



Malattie dei muscoli e della giunzione neuromuscolare

Enrico Granieri, MD
University Professor of Neurology

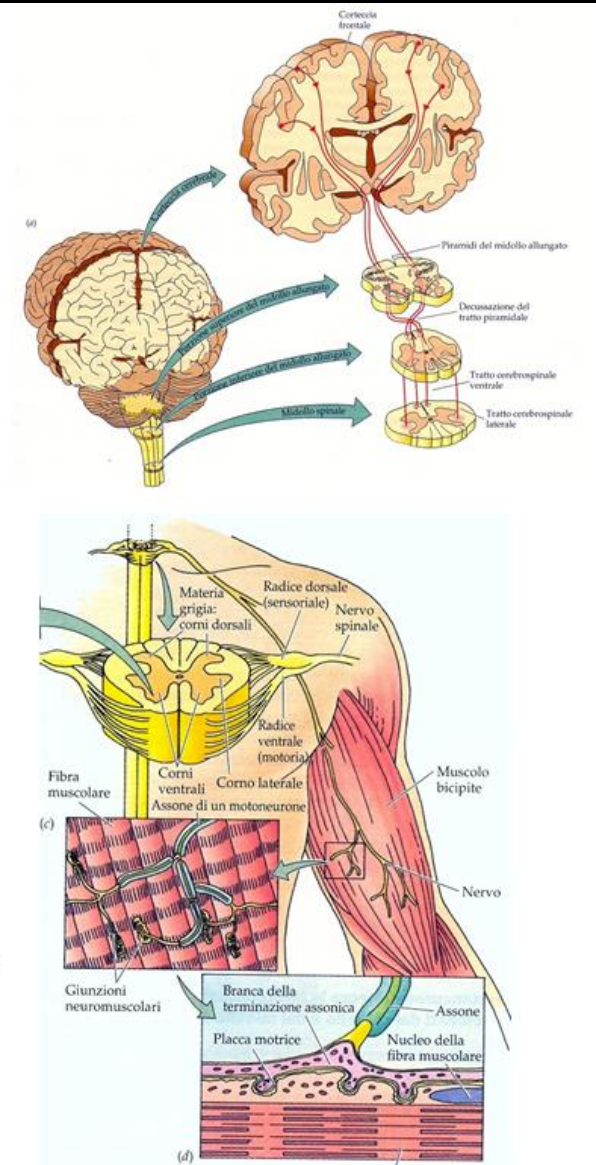
email enrico.granieri@unife.it

Corso di laurea in Educazione Professionale
Rovereto
Anno Accademico 2015-2016

Il movimento

- **Cervello:** Progettazione..
- **Corteccia primaria e vie piramidali..:** movimento volontario
- **Sistema Extra-piramidale:** movimento involontario e automatico
- **Cervelletto:** coordinazione
- **Sistema spino-muscolare:**
 - movimento riflesso:
 - **motoneurone periferico,**
 - **sistema sensitivo afferente,**
 - **giunzione neuromuscolare,**
 - **muscolo**

- **Corteccia e via piramidale**
- Corna anteriori, lamina IX sos grigia:
 - motoneurone α ,**
 - e nervo periferico**
 - giunzione neuromuscolare**
 - muscolo**



Clinica
Neurologica



Malattie muscolari

Enrico Granieri, MD

University Professor of Neurology

**Head of the Department of Medical-Surgical Sciences
of Communication and Behaviour**

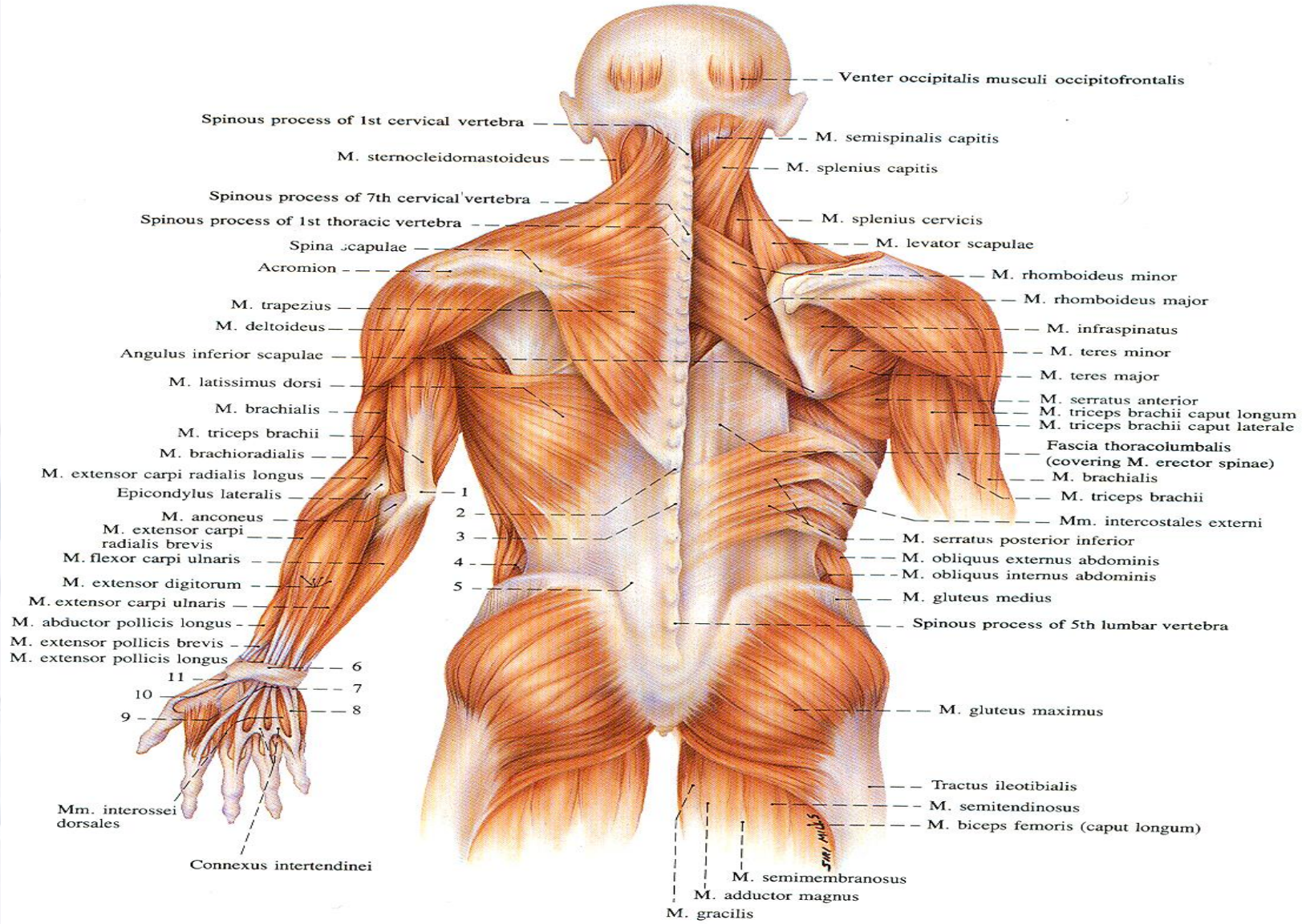
Chief of Section of Neurology

University of Ferrara

email enrico.granieri@unife.it

Granieri webpage www.unife.it/docenti/enrico.granieri

Neurologia www.unife.it/sezione/sezione-300135.htm



- 1 Olecranon
- 2 Spinous process of 12th thoracic vertebra
- 3 Spinous process of 1st lumbar vertebra
- 4 Trigonum lumbale

- 5 Fascia thoracolumbalis (covering M. erector spinae)
- 6 Retinaculum extensorum
- 7 Tendon of M. extensor carpi ulnaris
- 8 Tendon of M. extensor digiti minimi

- 9 Tendons of M. extensor indicis and M. extensorum digitorum
- 10 Tendon of M. extensor carpi radialis longus
- 11 Tendon of M. extensor pollicis longus

MALATTIE MUSCOLARI PRIMITIVE (MIOPATIE)

- Le affezioni muscolari primitive alterano la struttura o la funzione delle fibre muscolari indipendentemente dalla loro innervazione.

Miopatie

Le miopatie sono malattie primitive dei muscoli.

Le loro caratteristiche sono:

- Tendenza al coinvolgimento prossimale
- Simmetria
- Relativo risparmio dei riflessi
- Sensibilità normale
- Funzioni sfinteriche normali
- Funzioni cognitive normali (tranne nella distrofia muscolare di Duchenne)
- Pseudoipertrofia muscolare, presente in talune distrofie muscolari;

MIOPATIA



DIMINUZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE

- **Arti inferiori:** deambulazione anserina, difficoltà a salire le scale, a passare da posizione seduta ad eretta. Segno di Gowers.
- **Arti superiori:** difficoltà ad alzare le braccia oltre il capo, distacco margine mediale scapole a braccia estese





ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

- **Trofismo** (a- o ipertrofia o pseudoipertrofia)
- **Stenia** (distribuzione, gravità,)
- **Mimica** diminuita
- **Eloquio** (nasale: debolezza mm faringei)
- **Respirazione** (movimenti paradossi addominali o cervicali)
- **Miotonia** (dopo contrazione volontaria o percussione)



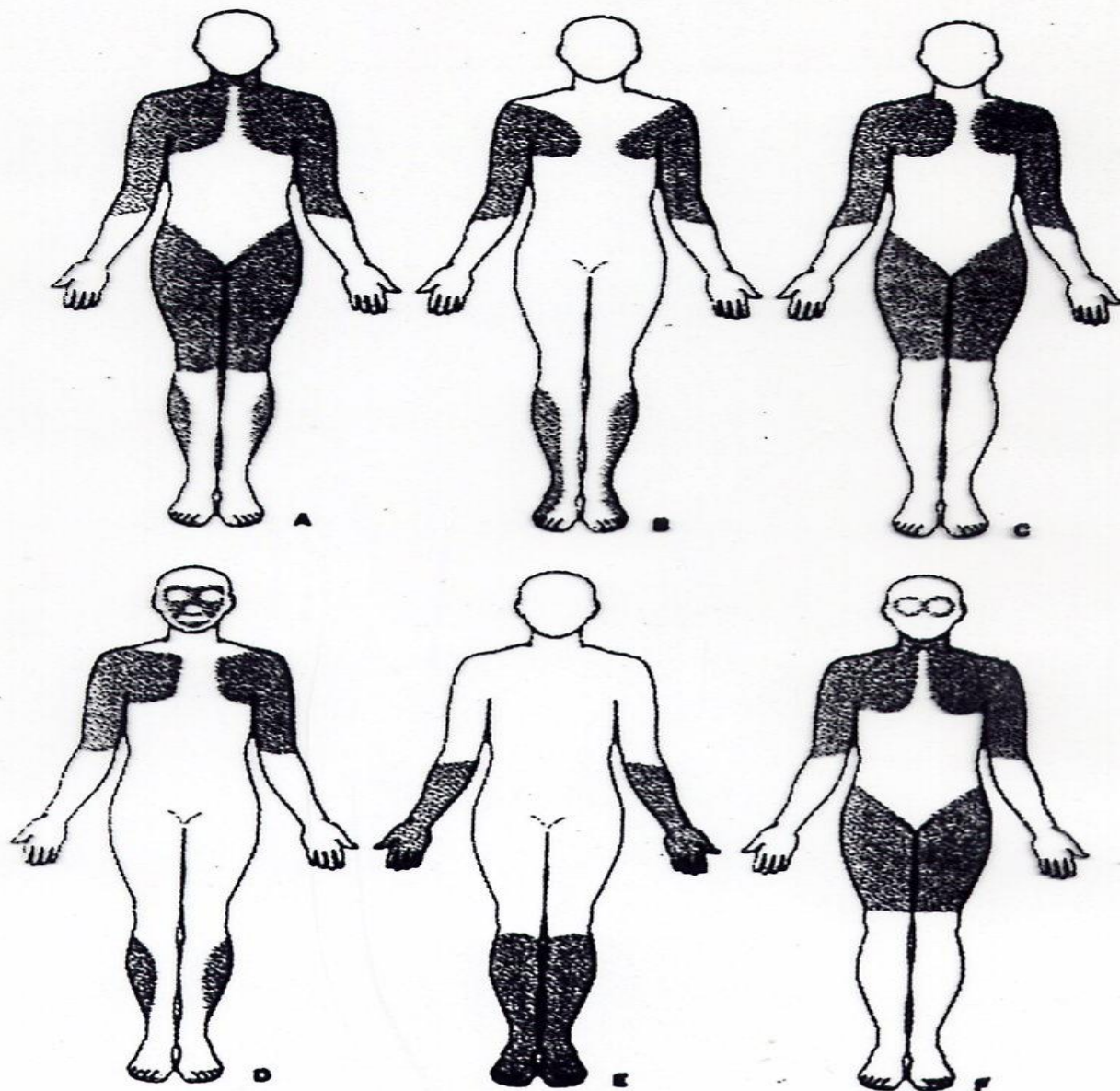


Fig. 34.5 - Distribuzione del deficit di forza in diversi tipi di distrofia muscolare (DM) A: Duchenne e di Becker; B: Emery-Dreifuss; C: cingoli; D: facio-scapolo-omerale; E: distale F: oculofaringea. Le aree tratteggiate sono quelle affette (Riprodotta da BMJ 1998; 317: 991.995, per gentile concessione del BMJ Publishing Group).

Laboratorio



■ **Enzimi muscolari**

- **Creatin fosfochinasi (CPK) in alte concentrazioni in sarcoplasma muscoli scheletrici**
 - **Isoenzima Muscoli; MB cardiaco; BB cerebrale**

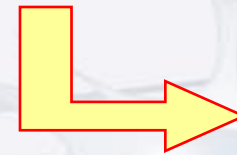
MA...

- **L'ASSENZA DI ↑ CPK NON ESCLUDE MIOPATIA**
- **↑ CK NON SEMPRE INDICA MIOPATIA**



■ **Altri enzimi**

- **Aldolasi**
- **aspartato aminotransferasi (AST; SGOT)**
- **Alanina aminotransferasi (ALT; SGPT)**
- **Lattato deidrogenasi (LDH)**



Esercizio fisico intenso, crisi epilettica tonica, traumi muscolari, EMG, MND

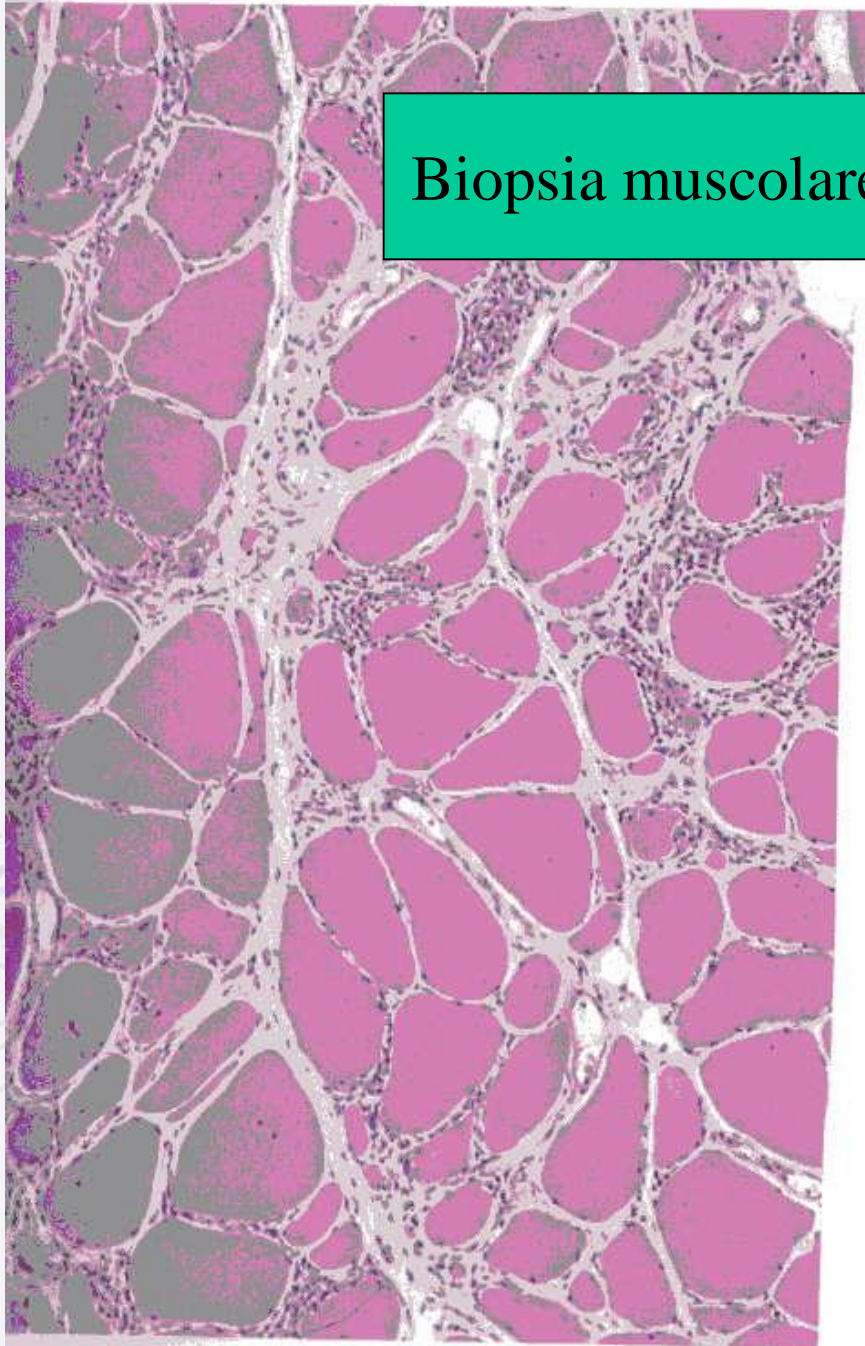
Neurofisiologia



- **EMG (elettromiografia)**
 - **Attività spontanea:**
 - **Fibrillazioni se necrosi per miopatia infiammatoria**
 - **Miotonie: scariche ripetitive ad alta frequenza che spontaneamente aumentano e riducono ampiezza: dovuta a ripetuta depolarizzazione fibra per irritabilità membr muscolare**
 - **Scarica ripetitiva complessa: inizia e cessa bruscamente, senza variare di frequenza**
 - **PUM**
 - **IP**

A VOLTE PERO' EMG RIMANE NEGATIVO!

Biopsia muscolare



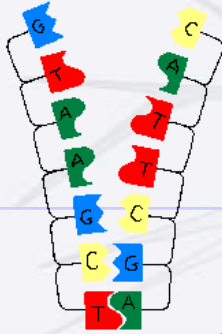
Facioscapulohumeral dystrophy



15.39 Facioscapulohumeral dystrophy

MIOPATIE

Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.



Ereditarie

- **Distrofie muscolari**
- **Miopatie congenite**
- **Miotonie e canalopatie**
- **Miopatie metaboliche**
- **Miopatie mitocondriali**

Acquisite

- **Miopatie infiammatorie**
- **Miopatie endocrine**
- **Miopatie farmacotossiche**
- **Miopatie associate ad altre malattie**

DISTROFIA MUSCOLARE. di Duchenne

CLINICA: Esordio 2-4 anni; subdolo, primi passi con ritardo; muscoli del cingolo pelvico e degli Arti Inferiori. Ipotrofici e deboli.

Pseudoipertrofia ai polpacci.

Postura: iperlordosi lombare, compensata da compensazione di cifosi dorsale (compromissione muscoli paravertebrali).

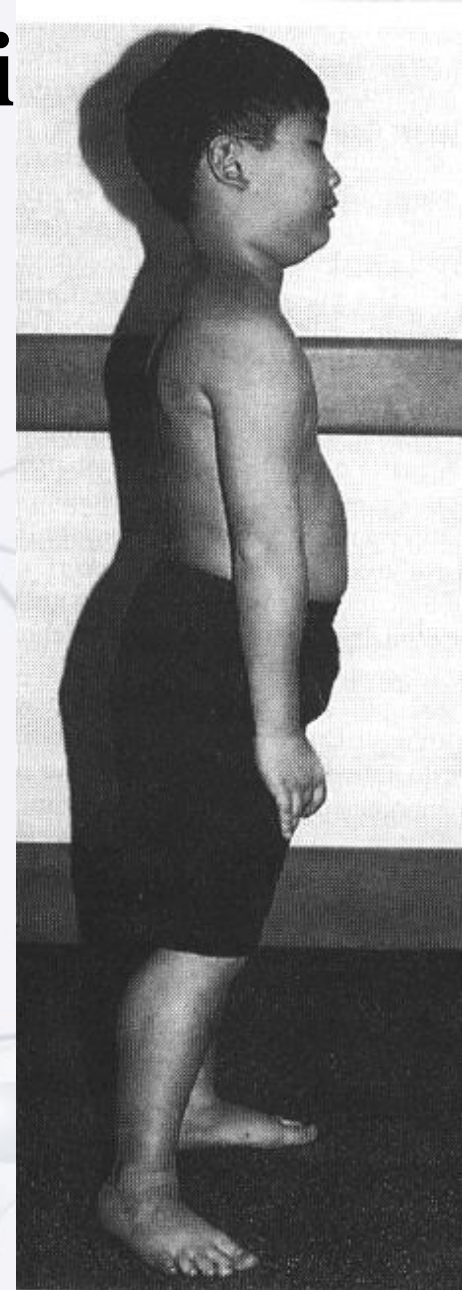
Marcia impacciata, facili cadute, difficile salire scale e saltare.

Gradualmente: **Andatura anserina**: bacino bascula ad ogni passo, inclinandosi verso il lato di appoggio.

Difficile sollevarsi da pavimento o letto: automatiche tecniche di rotolamento (**segno o manovra di Gowers**).

Filmato quicktime

Filmati neurovideo



- **Filmati nella cartella video neuro**



D.M. di Duchenne

Successivo interessamento degli **Arti Superiori**:

cingoli e radici arti. Difficoltà a protendere e sollevare gli Arti Superiori; ipo-atrofia, scapole alate.

Evoluzione progressiva: sedia a rotelle a 10-12 anni.

Retrazioni fibro-tendinee, deformità scheletriche: piede equino, cifoscoliosi.

Disturbi associati: Cardiomegalia e anomalie all'ECG (elettrocardiogramma), difetti di conduzione atrioventricolare e intra-ventricolare (morti improvvise).

The background of the slide features a repeating pattern of stylized, light blue neurons. Each neuron has a central cell body with several thin, radiating processes extending outwards, resembling a starburst or a network of interconnected cells. The pattern is distributed across the entire slide, creating a subtle, scientific aesthetic.

DISTROFIE MUSCOLARI

D.M. di Duchenne

In fase avanzata disturbi della ventilazione per miopatie e deformità toraciche.

Exitus in 2° o 3° decade.

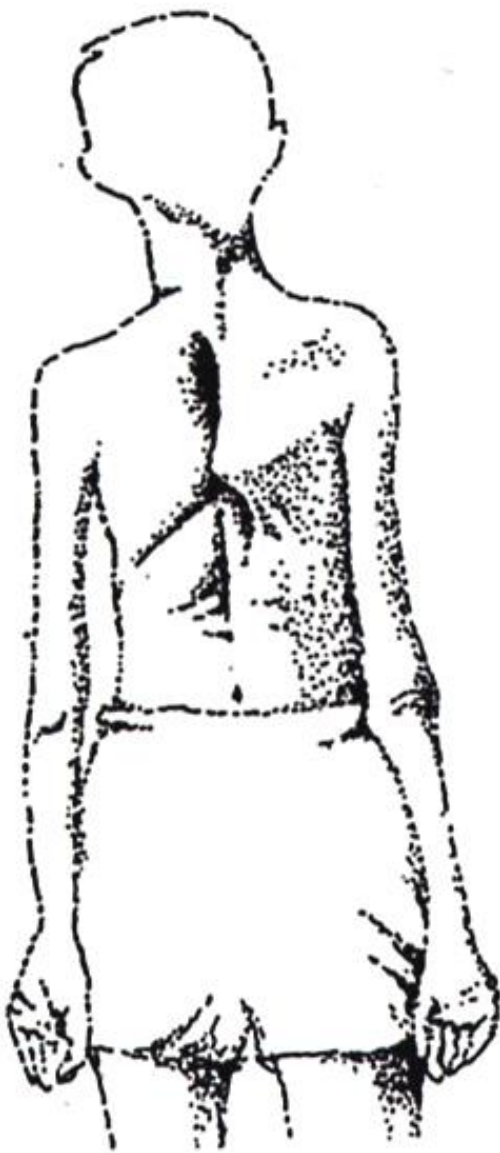
MIOPATIA

MIALGIE: dolori muscolari

- Frequenti nelle miositi
- Miopatie endocrine (iper ed ipotiroidee)
 - Miopatie da squilibri elettrolitici

CRAMPI

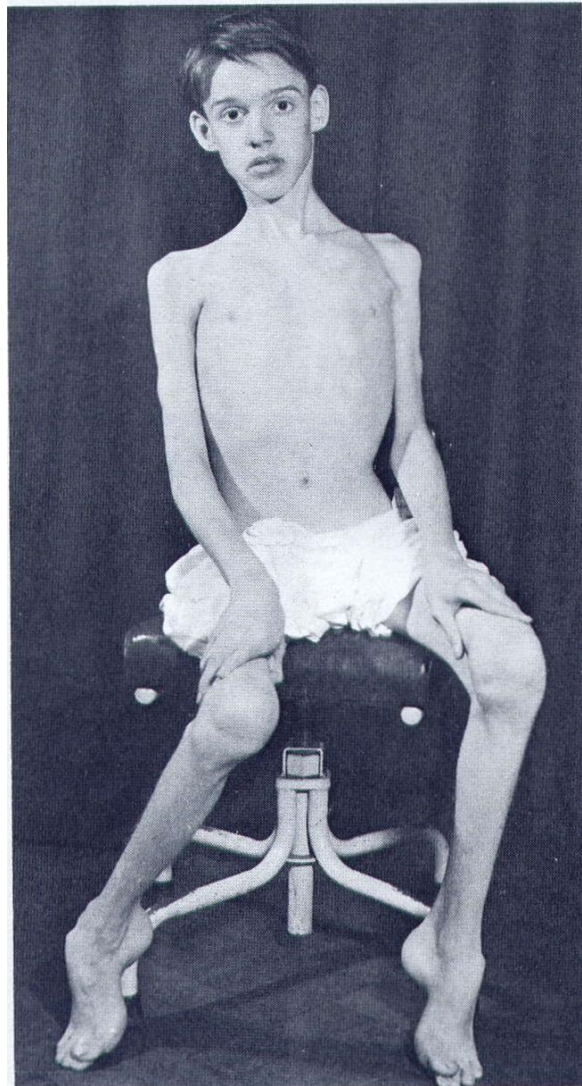
- Contrazioni muscolari protratte, dolorose, talvolta scatenate da movimenti volontari o dopo sforzo



*D M P: var SCAPOLO-OMERALE.
Scapola alata e capo ciondolante.*

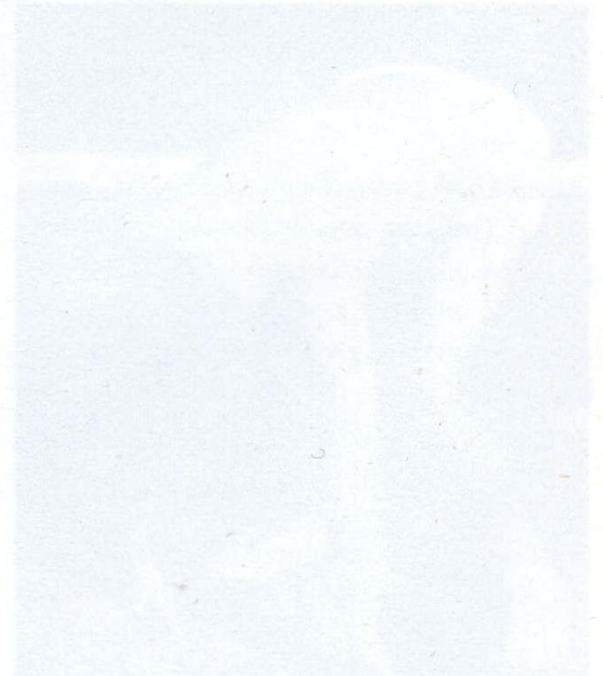
Var. FEMORALE di Leyden-Moebius.

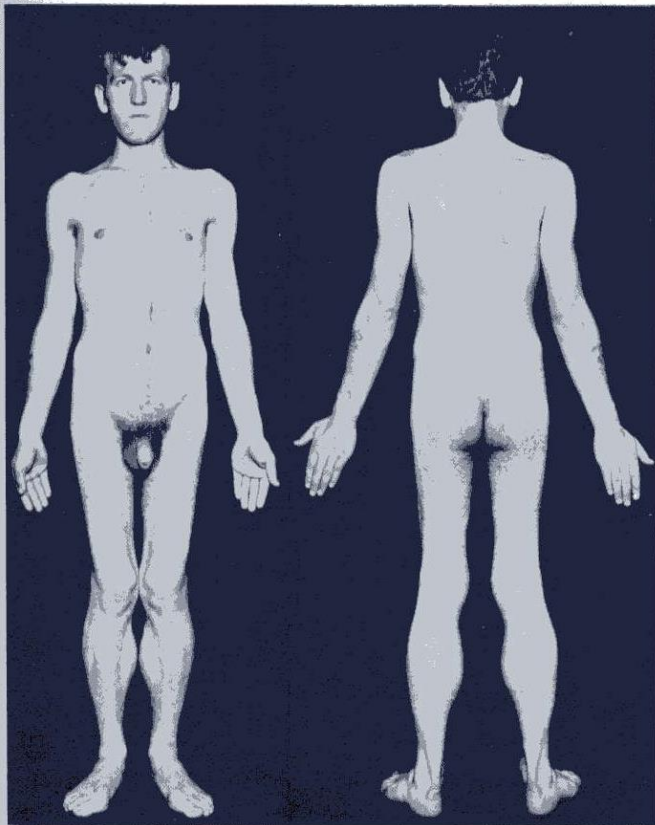
*The Duchenne
Type*



242. Muscular dystrophy: Duchenne type

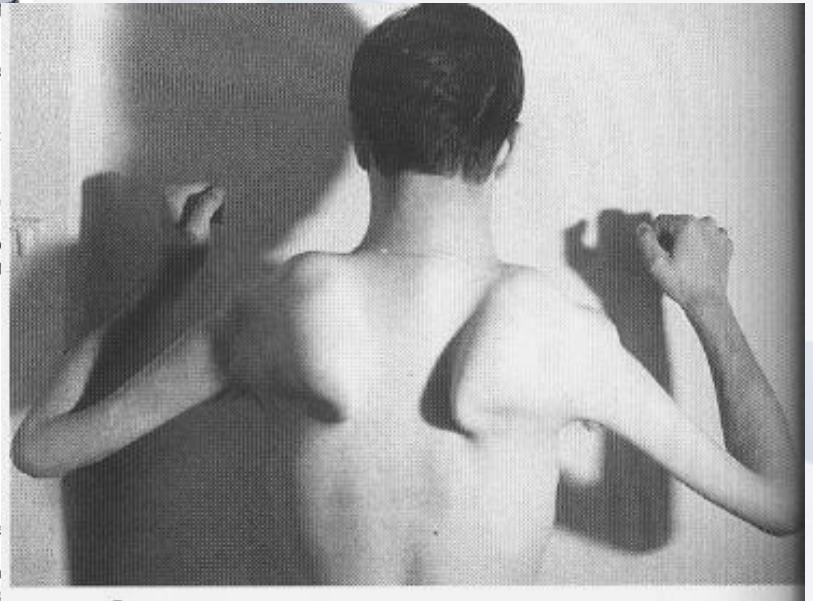
Advanced stage of the disease in a boy of 17. Onset at 3, unable to walk in his twelfth year. Profound wasting of muscles of shoulder and pelvic girdles and proximal muscles of limbs. Lordosis and talipes. One brother similarly affected.





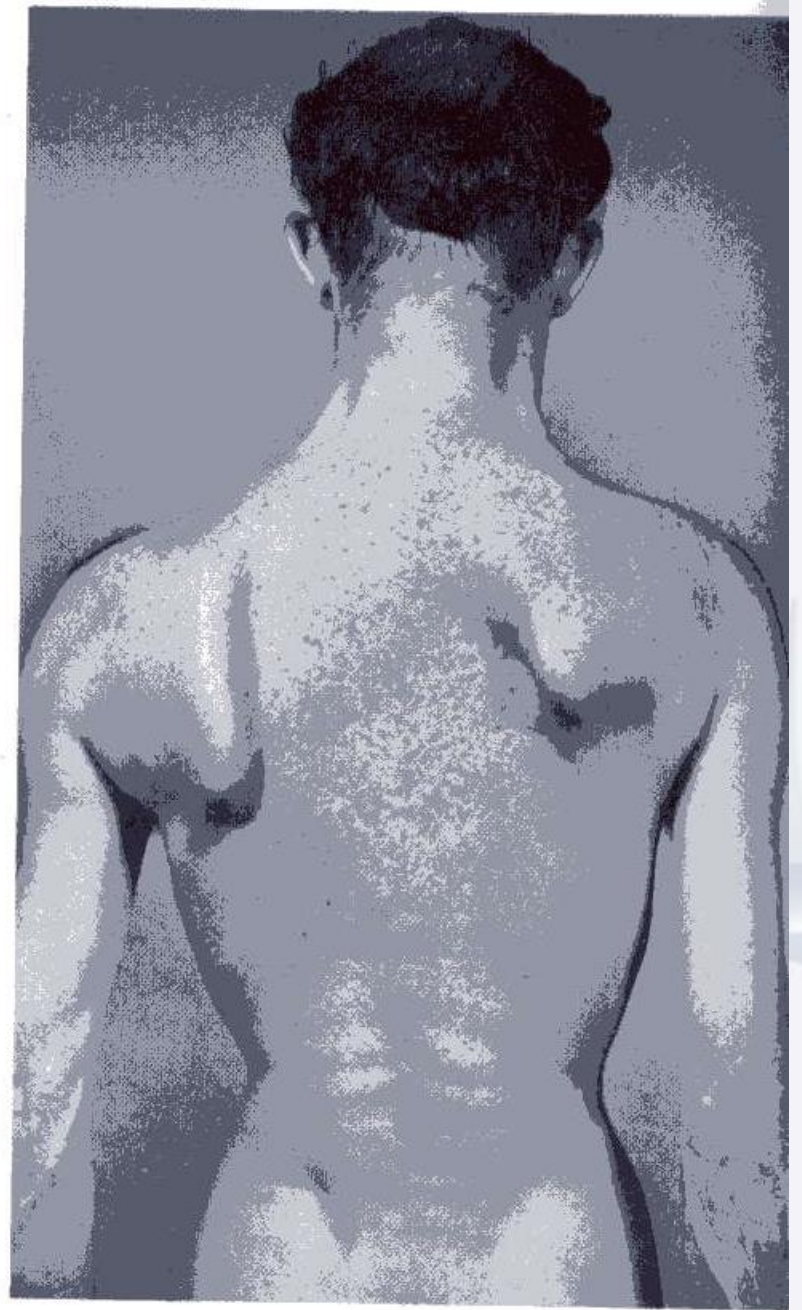
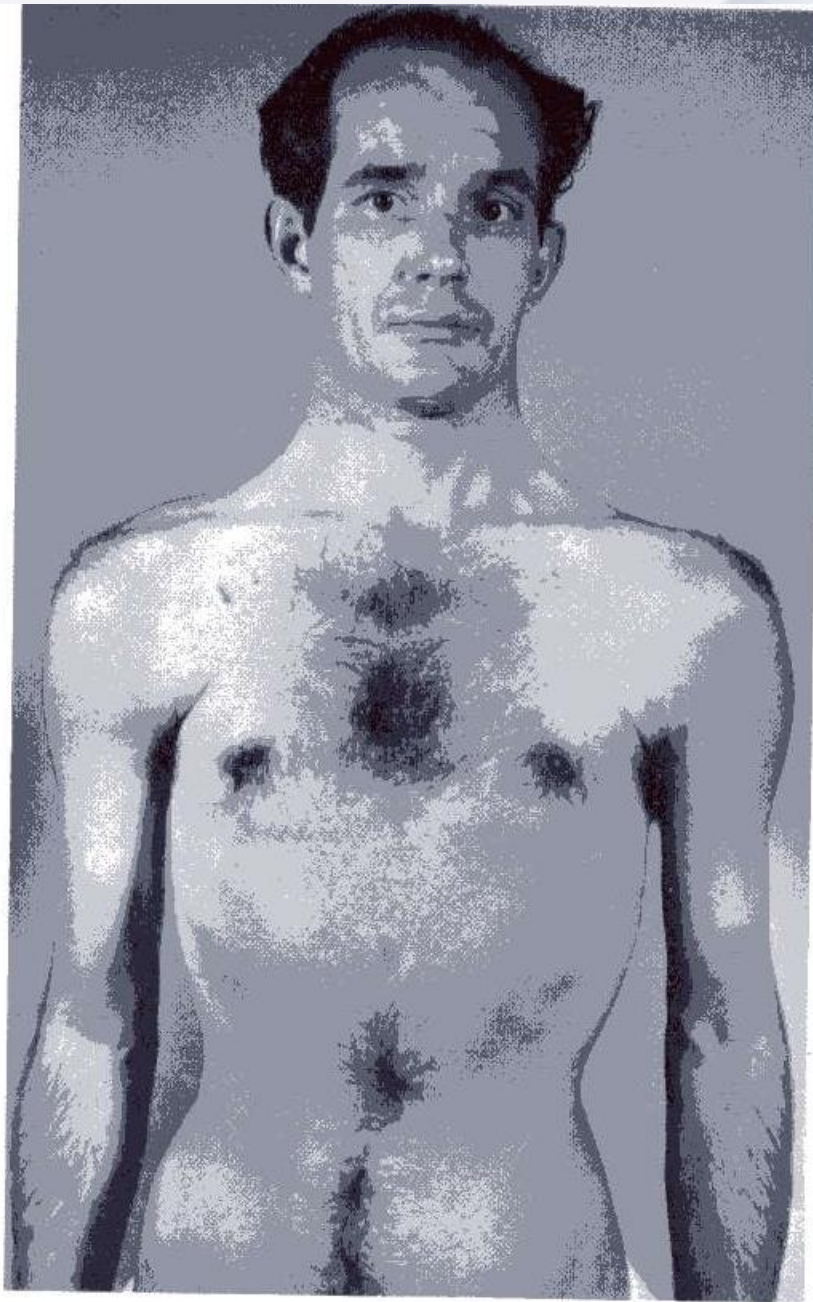
244. Muscular dystrophy: Duchenne type ◀

Age 24. One of three affected brothers. Mother with Addison's disease. Onset at 9 years of age; played football until 13 years of age. Earliest complaint was of difficulty in mounting stairs, jumping and playing games. Parents had noticed no abnormality in infancy or early childhood. Still able to work in a sheltered workshop. Note method of rising from a chair. Calves still fat and ankle jerks brisk.



245. Muscular dystrophy: Duchenne type (brother of above patient) ◀

Age 23. Played football until the age of 10. No history of weakness until the age of 9 or 10 years. The first sign of trouble was when he repeatedly fell off his bicycle and found it difficult to pedal up hill. Several hospital admissions for bouts of vomiting due to acute gastric dilatation. This is a not uncommon symptom in this disease, but its explanation is unknown. Note wasting of buttocks and thighs and pseudohypertrophy of calf muscles.



Distrofia facio-scapolo-omerale



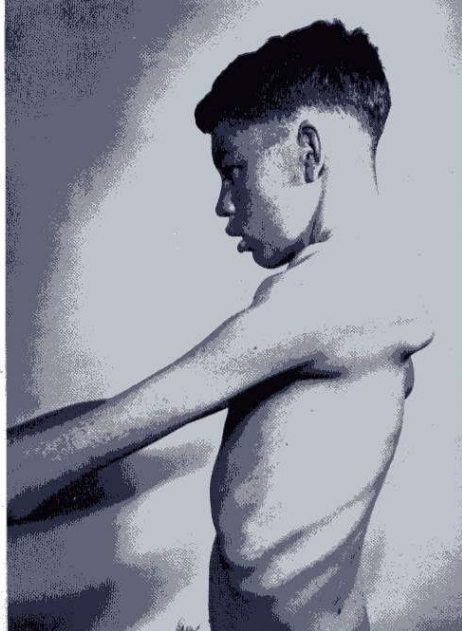
Miopia oculare



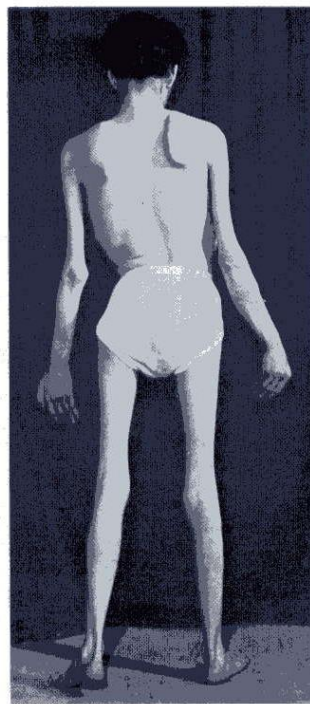
253c



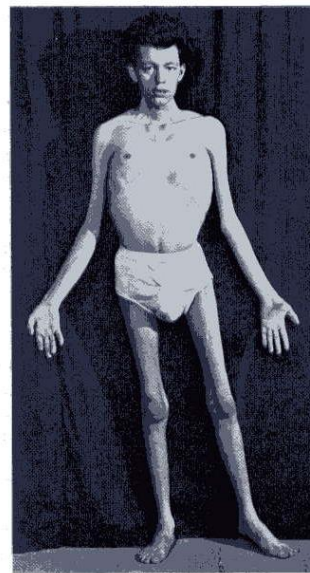
253d



253b



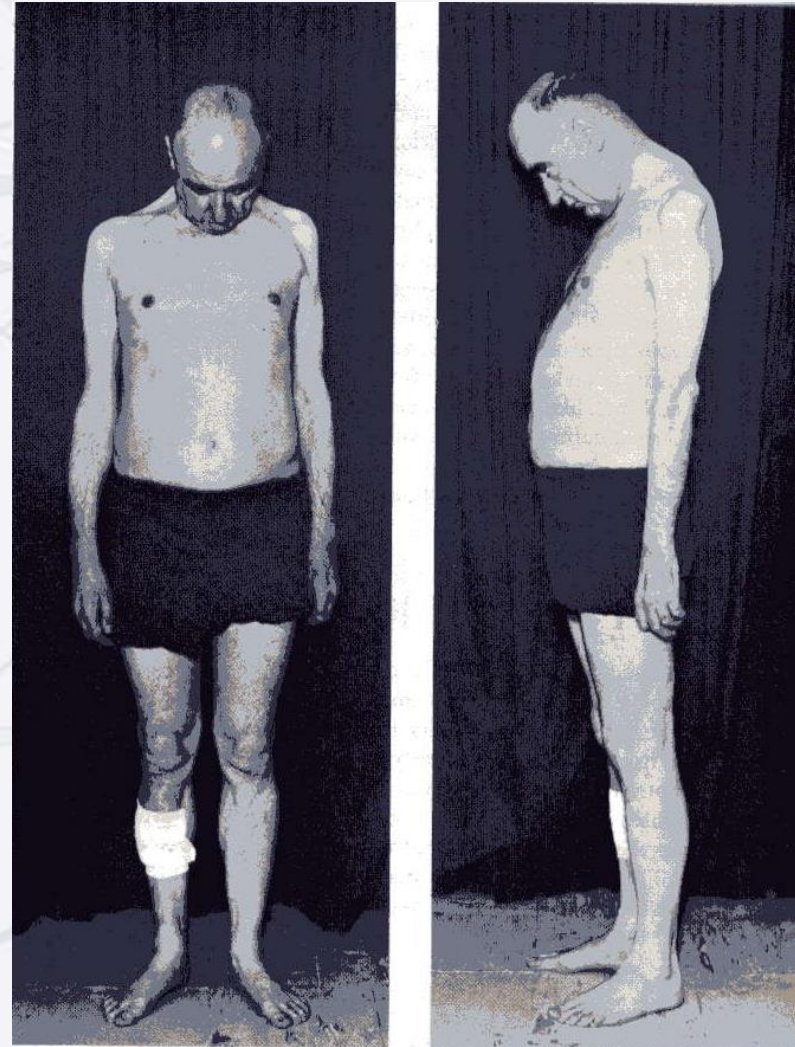
253e



253f

Sindrome della “testa cadente” (“dropped head syndrome”)

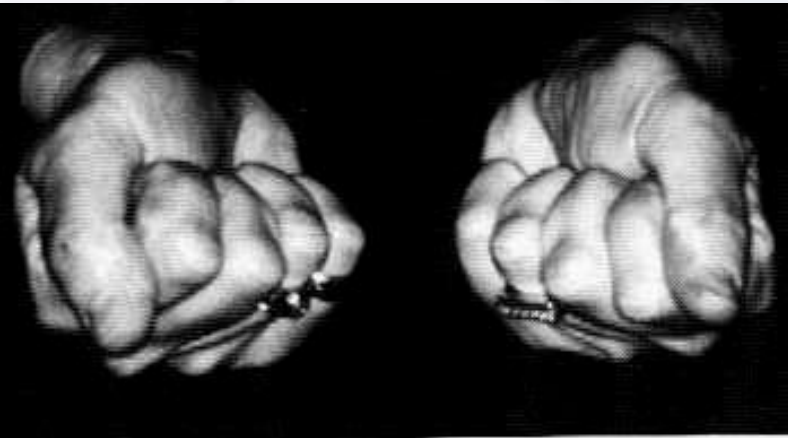
- Una caduta della testa legata ad un deficit di forza dei muscoli estensori del collo può essere la manifestazione iniziale di varie patologie come
- una miastenia,
- una SLA,
- una polimiosite,
- ma può anche trattarsi di un fenomeno isolato legato a una miopatia mal definita localizzata ai muscoli cervicali.



in alcune MIOPATIE

FENOMENO MIOTONICO

- Mancata decontrazione del muscolo con impossibilità di rilasciamento dopo attività motoria volontaria, dopo contrazione prolungata, dopo stimolo meccanico (percussione), dopo stimolo termico



Distrofia Miotonica di Steinert

Ereditaria, Autosomica Dominante, Malattia multisistemica: esordio 20-30 anni, gene nel **cromosoma 19** (braccio corto): espansione di triplette del DNA CTG.

Evoluzione progressiva

Disturbi muscolari: Facies miopatica (e calvizie), segni patognomici, distrofia mm. Di viso, collo, faringe e arti distali; Miotonia relativamente Intensa;

Disturbi non muscolari: Calvizie precoce, Disturbi viscerali (respiratori: ipoventilazione, gastroenterici come disfagia e megacolon, cardiocircolatori come ipotensione sistemica e aritmie), Ipogonadismo:

M.: atrofia testicolare, azoospermia, impotenza, (80%),

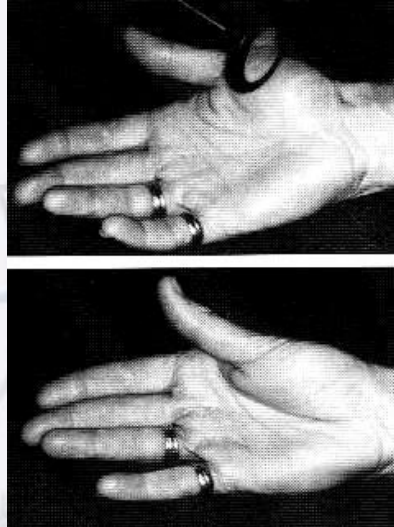
F.: irregolarità mestruali, sterilità, menopausa precoce;

Deterioramento mentale e del comportamento: simil-demenziale.

Diabete mellito

DISTROFIA MIOTONICA

Espressione clinica variabile della distrofia miotonica



Sintomi comuni

Miotonia
Debolezza muscolare
Cataratta
Atrofia testicolare
Calvizie frontale
Diplegia facciale
Anormalità
elettrocardiografiche

Altre manifestazioni

Ritardo mentale
Ipotonia dall'infanzia
Piede torto
Cardiomiopatia
Alterata motilità gastrointestinale
Diabete mellito
Alterata funzione dello sfintere
della colecisti
Poliidramnios e travaglio di parto
prolungato
Scatola cranica ispessita con seni larghi

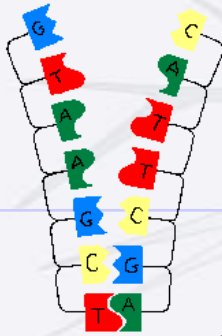


Fenomeno Miotonico:

Ben evidente in particolare a livello della mano, consiste in un ritardo della decontrazione muscolare dopo una contrazione volontaria o provocata da una stimolazione meccanica (percussione della eminenza tenar), con attività elettrica ripetitiva della fibra muscolare.

MIOPATIE

Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.



Ereditarie

- **Distrofie muscolari**
- **Miopatie congenite**
- **Miotonie e canalopatie**
- **Miopatie metaboliche**
- **Miopatie mitocondriali**

Acquisite

- **Miopatie infiammatorie**
- **Miopatie endocrine**
- **Miopatie farmacotossiche**
- **Miopatie associate ad altre malattie**

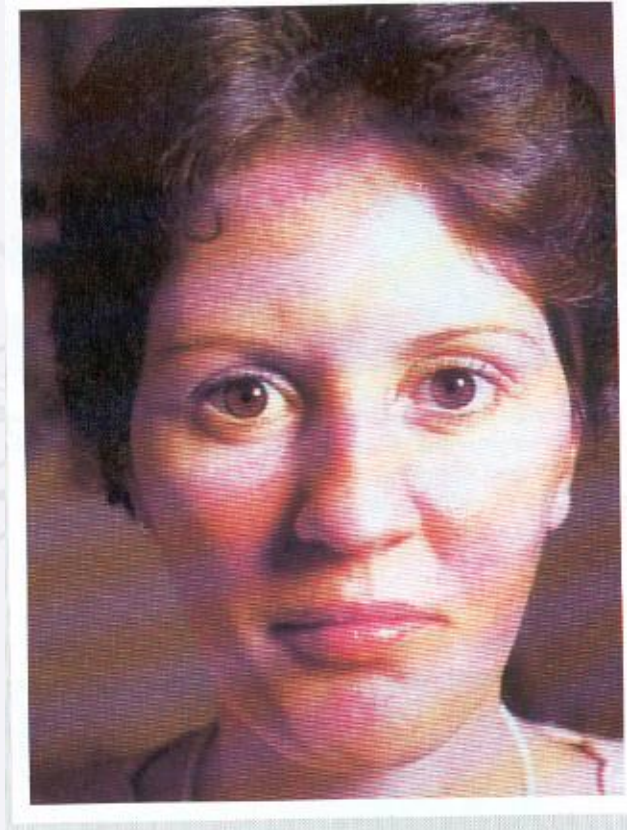
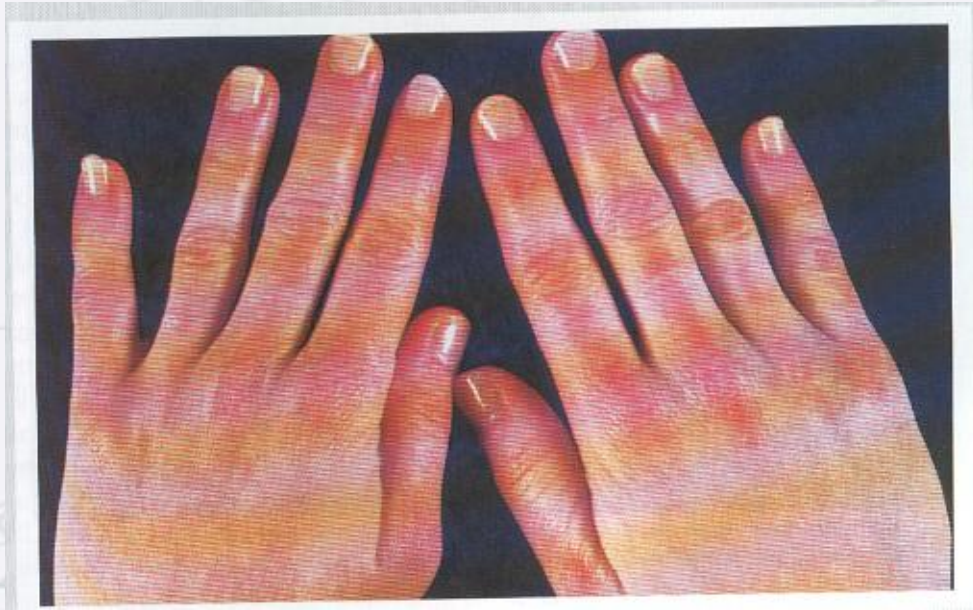
MIOPATIE INFIAMMATORIE - MIOSITI

Gruppo eterogeneo di malattie muscolari

Caratteri comuni:

- a) Infiammazione alla biopsia muscolare
 - b) Difetto stenico prossimale
 - c) Esordio sub-acuto-cronico (rare forme acute)
 - d) Valutazioni immunologiche positive
-
- Polimiositi
 - Dermatomiositi
 - Miositi con corpi inclusi (IBM)

CASO CLINICO



- **CK: 3000, VES 30**
- **EMG. Attività spontanea, scariche ripetitive complesse, PUM polifasici, brevi, di bassa ampiezza, reclutamento precoce.**

MIOPATIE ENDOCRINE

MIOPATIE ■ Malattie del muscolo scheletrico caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo.

Ereditarie

- Distrofie muscolari
- Miopatie congenite

Acquisite

- Miopatie infiammatorie
- Miopatie endocrine
- Miopatie farmacotossiche
- Miopatie associate ad altre malattie

Disturbo	Manifestazioni	CK sierica
▶ Ipertiroidismo	Debolezza prossimale	Solitamente normale
▶ Ipotiroidismo	Paralisi periodica Debolezza prossimale, crampi, mialgie	Può essere elevata durante le crisi Aumentata 10-100x
▶ Iperparatiroidismo	Debolezza prossimale, atrofia	Solitamente normale
▶ Ipoparatiroidismo	Lieve debolezza, tetania	Lievemente aumentata
▶ Ipercortisolismo	Debolezza prossimale	Solitamente normale
▶ Insufficienza surrenalica	Debolezza generalizzata, crampi	Solitamente normale
▶ Eccesso di ormone della crescita (acromegalia)	Debolezza prossimale	Normale o lievemente aumentata
▶ Diabete mellito	Infarto dei muscoli della coscia	Solitamente normale

CRAMPI

Fenomeno muscolare caratterizzato da contrazione muscolare intensa, dolorosa, transitoria, circoscritta.

Intensità: contr. “lignea”, che impedisce il movimento

Dolore: violento, lacerante, costrittivo

Durata: pochi secondi, pochi minuti

Sede: polpacci, piede, coscia, muscoli addome, mano

Terapie: interventi sull’eziologia;

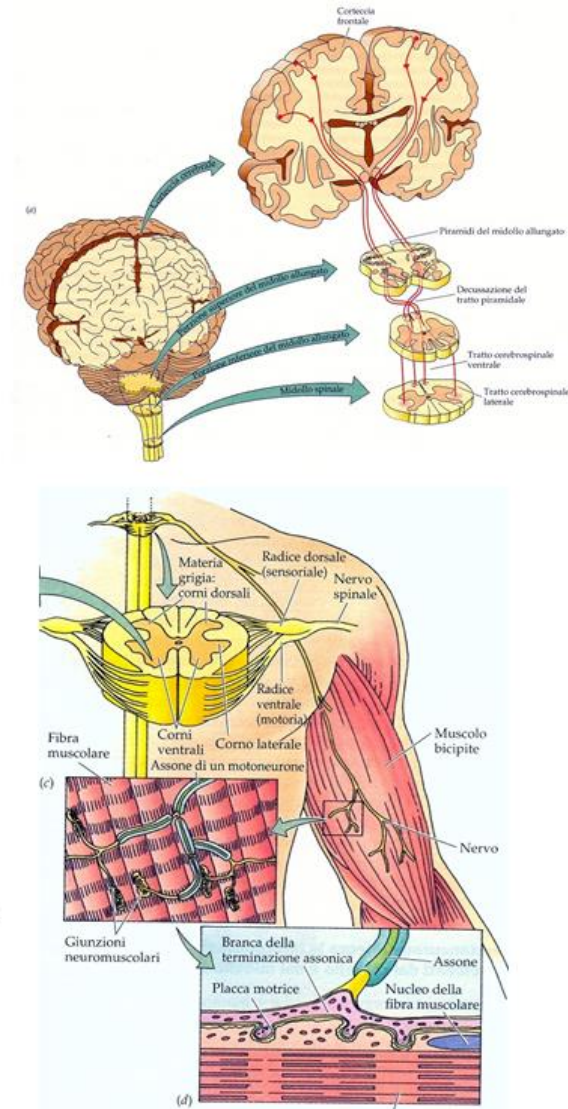
Riducenti l’eccitabilità di membrana: antiepilettici e chinino



Miastenia gravis

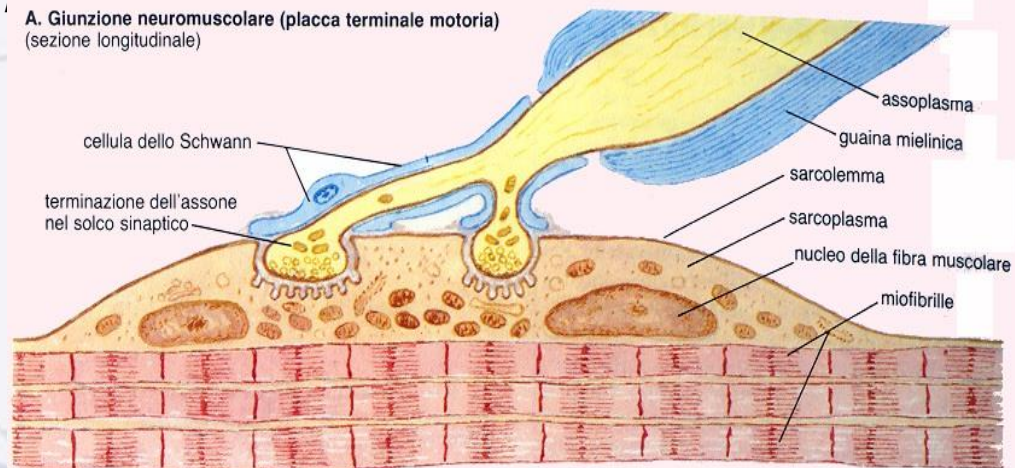
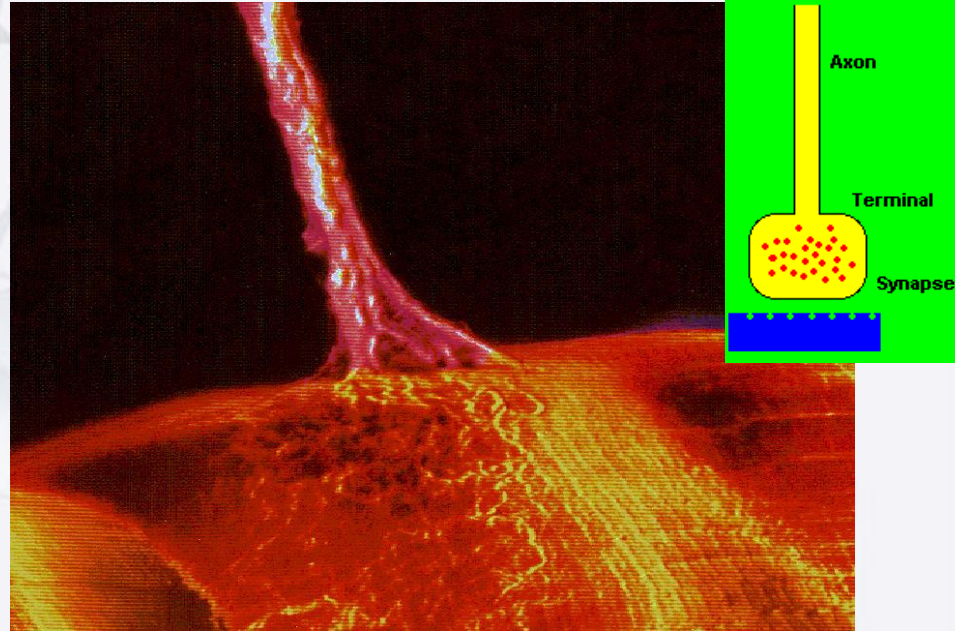
**Malattia cronica
autoimmune della
trasmissione neuromuscolare
caratterizzata da
affaticamento patologico dei
muscoli striati scheletrici
accentuato dallo sforzo, con
tendenza al recupero dopo un
periodo di riposo.**

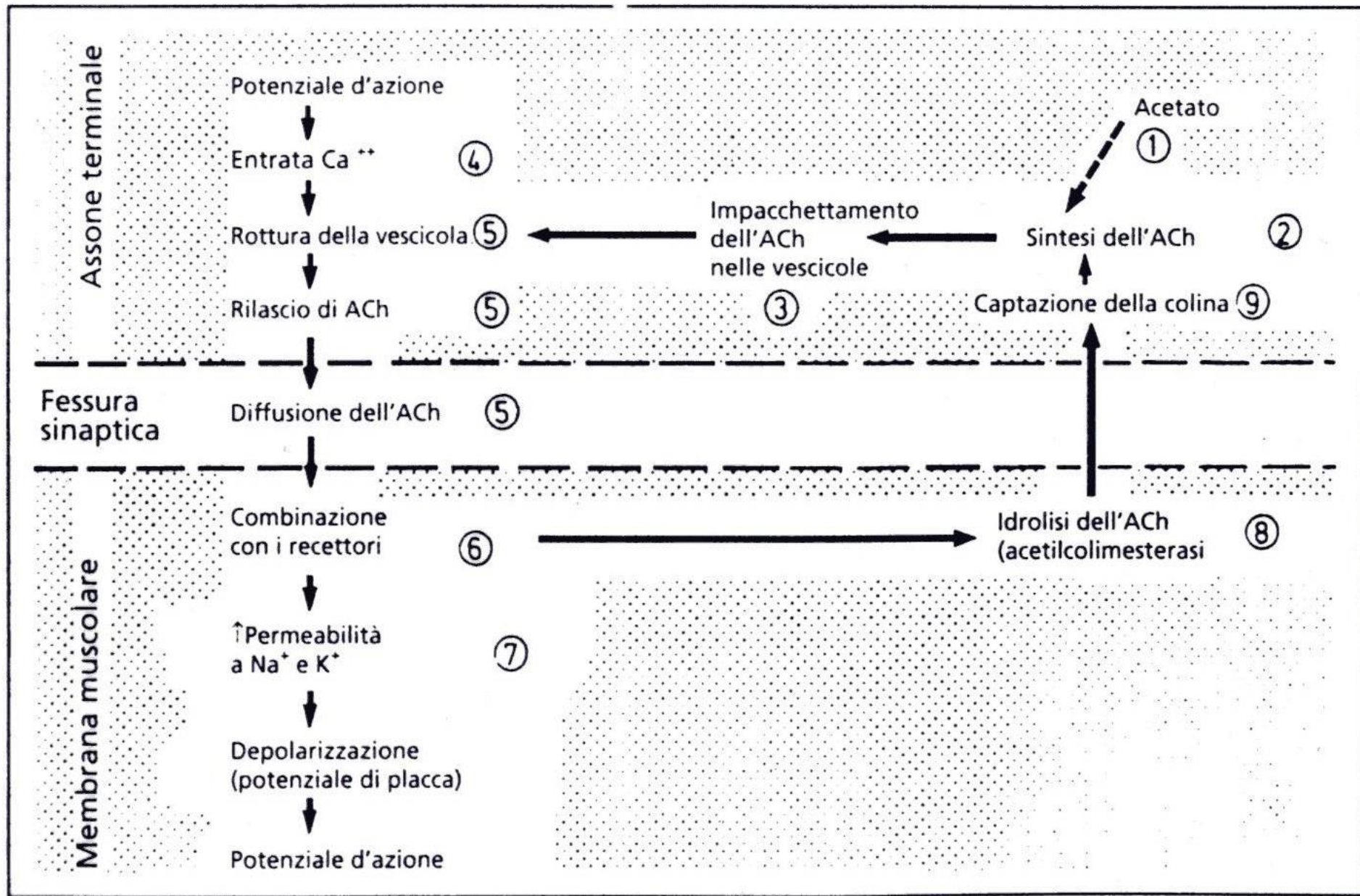
- **Corteccia e via piramidale**
- **Corna anteriori, lamina IX sos grigia:**
- motoneurone α_1 e nervo periferico**
- **giunzione neuromuscolare**
- **muscolo**



la GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

- Struttura altamente complessa, che si avvale della dismissione di **Acetilcolina** dal terminale nervoso. Questo neurotrasmettitore arrivando ai recettori che si trovano sul muscolo rende possibile la formazione del potenziale d'azione muscolare, che rende possibile apertura di canali, che permettono passaggio di ioni calcio e sodio, che determinano a loro volta i cambiamenti molecolari che provocano la contrazione.





Trasmissione neuromuscolare. (Riproduzione autorizzata da McComas AJ: *Neuromuscular function and* 1977, Butterworth.)

MIASTENIA GRAVIS E SINDROMI MIASTENIFORMI: malattie causate da danno pre- o post- sinaptico nella giunzione neuro- muscolare

-MIASTENIA GRAVIS



-SINDROME MIASTENICO-MIOPATICA DI LAMBERT-EATON

-Sindromi MIASTENICHE CONGENITE

-Sindromi MIASTENIFORMI SINTOMATICHE

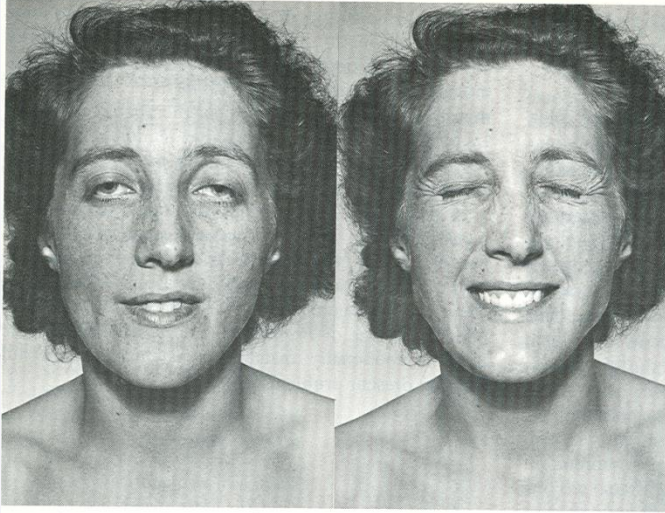
(farmacologiche, tossiche, da insetticidi, armi belliche volatili, etc....)



MIASTENIA GRAVIS: CLINICA

- fenomeno miastenico: disordine di moto periferica che si aggrava con esercizio e si attenua con riposo: il paziente è estremamente affaticabile
- disturbi si aggravano durante l'arco della giornata, diventano marcati alla sera.
- caratteristico il coinvolgimento dei muscoli oculomotori:
 - elevatore della palpebra → ptosi
 - muscolatura oculare estrinseca → diplopia
 - Muscoli masticatori occlusori → mascella cadente
- anche muscoli bulbari, con disartria, disfagia, disfonia
- miastenia generalizzata: forma grave
- dispnea → insufficienza respiratoria
(crisi miastenica → dare farmaco: anticolinesterasico)
- se eccesso di farmaco → **crisi colinergica** → **sospendere farmaco**, con iperattività vagale → bradicardia, sudorazione, miosi, aumento salivazione, oltre alla dispnea (somministrare atropina).





*Myasthenia
Gravis*

264. Myasthenia gravis: bilateral ptosis and facial weakness ◁

In (a) and (b) before *Prostigmin* (neostigmine bromide), 2 mg., intramuscularly: in (c) and (d) 20 minutes after injection. In (a) note the bilateral ptosis, the slack mouth and general lack of expression. In (b) she is trying to close her eyes and bare her teeth; note failure to bury the eyelashes and the weak retraction of the angles of the mouth. In (c) the upper lids are raised; the lips are not so slack and the face is livelier. In (d) there is a firmer contraction of orbicularis oculi so that the eyelashes are nearly buried and there is stronger retraction of the angles of the mouth.



264c

264d



266a

267a



267b



267. Myasthenia gravis: weakness of the neck muscles Δ

This is common in myasthenia and may account for discomfort and aching. In severe cases the head tends to drop forward on to the chest. In this case the patient is trying to raise her head; before *Prostigmin* in (a) and after *Prostigmin* in (b). Note complete failure to do so in (a); just able to raise it from the couch in (b).

Myasthenia Gravis

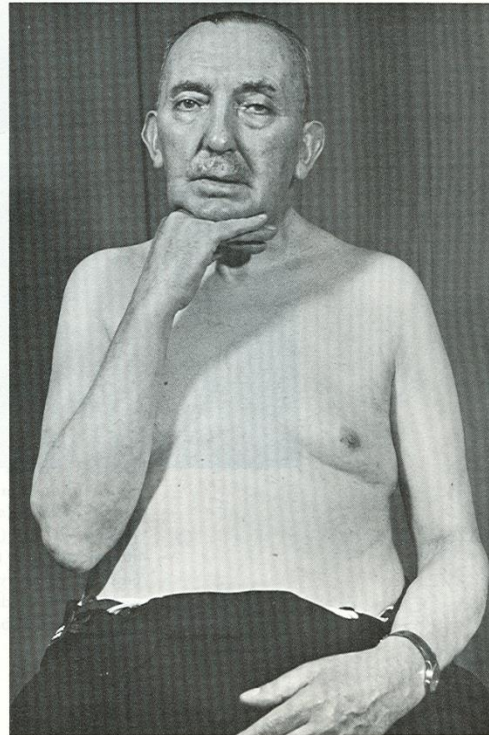
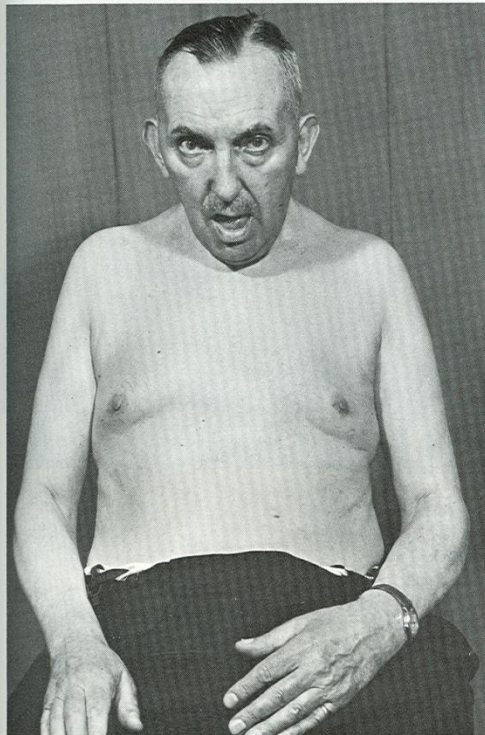
268. Myasthenia gravis: neonatal myasthenia ▷

Four-day-old infant of a myasthenic mother, 3 years after thymectomy (Fig. 266). The infant was 'myasthenic' for 2 weeks and there was serious respiratory embarrassment. He responded to *Mestinon* and survived.



269. Myasthenia gravis: mandibular weakness ▽

Weakness of the muscles of the jaw and neck; drooping of jaw and head. He held his jaw up with a hand when talking or chewing. Initial symptom was hoarseness of voice and recurrent 'sore throats' for which tonsillectomy was performed.



Miastenia Congenita

Segni e Sintomi

In età infantile

Ritardo dello sviluppo motorio, ptosi, oftalmoparesi, disfagia, deficit di forza agli arti di entità variabile e faticabilità

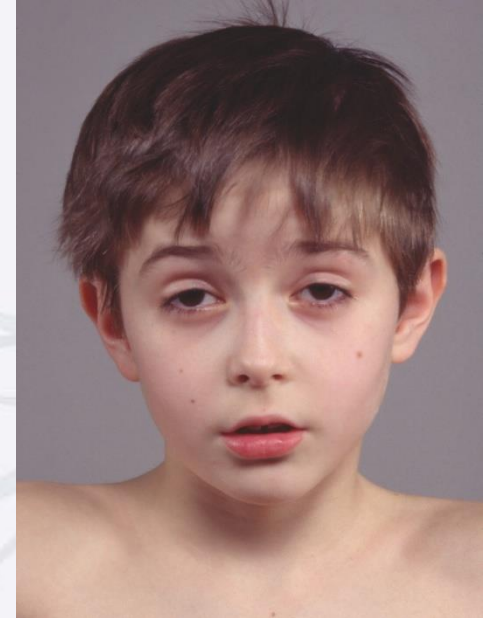


Tabella 24. - *Medicamenti che possono aggravare la miastenia e possibili sostituti (da Berndt)*

Sostanze aggravanti

Possibilità di sostituzione

Curaro e derivati

Narcosi più profonda o susamentonio

Antireumatici

Aspirina[®] - Fenilbutazone

(Chinino o chinolina)

Chinidina

Digitale

Propinamide Xylocaina

Reserpina

Ganglioplegici

Reserpina- Metil- Dopa

Etere, cloruro di etilene

Barbiturici ad azione rapida

(alotano)

Morfina e derivati

Aggiunta di Lofan[®]

Purganti contenenti Mg

Solfato di soda

Tetraciclina, aminoglicosidi

Cefalosporine, Cloramfenicolo

Polimixine

Eritromicina, nitrofurantici

Sulfamidici

Acidi

Penicillina

Benzotiadiazine

Spiroglattone - Triamterene

Corticosteroidi e ACTH

Sali d'oro, Fenilbutazone, Aspirina

D-penicillamina

Indometacina, Flufenamina

Miorilassanti, neurolettici, tranquillanti

(benzonazepine)

Sedativi, ipnotici

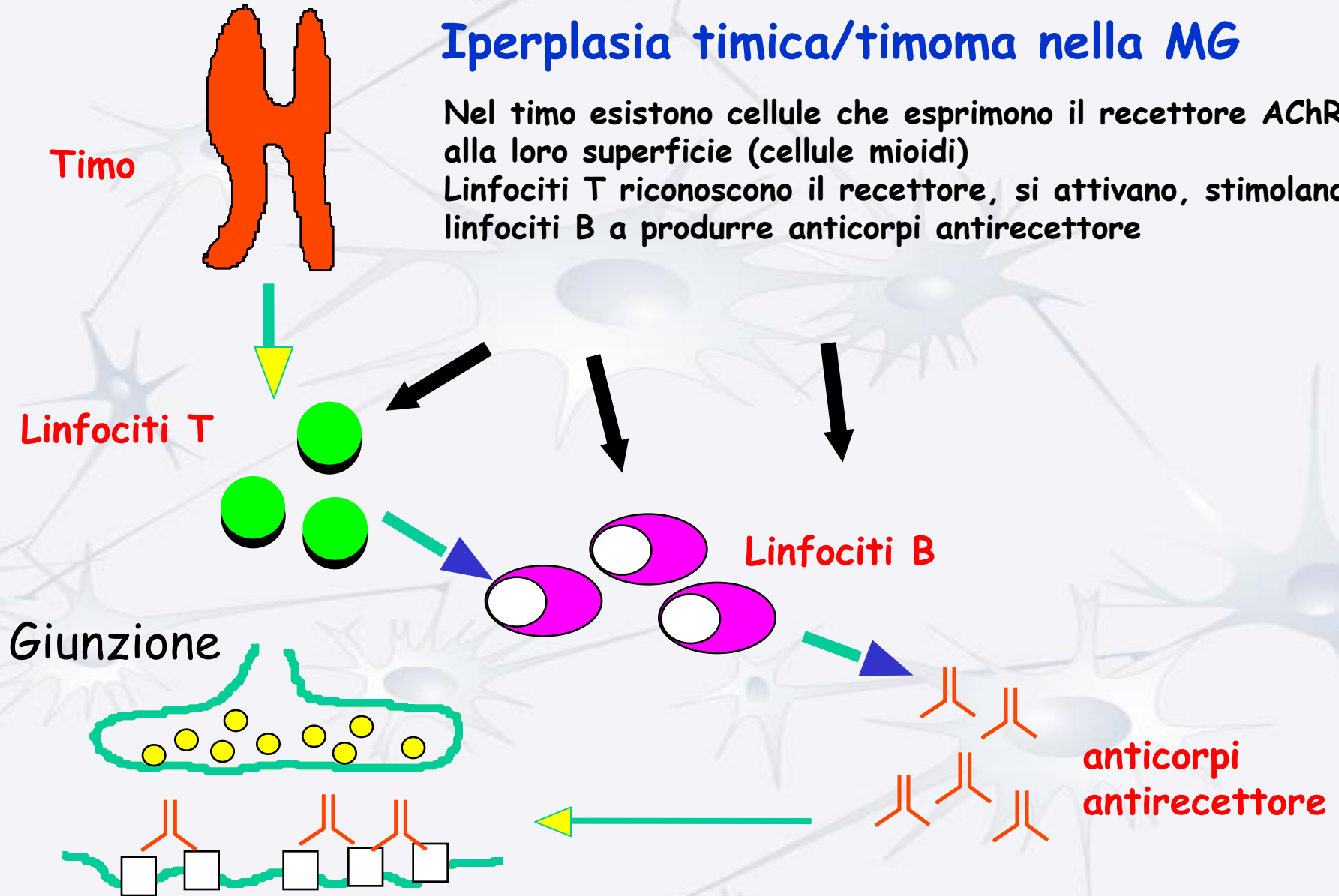
Diminuzione della dose e sorveglianza accurata

MG: patogenesi della malattia

Iperplasia timica/timoma nella MG

Nel timo esistono cellule che esprimono il recettore AChR alla loro superficie (cellule mioidi)

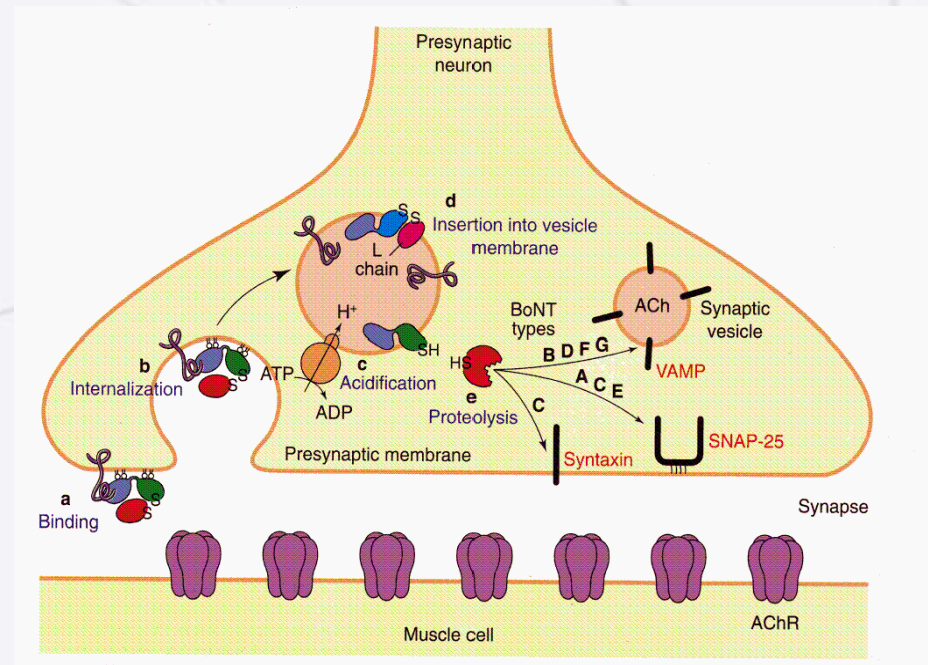
Linfociti T riconoscono il recettore, si attivano, stimolano linfociti B a produrre anticorpi antirecettore



BOTULISMO

- causato da intossicazione da tossina botulinica, che viene prodotta dal *Clostridium Botulinum*, che si sviluppa nei cibi conservati in anaerobiosi.
- questa tossina agisce a livello PRESINAPTICO, anche nelle sinapsi del sistema neurovegetativo.
- clinica: paralisi miastenica, secchezza cutanea, midriasi, secchezza oculare. in 2-4 giorni insufficienza respiratoria

è importante oltre che in patologia anche per l'uso di questa tossina nella riduzione delle contrazioni muscolari eccessive (distonie, spasticità...), e nelle forme di iperidrosi.



Botulinum Toxin:

Eight proteins produced by *Clostridium botulinum* inhibit the release of ACh

**BOTOX® (Botulinum Toxin Type A)
Purified Neurotoxin Complex**



TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA

a

- Blefarospasmo
- Emispasmo facciale
- Rigenerazioni aberranti del nervo facciale
- Tarsorrafia medica (ptosi delle palpebre)
- Strabismi
- Distonia oro-mandibolare
- Disfonia laringea
- Distonia cervicale (torcicollo)
- Distonia focale nella mano
- Crampi occupazionali (scrivano, musicisti, etc.)
- Distonia distale di un arto

TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA

b

- Bruxismo
- Nistagmo
- Tremori
- Rughe Facciali
- Cefalea Muscolo-tensiva
- Mioclono
- Tics
- Anismo, Fissura Anale

TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA

C

- Iperidrosi palmare
- Iperidrosi ascellare
- Rinorrea
- Disfagia (spasmo o distonia dello sfintere esofageo superiore)
- Sindrome delle lacrime da cocodrillo