

Lezione 14 "Malattie degenerative, sporadiche ed ereditarie, con disordini prevalenti dell'esecuzione dei movimenti" - Cotrufo

Sono disordini prevalenti dell'esecuzione dei movimenti perchè partiamo oggi dalla via finale nell'esecuzione quindi il fascio piramidale e l'unità motoria. Le malattie più importanti che dobbiamo considerare come gruppo sono la sclerosi laterale amiotrofia, le atrofie muscolari spinali, la paraparesi crurale spastica, le neuropatie periferiche e le distrofie muscolari. Questi sono gli argomenti in dettaglio di cui parleremo. Prima di tutto per parlare della SLA e dei disturbi piramidali da malattia degenerativa vi ricordo il fascio piramidale che è la via di uscita dal cervello per l'esecuzione dei movimenti volontari. Dalla circonvoluzione frontale prerolandica il fascio piramidale discende attraverso la capsula interna e poi nel tronco encefalico dove attraversa il mesencefalo, il ponte e naturalmente via via che discende libera i contingenti che sono per i nuclei motori dei nervi cranici e poi al livello delle piramidi si incrocia nella parte inferiore del bulbo e dopo l'incrocio la maggior parte delle fibre va nel fascio piramidale crociato del midollo e una parte rimane invece omolateralmente cioè non incrocia e rimane anteriormente nel midollo però anche la parte che rimane non crociata prima di entrare in sinapsi con i motoneuroni spinali si incrocia al livello del mielomero. Quindi tutta la rappresentazione è controlaterale cioè l'emisfero sinistro controlla i movimenti dell'emisoma destro. Questa è la prima parte cioè la parte piramidale, poi c'è la parte periferica che abbiamo imparato a conoscere come unità motoria che è composta da: motoneuroni spinali che sono motoneuroni alfa che vanno ad innervare le fibre extrafusali cioè quelle la cui contrazione muove gli arti e i motoneuroni gamma che invece vanno ad innervare le fibre intrafusali cioè all'interno del fuso neuromuscolare che è il sensore dello stiramento dei nostri muscoli per cui informa il mielomero sullo stato di tensione delle fibre extrafusali e di conseguenza modifica la eccitabilità dei motoneuroni alfa; tutte le fibre muscolari che il motoneurone va ad innervare ed il numero di fibre è molto variabile nel senso che a seconda del volume del muscolare, per esempio il quadricipite femorale ha unità motorie che comprendono circa 200-300 fibre muscolari per motoneurone mentre i muscoli estrinseci dell'occhio hanno unità motorie che comprendono 5 fibre muscolari per motoneurone (questo naturalmente è bene adattato con il tipo di movimenti che bisogna compiere con i vari muscoli). Queste sono le strutture anatomiche a cui si riferisce la lezione cioè queste sono le strutture che ci permettono di eseguire i movimenti.

Il primo capitolo si riferisce alla sclerosi laterale amiotrofica che è una malattia dei motoneuroni. Ci sono forme geneticamente determinate di Motor Neuron Disease (MND): La SLA familiare che è una forma degenerativa ereditaria relativamente poco frequente nel senso che si osserva solo nel 5-10% di tutti i casi di SLA, il che significa che il 90-95% dei casi di SLA sono sporadici. Nei casi familiari la trasmissione è autosomica dominante e nel 20% di questo 5-10% quindi nell'1-2% di tutti i casi di SLA noi abbiamo una mutazione di questo gene che è il gene per la SOD1 cioè la superossido dismutasi 1, tutti gli altri casi non hanno ancora un chiarimento di quale sia la mutazione. Poi abbiamo la paraplegia spastica ereditaria che, rispetto alla SLA, è una condizione caratterizzata dal fatto che è una malattia in cui tu hai solo patologia del primo neurone di moto cioè quello piramidale e vengono colpiti tipicamente gli arti inferiori e la trasmissione può essere la più varia cioè nella maggior parte dei casi è autosomica dominante però può essere anche autosomica recessiva e recentemente è stato visto che può essere X legata. Quindi la SLA è un'affezione del I e del II neurone di moto cioè sia quello corticale che quello spinale, la paraplegia spastica ereditaria è solo del I neurone di moto piramidale. Poi le atrofie muscolari spinali invece sono solo del II neurone di moto e le atrofie muscolari spinali sono autosomiche recessive legate a mutazioni diverse del gene SMN che prende questo acronimo da survival motor neuron cioè è un gene che codifica per una proteina che serve per la sopravvivenza dei motoneuroni. Altre forme minori sono: l'amiotrofia spino

bulbare legata al cromosoma X che è una malattia da triplette legata a espansione CAG del gene per il recettore degli androgeni; poi esiste anche la malattia Tay-Sachs (pronuncia Tey Sac) dell'adulto che può essere responsabile di una malattia dei motoneuroni in cui si ha un deficit dell'esosaminidasi A che è un enzima che serve per il catabolismo dell'esosamine che sono delle amine derivate da carboidrati.

Poi ci sono nella maggior parte dei casi forme sporadiche di malattie del motoneurone. Abbiamo la paralisi bulbare progressiva che è una condizione dominata dal fatto che queste persone sono ipotoniche fino alla atonia e disfagiche fino alla afagia cioè perdono la capacità di parlare e di deglutire, naturalmente queste sono forme molto gravi perchè queste sono funzioni vitali soprattutto la deglutizione benchè si possa bypassare il problema o con il sondino naso-gastrico oppure con la PEG che è un intervento per cui si può introdurre chirurgicamente una sonda nello stomaco e attraverso la sonda il paziente avrà una nutrizione enterale quindi fisiologica che però non richiede alcun funzionamento dell'apparato deglutitorio. Questa è una delle forme in cui abbiamo patologia sia del I che II neurone di moto però sono interessati soprattutto i contigenti cortico-bulbare e anche dei nuclei bulbari, infatti per esempio se osservate la lingua di queste persone vedete che la lingua diventa estremamente atrofica oltre che immobile proprio perchè c'è atrofia da denervazione. Poi c'è la forma più comune che è la SLA e la SLA è una malattia del I e del II neurone di moto che inizia generalmente da un'estremista distale, questo può essere l'arto superiore, può essere l'arto inferiore e tende a estendersi poi disto-prossimalmente a interessare anche gli arti controlaterali però rimane per tutta la vita asimmetrica nel senso che c'è il lato che è stato colpito per primo che diventa anche quello più gravemente compromesso per tutta la durata della malattia. La SLA è una patologia in cui si osserva veramente la combinazione di patologia del I e del II neurone di moto cioè la paralisi flaccida con le caratteristiche dell'atrofia muscolare e la paralisi spastica con la iperreflessia e il segno di Babinski, questa è la SLA. Poi vediamo un'altra forma che si chiama atrofia muscolare spinale progressiva che invece è una patologia del II neurone di moto però è una forma dell'adulto cioè come la SLA, mentre la maggior parte delle atrofie muscolari spinali geneticamente determinate sono del bambino o comunque del giovane adulto. Questa è una forma difficile, difficile anche da diagnosticare perchè comincia propria come una polineuropatia motoria cioè i muscoli degli arti soprattutto i muscoli distali degli arti si atrofizzano e mima una polineuropatia, poi tende a progredire e la diagnosi è un pò per esclusione cioè dimostri la sindrome che è una chiara sindrome dell'unità motoria che è riconducibile a patologia del II motoneurone però escludi tutte le possibili forme acquisite e alla fine anche di fronte alla totale insensibilità a qualunque trattamento concludi che è un'atrofia muscolare spinale dell'adulto progressiva. Viceversa la sclerosi laterale primaria è quella condizione in cui tu hai una patologia del I neurone di moto e si chiama sclerosi primaria perchè appunto tu non osservi impegni di patologia del II neurone di moto cioè dell'unità motoria. Queste sono tutte quante forme che rientrano in un'unica malattia che è appunto la malattia dei motoneuroni.

Oggi con gli strumenti funzionali che si hanno a disposizione tipo risonanza magnetica funzionale, tipo risonanza magnetica spettroscopica, tipo PET con FDG e tutte queste analisi permettono di vedere se c'è un'estensione anche di altri componenti neuronali a questa malattia dei motoneuroni però rimane che è una malattia esclusiva dei motoneuroni sul piano clinico ed è una malattia che va distinta da queste forme complesse in cui tu puoi avere una compromissione dei motoneuroni ma insieme con altre patologie degenerative come per esempio: l'atrofia multisistemica (cioè si tratta di patologie in cui tu hai molti circuiti che vengono compromessi contemporaneamente) con degenerazione dei motoneuroni spinali; la paralisi sopranucleare progressiva con degenerazione dei motoneuroni spinali cioè ci sono malati con PSP che possono avere anche segni di degenerazione dei motoneuroni spinali e quindi patologie dell'unità motoria; degenerazione cortico-basale con degenerazione dei motoneuroni spinali; Forma amiotrofica della malattia di Creutzfeldt-jakob che è una patologia da prioni e le malattie da prioni possono dare quadri clinici diversi

e uno dei quadri clinici anche tra i più gravi è la forma amiotrofica legata al fatto che i motoneuroni spinali degenerano per l'accumulo di proteina prionica resa indigeribile.

Poi ci sono forme acquisite di malattia dei motoneuroni che bisogna considerare nella diagnosi differenziale, ho sbagliato a scrivere "acquisite di malattia dei motoneuroni" perchè si differenzia dalle malattie dei motoneuroni, diciamo di patologia dei motoneuroni. Esiste una sindrome tipo SLA associata AIDS e questa chiaramente è una patologia riconducibile non tanto al virus di per sé ma quanto alla disimmunità conseguente al virus HIV. Poi c'è la neuropatia motoria che può essere multifocale con blocchi di conduzione prossimali cioè si tratta di una patologia per cui non si ha una conduzione del potenziale d'azione lungo gli assoni periferici perciò si hanno blocchi di conduzione prossimali ed è una malattia autoimmune e sono presenti anticorpi contro questi gangliosidi che si chiamano GM1 oppure una neuropatia motoria associata a paraproteinemia o a cancro e questa è una condizione chiaramente paraneoplastica o disglobulinemica. La poliomielite anteriore acuta è una malattia grave che naturalmente danneggia i motoneuroni spinali perciò si chiama poliomielite anteriore acuta. Si possono avere intossicazioni con sofferenza motoneuronale, intossicazioni da piombo, da mercurio, da alluminio e queste naturalmente vengono fuori dall'anamnesi per l'esposizione a tossici ambientali che poi vanno verificati con opportuni dosaggi. La mielopatia attinica cioè le persone che hanno subito irradiazioni può determinare danno dei motoneuroni spinali. La sindrome post-polio che è una strana condizione che colpisce le persone che hanno sofferto da piccoli di poliomielite e che poi dopo molti anni di stazionarietà vanno incontro a deteriorazione dei motoneuroni per cui questa sindrome si chiama post-polio e assomiglia per certe aspetti alla SLA. Ma si possono avere condizioni simili anche per mielopatie associate a malattie autoimmunitarie come per esempio nella sindrome di Sjogren oppure nel lupus eritematoso il cosiddetto neurolupus. Oppure mielopatie associate a disendocrinopatie soprattutto a ipertiroidismo e a iperparatiroidismo. Perchè vi dico tutte queste cose così complicate? Perchè quando noi ci troviamo di fronte a una sindrome che clinicamente identifichiamo come sindrome motoneuronale dobbiamo fare di tutto per verificare se si tratta di una malattia degenerativa e quindi una malattia assolutamente incurabile e a prognosi lentamente ma inesorabilmente sfavorevole oppure invece è acquisita perchè nel caso che si tratti di una forma acquisita si può intervenire in qualche modo in una maniera più o meno efficace per esempio come allontanare dall'esposizione di un tossico oppure facendo la cura della malattia autoimmune oppure correggendo la disendocrinopatia in questo caso utilizzando le immunoglobuline endovenose per allontanare gli autoanticorpi che bloccano la conduzione e quindi è uno sforzo che noi facciamo sempre di fronte a una sindrome motoneuronale perchè anche se è rarissimo che possa essere una forma acquisita perchè la speranza è di trovare una causa curabile.

(il prof mostra delle immagini) Bene questa è una lingua tipicamente ipotrofica. La lingua non ha in genere queste plicature più o meno profonde e vedete che qui è anche un pò asimmetrico nel senso che la metà sinistra della lingua è più ipotrofica che non la metà destra. L'atrofia delle mani, vedete soprattutto il primo interosseo com'è atrofico (si vede un'escavazione). L'atrofia delle gambe, vedete questa cresta tibiale com'è prominente perchè il muscolo tibiale anteriore (si trova sul lato peroneale) è atrofico. E poi qui fa vedere una fascicolazione cioè una delle conseguenze della denervazione delle fibre muscolari è che quelle corrispondenti a un motoneurone in via di degenerazione ma non ancora degenerato completamente è che si eccita da solo e allora invia un potenziale che provoca la fascicolazione cioè le fibre innervate da quel motoneurone si contraggono. Le fascicolazioni non determinano un movimento articolare perchè un singolo fascicolo non è in grado di muovere un'articolazione quindi è diverso dalla mioclonia e dal clono ma è proprio un movimento che si vede sotto la pelle quando il fascicolo muscolare è superficiale. Al livello della lingua si vedono invece addirittura le fibrillazioni cioè le contrazioni di singole fibre perchè il muscolo è ricoperto da una mucosa e quindi è molto più agevole vedere le fibre muscolari che si contraggono. Se voi

paragonate in questo midollo spinale con queste radici anteriori e questo midollo spinale con queste radici anteriori credo che vi rendiate conto di che differenza di trofismo c'è perchè nel midollo del paziente con SLA c'è un processo di atrofia che è molto grave. Questo è un cervello di una SLA, non so se vi ricordate il cervello del malato di Alzheimer che vi ho fatto vedere, comunque rispetto al cervello del malato di Alzheimer voi vedete che non c'è un'atrofia diffusa perchè queste regioni del cervello sono regioni trofiche ma l'atrofia è selettiva, è frontale e in particolare della circonvoluzione prerolandica cioè dell'area motoria primaria. La SLA è una malattia terribile in cui le persone sono via via ridotte a perdita di capacità motorie, è totalmente incurabile, non compromette le capacità mentali per cui queste assistono alla loro decadenza e c'è un momento in cui intervengono deficit ancora più difficoltosi della perdita della deglutizione cioè la difficoltà ventilatoria. Questi sono momenti in cui il rapporto tra il medico e il malato è estremamente impegnativo ed emozionale perchè trattandosi di una difficoltà ventilatoria irreversibile bisogna raccogliere dal malato la sua posizione rispetto a una ventilazione assistita o addirittura una ventilazione artificiale. Abbiamo bisogno di essere sicuri della diagnosi, non possiamo metterci a parlare di prognosi per una malattia incurabile se non siamo certi della nostra diagnosi. Ora la diagnosi di SLA è una diagnosi che può essere definita solo clinicamente quando noi ci troviamo davanti che abbia contemporaneamente segni di I neurone di moto cioè segni piramidali, segni di II neurone di moto cioè tipo atrofia da denervazione ma in 3 regioni diverse. Questo è quello che ci dà la diagnosi definitiva. Perchè in 3 regioni diverse? Perchè se un malato ha una mielopatia cervicale legata per esempio alla presenza di una compressione ab intrinseco (es. ematomielia, idromielia, tumore intramidollare) oppure ab estrinseco (es. meningioma, ernia discale) può avere contemporaneamente segni piramidali e segni di secondo motoneurone però i segni di secondo motoneurone di moto saranno nella regione del mielomero interessato cioè in un'unica regione cervicale e questo non fa diagnosi di SLA. L'altro punto molto importante è che nella SLA non ci sono disturbi della sensibilità mentre invece nelle patologie focali del midollo ci sono disturbi della sensibilità associati, ci sono per esempio dolori radicolari se si tratta di una compressione ab estrinseco come nell'ernia discale. Quindi assenza di disturbi della sensibilità e poi però c'è bisogno di 3 regioni compromesse con segni di II neurone di moto cioè di atrofia da denervazione. La diagnosi invece è di SLA probabile quando si hanno segni piramidali e di secondo neurone di moto ma in due regioni con qualche segno di I neurone di moto rostrali a quelli di II neurone di moto. Che significa rostrali? Significa che se io ho segni di patologie del II neurone di moto al livello dorsale e lombo-sacrale e ho segni piramidale agli arti superiori, questo è rostrale oppure se io ho segni di patologia del II neurone di moto cervicali cioè agli arti superiori e lombo-sacrali cioè agli arti inferiori e ho segni piramidali al di sopra per esempio l'esaltazione del riflesso mandibolare o addirittura clono della mandibola, questo è rostrale rispetto al cervicale. Qualche volta noi possiamo fare diagnosi di SLA probabile quando abbiamo segni di I neurone di moto e solo segni elettromiografici di denervazione cronica in due regioni quindi se noi abbiamo solo segni clinici piramidali e poi nessun segno clinico di denervazione ma l'elettromiografia evidenzia denervazione cronica in due regioni (es. cervicale e lombo-sacrale), noi possiamo fare diagnosi di SLA probabile. La SLA invece è possibile quando: noi abbiamo segni di primo e secondo neurone di moto in una sola regione, è il caso dell'esempio che vi ho detto prima cioè segni di patologia del II neurone di moto cervicale e segni piramidali soltanto agli arti inferiori; Oppure se abbiamo segni di primo neurone di moto in due o più regioni cioè per esempio agli arti superiori e agli arti inferiori; segni di primo e secondo neurone di moto in due regioni senza però segni di I neurone di moto rostrali rispetto ai segni di secondo neurone di moto. Naturalmente è fondamentale di fronte a questi casi la presenza o l'assenza di disturbi della sensibilità perchè se ci sono in questi casi non ci pensi neanche alla malattia dei motoneuroni. Ora quali sono i segni di I e II motoneurone? Segni del I motoneurone: segno di Babinski è il principale tra i segni piramidale; il clono che è una contrazione, non una contrattura stabile ma è un movimento alternato tipicamente inesauribile che può essere evocato dallo stiramento di un muscolo cioè se io ho una paralisi spastica di un arto inferiore e questo comporta l'iperestensione dell'arto e quindi

anche l'iperstensione della caviglia e quindi atterrerò quando cammino con la punta del piede (fisiologicamente noi atterriamo di tallone, non atterriamo di punta) e l'atterraggio sulla punta porta che il carico porta il tallone per terra e questo determina uno stiramento dei muscoli tricipite della sura e quindi dei muscoli il cui tendine è il tendine d'Achille. Questo stiramento brusco determina un'eccitazione del riflesso tendineo e di conseguenza questa persona sarà portata dalla contrazione a rimettersi sulla punta perchè si contrae il tricipite però poi subito dopo si mette di nuovo sulla pianta e questo eccita di nuovo e allora questa persona può rimanere sul marciapiede o in mezzo alla strada che non riesce più ad interrompere questo movimento che è un clono. Se poi è bilaterale immaginate il problema che questa persona avrà perchè è tipicamente inesauribile il clono finchè rimane la tensione e noi possiamo evocarlo sul lettino imponendo al malato una brusca dorsiflessione del piede e poi sosteniamo la pressione sulla punta del piede (questo è importante cioè il sostenere) e allora la nostra mano incomincerà ad ondeggiare e finchè noi continuiamo a sostenere la pressione, il clono continuerà perciò è inesauribile; assenza dei riflessi addominali superficiali (RAS). I RAS vengono elicitati con una punta smussa (per esempio la punta di una matita), se noi andiamo sull'addome da un lato e dall'altro verso l'ombelico, al di sopra dell'ombelico, al livello dell'ombelico e al di sotto dell'ombelico e andate dall'esterno verso l'ombelico, vedremo che l'ombelico fisiologicamente si sposta. Un malato con lesione piramidale perde questo riflesso che si chiama addominale superficiale, così come si esaltano i riflessi tendinei, lo perde perchè i riflessi superficiali sono favoriti dal fascio piramidale per cui la perdita del controllo piramidale abolisce i riflessi superficiali cosa diversa invece per i riflessi tendinei che sono inibiti dal fascio piramidale per cui la perdita del controllo piramidale esalta tutti i riflessi spinali perciò iperriflessia, clono ecc ecc; E poi la perdita della destrezza motoria cioè dei movimenti volontari fini. I segni di II neurone di moto sono: atrofia dei muscoli; debolezza di tutti i movimenti, vi ricordate che vi ho detto che la paralisi piramidale è una paralisi che non indebolisce i muscoli e i riflessi spinali cioè i muscoli rimangono con la loro forza nei movimenti automatici (nei movimenti volontari c'è deficit di forza) mentre invece nelle paralisi flaccide non solo nei movimenti volontari si perde la capacità ma anche in qualunque movimento anche nel riflesso spinale automatico non c'è più forza muscolare; fascicolazioni ma le fascicolazione non sono di per sè rare, molte persone presentano fascicolazione, le fascicolazioni sono nel maggior parte dei casi benigne ma diventano un segno di patologia del II neurone di moto quando si associano ad atrofia e debolezza. Questo è importante clinicamente cioè fascicolazione senza atrofia muscolare e senza debolezza muscolare non sono segni di patologie. Se non ci sono i segni clinici anche la presenza di segni elettromiografici da denervazione cronica rendono le fascicolazione segni di patologia del II neurone di moto.

Allora il seconda gruppo è quello delle atrofie muscolari spinali. Queste possono essere sporadiche o ereditarie. Le più gravi sono le cosiddette SMA (Spine Muscular Atrophy) I, II, III e IV. Possono essere neonatali nell'esordio nella forma di tipo primo oppure invece ad esordio nell'adulto. Naturalmente andando dalla SMA I alla IV la gravità diminuisce progressivamente. Hanno un'ereditarietà autosomica recessiva e c'è nel 90% dei casi una delezione per il gene SMN1 (survival motor neuron) che si trova sul cromosoma 5. È una condizione terribile quella del bambino affetto da SMA I o malattia di Werdnig-Hoffman (pronuncia Vernig-Hoffman) perchè questi bambini già alla nascita sono ipotoni, non riescono a succhiare rapidamente, che non hanno un valido pianto, che spesso hanno bisogno di assistenza respiratoria, non riescono neanche a tirar su la testa dal letto e poi muoiono in genere nel corso del primo anno di vita per insufficienza respiratoria (la biopsia muscolare mostra la chiara atrofia muscolare). Molto meno frequenti sono l'amiotrofia bulbo-spinale che è quella condizione che già vi ho anticipato legata al cromosoma X quindi ne sono affetti soltanto i maschi, legata ad un'amplificazione CAG del gene per il recettore degli androgeni. Questa amplificazione comporta che spesso questi maschi hanno anche ginecomastia, diabete e atrofia muscolare. Un'altra condizione relativamente rara, più benigna rispetto alla

SMA I, II e III è la paralisi bulbare progressiva in cui si ha una lenta progressiva debolezza dei muscoli facciali e bulbari che si associano ad insufficienza ventilatoria. Poi ci sono altre possibili localizzazioni di queste atrofie spinali che possono essere scapolo-omerale, scapolo-peroneale oppure facio-scapolo-omerale, questa è una classificazione relativa ai distretti prevalentemente colpiti e sono tutte condizioni che richiedono una differenziazione da distrofie muscolari che hanno la stessa distribuzione muscolare. E poi anche le amiotrofie progressive spinali distali che sono forme di malattia di motoneuroni esclusivamente di II neurone di moto che comportano spesso solo una compromissione distale (per esempio la mano) relativamente poco o per niente evolubile quindi relativamente benigne. (il prof commenta l'immagine del bambino con SMA 2) questa è la condizione di un bambino che non cammina però riesce a stare seduto, riesce a tenere la testa dritta e che ha un'aspettativa di vita che va molto al di là del primo anno che invece è la sopravvivenza media della SMA 1.

Domanda di uno studente: Ma sono tutte progressive ovviamente?. Risposta prof: Sì tutte quante progressive cioè tu puoi dare per scontato che in una maniera variabile anche all'interno dello stesso individuo nelle varie epoche della vita tipo per esempio il malato con SLA non è un malato che ha un discorso lineare di indebolimento, può avere dei periodi di stazionarietà e poi può avere dei crolli più o meno rapidi così come può avere l'esordio rapido. Però è una condizione a tutte le malattie degenerative la progressione.

Delle paraparesi spastiche ereditarie vi ho già accennato nello schema iniziale. Queste sono paraparesi crurali cioè interessano gli arti inferiori, hanno una lenta evoluzione e quello che si nota è soprattutto la spasticità, sono persone che camminano così perchè hanno una spasticità degli arti inferiori che riduce la pressione perchè nella spasticità gli arti inferiori sono in estensione e allora camminano in questa maniera però riescono in questa maniera anche a fare lunghi percorsi. Sono ereditarie e l'ereditarietà come già vi avevo anticipato può essere autosomica dominante, autosomica recessiva o X-legata.

Veniamo ad un altro capitolo importante che è quello delle neuropatie degenerative. Noi possiamo in qualche modo distinguere quelle che si definiscono "neuronopatie" (tipo per esempio la malattia dei motoneuroni cioè del motoneurone spinale o II neurone di moto) dalle patologie proprie dei nervi periferici che si chiamano "neuropatie". Quindi le neuropatie sono quelle del nervo periferico. Quali sono quelle degenerative? Sono neuropatie ereditarie che hanno preso anche il nome molto comune di malattia di Charcot-Marie (pronuncia Sciarco-Mariè) perchè è stata la prima forma descritta però adesso c'è un'eterogeneità notevole e in linea di massima colpiscono le varie componenti dei nervi quindi la componente sensitiva, la componente motoria. Come le distinguiamo dalle malattie dei motoneuroni? Perchè c'è la componente sensitiva associata ma anche perchè il territorio di distribuzione è più riconducibile al nervo periferico e poi perchè caratteristicamente nelle forme demielinizzanti che sono quelle più frequenti abbiamo un rallentamento veramente molto marcato della velocità di conduzione motoria e sensitiva che possiamo registrare con l'elettroencefalografia. La classificazione è questa (il prof mostra la seconda slide a pagina 9): esiste un tipo primo che determina una neuropatia cosiddetta ipertrofica e che è demielinizzante, clinicamente è caratterizzata da questa debolezza distale degli arti inferiori all'esordio con deficit sensitivo (sempre degli arti inferiori) inizialmente a calza corta e poi a calza sempre più lunga però poi arrivano anche i deficit delle mani quindi comincia dai piedi ma poi interessa anche le mani. Ed è comune a tutti questi quadri (si riferisce ai quadri del tipo primo dovuto a diverse mutazioni) indipendentemente da se la trasmissione è autosomica dominante, interessa il gene PMP22 oppure il gene sul cosiddetto locus Duffy (pronuncia Daffi) oppure invece è legata al cromosoma X. Ma io non mi aspetto che voi impariate tutte queste cose ma mi aspetto che vi ricordiate che esiste un tipo primo caratterizzata da neuropatia ipertrofica e che ne sono di vario tipo nel senso che diversi geni possono

essere coinvolti. Oppure di tipo secondo in cui si ha una neuropatia assonale cioè gli assoni degenerano e non è un problema di mielinizzazione tanto è vero che la velocità di conduzione è quasi fisiologica, non è significativamente alterata e naturalmente i geni sono diversi. Poi esiste un tipo terzo che è caratterizzato dal fatto che si può avere una forma demielinizzazione ma è autosomica recessiva in genere e si ha un rallentamento della velocità di conduzione molto marcato oppure che si ha una forma sporadica con ritardo delle funzioni motorie e degenerazione assonale. Un tipo quarto che è ereditario ed è la malattia di Refsum (si pronuncia Refsum) che è associato ad altre patologia come la retinite pigmentosa, la neuropatia periferica ovviamente, l'ataxia e malformazioni scheletriche. E poi altre forme che sono anche disautonomiche non soltanto sensitive e motorie (credo si riferisca alle neuropatie ereditarie sensitivo-autonomiche). E poi molto interessante è la cosiddetta paralisi da pressione che è caratterizzato dal fatto che la paralisi interviene dopo una compressione sul nervo, è geneticamente determinato (autosomico dominante) e tra l'altro è interessato lo stesso gene che noi abbiamo coinvolto nella forma di tipo la della HMSN e la paralisi interviene solo una pressione per esempio quella che ci può essere di notte se tu ti addormenti su un gomito oppure durante l'applicazione di un manicotto per esempio per la pressione, naturalmente non ha niente a che vedere con la paralisi del risveglio che tutti abbiamo provato e che però è ischemica cioè si supera in pochi secondi appena ripristiniamo la circolazione eliminando la compressione. Una caratteristica comune alla stragrande maggioranza delle neuropatie degenerative ereditarie e sporadiche ma ad esordio precoce è questo piede cioè piede cavo equino con dita, in particolare l'alluce, a martello. Questo è il piede tipico e sulla base di questo poi le analisi successive possono permettere di ricondurlo a un tipo o ad un altro tipo ma la base è clinica. Queste persone camminano tipicamente con un'andatura steppante cioè sollevano molto gli arti per andare avanti perchè i muscoli peroneali cioè in particolare tibiale anteriore sono muscoli che non hanno la forza di sollevare la punta del piede per cui queste persone quando sollevano l'arto hanno la caduta della punta del piede, la caduta comporta un allungamento dell'arto e per non inciampare nella punta devono flettere l'anca e il ginocchio di più come se salissero un gradino per questo si chiama steppante da step che in inglese significa gradino. Quando poi atterrano queste persone fanno molto rumore perchè il tallone crolla sul pavimento per cui sembra che talloneggi cioè il tallone si schianta sul pavimento e fa un gran rumore di tacco. Questa è la base per la diagnosi. Nelle forme ipertrofiche cioè nel primo ma anche nella forma di tipo terzo Dejerine-Sottas (pronuncia Degeren-sottas) e anche nella forma di paralisi da pressione la caratteristica è che se si va a guardare al microscopio elettronico un nervo, si trovano assoni che vengono circondati da cellule di Schwann e questo forma la cosiddetta ipertrofia. Questi nervi per via di questo accumulo di cellule di Schwann che non formano una buona mielinizzazione ma rendono il nervo più grande del fisiologico tanto che per esempio al livello del pollice se tu vai alla ricerca del nervo mediale in una persona sana non lo palpi mentre invece in queste persone tu lo palpi il nervo mediale al pollice perchè diventa più spesso ovviamente puoi vederne lo spessore se vai a fare un'ecografia del pollice e vai a ricercare il nervo mediale (credo che il prof si riferisca al nervo mediano che vai a palpare al polso). Di fronte ad un quadro neuropatico noi prima di andare a ricercare la mutazione genica dobbiamo escludere che si tratti di una forma acquisita di neuropatia. E dobbiamo ricordarci che esistono neuropatie: associate a malattie sistemiche (la più comune è quella diabetica); associate a ipovitaminosi (soprattutto ipovitaminosi B1 ma anche B6 e B12); associate a malattia critica cioè una di queste condizioni di persone in terapia intensiva con ipertensione, sepsi; associate a farmaci che possono essere neurotossici soprattutto farmaci non solo immunosoppressori ma anche quelli che vengono usati per la chemioterapia dei carcinomi; associate a crioglobulinemia che è una condizione che può essere idiopatica o secondaria a epatite C soprattutto se tratta con interferone alfa; associate ad infezioni (gli agenti infettanti che più colpiscono il nervo periferico sono: il bacillo della lebbra, il virus varicella-zoster, la borrelia burgdorferi); associate a immunopatie (soprattutto le gammopatie monoclonali); paraneoplastiche cioè associate ad un carcinoma da qualche

parte con cui il nervo periferico condivide un antigene. Questa diagnosi differenziale delle neuropatie è abbastanza complessa perchè dobbiamo esplorare diversi settori della eziopatogenesi.

E vediamo l'ultimo capitolo delle malattie dell'esecuzione del movimento sempre degenerative naturalmente che sono le miopatie cioè le malattie primarie delle fibre muscolari. Noi abbiamo diverse malattie ereditarie e acquisite del muscolo scheletrico: (il prof legge tutti i nomi della prima slide a pagina 12). Finito di leggere l'ultimo nome della slide cioè "miopatie iatrogene" dice: noi oggi parliamo di distrofie muscolari progressive. Le distrofie muscolari progressive sono malattie che hanno in comune il processo distrofico cioè le fibre muscolari degenerano ma possono essere legate a tante mutazioni diverse. Inizialmente la classificazione era per modalità di trasmissione oppure per età d'esordio (non si capisce). Adesso in parte viene conservata questa classificazione e in parte invece è stata superata. Considerate che nel settore delle distrofie muscolari si sono fatti avanzamenti conoscitivi enormi sul piano dei geni mutati, sulle proteine coinvolte nella mutazione ma questa classificazione io non ve la richiedo, ve la mostro per farvi capire quanto sono stati i progressi sulle conoscenze in tema di eziopatogenesi delle distrofie muscolari. Immaginate che quando io ero studente esisteva "la distrofia muscolare progressiva". Adesso abbiamo una proliferazione di diverse malattie legate ovviamente all'agente eziologico e se l'agente eziologico è diverso anche se il fenotipo è simile, è un'altra malattia. E quindi sono tante quanti geni sono stati identificati, tanti quanti proteine diverse sono identificate. Sono moltissime soprattutto c'è stato una proliferazione delle cosiddette distrofie dei cingoli quelle che l'acronimo è LGMD cioè Limb Girdle Muscular Dystrophy (pronuncia Limb Ghirdl maschiular distrofi) perchè significa cingolo degli arti. Quindi la distrofia dei singoli oggi viene divisa in 12 malattie diverse che condividono tutte lo stesso quadro clinico cioè la distrofia dei muscoli del cingolo scapolare e pelvico. In linea di massima tutte sono riconducibile a questo tipo di danno, quando abbiamo parlato dei meccanismi generali di patologia io vi ho accennato al fatto che la membrana plasmatica di una fibra muscolare è un doppio foglietto lipidico assolutamente non resistente alla pressione, pressione che invece viene esercitata a ogni contrazione. Quindi è il movimento che determina danno perchè noi non resistiamo alla pressione laterale da contrazione a meno che non abbiamo un apparato proteico collegato con i sarcomeri che attraverso il citoscheletro scarica tutta la pressione sulla matrice pericellulare. Ma è chiaro che nel momento in cui manca qualcuna di queste componenti del citoscheletro, delle proteine che stanno al di sotto della membrana oppure delle proteine che attraversano la membrana, oppure delle proteine che si collegano con queste della matrice extracellulare, il risultato è che a ogni movimento si buca la membrana e il buco della membrana determina l'entrata di calcio e il calcio che entra è il killer delle fibre muscolari perchè determina una ipercontrazione e questa ipercontrazione poi innesca anche tutta la cascata di eventi calcio mediati che portano alla necrosi.

La più famosa e anche la più importante delle distrofie muscolari è quella di Duchenne. La malattia di Duchenne è legata a una mutazione che in un alto numero di caso è una prima mutazione perchè è un gene molto grande e molto instabile e che comporta la perdita della capacità di sintetizzare la distrofina che è quella proteina importantissima che collega il filamento di actina del citoscheletro (non del sarcomero) con l'apparato proteico transmembranario che serve per scaricare la pressione attraverso la laminina sulla matrice extracellulare. I bambini affetti nascono come bambini assolutamente sani anche se hanno un CPK elevatissimo alla nascita e poi intorno ai 5 anni diventano incapaci di alzarsi come gli altri bambini, cadono spesso, incominciano a camminare sulle punte e hanno caratteristicamente questi polpacci grossi. Poi lo sviluppo successivo verso gli 11 anni vanno in sedia a rotelle e se non si sta attenti vanno incontro a scoliosi. Mentre invece se la mutazione dello stesso gene è diversa e allora noi possiamo avere la forma di Becker (pronuncia Beicher). La forma di Becker è una forma più benigna perchè la distrofina è meno funzionante, c'è ne di meno rispetto al sano ma non è completamente assente e quindi la resistenza all'esercizio muscolare rimane ma non sono persone sane, hanno anche loro questi polpacci molto grossi e

incominciano ad avere deficit dell'andatura più tardivamente ma con scarsa compromissione della sopravvivenza mentre invece di malati di Duchenne vanno incontro a morte in genere intorno a 20 anni ma con tecniche respiratorie questa sopravvivenza può essere prolungata anche di diversi anni. (il prof mostra la seconda slide a pagine 15) Queste sono le fibre ipercalciche che si sono rotte ed è entrato il calcio e questo è l'aspetto della distrofia. Vedete questa grande variabilità di calibro, queste fibre muscolari atrofiche e queste invece ipertrofiche ed ipercalciche. Questo è Duchenne e questo al centro è un Becker e vedete come è meno compromesso quello di Becker però la qualità della alterazione è la stessa. E questa invece è gamma sarcoglicanopatia (non lo dice ma dovrebbe appartenere alla distrofia de cingoli) che non è una distrofinopatia e il quadro è ulteriormente diverso.

Un'altra malattia che bisogna ricordarsi perchè nell'adulto è la più frequente è la distrofia miotonica. La distrofia miotonica è caratterizzata dall'atrofia muscolare dei muscoli della faccia, dei muscoli temporali, dei masseteri, dei muscoli del collo, dei muscoli distali degli arti, caratterizzata da questa facies tipica che si chiama facies lugubre e dal fenomeno miotonico che è una persistente eccitazione per cui a una contrazione non segue la decontrazione rapida proprio perchè c'è una persistenza di contrazione. È tipico che il distrofico miotonico ti da la mano, te la stringe e poi non te la molla perchè ha difficoltà nella decontrazione cioè deve fare uno sforzo dei muscoli antagonisti per riuscire a fare il movimento opposto. La distrofia miotonica è una condizione caratterizzata dal fatto che le fibre vanno in atrofia più che in necrosi come avviene nelle altre distrofie muscolari in genere ed è legata a una mutazione di un gene molto importante che codifica per protein-chinasi e il problema è che sicuramente la patogenesi non è legata al meccanismo che vi ho descritto prima della fragilità del sarcolemma però noi non abbiamo ora capito qual è il meccanismo patogenetico della distrofia di Steinert (pronuncia Stainer) o distrofia miotonica. È una malattia da triplette ripetute CTG e una delle altre cose non facili da capire è che è autosomico dominante benchè la mutazione (cioè questa ripetizione di tripletta CTG) riguardi una regione non codificante del gene ma evidentemente una regione regolativa cioè questa è una regione trascritta ma non tradotta e l'mRNA che consegue alla trascrizione probabilmente ha una funzione regolativa su molti geni e questo è il motivo verosimilmente per cui è una malattia che interessa moltissimi sistemi: il cristallino perchè i malati hanno cataratta; le ghiandole endocrine; sono quasi tutti intolleranti al glucosio ma con iperinsulinemia; sono persone con disturbi della conduzione cardiaca; persone che hanno una insufficienza mentale più o meno grave a seconda dell'amplificazione della tripletta; i maschi sono non fertili se l'amplificazione della tripletta è ampia ecc ecc... Quindi è una malattia per la quale ci sono ancora molte cose da chiarire.