposta alla terapia e scarsa prognosi**

## QUALE LA TERAPIA?

L' iniziale approccio terapeutico è un punto critico determinante sia per il successivo decorso che per la prognosi.

**I cortisonici rimangono il trattamento di scelta.**

### **E' UTILE LA TERAPIA FISICA?**

E' ancora tema di dibattito se l' esercizio fisico possa peggiorare o meno il danno in un muscolo già sede di infiammazione; comunque, anche se non tutti gli autori sono concordi, il riposo è raccomandato durante i periodi di infiammazione attiva.

Restano indicati **gli esercizi passivi** per mantenere l' escursione articolare ed evitare contratture, in particolare nei giovani. Durante la fase di remissione, può essere iniziata la **chinesiterapia attiva**.



# MIOPATIE METABOLICHE

Miopatie dovuti a disordini della produzione di energia a livello del muscolo scheletrico, correlabili ad un difetto metabolico

**Si dividono in due gruppi:**

- Disordini del **metabolismo Glucidico**: caratterizzati dall'accumulo di glicogeno nelle cellule a causa di difetti enzimatici specifici
- Disordini del **metabolismo Lipidico**: caratterizzati da un accumulo di lipidi nelle fibre muscolari



## MIOPATIE METABOLICHE

Le miopatie metaboliche si manifestano clinicamente con deficit di forza, ma soprattutto con intolleranza allo sforzo, evidenziata da precoce affaticabilità, mialgie, contratture ed episodi di mioglobinuria.

La diagnosi richiede un' accurata valutazione clinica, volta a documentare un' eventuale familiarità, l' assunzione di farmaci e la presenza di sintomi tipici quali affaticamento muscolare e intolleranza all' esercizio; mialgie; irrigidimento muscolare

Il medico si avvale, inoltre, di indagini *di laboratorio, elettrofisiologiche, biochimiche e genetiche.*

# ESAMI DI LABORATORIO

Gli **esami di laboratorio** comprendono, in una prima fase, il dosaggio plasmatico di enzimi muscolari, indice di eventuale danno della fibra muscolare e di alcuni metaboliti espressione della contrazione muscolare, quali *lattato, piruvato, corpi chetonici, ammonio e trigliceridi*.

A questi fanno seguito esami più specifici: **curva di lattato**, in presenza di uno sforzo aerobico e anaerobico; dosaggio degli **acidi organici urinari e della carnitina libera e/o esterificata** su sangue e biopsia del muscolo.



## LA BIOPSIA MUSCOLARE

La **biopsia muscolare**, infine, è una delle indagini più importanti nel sospetto di una malattia muscolare di natura metabolica. Lo studio istologico, istochimico, ultrastrutturale e biochimico su muscolo evidenzia l'entità della compromissione delle fibre muscolari e del deficit enzimatico specifico. Ad esempio la colorazione con *PAS* (reazione con acido periodico di Schiff) permette di evidenziare vacuoli contenenti accumuli di carboidrati nelle glicogenosi.



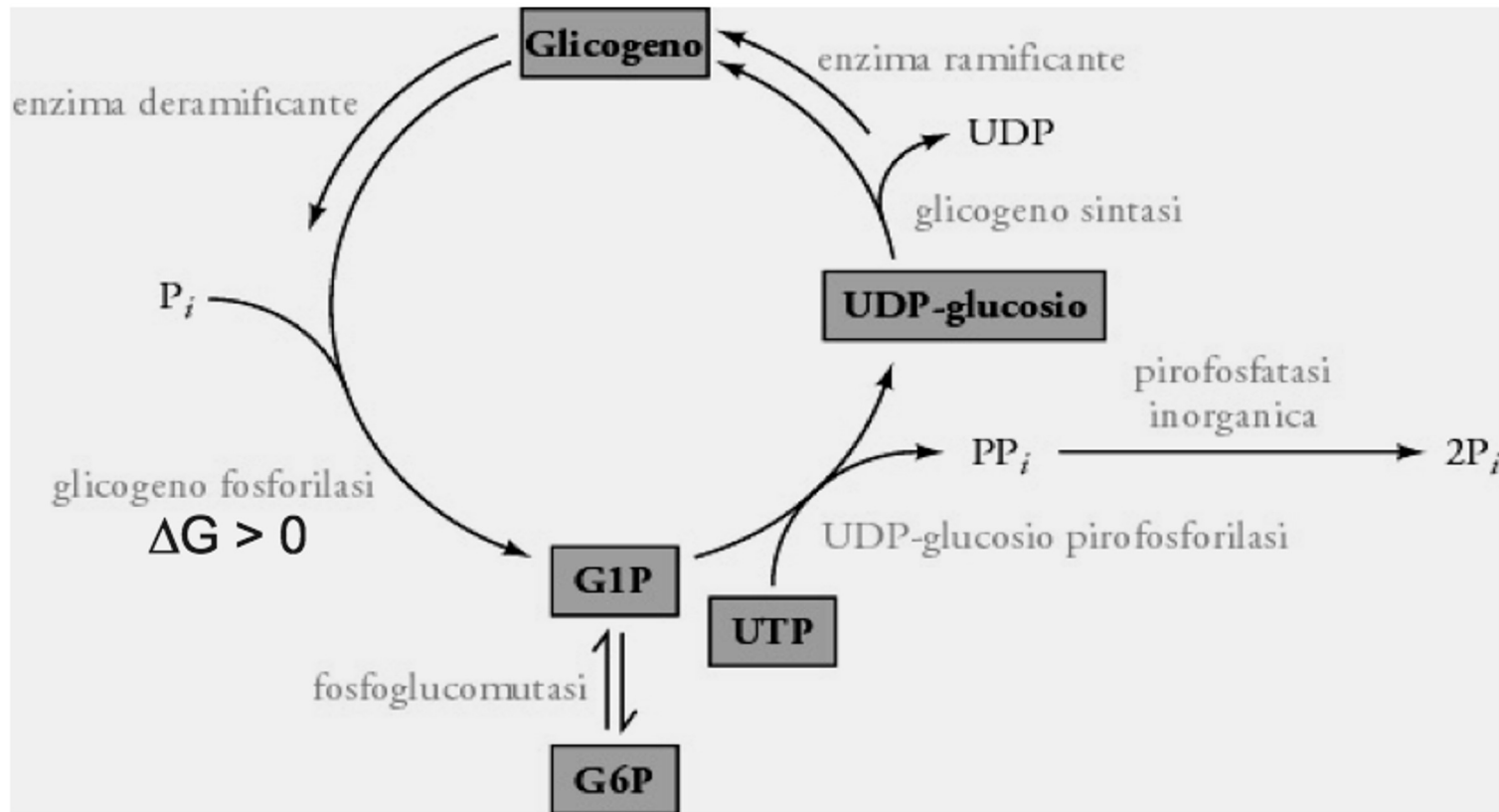
## **GLICOGENOSI MUSCOLARI**

**Sono malattie del metabolismo caratterizzate da un difetto nella catena di reazioni chimiche che trasformano gli zuccheri (glicogeno) in energia .**

**Durante l' esercizio fisico, il glicogeno viene trasformato in energia (ATP) utilizzabile dai muscoli, grazie ad una serie di reazioni biochimiche catalizzate da vari enzimi.**

**Se uno di queste viene a mancare, o non funziona correttamente, il glicogeno si accumula nelle cellule senza poter essere utilizzato, ( come nel caso delle glicogenosi muscolari).**





**I deficit interessano:**

**la maltasi acida per la malattia di Pompe (tipo II),  
 l'enzima deramificante per la malattia di Forbes (tipo III),  
 la glicogeno fosforilasi per la malattia di Mc Ardle,  
 l'enzima ramificante per la malattia di Andersen (tipo IV),  
 la fosfofruttochinasi per la malattia di Tarui (tipo VII).**

## **Malattia di Mc Ardle**

**La glicogenosi di tipo V (malattia di Mc Ardle) è dovuta al deficit di glicogeno fosforilasi muscolare. La trasmissione è autosomica recessiva. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 11 (11q13) e successivamente sono state identificate le sue mutazioni. La mutazione R49X é più frequente (più del 40%) nella popolazione caucasica.**

**La misurazione dell'acido lattico nel sangue non mostra, come avviene nelle persone sane in queste condizioni, alcun aumento della sua concentrazione, che normalmente aumenta da 4 a 5 volte. Infatti, nella malattia di Mc Ardle vi è un blocco della degradazione del glicogeno dovuto all'assenza della fosforilasi muscolare. Questa anomalia può essere rilevata biochimicamente o istochimicamente su un frammento biptico del muscolo, così come l'accumulo di glicogeno che ne risulta.**



# **Malattia di Pompe**

**Il deficit di maltasi acida si traduce in un deficit muscolare permanente e grave.**

**La forma più grave si manifesta alla nascita con ipotonia massiccia , macroglossia, epatomegalia e cardiomiopatia e il decesso avviene nel giro di 6 mesi per insufficienza cardiaca respiratoria.**

**La malattia può manifestarsi più tardi, nel bambino piccolo, dando vita ad un quadro che assomiglia ad una distrofia muscolare; la macroglossia e l'epatomegalia sono rare e non vi è un coinvolgimento cardiaco.**

**La malattia può anche esordire tardivamente nel terzo o nel quarto decennio con un coinvolgimento simmetrico dei muscoli dei cingoli e del tronco. Spesso vi è una marcata compromissione dei muscoli respiratori, intercostali e diaframma, ma cuore e fegato vengono abitualmente risparmiati.**

## **Malattia di Pompe**

**La CK è elevata, il tracciato elettromiografico mostra alterazioni compatibili con una miopatia, il quadro istologico del muscolo è caratterizzato dall'accumulo di vacuoli pieni di glicogeno nelle fibre muscolari.**

**La trasmissione è autosomica recessiva. Gli eterozigoti hanno un tasso ridotto di maltasi acida nelle cellule dell'organismo.**

**Nelle famiglie a rischio è possibile effettuare una diagnosi prenatale.**



## **Deficit enzima deramificante del glicogeno (glicogenosi tipo III)**

**La degradazione completa del glicogeno richiede la presenza di un'enzima deramificante: l'assenza di questo enzima causa una minore disponibilità di glicogeno e quindi di energia.**

**La presentazione clinica consiste in un coinvolgimento del fegato e del cuore, mentre il coinvolgimento muscolare è costante, ma relativamente benigno e può scomparire, come altri segni della malattia, dopo la pubertà. In età adulta può svilupparsi una debolezza muscolare progressiva.**

## **LIPIDOSI MUSCOLARI**

**Le lipidosi muscolari sono malattie dovute ad un accumulo di lipidi nei muscoli e in altri tessuti.**

**Si distinguono:**

- il deficit di carnitina**
- il deficit di carnitina palmitoiltrasferasi di tipo II (CTPII)**
- lipidosi secondarie ad anomalie della catena respiratoria**

**Queste malattie sono caratterizzate da anomalie del metabolismo dei**

**lipidi, ovvero sono causate da un difetto della catena di reazioni chimiche che trasformano i grassi introdotti con l'alimentazione in energia utilizzabile.**

**Questi «grassi» (lipidi) normalmente sono trasformati in energia (ATP) utilizzabile dai muscoli durante lo sforzo muscolare prolungato. Nelle lipidosi, i grassi si accumulano nelle cellule muscolari e non possono essere utilizzati.**



## **LIPIDOSI MUSCOLARI**

**Le cause di queste malattie non sono ancora ben conosciute.**

**Alcune di esse sono associate a deficit di carnitina, molecola implicata nel metabolismo dei grassi (è un carrier degli acidi grassi, che consente ai mitocondri di utilizzarli per la produzione di ATP-acil CoA-carnitina) o di carnitina palmitoil-trasferasi di tipo II (CTPII), che costituisce un vettore della carnitina.**

**Il deficit di CTPII è dovuto ad un' anomalia genetica localizzata sul cromosoma 1 che ha ereditarietà di tipo autosomico dominante.**



## **LIPIDOSI MUSCOLARI SINTOMI**

**Nella maggior parte dei casi, i sintomi si manifestano durante un esercizio fisico o quando si è a digiuno. Durante l' esercizio fisico sopraggiungono di frequente dolori muscolari. Talvolta, questi dolori insorgono dopo svariate ore dall' interruzione dell' esercizio fisico.**

**I sintomi possono anche consistere in uno stato di confusione mentale, vomito, disturbi cardiaci o una colorazione rossa delle urine (in seguito a mioglobinuria).**



# **DISTROFIE MUSCOLARI**

**Malattie degenerative ereditarie e progressive del muscolo scheletrico caratterizzate da degenerazione delle fibre muscolari.**

Distrofia Muscolare di Duchenne

Distrofia Muscolare di Becker

Distrofia Miotonica

Distrofia Muscolare Facio-Scapolo-Omerale

Distrofie Muscolari dei Cingoli

Distrofia Muscolare Oculofaringea

Distrofia Muscolare di Emery-Dreifuss

Distrofie Muscolari Distali

# DISTROFIE MUSCOLARI DI DUCHENNE (DMD) & BECKER (BMD)

DMD e BMD sono dovute a mutazioni nel gene della **distrofina** sul cromosoma X causando rispettivamente proteina assente o ridotta.

*DMD: codoni di stop prematuri*

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

*Incidenza: 1/3500 maschi nati*

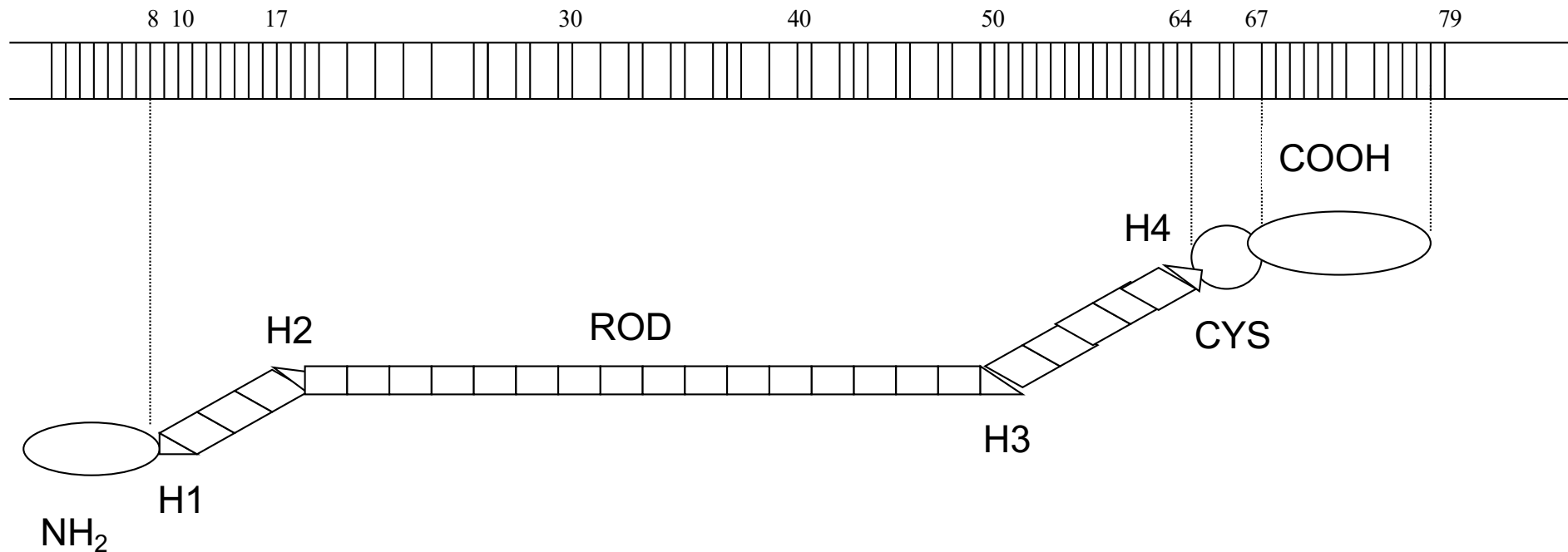
**DMD: ipertrofia dei polpacci; manovra di Gowers; cardiomiopatia; esordio a 3-5 anni.**

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



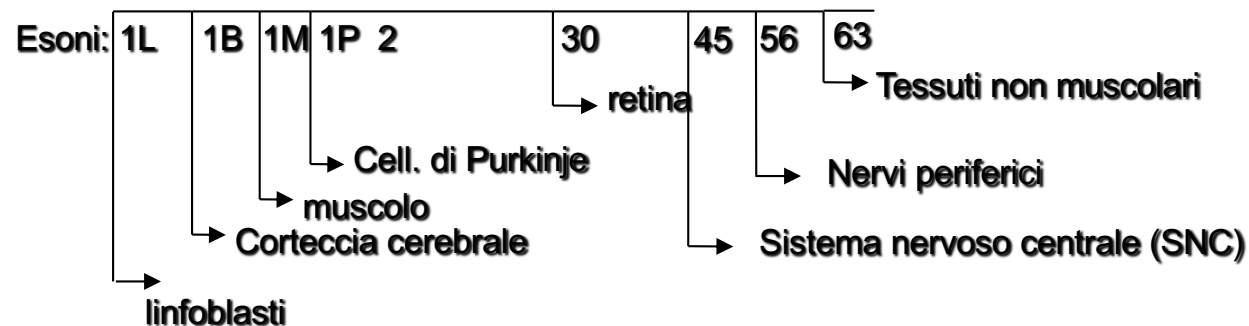
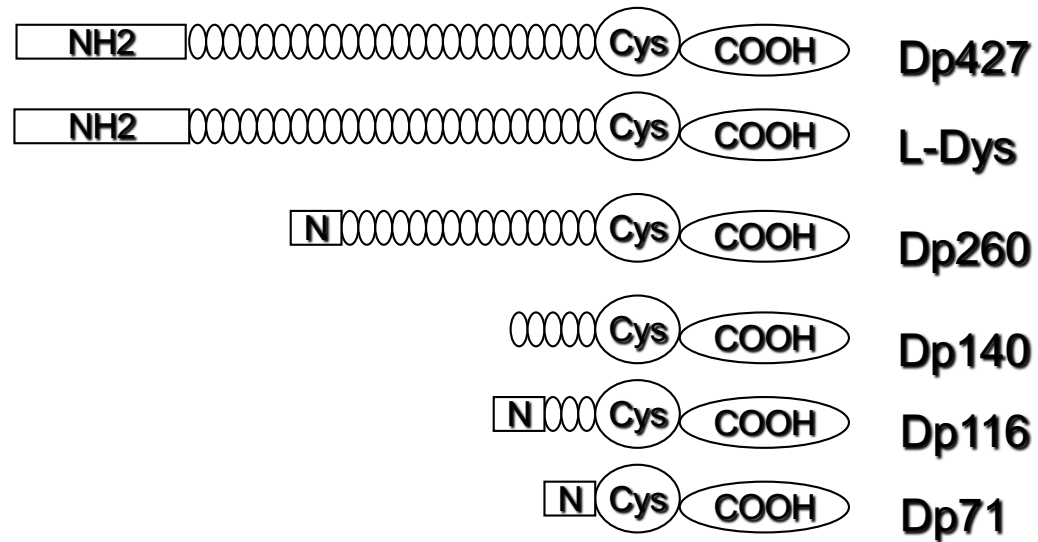
# IL GENE DMD

- E' situato sul braccio corto del cromosoma x, è lungo 3000 Kb (1.5% dell' intero cromosoma), presenta 79 esoni
- mRNA è lungo 14 Kb.



Presenta 4 domini: I, N-terminale (336 aa), con siti d'attacco al citoscheletro; II (2704 aa), con 24 unità ripetute, che mantengono distesa la proteina; III (325 aa), ricco di cisteine che lega almeno una proteina del sarcolemma; IV (320 aa), C-terminale, con funzione sia di ancoraggio che di regolazione).

# ISOFORME DELLA DISTROFINA





# **LA DISTROFINA**

**Proteina del citoscheletro; famiglia delle spectrine PM : 427 kDa; 3685 aa**

**La distrofina è una proteina associata al sarcolemma, localizzata in prossimità del lato citoplasmatico della membrana muscolare, cui è ancorata tramite un complesso di molte altre proteine, detto complesso della distrofina (DGC), che forma una struttura ponte, uno stabile collegamento tra matrice extracellulare e citoscheletro.**

## LA DISTROFINA

La distrofina è determinante per la stabilità meccanica della membrana durante la contrazione muscolare, infatti il suo ruolo è quello di rinforzare la fibra muscolare e di permetterle di sopportare lo stress meccanico causato dalla contrazione; inoltre permette la trasduzione del segnale tra gli spazi intra ed extracellulari della cellula muscolare e fornisce una impalcatura cui ancorarsi per altre proteine di segnalazione, come ad esempio avviene con l'enzima nNOS, che viene stabilizzato nei pressi del sarcolemma, permettendo la produzione intramuscolare di ossido nitrico (NO).

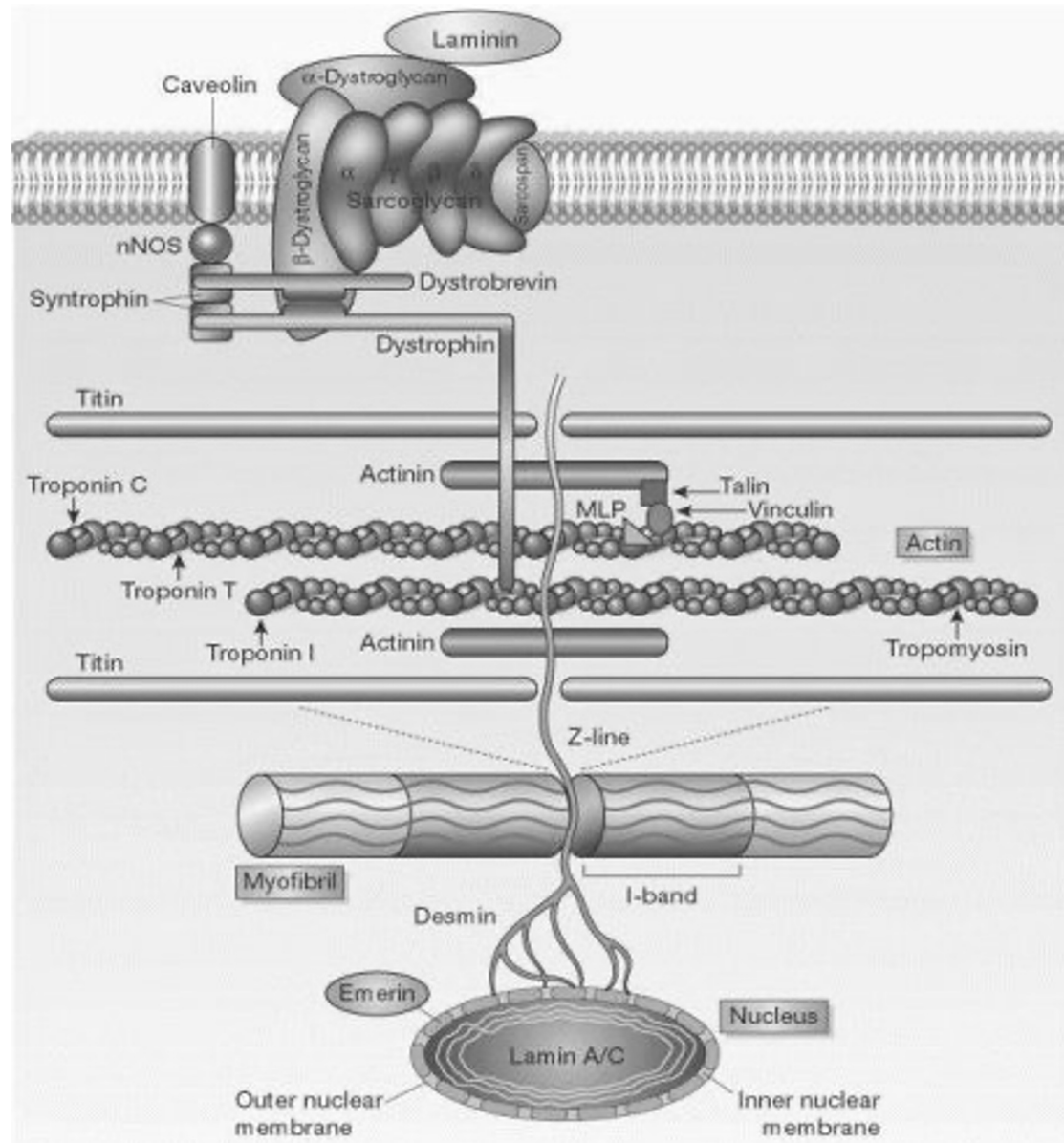
Nei pazienti distrofici, l'assenza parziale o totale della distrofina rende il sarcolemma fragile, permeabile e questo porta i componenti extracellulari ad entrare nella cellula, ad esempio le cellule del sistema immune invadono il tessuto muscolare causando un'inflammatione cronica.

## **RUOLO DELLA DISTROFINA**

**Fino ad oggi si pensava che la distrofina svolgesse un ruolo puramente meccanico, cioè che la sua assenza rendesse la membrana più fragile a ogni contrazione e più permeabile a fattori tossici esterni. Con il tempo questo fenomeno porta alla morte delle fibre muscolari e di conseguenza all'instaurarsi di un processo infiammatorio cronico, che a poco a poco sostituisce il muscolo con vere e proprie cicatrici di tessuto fibroso incapaci di contrarsi.**

**Accanto a questo ruolo strutturale, la distrofina ha anche una funzione più sofisticata, quella di controllare l'attività di altri geni che hanno un ruolo rilevante nella sviluppo della malattia. (ruolo di regolazione)**

# DISTROFINA





# DISTROFIE MUSCOLARI DI DUCHENNE & BECKER

- Coinvolgimento cardiaco: frequente in DMD e BMD. Senza rapporto con la debolezza muscolare.
  - Alta CK.
  - Biopsia muscolare: studio immunoenzimatico della distrofina con 3 anticorpi: terminali -NH<sub>2</sub>/-COOH e rod domain.
- DNA: Delezione o duplicazione genica nel 70% delle DMD (il resto mutazioni puntiformi o riarrangiamenti genici).

## Terapia

- Steroidi
- Riabilitazione respiratoria.
- Terapia ortopedica.