

MALATTIE DEGENERATIVE, SPORADICHE ED EREDITARIE, CON DISORDINI PREVALENTI DELL'ESECUZIONE DEI MOVIMENTI

Malattie degenerative dei motoneuroni e dell'unità motoria

Quali sono i contenuti di questa mia lezione? queste sono le malattie più frequenti e di conseguenza più importanti, perché voi sapete che in medicina il primo obiettivo è quello di insegnare le malattie più frequenti, naturalmente non sono anche quelle più importanti, ma ci saranno più persone ad averle, perché altrimenti dovremmo negare l'importanza ad una persona malata, sono importanti tutte quante però quelle più rare o meno frequenti le incontrerete più raramente ed è più importante che sappiate quelle più frequenti.

- La sclerosi laterale amiotrofica è una di queste
- Le atrofie muscolari spinali
- La paraparesi crurale spastica, che è una forma particolare ma comunque rientra nel gruppo delle malattie dei motoneuroni
- poi ci sono le neuropatie periferiche, cioè malattie dei nervi periferici
- Poi le sindromi miasteniche congenite, le ho messe ma non ne parleremo neanche perché sono eccezionali (da non confondere con le sindromi miasteniche paraneoplastiche)
- è poi le malattie muscolari quali le distrofie muscolari che tra le malattie muscolari sono le più frequenti e purtroppo anche molto gravi.

cominciamo con il ricordo della organizzazione circuitale che noi consideriamo essere l'interruttore per l'esecuzione del movimento, vi ricordate dalla fisiopatologia il ping-pong che c'è tra le varie aree associative sia prefrontale che parietale con i nuclei della base, con il cervelletto, e poi con la corteccia motoria prerolandica che è quella che fa parte del sistema esecutivo del movimento.

Quindi noi cominciamo dalla corteccia prerolandica, cioè dalla corteccia motoria primaria che è bilaterale, relativamente simmetrica anche se con delle piccole asimmetrie perché noi abbiamo una mano e un piede che sono più efficienti dal punto di vista motorio rispetto all'altro, e che hanno la caratteristica di provvedere all'innervazione dei motoneuroni tronco-encefalici (quindi nucleari) e spinali controlaterali. La via, ovviamente, non comprende soltanto gli assoni dei neuroni o dei motoneuroni cortico - spinali, ma anche quelli cortico - nucleari (cioè che vanno ai nuclei del tronco-encefalico), quelli cortico-rubrali che vanno al nucleo rosso che intervengono in una maniera rilevante per il controllo del tono e della postura. Dalla capsula interna vanno nel peduncolo cerebrale e poi si incominciano ad allargare i contingenti per i nuclei del terzo, e poi del quarto, e poi del quinto motore, e poi del sesto, e poi del settimo arriviamo ormai a livello pontino, e poi a livello del bulbo c'è l'incrocio delle fibre cortico-bulbari che devono andare ai nuclei motori salivari per il controllo della deglutizione, della fonazione e della masticazione, e poi c'è l'incrocio delle piramidi, e poi a livello spinale ci sono i vari tratti: il tratto cervicale, dorsale e lombare e c'è già stato l'incrocio della stragrande maggioranza degli assoni cortico-spinali, 1 piccola parte invece è rimasta omolaterale, però quasi completamente incrociano a livello del mielomero dove devono terminare.

Nel corso dello sviluppo c'è un riconoscimento molto speciale, perché dalla corteccia motoria questi assoni partono e cominciano a viaggiare, c'è un riconoscimento specifico che permette la terminazione a livello dei motoneuroni nucleari o spinali specifici, perché noi sappiamo che la rappresentazione somatotopica rimane la stessa nelle persone sane, e questo richiede un riconoscimento specifico non solo motoneurone corticale con motoneurone spinale o nucleare, ma anche motoneurone corticale con un motoneurone nucleare, 1 motoneurone spinale e non altri perché immaginate le conseguenze di eventuali errori durante questo processo di riconoscimento.

La seconda componente esecutiva è quella che dal tronco encefalico o dal midollo spinale va ai muscoli scheletrici. Il muscolo-scheletrico è composto da tante fibre muscolari, le fibre muscolari rientrano nell'ambito di un fascicolo, e un motoneurone spinale o nucleare innerva diverse fibre muscolari, questo insieme di un motoneurone spinale o nucleare e di insieme delle fibre che innerva compone l'unità motoria.

è chiaro che se un motoneurone spinale muore verranno denervate tutte le fibre muscolari che esso innerva, e questo è piuttosto importante per la diagnosi perché queste fibre muscolari innervate da un solo neurone non sono vicine ma sono disperse nell'ambito di un muscolo con fibre muscolari appartenenti ad altre unità motorie, quindi tu puoi trovare atrofie da denervazione che sono sparse.

Quindi noi abbiamo i motoneuroni spinali che sono i motoneuroni alfa che vanno ad innervare le fibre muscolari extrafusali, quelle che provvedono al nostro movimento articolare.

Poi vi ricordo che esistono anche i motoneuroni gamma che intervengono nell'innervazione delle fibre muscolari intrafusali, cioè le fibre che stanno all'interno dei fusi neuromuscolari che sono sensori la cui eccitabilità è regolabile proprio dal tono gamma, quindi un ipertono gamma determina ipereccitabilità dei fusi, 1 ipotono gamma determina una ipoeccitabilità dei fusi, e quindi una ipoeccitabilità anche dei riflessi perché i riflessi tendinei dipendono in larga misura dalle afferenze sensitive che provengono dal fuso e che vanno a dare il segnale ai motoneuroni gamma.

Quindi noi possiamo avere alterazioni dell'esecuzione del movimento per malattie che colpiscono:

- la corteccia motoria
- il fascio cortico-spinale
- il fascio cortico-nucleare
- i motoneuroni spinali a livello midollare
- motoneuroni nucleari a livello dei nuclei
- gli assoni che da questi si dipartono e che entrano nella composizione dei nervi periferici
- Le giunzioni neuromuscolari

Cominciamo dalla malattia dei motoneuroni (MND).

Possiamo avere:

- una SLA familiare da forme geneticamente determinate
- una paraplegia spastica ereditaria
- una atrofia muscolare spinale
- E poi altre forme minori che sono diverse altre ma è inutile che vi insegno malattie che difficilmente anche un neurologo vede durante la sua vita professionale!

La SLA familiare è una malattia autosomica dominante che si differenzia da una malattia molto più frequente quale è la SLA sporadica per il fatto che oltre ad esserci una degenerazione dei motoneuroni, sia quello corticale che quello spinale, c'è anche degenerazione dei cordoni posteriori, cioè dei gangli spinali per cui i cordoni posteriori e quindi la sensibilità propriocettiva, tattile e dolorifica. È una condizione rara perché rappresenta il 5 - 10% di tutte le forme di sclerosi laterale amiotrofica, però ha acquisito particolare rilevanza recentemente perché una parte che se non ricordo male rappresenta il 10- 15% di questo 5-10% geneticamente determinato è causato da una mutazione di un gene che codifica una superossido dismutasi. Questo ha acquisito importanza perché la forma sporadica di SLA che è la forma più frequente noi non sappiamo a cosa è dovuta, cioè non abbiamo per il momento idea di che cosa possa portare alcune persone (non è una malattia molto rara) a morte precoce dei motoneuroni sia corticali che spinali, ed allora è diventata una chiave per vedere se per caso anche nelle forme sporadiche ci sia un' alterazione della superossido desmutasi ma fino ad ora i risultati non sono molto convincenti.

La paraplegia spastica ereditaria è caratterizzata innanzitutto da un meccanismo di trasmissione che può essere autosomico recessivo, ma solitamente è autosomico dominante come la SLA familiare, ma la caratteristica è che sono interessati molto prevalentemente gli arti inferiori, perciò si chiama anche paraplegia crurale spastica ereditaria, e poi dal fatto che non ci sono in queste persone segni di patologia dei motoneuroni spinali, quindi soltanto del contingente cortico-lombare.

Le atrofie muscolari di spinali sono malattie ereditarie trasmesse come carattere autosomico recessivo, e sono caratterizzate al contrario della paraplegia spastica ereditaria da una compromissione solo dei motoneuroni spinali, quindi sul piano sindromico sono molto diversi.

Quindi abbiamo tre forme che sono caratterizzate sul piano sindromico e neuropatologico: la SLA caratterizzata da una compromissione contemporanea del, cosiddetto, primo e secondo neurone di moto, cioè quello corticale e quello spinale. La paraplegia spastica solo dal motoneurone corticale, l'atrofia muscolare spinale solo il motoneurone spinale. Questo tra le forme ereditarie.

Poi ci sono le forme sporadiche. Tutte le malattie neurodegenerative hanno la caratteristica che la stessa patologia si può avere con meccanismi genetici o sporadici, le forme sporadiche sono sempre più frequenti tranne che in alcuni, per esempio la corea è più frequente nella forma genetica come corea di Huntington.

Le forme sporadiche sono:

- **La paralisi bulbare progressiva:** è una patologia soprattutto dei motoneuroni dei nuclei bulbari e del contingente cortico-bulbare, quindi è una paralisi bulbare che sul piano sindromico si traduce in una sindrome che è una paralisi labio-glosso-faringea, per cui queste persone non parlano più e non formano più il bolo alimentare nel cavo orale, per cui hanno una sindrome atonica afasica.
- Poi abbiamo la **SLA ad esordio distale degli arti:** cioè queste persone in genere in maniera asimmetrica, come è molto caratteristico nelle malattie neurodegenerative il modo asimmetrico, cominciano a sviluppare per esempio una atrofia dei muscoli di una mano e poi, caso mai, di una gamba controlaterale e poi la malattia a procedere ed evolve anche verso i muscoli ad innervazione bulbare(?), dico muscoli ma questa non è una malattia muscolare perché i muscoli sono denervati quindi sono primariamente malati.
- Poi c'è l'**atrofia muscolare spinale progressiva:** la differenza tra l'atrofia muscolare spinale progressiva e la SLA ad esordio distale degli arti sta nel fatto che l'atrofia muscolare spinale progressiva è una forma in cui la componente piramidale, cioè segni di spasticità, non si osservano, mentre nella forma cosiddetta SLA c'è la contemporanea presenza di segni di spasticità e segni di atrofia da denervazione, infatti l'atrofia muscolare spinale progressiva si chiama anche pseudopolinevritica, perché somiglia molto a quelle paralisi progressive che dipendono da infiammazione dei nervi periferici, per cui si chiama anche pseudopolinevritica.
- è poi la **sclerosi laterale primaria:** è il contrario. Cioè sono persone che hanno meccanismi neurodegenerativi progressivamente una paralisi spastica senza segni di compromissione dei motoneuroni spinali, e quindi senza sostanzialmente una atrofia da denervazione.

Oltre alle forme ereditarie e alle forme sporadiche, ci sono le **forme complesse di associazione**, per esempio atrofie multisistemiche, cioè molti circuiti neuronali che vengono coinvolti nel processo degenerativo con anche degenerazione dei motoneuroni spinali, oppure una paralisi soprannucleare progressiva, che è una malattia complessa in cui ci sono segni extra piramidali di tipo parkinsoniano associata con degenerazione dei motoneuroni nucleari, poi infine una degenerazione cortico - basale che è una delle forme di demenza con degenerazione dei motoneuroni spinali.

Infine ci sono le **forme acquisite o secondarie** (che non sono poco importanti):

- sindrome SLA associata ad AIDS, non sapete quante persone affette da AIDS e che non sapevano di avere l'AIDS sono state diagnosticate per le patologie neurologiche che l'AIDS determina. Sono forme varie perché certe volte è il meccanismo è quello dell'effetto diretto del virus HIV, altre volte è dovuto invece a malattie virali di virus opportunistici, certe volte è dovuto a malattie neoplastiche prodotte dalla deficienza dell'immunità, altre volte da altri parassiti opportunistici . Una delle possibili manifestazioni dell' AIDS è la sindrome tipo sclerosi laterale amiotrofica.
- forme amiotrofiche di CID
- neuropatia motoria multifocale
- La poliomielite anteriore acuta
- diverse intossicazioni soprattutto dal piombo o da Mercurio
- mielopatia atinica cioè sono persone che sottoposte a radiografia possono andare incontro a patologia dei motoneuroni come conseguenza dei raggi X.
- sindrome post-polio, ci sono persone che dopo la vaccinazione hanno contratto la poliomielite e poi sono sopravvissute con dei deficit muscolari e dopo quarant'anni avevano un' aggravamento del deficit muscolari
- mielopatia associata a malattie autoimmunitarie
- mielopatie associate a disendocrinopatie, ma da decenni nei miei malati non ne ho mai trovata una!

Che cosa caratterizza la clinica della sclerosi laterale amiotrofica?

L'atrofia. La lingua è continuamente mossa da fibrillazioni, cioè singole fibre muscolari che si muovono e questo è uno dei segni di denervazione, ovviamente quando il muscolo è coperto la fibrillazione non si riesce a vedere ma si vede la fascicolazione, cioè la contrazione contemporanea di tutte le fibre muscolari dell'unità motoria, ma se non è accompagnata da atrofia muscolare e debolezza, la fascicolazione e la fibrillazione non sono un segno di sclerosi laterale amiotrofica. quindi se vedete la fascicolazione accompagnata da atrofia, oppure fibrillazione accompagnata da atrofia ad esempio in una mano, vedete il primo interosseo com' è scavato, quello può essere un segno di sclerosi laterale amiotrofica, o alle gambe dove la cresta tibiale diventa molto evidente.

Sul piano neuro patologico la SLA è dominata dall'atrofia sia del midollo spinale, che credo sia evidente perché se voi paragonate il midollo spinale di un malato al midollo spinale di una persona ovviamente morta ma per altre malattie il calibro del midollo spinale sarà molto diverso da quello di una persona non affetta, e inoltre le radici anteriori sono molto sottili (le radici anteriori sono quelle che provengono dalle corna grigie anteriori) rispetto a quelle di una persona non affetta. Questo si può vedere anche nella RM dove si nota una riduzione del volume del midollo spinale, cioè se noi valutiamo il rapporto tra canale spinale e midollo spinale sulla base dell'ampiezza degli spazi subaracnoidei, in una persona non affetta rispetto ad una persona affetta, il rapporto è aumentato rispetto ai non affetti. Soprattutto nella sclerosi laterale primaria, cioè queste persone hanno soprattutto spasticità progressiva di un arto, di due arti e poi eventualmente in modo asimmetrico di quattro arti, quello che vedete è la atrofia della corteccia motoria, sarà visibile una ipotrofia e ampi solchi (dovuti all'atrofia motoria) che non sono scissure.

Come si fa a diagnosi di SLA?

ci sono criteri diagnostici detti di El Escorial, che ci permettono in termini clinici ed eventualmente con l'ausilio di laboratorio di fare diagnosi **definita**, **di probabilità** o **di possibilità** di SLA.

La SLA è **definita** quando vi sono:

- segni piramidali
- segni di patologia dei motoneuroni spinali

in tre regioni distinte, questo è un criterio importantissimo perché se prendete una persona che ha una siringomielia cervicale, oppure che ha un tumore intramidollare o una compressione ab estrinseco del midollo spinale e di qualche radice, voi avrete una combinazione di segni piramidali e di segni così detti periferici o di atrofia da denervazione, però voi lo avrete solo ad un livello mielomero, avrete per esempio, se un tumore cresce a livello dei mielomeri cervicali potete avere atrofia delle mani con assenza dei riflessi radio-flessore(?) e cubito-pronatore, assenza dei riflessi?..... che è un segno piramidale, segno di Babinski con iperriflessia degli arti inferiori che è altrettanto un segno piramidale, ma questa non è una SLA perché c'è un solo livello di segni di patologia del motoneuroni spinale, se invece ce ne sono tre, come per esempio uno bulbare: la lingua è atrofica, uno cervicale: la mano è atrofica, 1 lombare: la gamba è atrofica, è contemporaneamente ci sono: iperriflessia, segno di Babinski allora è una SLA clinicamente definita.

La diagnosi di è **probabile** quando ci sono:

- segni periferici in due regioni
- e un segno di patologia piramidale rostrale, cioè superiore rispetto ai segni periferici

Es: se voi avete atrofia della lingua e un trigma(?) piramidale oppure iperriflessia mandibolare o un clono della mandibola e questo è legato ad una ipereccitabilità dovuta a deficit piramidale del nucleo motore del quinto che è rostrale rispetto al dodicesimo che innerva la lingua, e allora questo è un elemento di probabilità di SLA.

Quindi, 2 livelli: ad esempio atrofia della lingua, atrofia della mano più un segno piramidale rostrale come può essere quello mandibolare.

Oppure, supportato da laboratorio, possiamo avere una diagnosi probabile quando hai:

- segni piramidali
- e 2 regioni con segni di denervazione, però mascherati

La diagnosi diventa di **possibilità** quando hai:

- segni piramidali e di patologia spinale in una sola regione
- segni piramidali in due o più regioni, esempio: clono della mandibola e clono del piede
- segni piramidali e segni di denervazione in 2 regioni ma con i segni piramidali che non sono rostrali o superiori ai segni di denervazione.

La SLA è una malattia neurodegenerativa orribile perché porta progressivamente a morte per insufficienza respiratoria senza che ci sia un farmaco che possa ridurre o migliorare la degenerazione, allora è una diagnosi che bisogna fare con concezione di causa perché è una diagnosi con via incurabile e una prognosi sfavorevole.

Atrofie muscolari spinali

sono malattie che colpiscono il motoneurone spinale. Mentre le malattie dei motoneuroni come la SLA sono prevalentemente sporadiche, questa sono quasi esclusivamente ereditarie. E sono:

- La forma infantile o di Werding - Hoffman: quasi sempre legate ad un gene trasmesso mediante un meccanismo autosomico recessivo
- La forma intermedia
- La forma giovanile sono tutte con meccanismo autosomico recessivo
- poi c'è una forma rara, la sindrome di Kennedy o atrofia bulbo spinale, legata ad una mutazione sulla x.
- malattia di Fazio - londe che è autosomica recessiva.

Cosa differenzia le varie forme?

Essenzialmente l'età di esordio e la gravità.

- **SMA1** o forma infantile: è una malattia terribile del primo anno di vita, questi sono bambini che non riusciranno mai ad usare la testa, mai a mettersi seduti e che moriranno entro il primo anno di vita con insufficienza respiratoria. Conoscere questa malattia è importante perché essendo autosomica recessiva, una coppia di giovani può essere senza una storia di malattia, ciascuno eterozigote per il gene e hanno questi bambini che alla nascita risultano ipotoni, non in grado di succhiare e deglutire per cui hanno bisogno di terapia intensiva eccetera eccetera, e questa coppia che non alla diagnosi penserà di essere stata sfortunata, correrà verso una seconda gravidanza e caso mai avrà un altro figlio così gravemente malato. Mentre invece se questa malattia viene diagnosticata e viene anche fatta l'analisi genetica, le gravidanze successive potranno essere controllate permettendo alla coppia di scegliere l'aborto se vuole non avere un altro figlio malato o di mandare avanti la gravidanza anche se il figlio è etero zigote o omo zigote per il gene interessato.
- **SMA 2** o forma intermedia: è un bambino che ha una mutazione meno grave della SMA1 e che non camminerà però sta dritto, riesce a fare qualcosa con gli arti superiori però è costretto alla sedia a rotelle
- **SMA 3** o forma di Wohlfart-Kugelberg-Welander: è una forma giovanile che consente a queste persone di deambulare, poi cominceranno ad avere delle difficoltà della deambulazione, la diagnosi differenziale va fatta soprattutto con le distrofie muscolari

Neuropatie periferiche

si distinguono essenzialmente per:

- il numero di nervi coinvolti : mono-neuropatie, multi-neuropatie e poli-neuropatie
- La componente del nervo compromessa: neuropatie demielinizzanti (o demielinizzanti) e assonali a seconda che vanno incontro a demielinizzazione o a degenerazione primaria dell'assone.
- In base all' eziopatogenesi.

Le neuropatie ereditarie sono diverse, alcune sono autosomiche dominanti, altre sono autosomico recessive, qualche volta possono essere legate al cromosoma X. La loro caratteristica è quella di determinare una combinazione di nervi sensitivi e motori, certe volte prevalentemente o quasi esclusivamente motori, certe volte prevalentemente o quasi esclusivamente sensitivi, qualche volta disautonomici, e poi c'è anche una forma che si chiama disautonomia familiare in cui la componente vegetativa o disautonomica è la componente prevalente sul piano sindromico.

La malattia ha che rappresenta di più queste neuropatie ereditarie è la malattia di Charcot-Marie-Tooth che si chiama pure atrofia muscolo-peroneale, perché è dominata dal atrofia del muscolo tibiale posteriore con la conseguenza che il piede ha queste caratteristiche che voi non troverete su chi ha una neuropatia acquisita: cavo, equino, varo con atrofia della gamba e deambulazione steppante, cioè la punta del piede quando viene alzato l' arto per procedere cade e invece di atterrare fisiologicamente sul tallone, la persona atterra sulla punta e poi sbatte il tallone a terra.

poi ci sono le neuropatie acquisite che sono le più frequenti. Fino a qualche anno fa la neuropatia acquisita più frequente era dovuta alla lebbra, perché la lebbra produce un'infezione che determina una neuropatia.

Distinguiamo :

- neuropatie associate a malattie sistemiche (diabete che è sicuramente tra le malattie sistemiche la causa più frequente)
- neuropatie associate ad ipovitaminosi, che non è poi così frequente, sono soprattutto gli alcolisti cioè quelli che hanno intossicazione cronica da etanolo e che sostituiscono alle calorie nutritive le calorie dell'alcol, questo è l'elemento centrale della tossicità da etanolo, perché una persona beve alcolici ma le

sue calorie ogni giorno le ottiene con sostanze nutritive non si ammala, quando invece sostituisce alle calorie nutritive (che sono quelle da carne, pesce, dei vegetali...) Le sostituisce con l'alcol si ammala. Una delle conseguenze dell'intossicazione è, appunto, l'ipovitaminosi B1 che si accompagna all'alcolismo, ma c'è un effetto tossico diretto dell'alcolismo sulle fibre nervose così come le altre componenti del sistema nervoso.

- Neuropatie associate a malattia critica (sepsi), si ha una gravissima paralisi periferica legata alla malattia critica, la prognosi è legata alla reimmissione della malattia critica, cioè se guarisce la malattia guarisce anche la neuropatia.
- Neuropatie associate a carcinoma, in maniera in genere diretta, ma certe volte associate alla terapia, oppure paraneoplastiche cioè legate alla produzione di anticorpi contro gli antigeni posti fra i nervi periferici ed il carcinoma.
- Neuropatie associate a crioglobulinemie, non è raro e colpisce soprattutto le persone con epatite C.
- neuropatie è associate ad infezioni (lebbra, Herpes Zoster, Borrelia Burgdoper).
- Neuropatie associate ad immunopatie.
- Para neoplastiche.

Miopatie

rispetto alle atrofie muscolari secondarie a denervazione, sono malattie primarie delle fibre muscolari, e sono distinte in ereditarie e acquisite.

tra le miopatie ereditarie troviamo:

- distrofie muscolari progressive: possono essere gravi ma mai quanto le atrofie molecolari primarie. La distrofia muscolare di Duchenne è una distrofia associata a miopatia e che porta a morte inesorabilmente tra la prima, la seconda e la terza decade di vita.
- Miopatie metaboliche (glicogenosi, lipidosi), sempre legate ad un'alterazione genica.
- Miopatie infiammatorie: la polimiosite, la dermatomiosite, che sono immuni
- miopatie mitocondriali, visto che sono compromessi molto il miocardio e anche il cervello e muscoli scheletrici, cioè i tre tessuti che maggiormente hanno bisogno del consumo di ATP, per alterazione della o della formazione di ATP.
- Miopatie da malattia critica (sepsi), possono comportare una poli miopatia grave o una multi miopatia grave.
- Miopatie tossiche e dismetaboliche.
- Miotonie, che non hanno distrofie muscolari con miotonia, che è la distrofia muscolare miotonica, ma hanno soltanto miotonie. miotonia significa una persistente contrazione indotta da un movimento, se ad un miotonico si dà la mano, te la stringe e non te la lascia perché per uscire a riaprire la mano farà un movimento stentato e volontario di apertura perché altrimenti rimane persistentemente contratto, questo è il fenomeno mioclonico.
- Miopatie iatrogene (statine, glucocorticoidi) le **statine** sono farmaci ipocolesterolizzanti più prescritti nel mondo. Possono determinare rabdomiolisi, cioè necrosi focale delle fibre muscolari. Si può avere mioglobinuria, insufficienza renale acuta e si può anche morire. Posso vedere se il malato che somministra statine ha o meno rabdomiolisi con il dosaggio della creatinfosfochinasi sierica perché questo è il marker serico di rabdomiolisi. I **glucocorticoidi** sono molto usati nelle malattie immuno - mediate, causano una miopatia con debolezza e atrofia delle masse muscolari che va tenuta presente nel corso della terapia con gli estrogeni

Distrofie muscolari

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

è la più frequente e soprattutto la più grave tra le distrofie muscolari

I bambini sono apparentemente sani sino a tre anni circa e poi rapidamente perdono la forza e mediamente intorno ai 10.11 anni stanno sulla sedia a rotelle, ed è molto duro assistere questi bambini che moriranno intorno ai 20 anni rimanendo lucidi fino alla fine, così come quasi tutti i malati di cui vi ho parlato oggi, cioè quelli con patologia dell'esecuzione dei movimenti, e quasi tutti muoiono per insufficienza respiratoria.

Anni fa attraverso un esperimento di genetica si è identificata una proteina dello scheletro muscolare definita **distrofina** e che ha aperto un nuovo scenario di conoscenza molecolare della fisiopatologia della distrofia muscolare, perché ha fatto capire che al contrario degli altri tessuti, essendo le fibre muscolari, ma anche il

miocardio, sottoposte a contrazione continua per svolgere il loro ruolo fisiologico, queste fibre avevano bisogno di un notevole supporto meccanico di protezione dalla loro esplosione, perché quando tu hai una contrazione che succede? che le fibre muscolari si accorciano, ma l'accorciamento non modifica il volume per cui si accorciano e si gonfiano e questa spinta laterale è una vera e propria pressione che se non ci fosse un sistema ben funzionante di protezione dalla rottura porterebbero continuamente a fratture delle fibre che si sono contratte, perché voi dovete tenere presente che se andate a guardare la membrana tubulare, essa è un bilayer lipidico attraversato da proteine intrinseche alla membrana, il bilayer lipidico è come la goccia d'olio nell'acqua, qualunque cosa lo urta, sul piano meccanico non oppone alcuna resistenza, voi la potete frantumare quanto volete, non oppone alcuna resistenza, si frantuma. Ora considerate un bilayer lipidico che deve da solo tollerare questa spinta laterale con ogni contrazione muscolare, non ce la fa, si rompe, ed è quello che succede nella stragrande maggioranza delle distrofie muscolari, perché come conseguenza della mancata sintesi della distrofina o come conseguenza della mancata o alterata sintesi di tutto il complesso membranario ed extra membranario, che è stato scoperto ed identificato con precisione dopo la scoperta della distrofina, noi possiamo avere l'intolleranza all'esercizio.

Paradossalmente se noi potessimo mettere i bambini affetti da Duchenne a riposo, loro non avrebbero alcun danno muscolare, è a contrazione che determina il danno muscolare, però senza contrazione muscolare non c'è vita e quindi praticamente è impossibile considerare di consigliare ai genitori del bambino di non fargli fare mai alcuno sforzo ed alcun movimento indispensabile, perché sai che la necrosi muscolare è indotta dalla rottura delle fibre muscolari, cioè della rottura della membrana ed è la conseguenza della rottura della membrana, cioè quelle che si chiamano lesioni delta della membrana cellulare, escono le transaminasi, la lattico - deidrogenasi, le Aldolasi, tutti gli enzimi che si trovano in enormi quantità in questi bambini, che indeboliscono molto le fibre muscolari, ma il problema non è tanto questo. Il problema è come fuoriescono queste sostanze senza regolazione, entrano altre sostanze senza regolazione, e tra queste sostanze entra in particolare il calcio che è un mediatore, 1 secondo messaggero centrale nella nostra vita, ma così centrale e così multifunzionale che il risultato è che o si compartimentalizza il calcio, oppure combina dei quali terribili fino alla morte. Ecco che succede nella distrofia muscolare per penetrazione di flussi di calcio non compartimentalizzati che attivano una cascata di eventi, dalla fosfolipasi calcio regolata, alle proteasi calcio regolate, che determinano la morte delle fibre muscolari e quindi alla necrosi che poi porta all'impoverimento miofibrillare che porta alla paralisi progressiva con perdita della forza fino ai movimenti dei muscoli.

Questo sistema fisiologico che si chiama **sistema di ancoraggio**, cioè ancora la membrana al citoscheletro all'interno (il filamento di actina all'interno) attraverso queste proteine di membrana, che sono i sarcoglicani e destroglicani, a proteine della membrana basale, cioè extra cellulari, come la laminina, che sono proteine di grande resistenza meccanica.

noi riusciamo a fare esercizi muscolari anche estremi perché abbiamo questo sistema di ancoraggio, i distrofici muscolari invece perdono la capacità anche di fare un movimento come quello di respirare perché non hanno questo sistema di ancoraggio e la membrana muscolare si frantuma in continuazione.

Allora:

- distrofia muscolare di Duchenne: assenza di distrofina.
- Distrofia muscolare di Becker: riduzione e modificazione della molecola di distrofina.
- Distrofia muscolare dei cingoli: alterazioni dei sarcoglicani.
- Distrofia muscolari congenite: alterazioni del gene della laminina.

In linea di massima le distrofia muscolari provoca necrosi data dalla rottura delle fibre muscolari.

Un bambino Duchenne per alzarsi deve compiere la manovra di arrampicamento, cioè lui si alza arrampicandosi sul suo corpo.

Altre stimate sono: la scapola alata che è caratteristica delle distrofia muscolari e delle miopatie, l' iper lordosi lombare, molto spesso la ipertrofia dei polpacci che sono molto voluminosi, il volume del polpaccio può essere anche quasi superiore al volume della coscia, e poi nella fase non più ambulatoriale lo sviluppo di scoliosi legate alla postura ed all'indebolimento della muscolatura.

Istologicamente si può vedere fibre iper colorate, sono fibre piene di calcio, cioè si è avuta la rottura della membrana, l'entrata del calcio, il calcio media anche la contrazione, allora sono fibre che aumentano di diametro perché si sono contratte per via del calcio, ma il calcio non media solo la contrazione ma media anche la forza a meno che non sia compartimentalizzato. La biopsia muscolare è diagnostica nella distrofia muscolare, anche per andare a fare l'analisi molecolare.

La più frequente delle distrofia muscolari nell'adulto è la **malattia di Steinert (o distrofia miotonica)** è una malattia che dovete conoscere un po' di più perché certe volte è l' internista che vede il malato con una distrofia miotonica prima del neurologo, questo perché sono malattie multisistemiche, cioè la malattia di Steinert è in

scaricato da www.sunhope.it

multisistemica, ci sono alterazioni miotoniche che possono colpire l' amiloide, possono colpire le gonadi, possono colpire la corteccia surrenalica... È una malattia che porta a cataratta precoce, disturbi della conduzione atrio ventricolare, è una malattia che può comportare la nascita di un bambino mio tonico come il bambino con atrofia muscolare primaria, perché può anche essere congenita dei figli di una mamma affetta gravemente.

Dal punto di vista neurologico è caratteristico il carattere di queste persone, solitamente sono poco dotati di intelligenza ma se sono normodotati hanno un carattere cocciuto, coretico e sono tutti caratterialmente uguali, poi hanno questa faccia: atrofia dei muscoli temporali per cui le tempie sono scavate, atrofia dei masseteri per cui il profilo dell'angolo della mandibola è scavato, la calvizie frontale è una caratteristica, nel complesso si chiama **facies lugubre**.

La biopsia muscolare mostra che le caratteristiche sono molto diverse da quelle di una distrofia tipo Duchenne, non si vedono fibre in necrosi ma atrofia delle fibre muscolare soprattutto delle fibre muscolari così dette ossidative, cioè quelli che ci servono per gli esercizi muscolari non molto estreme ma prolungati, tipo esempio quelli che ci servono per restare in piedi tutta la giornata, oppure per fare una passeggiata in montagna che dura tutta la giornata, naturalmente sono fibre muscolari diverse da quelle che si usano per correre i 100 m!