

Distrofie muscolari

Malattie geneticamente determinate ed a decorso cronico-progressivo, riconducibili dipendenti da un processo degenerativo primario che interessa il muscolo scheletrico.

Classificazione delle distrofie muscolari basata sulle modalità di trasmissione:

A trasmissione X-linked

- DM di Duchenne
- DM di Becker
- DM di Emery-Dreifuss

A trasmissione autosomica dominante

- DM dei cingoli autosomiche dominanti
- DM facio-scapolo-omerale
- DM scapolo-peroneale
- DM distale
- DM oculo-faringea

A trasmissione autosomica recessiva

- DM dei cingoli autosomiche recessive
- DM congenite

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

Etio-patogenesi

È dovuta all'assenza di **distrofina**, proteina codificata da un gene localizzato nel locus p21 del cromosoma X. Si trasmette come carattere recessivo legato all'X. Pertanto si manifesta solo nei maschi, mentre le femmine sono portatrici sane. I figli maschi di una portatrice hanno un rischio del 50% di nascere malati, mentre le figlie femmine hanno un rischio del 50% di essere portatrici. La donna portatrice può presentare segni laboratoristici o perfino clinici di malattia se la lyonizzazione (soppressione di uno dei 2 cromosomi X durante l'embriogenesi) avviene in modo sfavorevole, con prevalente soppressione del cromosoma x sano rispetto a quello malato.

Disrofina: proteina localizzata, nel muscolo normale, tangenzialmente alla superficie interna del sarcolemma. Il dominio N-terminale si lega all'actina mentre il dominio C-terminale, ricco in cisteine, si lega al beta-distroglicano, proteina transmembrana che, tramite l'alfa-distroglicano, interagisce con la laminina, componente della matrice extracellulare. Al complesso dei distroglicani (beta ed alfa) si associa il complesso dei sarcoglicani (4 glicoproteine transmembrana: alfa, beta, gamma e delta-sarcoglicano). Quindi, la funzione della distrofina, sarebbe quella di stabilire continuità tra citoscheletro e matrice extracellulare.

Tale complesso distrofina-glicoproteine conferisce supporto strutturale e resistenza al sarcolemma. La mutazione di ciascun membro di questo complesso può dar luogo ad una distrofia muscolare differente.

La distrofina manca perché il gene che la codifica è interessato da mutazioni (DELEZIONI nella maggior parte dei casi, ma anche mutazioni puntiformi -20 % dei casi- e duplicazioni -10 % dei casi) in virtù delle quali vengono introdotti codoni di stop responsabili dell'arresto dello schema di lettura.

Mancanza di distrofina → lesioni del sarcolemma (delta lesions) → ingresso di Ca²⁺ → Attivazione di proteasi endogene → necrosi della fibra muscolare.

N.B. Per un certo tempo, coesistenza di processi degenerativi e rigenerativi. Poi, prevalenza di processi degenerativi con progressiva sostituzione del tessuto muscolare da parte di tessuto fibro-adiposo.

Clinica

Segno suggestivo: inizio ritardato della deambulazione → 18 mesi (i bambini sani iniziano a deambulare verso i 12-13 mesi)

Esordio: 2-5 anni.

Manifestazioni:

- Andatura basculante (anserina), per interessamento dei muscoli glutei e retrazione del tendine di Achille che impone ai piedi una flessione plantare.
- Difficoltà nel salire le scale e, soprattutto, nel rialzarsi da terra che diventa possibile solo con una manovra di arrampicamento, manovra di Gowers per ipo/astenia dei muscoli assiali.
- Scoliosi ed iperlordosi lombare, per ipo/astenia dei muscoli assiali.
- Ipertrofia dei polpacci, per sostituzione del tessuto muscolare con tessuto fibro-adiposo.
- Ipostenia dei muscoli prossimali degli arti inferiori e successivamente di quelli degli arti superiori.

L'interessamento muscolare è progressivo con il pz. che perde la capacità di deambulare verso i 9-12 anni. Intorno ai 20 anni tutta la muscolatura scheletrica risulta coinvolta.

La velocità con cui la patologia evolve è condizionata dalla temperatura ambientale: più alta è la temperatura, più è rapida l'evoluzione della patologia.

Nella metà dei casi è presente una pseudo-insufficienza mentale.

A carico dell'apparato respiratorio si riscontra un precoce arresto dell'accrescimento fisiologico della capacità vitale, CV (quantità d'aria emessa con un'espirazione massimale dopo un'inspirazione forzata). Infatti, mentre nel soggetto sano, la CV aumenta progressivamente durante l'adolescenza raggiungendo un plateau in età adulta, nel pz con DM di Duchenne la CV cessa di crescere anticipatamente attestandosi su valori più bassi. Inoltre, una volta raggiunto il plateau, decresce di circa 200 ml/anno. Ciò è dovuto alla mancata deambulazione e alla compromissione della muscolatura respiratoria.

L'età in cui si arresta la crescita della CV costituisce un indice prognostico: più bassa e quest'età più sfavorevole sarà la prognosi. Infatti la principale causa di morte nel pz con DM di Duchenne è l'insufficienza respiratoria.

Il muscolo cardiaco viene compromesso nella maggior parte dei pz. affetti da DM di Duchenne.

L'interessamento miocardico consiste in una **cardiomiopatia distrofinopatica**.

Tale condizione, inizialmente asintomatica, viene diagnosticata solo mediante ECG ed ECoardiogramma, intorno ai 6 anni di vita. Diventa conclamata generalmente all'età di 18 anni.

Nella **cardiomiopatia distrofinopatica**, i cardiomiociti conoscono apoptosi e sono progressivamente sostituiti da tessuto fibroso. L'apoptosi dei cardiomiociti può causare un dolore precordiale costrittivo simulante un IMA. La fibrosi miocardica produce all'ECG onde Q che differiscono da quelle di necrosi, perché seguite da onde R non alte, ma basse. Attraverso l'ECG è

possibile calcolare anche l'indice cardiomiopatico. $\frac{\sqrt{PQ} \cdot QT}{\sqrt{R-R} \cdot PQ}$ Il valore normale è compreso tra 2,6 e 4,2. Nei pazienti con cardiomiopatia distrofinopatica aumenta di molto.

In una fase intermedia, che compare tra 10 e 13 anni, la condizione morbosa può comportare un'ipertrofia miocardica localizzata, oppure aritmie (riconoscibili mediante ECG holter delle 24 ore).

La fibrosi miocardica, inizialmente parcellare, diventa diffusa, fino a coinvolgere tutto il miocardio, provocandone dilatazione (stadio finale). L'aspetto ECGgrafico della fibrosi diffusa consiste in onde Q, seguite da onde R basse in D1 e nelle precordiali di sinistra.

L'entità e l'evoluzione della fibrosi vengono evidenziate dall'ecocardiografia.

La **cardiomiopatia distrofinopatica**, quindi, in fase avanzata assume carattere dilatativo, determinando scompenso cardiaco congestivo, ben presto refrattario alla terapia. Sul piano clinico si riscontrano: pressione arteriosa, normale o aumentata; distensione delle vene giugulari; epatomegalia congestizia; edema polmonare; edemi degli arti inferiori.

All'ECO si osservano dilatazioni delle camere ventricolari, discinesie ed ipocinesie, FE < 45%.

Iter diagnostico

1. Quadro clinico ed anamnestico suggestivo.
2. Dosaggio all'età di 1 o 2 anni delle transaminasi → aumento di 6-7 volte (considerando che alcune isoforme sono presenti anche nel muscolo, e non solo nel fegato).
3. Dosaggio degli enzimi muscolari ed in particolare, della creatin chinasi (CK) → la CK raggiunge valori elevati, oltre 100 volte la norma, con predominanza della componente muscolare scheletrica MM. L'acme si raggiunge intorno ai 3 anni di vita, dopodiché si osserva un progressivo decremento per deplezione delle fibrocellule muscolari. Anche altri enzimi contenuti nei muscoli LDH, FA e PK risultano aumentati.
4. Elettromiografia → riduzione ampiezza e durata dei PDA.
5. Biopsia muscolare → fibre muscolari di calibro variabile; fibre in degenerazione; fenomeni di necrosi con invasione macrofagica; sostituzione progressiva del tessuto muscolare con tessuto fibro-adiposo.
 - Immunoistochimica/immunoblot → completa assenza della distrofina

Utili sono, inoltre, spirometria, ECG ed ecocardiogramma, radiografia della colonna vertebrale.

La diagnosi prenatale può essere eseguita mediante amniocentesi o villocentesi, con analisi, secondo Southern Blot e/o PCR del DNA del feto maschio.

L'identificazione della donna portatrice sana nelle famiglie in cui vi sia un maschio affetto, si basa sulla determinazione della CK sierica.

Terapia

Steroidi a lungo termine.

Assistenza ventilatoria.

Fisioterapia.

Trattamento farmacologico della patologia cardiaca.

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

È dovuta ad una mutazione (generalmente una delezione, meno spesso una mutazione puntiforme) del gene codificante per la distrofina e localizzato in Xp21. Tale mutazione, a differenza di quella responsabile della DM di Duchenne, comporta la sintesi di una distrofina anomala (ipofunzionante). La trasmissione è recessiva legata all'X.

Clinica

Il quadro clinico è sovrapponibile a quello della DM di Duchenne, ma:

- Esordio dopo i 5 anni;
- Lenta progressione, tanto che la capacità di deambulare autonomamente non sempre viene perduta e mai prima dell'età adulta;
- Compromissione cardiaca meno frequente (talora una cardiomiopatia dilatativa può costituire l'unico segno della malattia);
- Intelligenza non compromessa;
- Durata della vita solo di poco abbreviata.

Diagnosi

La diagnosi differenziale, con la DM di Duchenne, è confermata dalla biopsia muscolare che, mediante immunoblotting, rivela una distrofina presente, ma qualitativamente anomala.

DISTROFIA MUSCOLARE DI EMERY-DREIFUSS

È dovuta a mutazioni del gene localizzato in Xq28 codificante per l'emerina, proteina deputata a mantenere la forma e l'integrità del nucleo delle fibrocellule muscolari. Si tratta pertanto di un'"emerinopatia". Trasmissione recessiva legata all'X.

Età d'esordio: 5-10 anni.

L'interessamento muscolare, con ipotrofia ed ipostenia, è prevalente a livello omero-peroneale. Si osservano contratture muscolari con limitazione in flessione del gomito e del rachide cervicale (rigidità nucale). Assente l'ipertrofia dei polpacci.

Il coinvolgimento cardiaco è costante, manifestandosi con aritmie ed in particolare con disturbi della conduzione atrio-ventricolare.

Il livelli della CK sono lievemente aumentati.

La biopsia muscolare rivela un quadro distrofico con polidimensionalità delle fibre.

Importanti sono ECG, ECG secondo Holter, ecocardiogramma.

La terapia prevede:

- Correzione delle contratture muscolari
- Impianto di pace-maker

DISTROFIA FACIO-SCAPOLO-OMERALE o MALATTIA di LANDOUZY- DÉJÉRINE

È una delle forme più frequenti di distrofia muscolare.

Ha trasmissione autosomica dominante.

Si riconoscono due forme:

- **Forma classica**
È causata nel 90% dei casi dalla delezione di un frammento di DNA nella regione subtelomerica del cromosoma 4, in sede q35.
Esordisce tra i 7 e i 15 anni, con debolezza dei muscoli orbicolari dell'occhio e della bocca che rende impossibile chiudere gli occhi con forza, fischiare e gonfiare le gote.
Successivamente, con una lenta progressione, vengono interessati i muscoli periscapolari ("scapola alata"), i pettorali, i bicipiti ed i tricipiti brachiali e peroneali; scarsamente coinvolti, invece, sono i muscoli deltoidi e quelli dell'avambraccio.

Tale distribuzione dell'ipostenia tende a restare imm modificata anche per molti anni e, solo nelle fasi più tardive, vi può essere compromissione dei muscoli prossimali degli arti inferiori e del cingolo pelvico.

•

Forma infantile

L'esordio è precoce, intorno ai 2 anni e la distribuzione dell'ipostenia ricalca quella dell'adulto, ma con un maggior grado di severità. Generalmente la compromissione dei muscoli facciali è tale da dar luogo a completa amimia. La perdita della deambulazione per interessamento dei muscoli degli arti si verifica intorno ai 10 anni. Caratteristica è la marcata lordosi lombo-sacrale di tipo compensativo (scompare, infatti, appena il bambino si siede).

In alcuni casi possono associarsi ipoacusia neurosensoriale e teleangectasie retiniche configurando il quadro della sindrome di Coat

Iter diagnostico

- Anamnesi genetica → positiva
- Enzimi muscolari (sopr. CK) → lievemente elevati (presentano variazioni nel corso della malattia in relazione all'attività della stessa)
- EMG → riduzione dell'ampiezza e della durata dei PDA con incremento degli aspetti polibasici.
- Biopsia muscolare → polidimensionalità delle fibre muscolari, lieve fibrosi, infiltrati mononucleati.

DISTROFIE MUSCOLARI DEI CINGOLI (LGMD o LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES)

Si riconoscono forme autosomiche dominanti e forme autosomiche recessive.

Forme autosomiche dominanti

Ne sono state descritte 7, di cui solo 3 sono state caratterizzate.

Sono le forme più benigne e più rare (meno del 10% di tutte le LGMD):

1. LGMD 1A (1= dominante; A= gene coinvolto)
Dovuta a mutazione del gene codificante per la miotilina.
2. LGMD 1B
Dovuta a mutazione del gene codificante per la lamina A/C (proteina deputata a mantenere la forma e l'integrità del nucleo delle fibrocellule muscolari); si tratta pertanto di una "laminopatia".
Età d'esordio: 9-65 anni.
La presentazione fenotipica è variabile, potendosi riscontrare:
 - Distrofia dei cingoli isolata
 - Cardiomiopatia isolata
 - Distrofia di cingoli + cardiomiopatia
 - IperCKemia asintomatica

L'interessamento muscolare, con ipotrofia ed ipostenia, è prevalente a livello omero-peroneale. Si osservano contratture muscolari con limitazione in flessione del gomito e del rachide cervicale (rigidità nucale) → impegno muscolare sovrapponibile a quello della DM di Emery-Dreifuss.

Il coinvolgimento cardiaco può determinare cardiomiopatia dilatativa, frequenti aritmie per incoordinazione atrio-ventricolare, morte improvvisa in età giovanile (importante impianto precoce di pace-maker o defibrillatore).

3. LGMD 1C
Dovuto a mutazione del gene codificante per la caveolina.
4. LGMD 1D
5. LGMD 1E
6. LGMD 1F
7. LGMD 1G

Forme autosomiche recessive

1. LGMD 2A (2=recessiva, A=gene coinvolto)
Dovuta a mutazioni (piccole delezioni e sostituzioni di singole basi) del gene codificante per la calpaina (enzima correlato al complesso delle proteine del sarcolemma); si tratta pertanto di una "calpainopatia".
È la forma più frequente di LGMD. Si riscontra soprattutto nel sud Italia e nella Laguna veneta.
Età d'esordio: 14-56 anni.
Si riscontra progressiva compromissione dei 2 cingoli, con evidente scollamento delle scapole.
L'evoluzione più grave è nei maschi.
I valori della CK oscillano tra normali e molto alti, soprattutto nello stadio preclinico.
Il coinvolgimento cardiaco è assente nel 67,5% dei casi.
Il coinvolgimento respiratorio è graduale, con deterioramento della CV nel 30% dei casi.
2. LGMD 2B
Dovuta a mutazioni (piccole delezioni o sostituzioni di singole basi) del gene della disferlina; si tratta pertanto di una "disferlinopatia".
Età d'esordio: 18-48 anni.
Insorge bruscamente nei pazienti che spesso hanno fatto intensi sport agonistici.
Il coinvolgimento dei cingoli, con manifestazioni come lo scollamento delle scapole, risulta meno significativo. Più evidente è l'interessamento dei muscoli distali, con atrofia della loggia posteriore delle gambe.
La CK presenta livelli molto elevati. L'evoluzione è identica in entrambi i sessi.
Il coinvolgimento respiratorio è assente.
Il coinvolgimento cardiaco, con aritmie, è presente nel 20% dei pazienti.
3. LGMD 2C, 2D, 2E, 2F
Sono "sarcoglicanopatie" perché rispettivamente dovute a mutazioni dei sarcoglicani beta, alfa, gamma e delta.
Le forme 2C e 2D si riscontrano nel nord-est, con la 2C rara e la 2D frequente. Nel sud Italia, invece, prevale la 2C, per la quale sono state osservate due mutazioni tipiche.
Età d'esordio: 4-48 anni.
Evoluzioni identiche in entrambi i sessi.
I livelli di CK variano da elevati a molto elevati negli stadi iniziali.
Per quanto riguarda il coinvolgimento cardiaco, nelle forme 2C e 2F è frequente l'evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa e lo scompenso cardiaco. Nella forma 2E si riscontra, invece una cardiomiopatia aritmogena.
L'interessamento respiratorio è presente in tutte e 4 le forme con gravità variabile.
4. LGMD 2G
È dovuta a mutazione del gene codificante per la telethonina.
Si riscontrano interessamento muscolare prossimale e distale, cardiomiopatia.
5. LGMD 2H

Dovuta a mutazioni del gene codificante per TRIM32.

Età d'esordio: 15-73 anni.

I $\frac{3}{4}$ delle persone colpite sono maschi. Scoperta presso comunità chiuse (anabattisti, mormoni) americane ma di origine europea, dedite a matrimoni tra consanguinei.

All'interessamento dei muscoli dei cingoli, si associano:

- Ipertrofia dei gastrocnemi nei bambini
- Atrofia dei muscoli del volto negli adulti.

I livelli di CK sono normali o poco aumentati.

Il coinvolgimento cardiaco comporta blocco di branca destra, più frequente nei pz. in età avanzata.

L'interessamento respiratorio consiste in un deficit respiratorio restrittivo.

6. LGMD 2I

Dovuto a mutazioni del gene codificante per la fukutin-related protein. Sono state identificate due mutazioni: R54W (evoluzione più rapida e più grave) e L276I.

Rapporto maschi:femmine= 11:4

I valori di CK variano da elevati a molto elevati.

Il coinvolgimento cardiaco è assente.

Il coinvolgimento respiratorio comporta un graduale deterioramento della CV nel 70% dei pazienti che spesso necessitano di ventilazione meccanica assistita. La morte sopraggiunge per insufficienza respiratorio.

7. LGMD 2J

Dovuta a mutazioni del gene codificante per la titina.