

**PATOLOGIE CON  
COMPROMISSIONE DEL  
MOVIMENTO:**

**atassie, corea, tremore, distonie,  
tic e distrofie muscolari**

# *Disordini del Movimento*

**Malattie croniche, spesso ad evoluzione progressiva con compromissione delle capacità motorie, a cui consegue una riduzione dell'autonomia personale dei pazienti.**

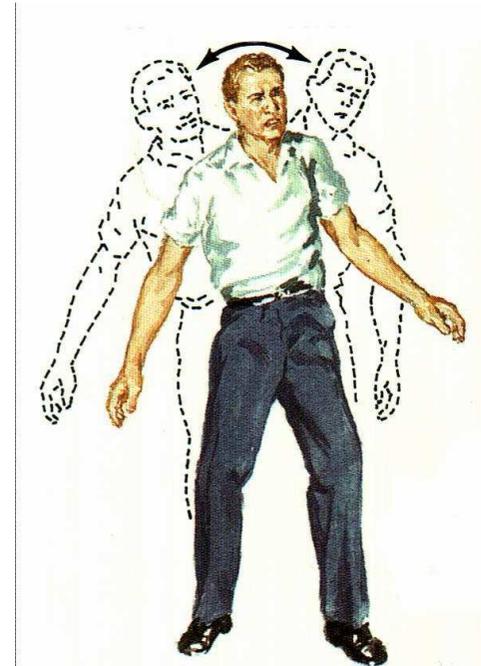
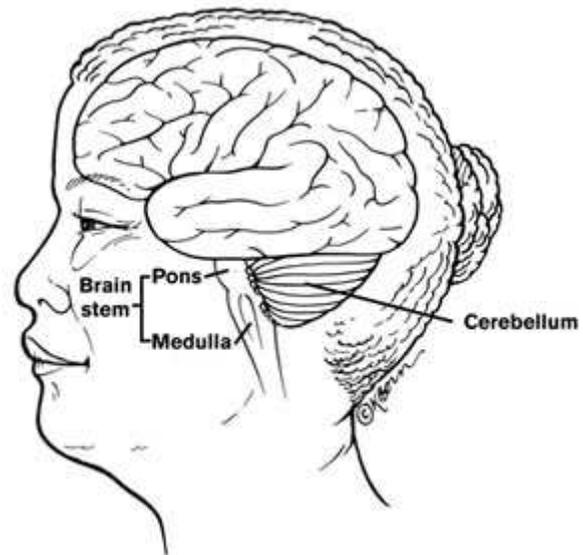
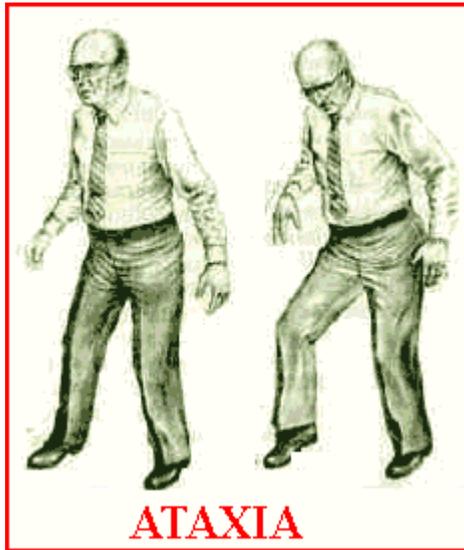
**Nelle forme 'primarie' non è disponibile un trattamento causale.**

**Per alcune malattie esistono trattamenti sintomatici efficaci che non arrestano l'evoluzione della malattia, non controllano globalmente il quadro clinico e possono perdere di efficacia nel tempo.**

# CLASSIFICAZIONE

- ATASSIE - Incapacità di eseguire movimenti coordinati e lineari
- COREA – Danza: Movimenti irregolari e rapidi
- ATETOSI - Contorsioni distali degli arti
- TREMORI - Movimenti involontari caratterizzati da oscillazioni ritmiche di una parte del corpo.  
Più evidenti a riposo o durante il movimento
- DISTONIA - Sindrome caratterizzata da torsioni, movimenti ripetitivi o posture anomale
- TIC - Movimenti o vocalizzazioni improvvisi, involontari, ricorrenti, aritmici e stereotipati

# ATASSIE



# Le Atassie ereditarie

Sono malattie neurodegenerative, cronico-progressive

Manifestazioni cliniche:

- Scarsa coordinazione dei movimenti
- Andatura instabile
- Difficoltà nel discorso

Distretti coinvolti:

- disfunzione del cervelletto e dei sistemi associati
- lesione del midollo spinale
- perdita dei sensori periferici

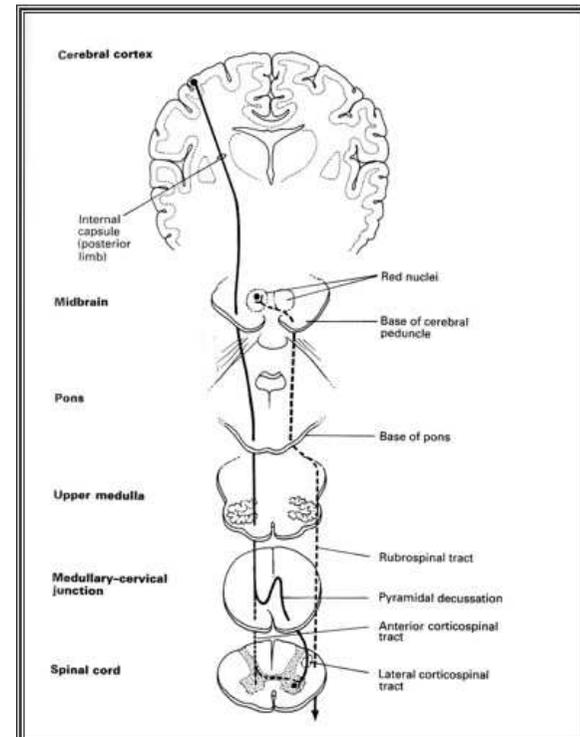
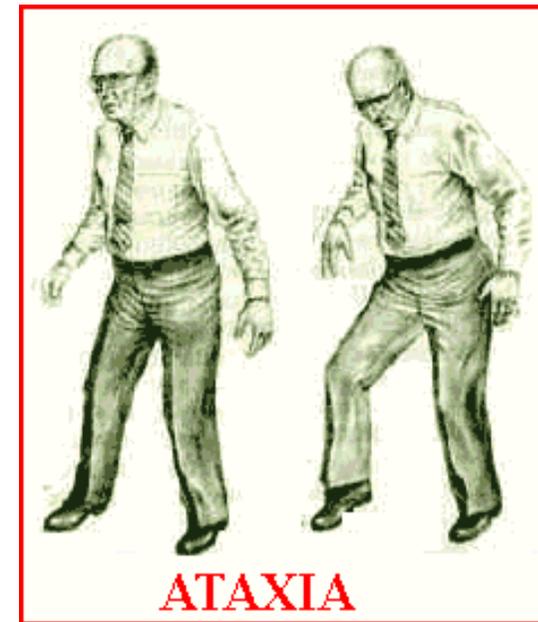
La modalità di trasmissione può essere:

- autosomica dominante
- autosomica recessiva
- X-linked
- mitocondriale

# ATASSIE

Le atassie sono caratterizzate da:

- perdita selettiva e simmetrica di neuroni nelle aree motorie sensitive, cognitive e associative del Sistema Nervoso Centrale (SNC), oppure
- perdita o disfunzione di fibre (assoni) mielinizzate e non mielinizzate nel sistema nervoso periferico (SNP).

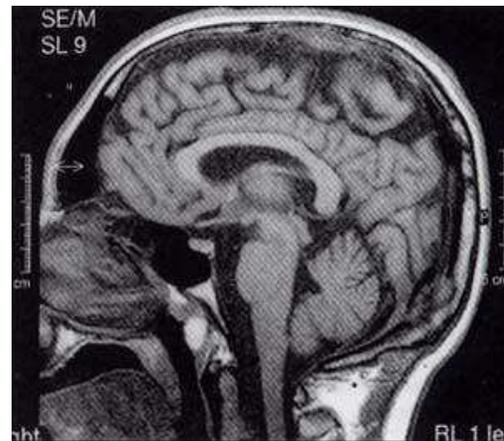


# Atassia cerebellare

Si manifesta in seguito all'interessamento di una parte dell'encefalo, il cervelletto, deputata a regolare la giusta distribuzione del tono muscolare tra i gruppi di muscoli coinvolti nel mantenere l'equilibrio o nel determinare un movimento. Segni clinici caratteristici sono:

- disturbi dell'equilibrio
- disturbi della coordinazione motoria
- dismetria
- deambulazione a base allargata con ampie oscillazioni del tronco e tendenza a cadere all'indietro o di lato

Normale



Affetto da atassia

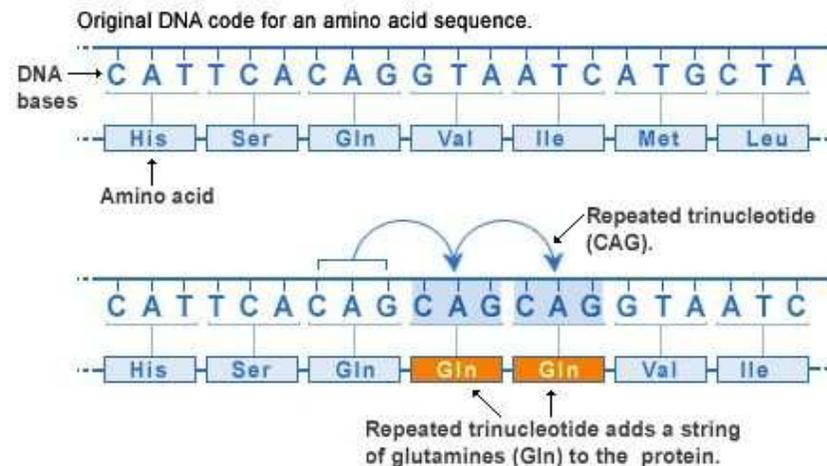


# Causa delle Atassie ereditarie dominanti

Malattie dovute all'espansione in una regione codificante di una tripletta di nucleotidi:

- ❖ La tripletta ripetuta è sempre CAG (codone che codifica per Glutamina per cui vengono anche chiamate malattie da poli-glutamine)
- ❖ sono a trasmissione Autosomica Dominante
- ❖ il meccanismo patogenetico è l'acquisizione di una funzione diversa da parte della proteina mutata

Repeat expansion mutation



# Caratteristiche molecolari delle atassie dominanti

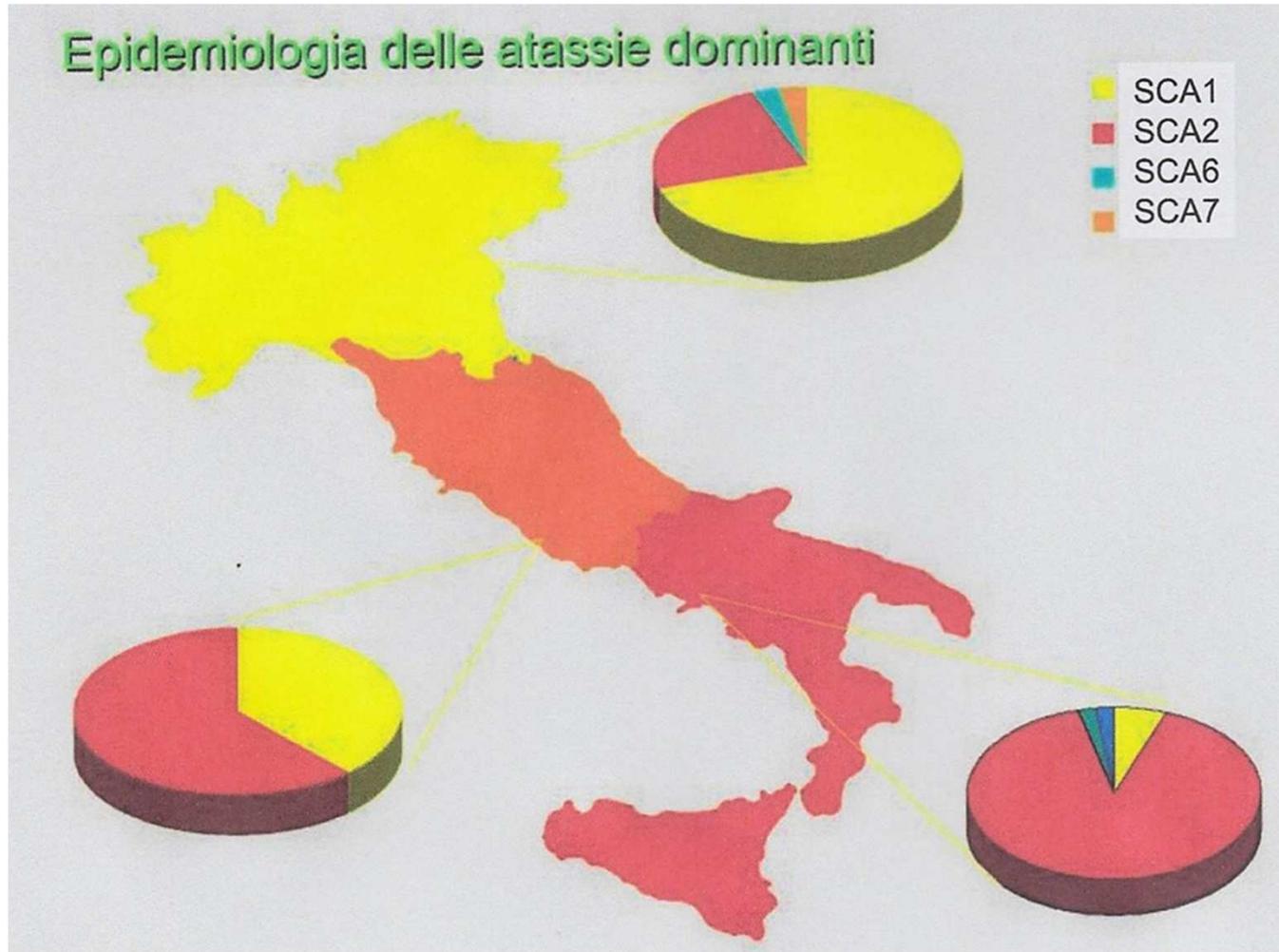
- Esordio in età adulta
- Sono progressive e usualmente fatali dopo 10-30 anni dall'inizio della malattia
- Sono espansioni di trinucleotidi ripetuti in geni che codificano per le proteine "atassina"
- Forte correlazione negativa tra numero di CAG ed età di esordio
- Se la lunghezza del tratto di poli-Q è al di sotto del valore soglia, la patologia non insorge entro il normale decorso di vita media di un essere umano
- Una volta superato il valore critico, la gravità dei sintomi aumenta progressivamente all'aumentare della lunghezza del tratto di poli-Q
- Presentano anticipazione per trasmissione paterna.

# ATASSIE SPINOCEREBELLARI DOMINANTI

Malattia	Locus	Mutazioni
SCA1 ←	6p23	Ataxin 1-CAG exp
SCA2 ←	12q24	Ataxin 2-CAG exp
SCA3 ←	14q24.3-q31	Ataxin 3-CAG exp
SCA4	16q22.1	Puratrophin, point mutation
SCA5	11p11-q11	Spectrin, point mutation
SCA6 ←	19p13	CACNA1A-CAG exp
SCA7 ←	3p21.1-p12	Ataxin 7-CAG exp
SCA8	13q21	CTG exp (3'UTR)
SCA9	Not assigned	—
SCA10	22q13	Ataxin 10-ATTCT repeat (intronica)
SCA11	15q14-q21.3	?
SCA12	5q31-q33	PPP2R2B-CAG exp (5'UTR)
SCA13	19q13.3-q13.4	KCN4C
SCA14	19q13.4-qter	Protein gamma kinase C
SCA15	3p24.2-pter	?
SCA16	8q22.1-q24.1	?
SCA17	6q27	TBP-CAG exp
SCA18	7q22-q32	?
SCA19	1p21-q21	?
SCA20	11p13-q11	?
SCA21	7p21.3-p15.1	?
SCA22	1p21-q23	?
SCA23	20p13-12.3	?
SCA24	Reserved	-
SCA25	2p15-21	?
SCA26	19p13.3	?
SCA27-FGF14	13q34	FGF14-missense mutations
SCA28	18p11-q2.1	?
DRPLA	12p13.31	Atrophin 1- CAG exp

## PREVALENZA

In Italia le forme a maggior frequenza sono SCA1 e SCA2, mentre la SCA3 è estremamente rara, e mostrano una distribuzione regionale distinta: la SCA1 prevale nel nord Italia e la SCA2 nel sud Italia.



# TERAPIA

Attualmente non ci sono terapie farmacologiche a scopo risolutivo, ma i farmaci in uso hanno il solo obiettivo di rallentare la malattia e i suoi sintomi.

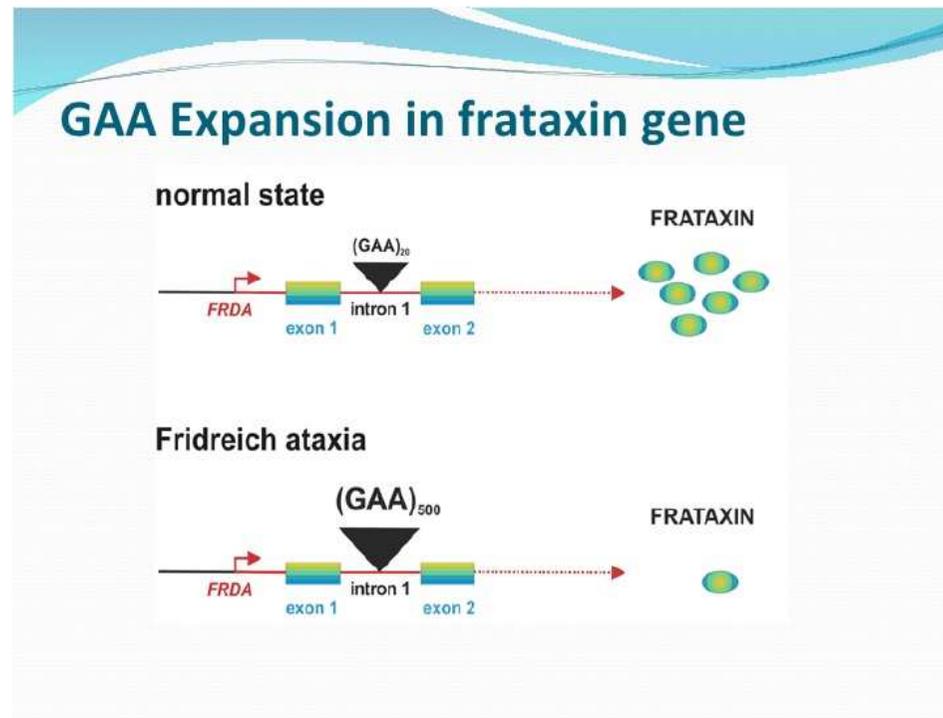
La terapia è solo sintomatica e la presa in carico del paziente atassico si basa su:

- Terapia fisica per aiutare a costruire la forza e potenziare la mobilità.
- La terapia occupazionale per aiutare con le attività quotidiane, come l'alimentazione.
- Logopedia per migliorare il linguaggio e aiutare la deglutizione.

**La terapia fisico-riabilitativa certamente non risolve il sintomo ma punta a migliorare la qualità della vita del paziente.**

# Ataxie Recessive

- Friedreich Ataxia
- Ataxia With Vitamin E Deficiency (AVED)
- Ataxia Telangiectasia
- Ataxia With Retained Reflexes



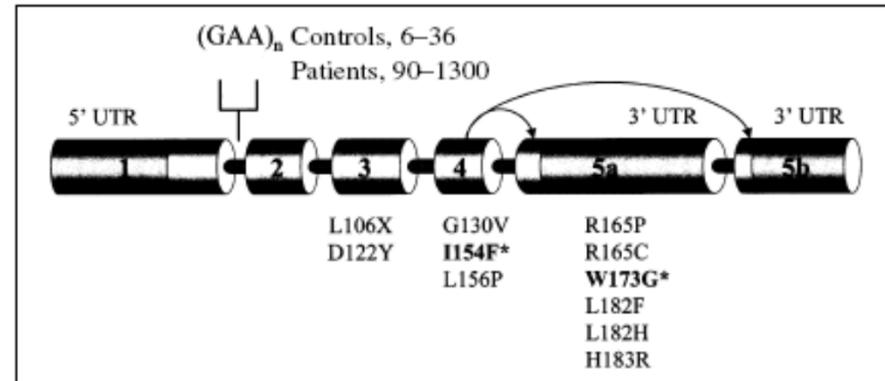
# Atassia di Friedreich

## (Atassia recessiva)

### (OMIM 229300)

- Autosomica recessiva
- Incidenza: 1/30000-1/50000 nati vivi. Frequenza minore nelle popolazioni asiatiche e africane
- Italia: 1/22000-1/25000.
- Insorgenza solitamente prima dei 20 anni → atassia e scoliosi (varianti rare: insorgenza fino a 50 anni o entro la prima decade di vita)
- Durata della vita ridotta

# Atassia di Friedreich : espansione della tripletta GAA



Espansione di triplette GAA:

Cromosoma 9q13, sul gene FXN, a livello del primo introne

Sulla base del numero di triplette possiamo riconoscere 4 classi di alleli:

- Alleli normali con ripetizioni GAA comprese tra 5 e 33
- Alleli normali con premutazione con ripetizioni 34-65 GAA
- Alleli espansi con penetranza completa con 66-1700 ripetizioni GAA
- Alleli borderline con 44-66 ripetizioni GAA

L'effetto della mutazione intronica determina una ridotta sintesi di fratassina **direttamente proporzionale** alla lunghezza delle triplette ripetute.

# La fratassina

E' una proteina mitocondriale di 210 amminoacidi localizzata sulla membrana mitocondriale interna.

In condizioni **patologiche (presenza di amplificazione GAA)** si ha un deficit di Fratassina, che porta a:

- Accumulo di ferro nei mitocondri
- Aumento dello stress ossidativo
- Diminuita attività enzimatica mitocondriale

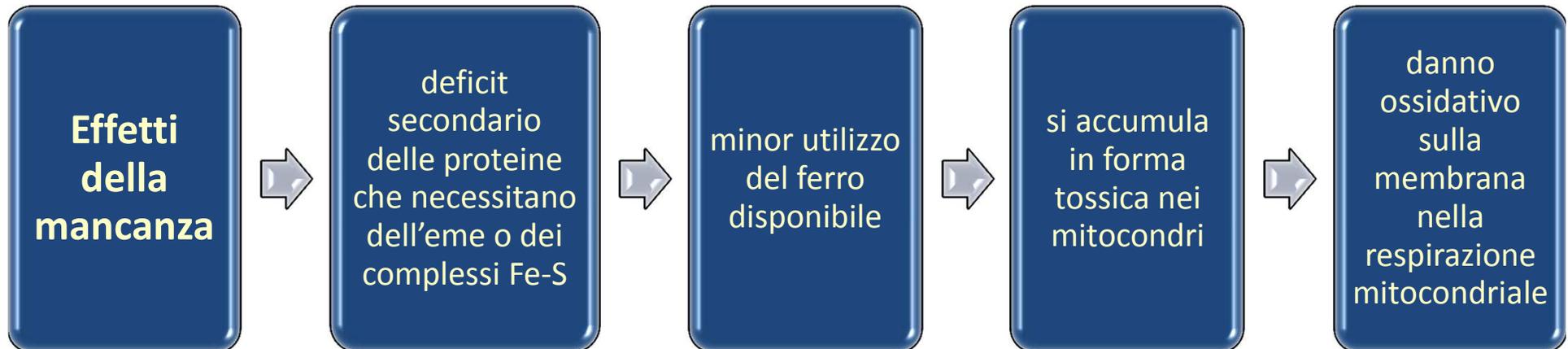
Tessuti coinvolti:

- Neuronale → neurodegenerazione
- Cuore → ipertrofia
- Pancreas → diabete

# Ruolo della Fratassina

Ruolo:

- Immagazzina ferro intramitocondriale in forma non tossica
- Svolge un'attività antiossidante
- Partecipa all'attivazione della fosforillazione ossidativa
- Partecipa alla biosintesi dei complessi Fe-S



# Manifestazioni cliniche

- Atassia, disartria, spasticità, debolezza delle estremità inferiori, alterazioni sensoriali, riduzione o perdita dei riflessi tendinei, riduzione o assenza dei potenziali somatosensoriali



- Anomalie scheletriche: scoliosi e piede cavo
- Anomalie cardiache: cardiomiopatia ipertrofica, stenosi muscolare subaortica, dilatazione del ventricolo sinistro, alterazioni della contrattilità cardiaca
- Anomalie endocrine: diabete mellito
- Alterazioni sfinteriche

# Terapia

**Non esiste una terapia risolutiva, ma solo trattamenti per alleviare i sintomi**

FARMACI: antiossidanti, vitamine, idebenone

TERAPIA GENICA: somministrazione FXN esogena

**FISICA: attività motoria funzionale**



**Obiettivi:**

- Mantenimento capacità residua
- Mantenimento delle capacità relazionali
- Miglioramento di alcune funzioni motorie
- Miglioramento della qualità di vita

## Terapia Fisica

Trattamento dietetico  
Controllo funzionalità cardiaca  
Controllo funzionalità respiratoria  
**Fisioterapia e attività funzionale**



- Maggiore stabilità posturale
- Riduzione dalla dipendenza dagli ausili per la deambulazione

**Synofzik M, Ilg W Motor draining in degenerative spinocerebellar disease: ataxia specific improvements by intensive physiotherapy and exergames. BioMed Research International (2014)**

Allenamento: 12 h alla settimana per 4 settimane  
Risultati: miglioramento di 2.1 pt SARA (0-40)

# Exergames nell'atassia avanzata e multisistemica

**Può un paziente costretto all'utilizzo della sedia a rotelle trarre benefici da un allenamento di questo tipo?**

Utilizzando un programma coordinativo, tramite videogiochi, strutturato in 12 settimane su un bambino affetto da atassia avanzata un gruppo di ricercatori ha osservato miglioramenti soprattutto nella postura e nella deambulazione residua.

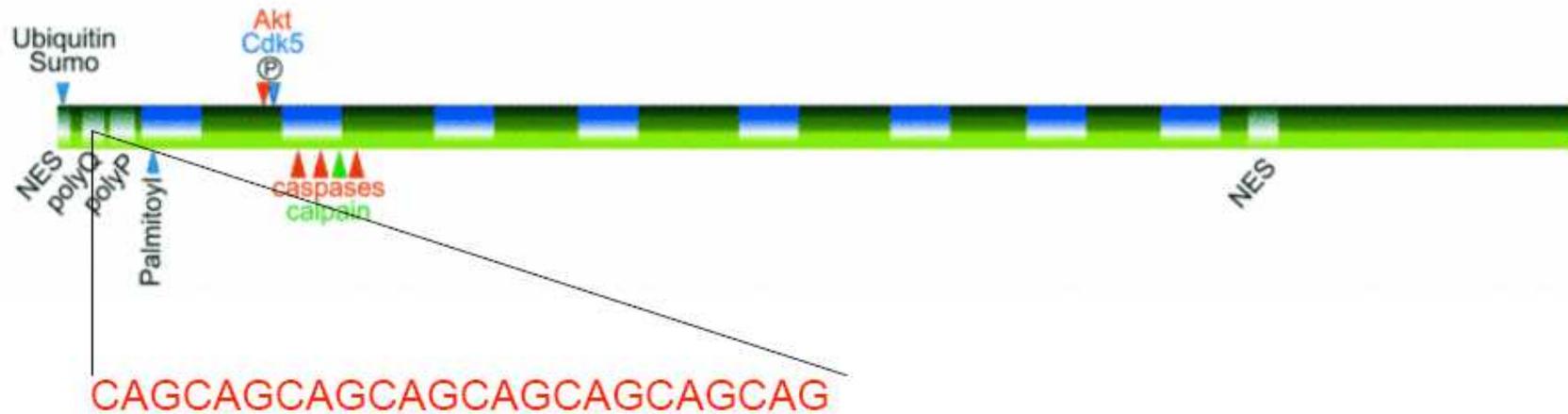
**Pertanto, i videogiochi possono portare benefici anche in questo tipo di patologia, ciò nonostante sono necessari ulteriori studi più approfonditi per poter trarre conclusioni definitive.**



# COREA DI HUNGTINTON

- Disturbo degenerativo del SNC
- Autosomico Dominante
  - Cromosoma 4p16.3
  - Proteina huntingtina
- Corea progressiva e demenza presenile a 35-55 anni
  
- Clinica
  - Deterioramento mentale
  - Convulsioni
  - Disordini comportamentali
  - 50% segni cerebellari: aprassia oculomotoria
- Dg: TC/RM
- Decorso di malattia rapido
- Nessuna terapia

# Huntingtina mutata (mtHtt)



- ✓ Espansione CAG all'estremità 5' in esone 1
  - 35-39 insorgenza tardiva
  - 40-50 insorgenza tipica
  - >50 forme giovanili

Gene: **67 esoni**, 200 kb; Proteina: 3144 aa, 350 kD

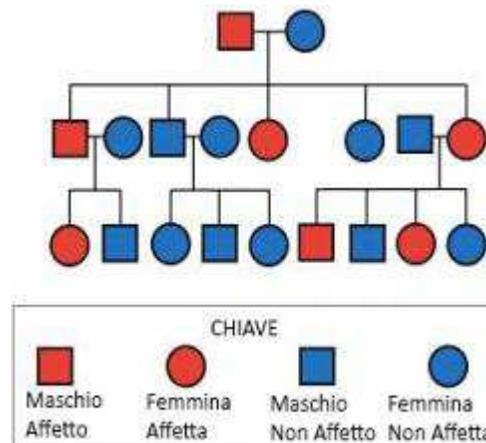
Espressa nei neuroni e localizzata nel citoplasma associata a microtubuli e in vescicole sinaptiche.

Coinvolta in numerosi processi cellulari, interagisce con oltre 200 proteine.

**PROTEIN GAIN-OF-FUNCTION:** l'espansione determina una proteina con un numero elevatissimo di glutammine (polyQ) che esercitano a livello cellulare un effetto dominante negativo. Precipitazione sotto forma di aggregati insolubili

## La probabilità che la Corea di Huntington si esprima dipende dal numero di ripetizioni della tripletta CAG

Numero di ripetizioni	Classificazione	Gravità della malattia	Rischio per la progenie
<26	Normale	Non si svilupperà	Nessuno
27–35	Intermedio	Non si svilupperà	Elevato ma <<50%
36–39	Penetranza ridotta	Potrà o non potrà svilupparsi	50%
40+	Penetranza completa	Si svilupperà	50%



# COREA DI HUNTINGTON

Si manifesta tra i 35 e 50 anni: < 20 anni: variante giovanile (fenotipo più grave)  
> 60 anni: variante senile (fenotipo più attenuato)

Atrofia progressiva dello striato (nucleo caudato e putamen)

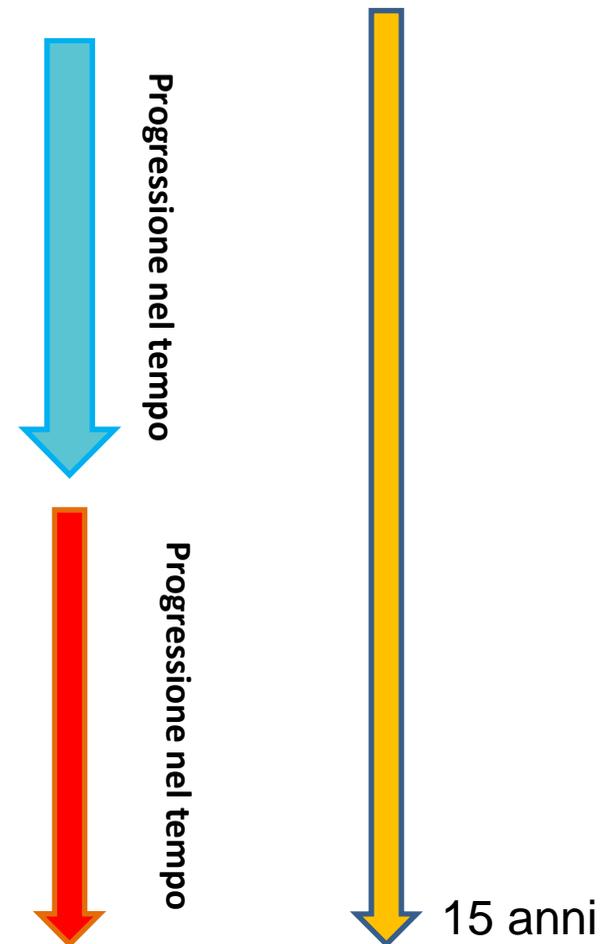
Trasmissione: AD, 5-10 casi ogni 100000 individui

## Sintomi motori

Movimenti goffi  
Lievi difficoltà movimenti oculari  
Lievi movimenti incontrollabili  
Perdita coordinazione movimenti volontari  
Movimenti involontari di tutta la muscolatura,  
Perdita di muscolatura e peso

## Sintomi cognitivi

Rallentamento capacità intellettive  
Deficit cognitivi  
Demenza  
Sindromi psichiatriche (maniaco-depressive,  
alterazione della personalità)



# TERAPIA

**Le attuali terapie farmacologiche per la Corea di Huntington sono solo sintomatiche.**

Sono utilizzati farmaci antipsicotici, antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, quali le benzodiazepine (es. alprazolam), gli antidepressivi triciclici (es. imipramina) e i neurolettici (es. olanzapina).

## Interventi terapeutici in studio

**TABLE 1.** Therapeutic interventions in clinical development

---

*Ongoing phase II/III*

Pridopidine

DBS

*Recently completed phase II*

PBT2

Cysteamine

Selisistat

*Ongoing or entering phase II*

PDE10A inhibitors

SD-809

AGOs

---

Abbreviation: AGOs, antigen oligomers.

# DISTONIE

La distonia è un disturbo del movimento che si manifesta con la contrattura di alcuni gruppi muscolari e con spasmi involontari. In Italia, colpisce circa 50.000 soggetti.



## **Età d'esordio:**

- **PRECOCE:** prima dei 21 anni con esordio in un arto (inferiore) e successiva frequente progressione ad altre parti del corpo. Di solito è una forma 'genetica'.
- **TARDIVA:** dopo i 21 anni con esordio in uno specifico distretto muscolare e tendenza a rimanere localizzata. Per lo più 'sporadica'.

## **Classificazione**

1. **Primaria o idiopatica:** la distonia è l'unica manifestazione clinica (può coesistere tremore)
2. **Distonia-plus:** la distonia è associata ad altri disturbi del movimento (mioclono, parkinsonismo)
3. **Secondaria o sintomatica:** risultante da fattori ambientali (farmaci, tossici, ipossia) o da lesioni focali
4. **In corso di malattie eredo-degenerative:** Parkinson, Huntington, Wilson, Hallervorden-Spatz, Degenerazione corticobasale, Machado-Joseph, DRPLA, neuroacantocitosi, gangliosidosi, encefalopatie mitocondriali.

# Genetica

Locus	Clinical Features	Inheritance	Location	Gene Product
DYT1	Early-onset Generalized	AD	9q34	Torsin A
DYT2	Early-onset Segmental (Generalized)	AR	?	---
DYT3	Generalized-Segmental + Parkinsonism	XR	Xq13.1	---
DYT4	Dysphonia	AD	--	---
DYT5	Dopa Responsive	AD	14q22.1-2	GTP cyclohydrolase 1
	Dystonia-Parkinsonism	AR	11p15.5	Tyrosin- Hydroxilase
DYT6	Adolescent Segmental	AD	8p21-22	---
DYT7	Adult Focal	AD	18p	---
DYT8	Paroxysmal choreoathetosis	AD	2q33-35	---
DYT9	Paroxysmal choreoathetosis + ataxia, spasticity	AD	16p11.2	---
DYT10	Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis	AD	16p11.2	---
DYT11	Myoclonus-dystonia + parkinsonism	AD	11q23	$\epsilon$ -sarcoglycan (D2 receptor)
DYT12	Rapid-onset dystonia + parkinsonism	AD	19q	---
DYT13	Juvenile or early adult Segmental (Cranio-cervical)	AD	1p36	--

# Distonia Primaria Generalizzata

- **Rappresenta 1/9 delle forme primarie con prevalenza 1-4/100.000 (5 volte > in Ashkenazi)**
- **Esordio in infanzia o adolescenza solitamente con interessamento arto inferiore/tronco**
- **Progressione frequente entro 5 anni**
- **Ereditarietà autosomico-dominante con ridotta penetranza (30-40 %) ed espressività variabile**
- **DYT1 su 9q34: delezione GAG nella regione codificante la proteina 'torsinA'**



**Distonia Generalizzata**

# Distonie Primarie Focali-Segmentali

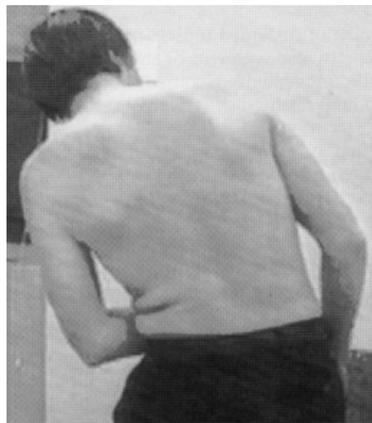


**Distonia cervicale**

**Distonia segmentale**



**Crampo Scrivano**



**Distonia assiale**



**Distonia cervicale**

# Percorso diagnostico

Per diagnosticare la distonia primaria a insorgenza precoce (DYT1), sono raccomandate le seguenti valutazioni:

- consulenza genetica;
- esame fisico;
- esame neurologico per stabilire il grado di distonia
- valutazione della presenza di problemi psichiatrici (depressione)

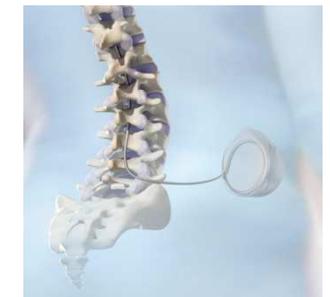
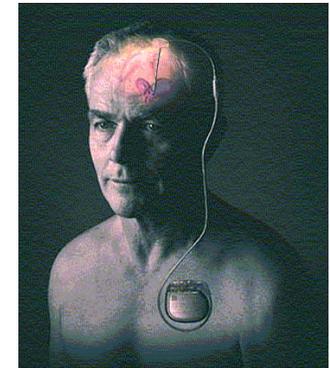
# Terapia farmacologica

Non esiste una terapia universalmente efficace. Le terapie orali utilizzate sono:

- **anticolinergici** (es. triexifenidil) : solo il 40-50% degli affetti rispondono alla terapia
- **baclofen** (Lioresal) – farmaco analogo al neurotrasmettitore naturale, acido gamma-amminobutirico (GABA). Ha una efficacia del 30% nei bambini, mentre negli adulti l'effetto è meno evidente
- **clonazepam** e altre **benzodiazepine** (lorazepam) sopprime le contrazioni muscolari, facilitando l'inibizione della neurotrasmissione GABA
- **carbamazepine** o agenti di deplezione della dopamina (reserpina, tetrabenzine): solo 11-30% dei pazienti ha beneficio.

# Terapia chirurgica

- 1. Stimolazione elettrica cerebrale profonda (DBS-deep brain stimulation)** della parte interna del globus pallido interno (GPi), con possibilità di attivare anche il talamo ventrale e il nucleo subtalamico.
- 2. Iniezione intratecale di baclofen:** somministrato con una pompa posta sottocute in addome e tramite un cateterino interno, direttamente nel canale spinale (intradurale), ha dimostrato essere un'ottima terapia per il trattamento delle spasticità gravi.
- 3. Iniezione di tossina botulinica** direttamente nel muscolo distonico che agisce bloccando il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare: le iniezioni che devono essere ripetute ogni 5 mesi, sono dolorose, e la necessità di fare un'anestesia generale ne limitano l'utilizzo.

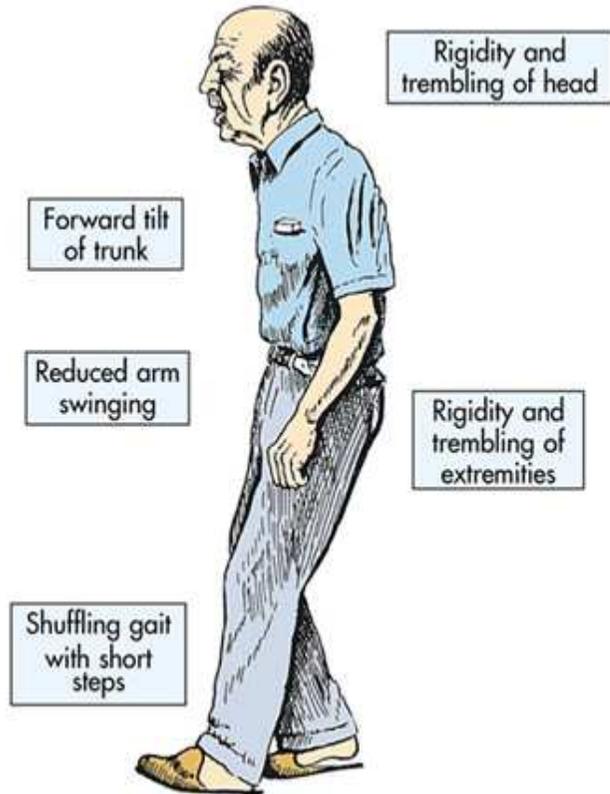


# TREMORI

- Movimenti involontari caratterizzati da oscillazioni ritmiche di una parte del corpo
- Più evidenti a riposo o durante il movimento
- Cause
  - Assunzione di farmaci
  - Disturbo metabolico: ipoglicemia, tirotossicosi, neuroblastoma, feocromocitoma, Wilson
  - Sindrome distonia-parkinsonismo ereditaria
  - Tremore essenziale: l'organo maggiormente coinvolto nella genesi del tremore è il cervelletto.
    - Esordio infanzia → progressione lenta
    - Estremità distali arti superiori, scompaiono con il riposo
    - Se il tremore altera attività : terapia propranololo

# Malattia di Parkinson

## Caratteristiche cliniche

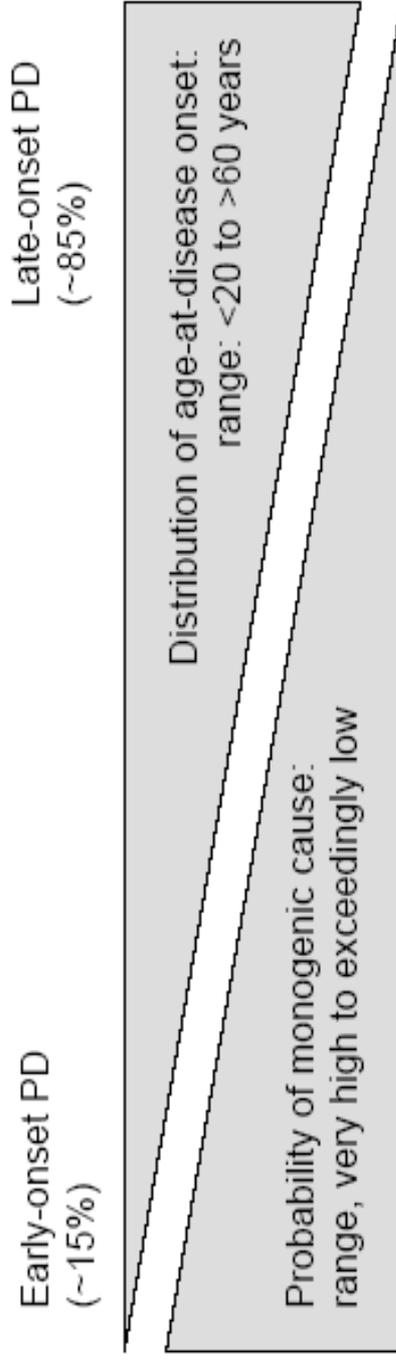


### Quattro sintomi cardinali:

- *tremore di riposo*
- *acinesia/bradicinesia*
- *rigidità plastica*
- *instabilità posturale*



**Parkinson disease is an incurable, progressive and complex disorder with both **environmental** and **genetic** contributions**



**Familial PD**

<b>Parkin</b>	<b>(10-20%)</b>
<i>PINK1</i>	(~2-7%)
<i>DJ-1</i>	(~1-2%)
<i>LRRK2</i>	(>2%)
<i>SNCA</i>	(<0.5%)

**Sporadic PD**

<b>LRRK2</b>	<b>(&gt;2%)</b>
<b>Parkin</b>	<b>(rare)</b>
<i>PINK1</i>	(rare)
<i>DJ-1</i>	(rare)
<i>SNCA</i>	(very rare)

## Geni causativi della Malattia di Parkinson

	Locus	Gene	Modalità di trasmissione	Frequenza	Età esordio e caratteristiche	Istologia
<b>PARK1</b>	4q21	Alfa-sinucleina	<b>Dominante</b>	molto rara	Giovanile, progressione rapida, frequente presenza di demenza	Corpi di Lewy alfa-sinucleina positivi
<b>PARK4</b>	4q21	triplicazione alfa-sinucleina	<b>Dominante</b>	rara	Giovanile, quadro variabile tra MP e demenza con Corpi di Lewy	Corpi di Lewy alfa-sinucleina positivi
<b>PARK8</b>	12p11.2-q13.1	LRRK2	<b>Dominante</b>	In Italia: 1-2% sporadici; 4-5% familiari	Età di esordio molto variabile, anche tardiva. Quadro clinico simile al MP.	Variabile: Corpi di Lewy; taupatia; degenerazione nigrostriatale aspecifica
<b>PARK2</b>	6q25	parkina	<b>Recessiva</b>	10% dei MP giovanili esordio <40aa	20-40 aa, progressione lenta buona risposta alla L-dopa	Molto variabile: assenza di Corpi di Lewy, o presenza di inclusi molto simili ai Corpi di Lewy
<b>PARK6</b>	1p35-36	PINK-1	<b>Recessiva</b>	1-2% MP giovanili	Giovanile, simile al MP	no dati
<b>PARK7</b>	1p36	DJ-1	<b>Recessiva</b>	1% MP giovanili	Giovanile, simile al MP	no dati

# Flow-chart per lo studio di pazienti con Malattia di Parkinson

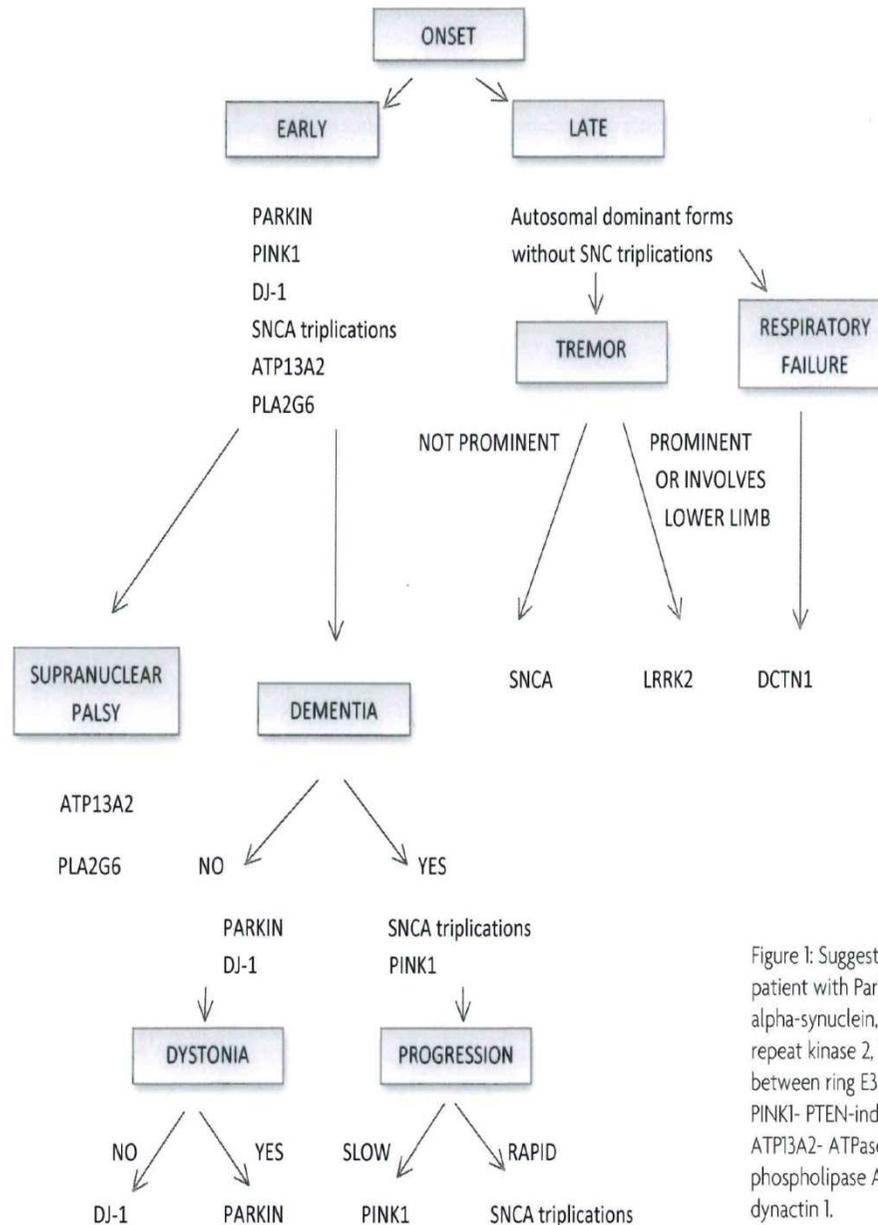


Figure 1: Suggested approach to a patient with Parkinson's disease: SNCA-  
alpha-synuclein, LRRK2-leucine-rich repeat kinase 2, PARKIN-parkin ring in  
between ring E3 ubiquitin protein ligase, PINK1- PTEN-induced putative kinase 1,  
ATP13A2- ATPase type 13A2, PLA2G6- phospholipase A2, group 6, DCTN1-  
dynactin 1.

# ATETOSI

L'**atetosi** è una patologia che interessa il sistema extrapiramidale, che si manifesta con movimenti involontari degli arti.

## Quali sono le cause di atetosi?

L'**atetosi** generalmente è causata da una lesione cerebrale, ma spesso è associata ad un'encefalopatia neonatale o perinatale.

## Quali sono i sintomi di atetosi?

I principali sintomi di **atetosi** sono:

- fatica a mantenere l'equilibrio
- fatica a camminare
- fatica nella deglutizione
- fatica nell'articolazione

## Trattamento

Il trattamento dell'**atetosi** è sintomatico e consiste principalmente :

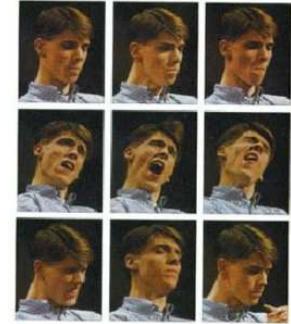
- nella somministrazione di diazepam e dantrolene.
- rieducazione fisica volta a insegnare al paziente a controllare i propri gesti quando è soggetto a stimoli sensoriali.





# TIC

**Movimenti improvvisi, rapidi, bruschi, indipendenti dalla volontà, stereotipati, anticipati da altri movimenti, che interessano diverse parti del corpo.**



## TIC MOTORI

- Semplici = un singolo gruppo muscolare (chiusura occhi, rotazione capo)
- Complessi = più gruppi muscolari (salto, mimica facciale)
- Elaborati = più gruppi muscolari in regioni diverse (camminare in cerchio)

## TIC VOCALI

- Semplici = (tossire, inalare, pulirsi la gola)
- Esplosivi verbali = ECOLALIA (ripetizione di parole altrui); PALILALIA (ripetizione di proprie parole); COPROLALIA (pronunciare parole oscene); ECOPRASSIA (imitazione gesti); COPROPRASSIA (imitazione gesti osceni)



## TIC SENSORI

- Sensazioni di caldo, freddo, pressione, dolore, ecc. sopresse con il movimento

TIC



# Sindrome di Gilles de la Tourette

- Manifestazioni ticcose gravi e progressive, attualmente riferite ad anomalie del sistema dopaminergico su base genetica
- Criteri diagnostici
  - Uno o più tic vocali nel corso della malattia, anche se non concomitanti
  - Esordio prima del 18° anno di vita
  - Durata superiore ad 1 anno
  - Periodi di remissione non superiori a 3 mesi
  - Marcato di stress o decadimento dell'attività sociale e occupazionale

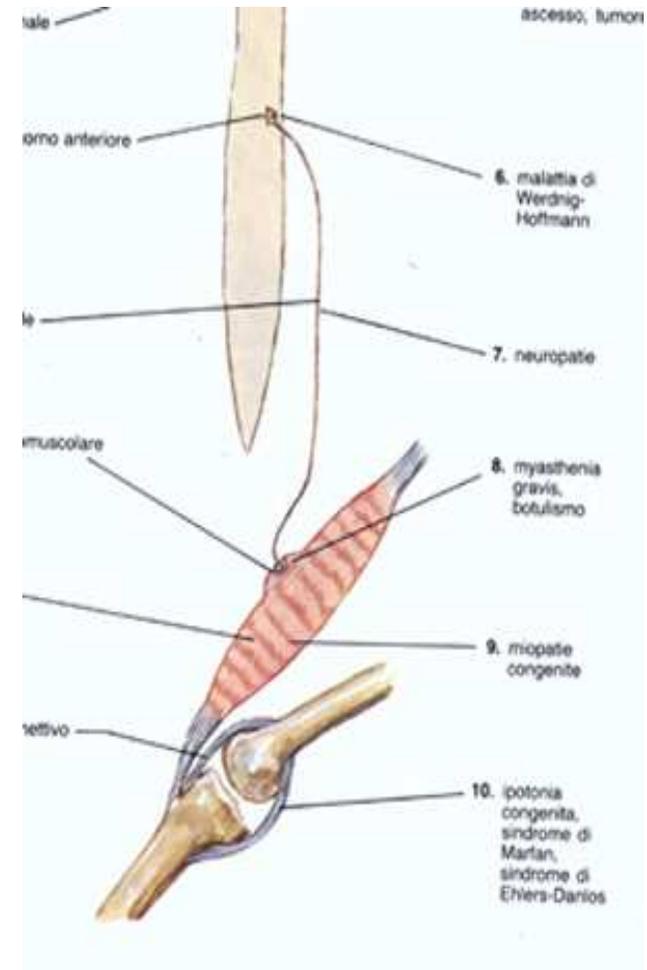
# **Patologie neuromuscolari**

# Malattie neuromuscolari : inquadramento

Le malattie neuromuscolari possono interessare tutti i singoli elementi costitutivi dell'**unità motoria**, quindi:

- Malattie primitive del muscolo (*miopatie*)
- Malattie della giunzione neuromuscolare (*miastenie*)
- Malattie del nervo periferico (*neuropatie*)
- Malattie del motoneurone (*atrofie spinali*)

N.B. Le forme di più frequente riscontro sono le miopatie e le atrofie spinali.



# Miopatie primarie: inquadramento clinico

Le miopatie primarie possono essere inquadrate dal punto di vista clinico in due gruppi:

- Miopatie che si estrinsecano con insufficienza muscolare progressiva:

- **Distrofia muscolare progressiva tipo Duchenne**
- **Distrofia muscolare progressiva tipo Becker**
- **Distrofie dei cingoli**

- Miopatie che si estrinsecano nei primi anni di vita con ipotonia:

- **Miopatie congenite strutturali**
- **Miopatie metaboliche**
- **Distrofia muscolare congenita**
- **Distrofia miotonica congenita**

# Distrofie Muscolari

**Sono un gruppo di malattie neuromuscolari a carattere degenerativo, determinate geneticamente e che causano atrofia progressiva della muscolatura scheletrica.**

- **Distrofinopatie (distrofia di Duchenne, Becker)**
- **Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss**
- **Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale**
- **Distrofie dei cingoli**
- **Distrofie muscolari congenite**
- **Distrofia muscolare oculo-faringea**
- **Distrofie distali**



# Diagnosi

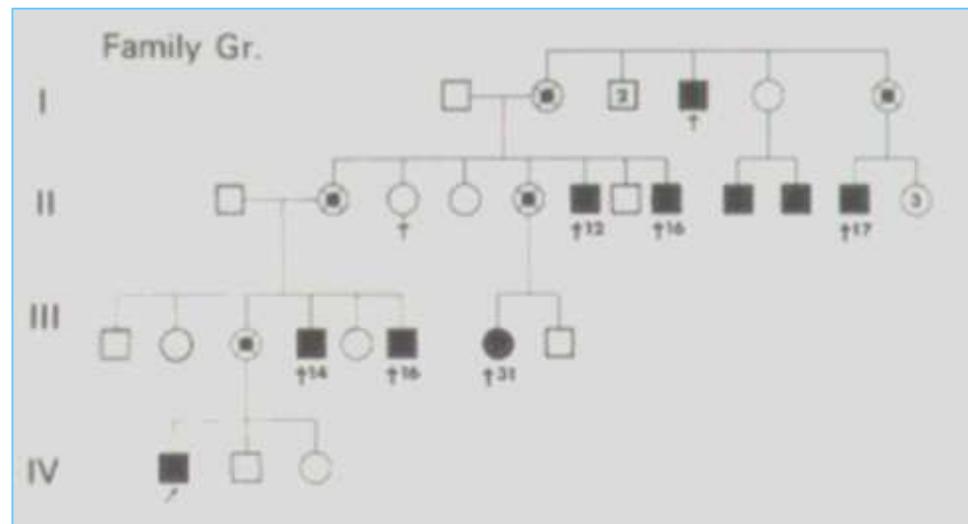
Malattia	Trasmissione e localizzazione		Prodotto genico
Duchenne/Becker	XR	Xp21.2	Distrofina
Emery-Dreifuss	XR	Xq28	Emerina
Facio-scapolo-omerale	AD	4q35	
Cingoli, dominante	AD	5q	
Cingoli, recessiva	AR	15q15.1-q21.1	Calpaina 3
DM grave dell'infanzia autosomica recessiva	AR	13q12	Gamma-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	17q12-q21.33	Adalina o Alfa-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	4q12	Beta-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	5q33-q34	Delta-sarcoglicano
Distrofia miotonica (m. di Steinert)	AD	19q13p2	Miotonina (DMPK)
Miopatia distale autosomica dominante	AD	14	
Miopatia distale autosomica recessiva	AR	2p12-14	
DM oculofaringea	AD	14q11.2-q13	

# ***Distrofinopatie***

Sono malattie genetiche ereditate come X-linked recessive e dovute a mutazioni del gene distrofina.

La malattia colpisce quasi esclusivamente i maschi

Le femmine potrebbero essere portatrici asintomatiche (con valori di CK normali o alti) oppure essere mediamente o severamente sintomatiche (inattivazione dell' X asimmetrica)



# DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

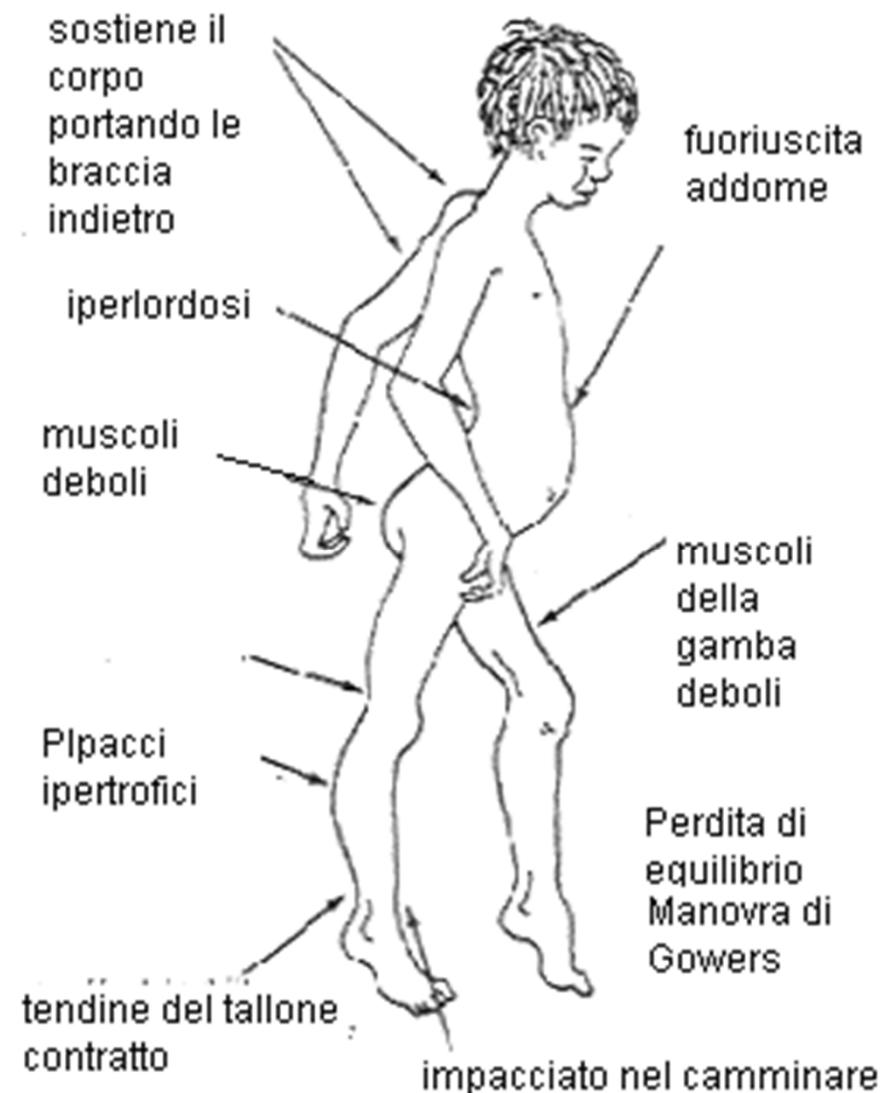


- Patologia neuromuscolare ereditaria
- Trasmissione gene su cromosomaXp21
- Incidenza 1/3600 nati vivi
- Clinica
  - Perdita di forza muscolare progressiva
  - Deficit intellettivo
  - Ipertrofia dei polpacci
  - Proliferazione di tessuto connettivo nel muscolo

# La sintomatologia

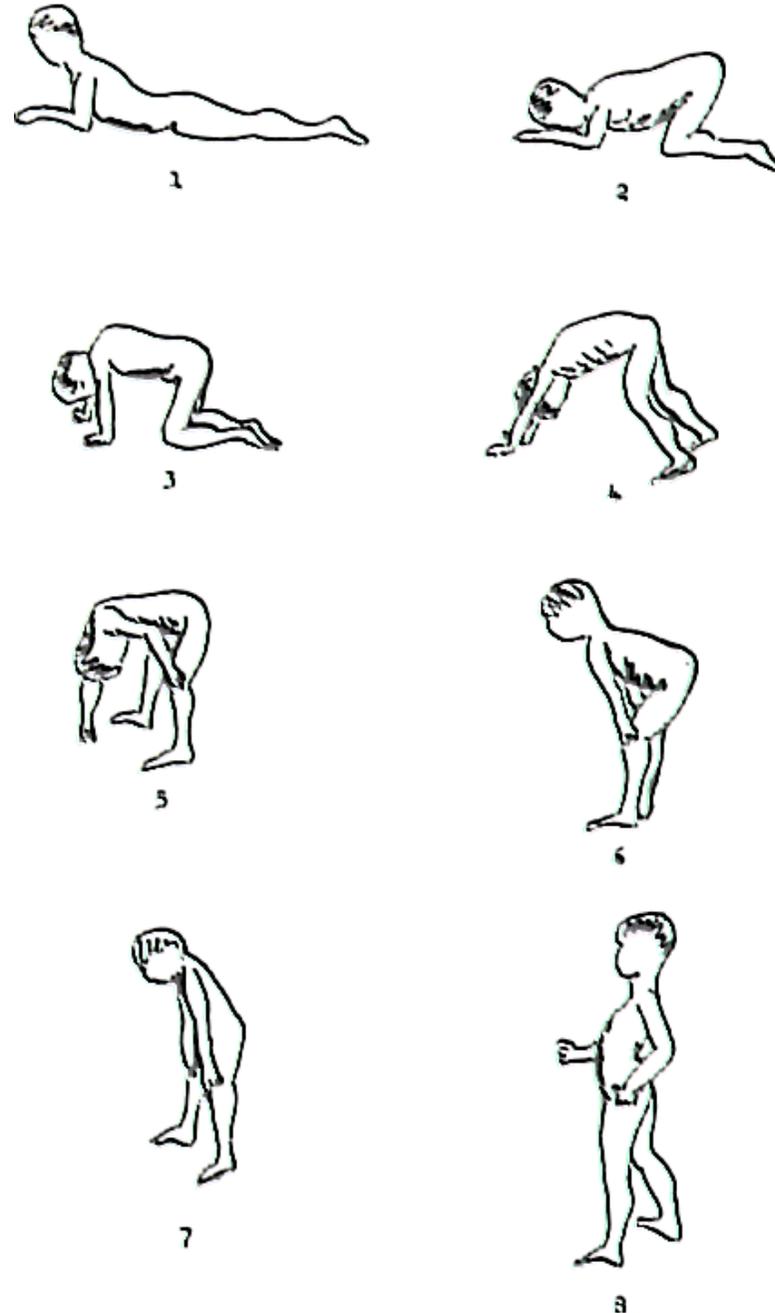
- Esordio a 2-3 anni: indebolimento cingolo pelvico
- Andatura dondolante
- Astenia nel camminare
- Indebolimento progressivo muscolatura
- 11 anni costretto su di una sedia a rotelle
- Interessati anche muscoli respiratori e cardiaci

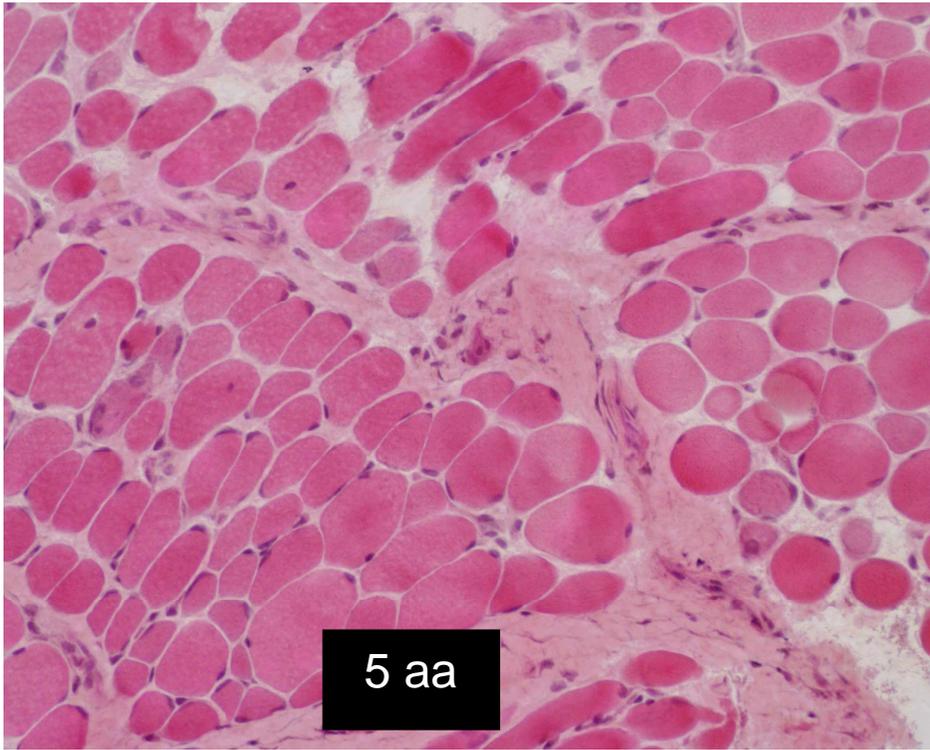
**Il difetto nel Duchenne è quantitativo (assenza di proteina)**



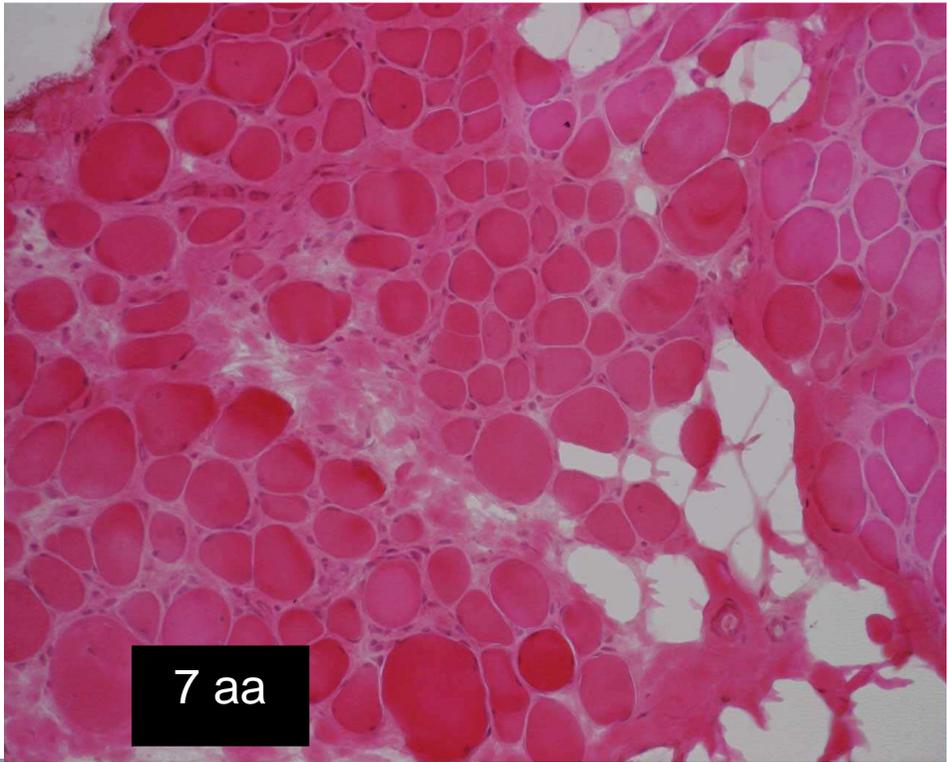
## *The Gower's sign*

Il **segno di Gowers** è un indice di valutazione utilizzato per diagnosticare malattie quali la distrofia e l'atrofia muscolare. Questo indice verifica i movimenti che il paziente utilizza per eseguire un particolare movimento.



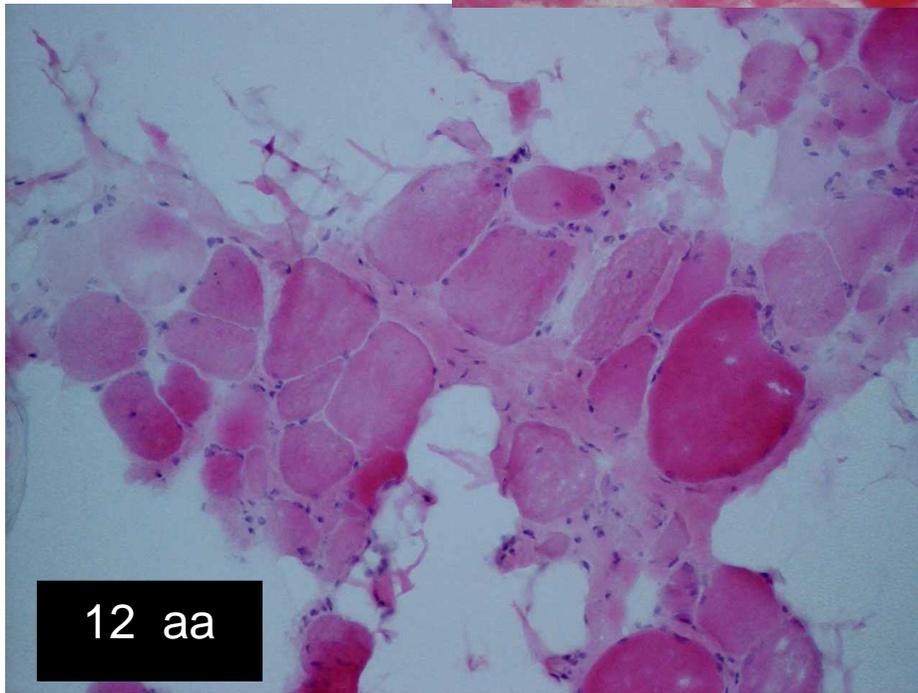


5 aa

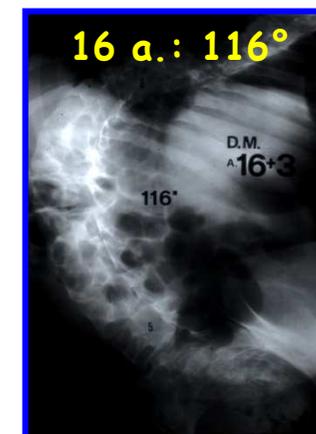
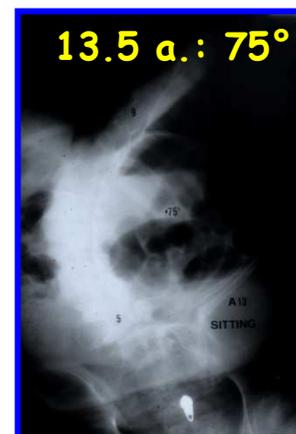
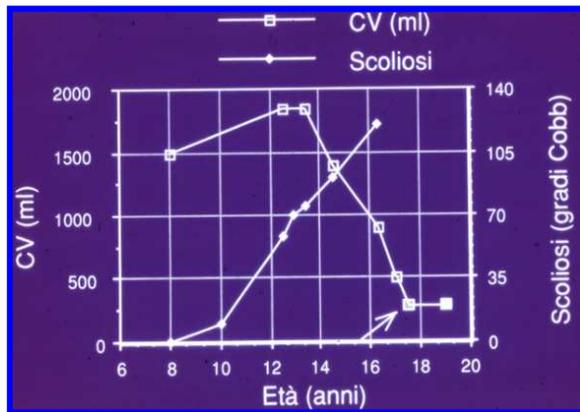


7 aa

Progressiva  
sostituzione  
fibro-adiposa  
del muscolo



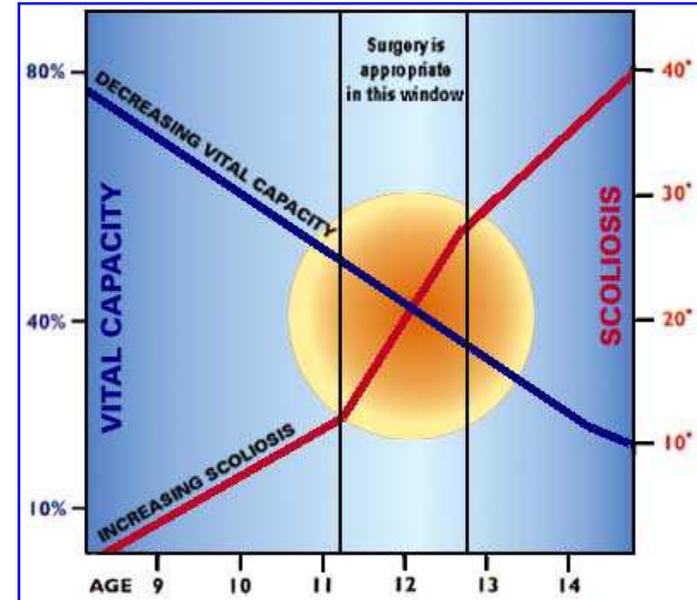
12 aa



# DISTROFIA MUSCOLARE di Duchenne

## Evoluzione clinica :

- **cifosi elastica** dorso-lombare ad un'età compresa tra gli 8 e i 9 anni quando la deambulazione è ancora presente;
- **curva ad ampio raggio**, a rapida evoluzione, con associata marcata **obliquità pelvica**, quando il bambino passa in sedia a rotelle (9-15 anni);
- strutturazione della curva laterale con **deformità rotatorie** e obliquità pelvica severa che **riducono la capacità polmonare**.



# Distrofia muscolare di Becker

**E' una variante allelica della distrofia di Duchenne, in cui mutazioni dello stesso gene producono una ridotta quantità di distrofina che, risultando alterata (“troncata”), non è in grado di mantenere l'integrità del sarcolemma.**

**Clinicamente è meno grave, esordio più tardivo (5-25 anni), decorso più lento. La durata di vita può risultare nella norma**

**Il difetto nel Becker è qualitativo (meno proteina)**

# Distrofia muscolare di Becker

- Simile a Duchenne
- Causata da un difetto genetico nello stesso gene
- Clinicamente ha decorso più lieve e aspettative di vita maggiori:
  - Deambulazione fino all'adolescenza o età adulta
  - Esordio di perdita muscolare è più tardivo
  - Deficit intellettivo meno grave
  - Segni clinici:
    - ipertrofia dei polpacci
    - Miocardiopatia
    - Aumento CK sierica

## Distrofia muscolare di Becker



## Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD)

- Incidenza → 1:3500 maschi nati vivi
- Progressione molto rapida con sintomi che appaiono dai 2 ai 6 anni

## Distrofia Muscolare di Becker (BMD)

- Incidenza → 1:15000 maschi nati vivi
- Esordio tardivo e un decorso più benigno.

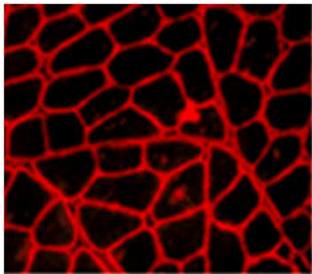
### CARATTERISTICHE CLINICHE:

Debolezza muscolare

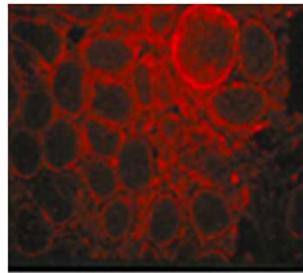
Cardiomiopatia

Complicanze respiratorie

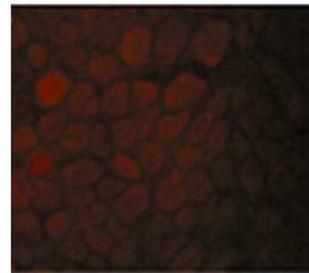
Complicanze ortopediche



Normal

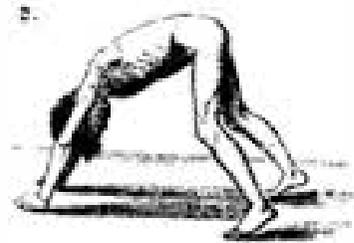


BMD



DMD

La distrofina è assente nei muscoli scheletrici dei pazienti affetti da DMD, mentre è presente, seppure qualitativamente e quantitativamente ridotta, nei pazienti BMD



# II gene distrofina

short arm, Xp21

Genome size: 2.5 Mb

79 constitutive exons (1% of the gene)

very large introns and non-coding regions (99% of the gene)

GeneLoc location for GC0XM031047: Start:

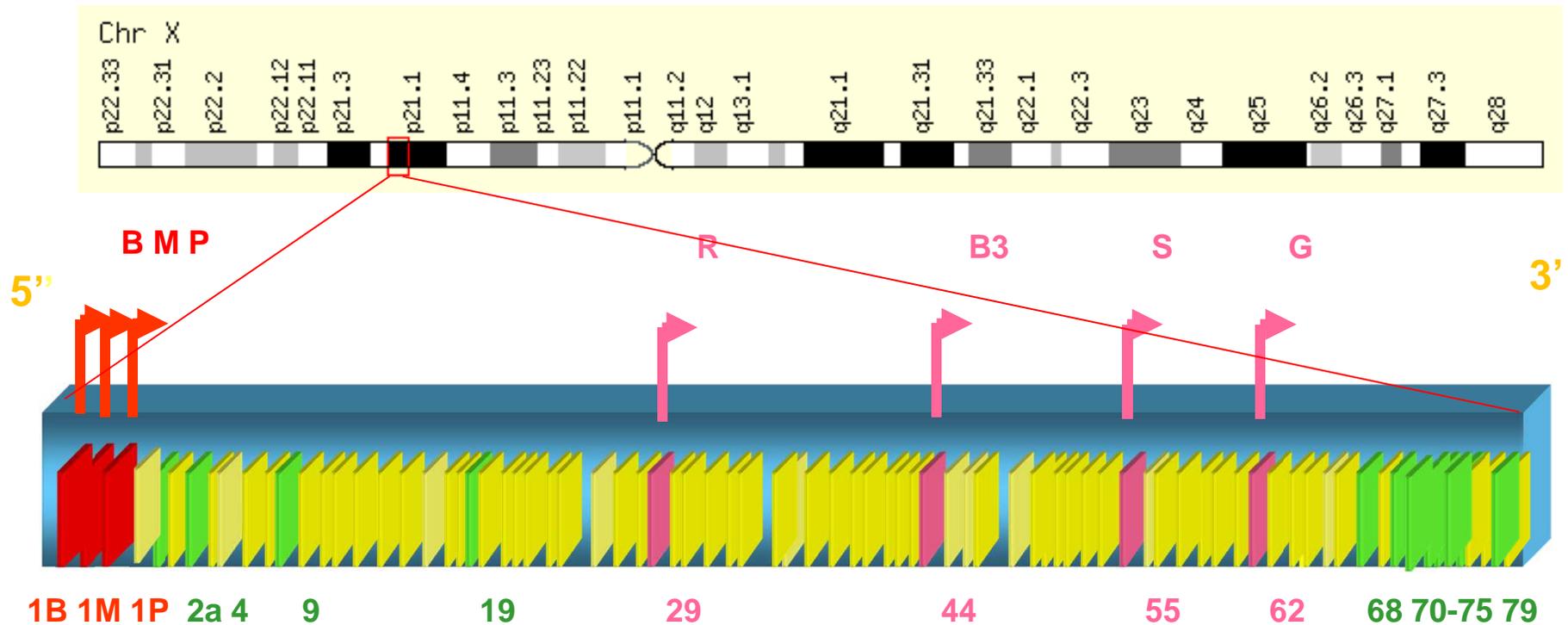
31,042,729 bp from pterEnd:

33,267,647 bp from pterSize:

2,224,919 basesOrientation:

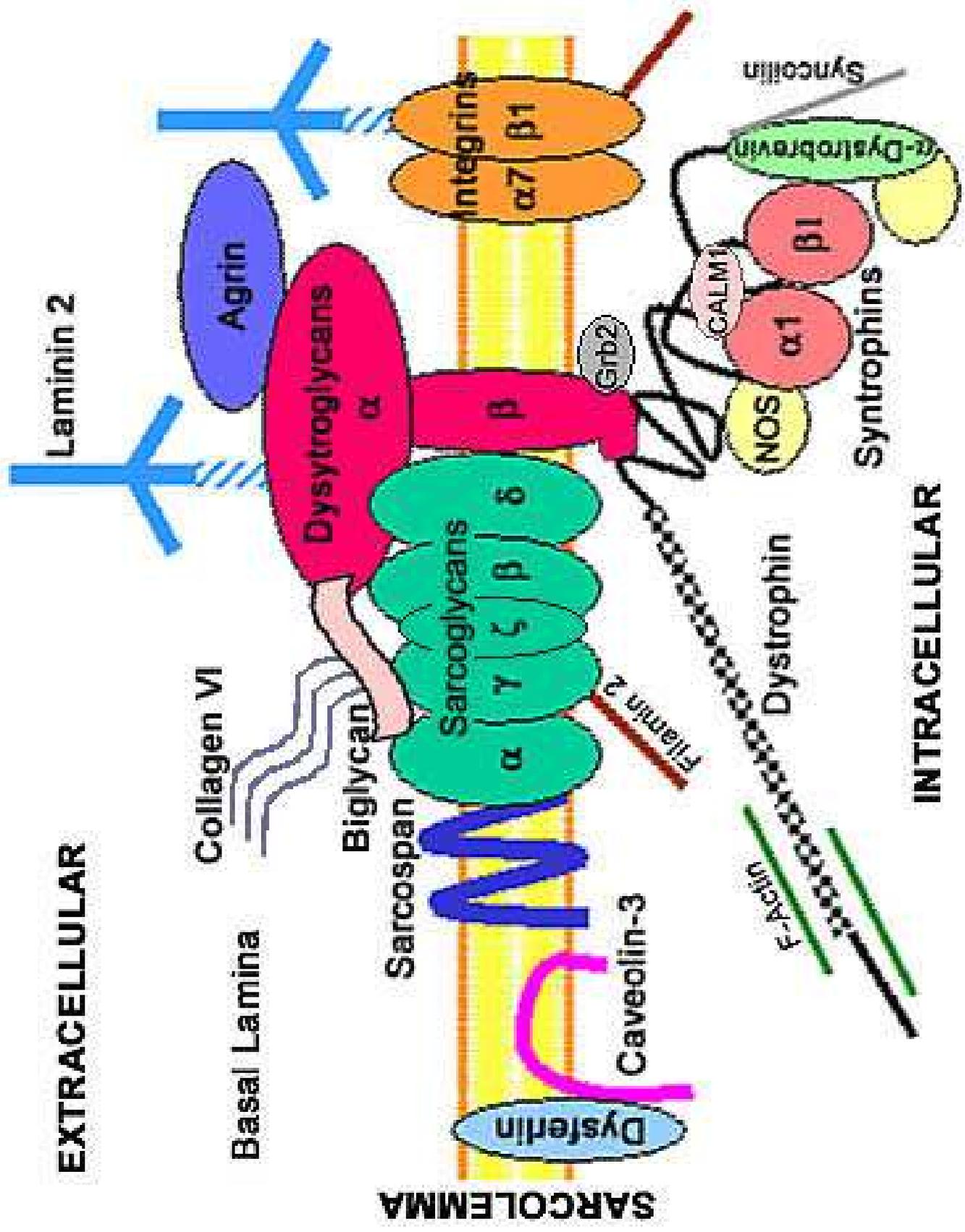
minus strand (tel>cen transcription)

7 promoters (3 driving full length isoforms)



# LA PROTEINA DISTROFINA

- La proteina distrofina è formata da 427 amminoacidi (3685 aminoacidi)
- Ancorata sulla faccia interna della membrana delle fibre muscolari.
  - **C- terminale** è legato ad altre proteine di membrana.
  - **N-terminale** è connesso alle strutture contrattili all'interno della cellula muscolare.
- Importante per la **stabilità meccanica** della membrana durante la contrazione muscolare, funziona da **ammortizzatore**.
- La sua assenza o malfunzionamento causa **rottura** della membrana muscolare con:
  - Ingresso del **calcio** nelle fibre.
  - Attivazione di **enzimi**.
  - Infiammazione e attivazione dei **fibroblasti**.
  - Formazione di **tessuto cicatriziale** che sostituisce quello muscolare.
  - Degenerazione muscolare e insorgenza della patologia.



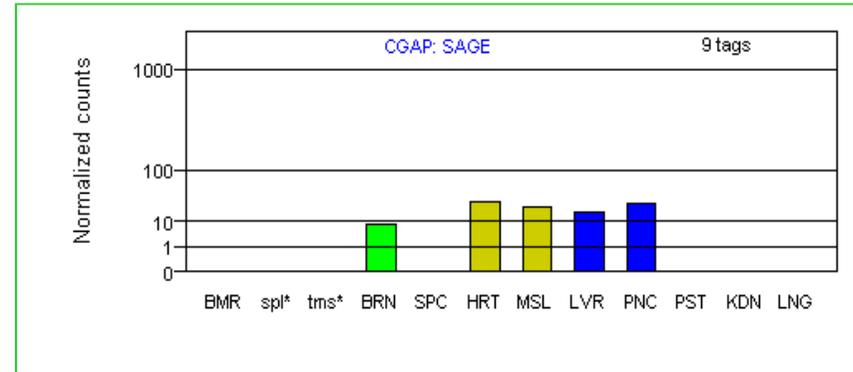
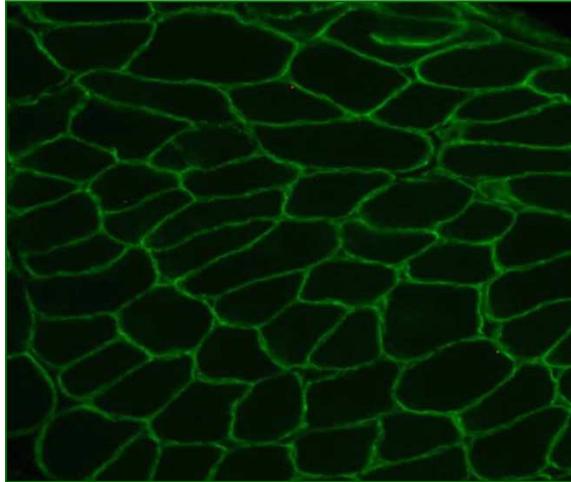
**SARCOLEMMA**

**EXTRACELLULAR**

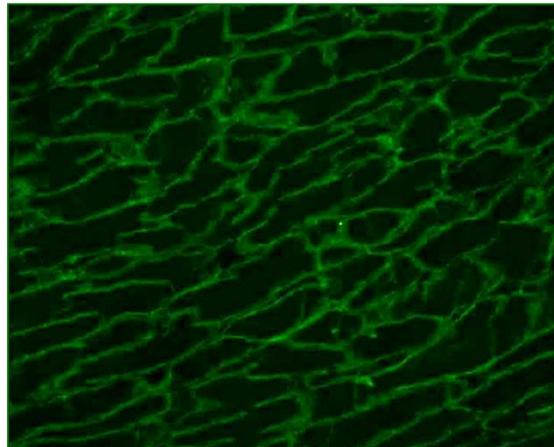
**INTRACELLULAR**

# La distrofina : dove si esprime

**Muscolo**



**Cuore**

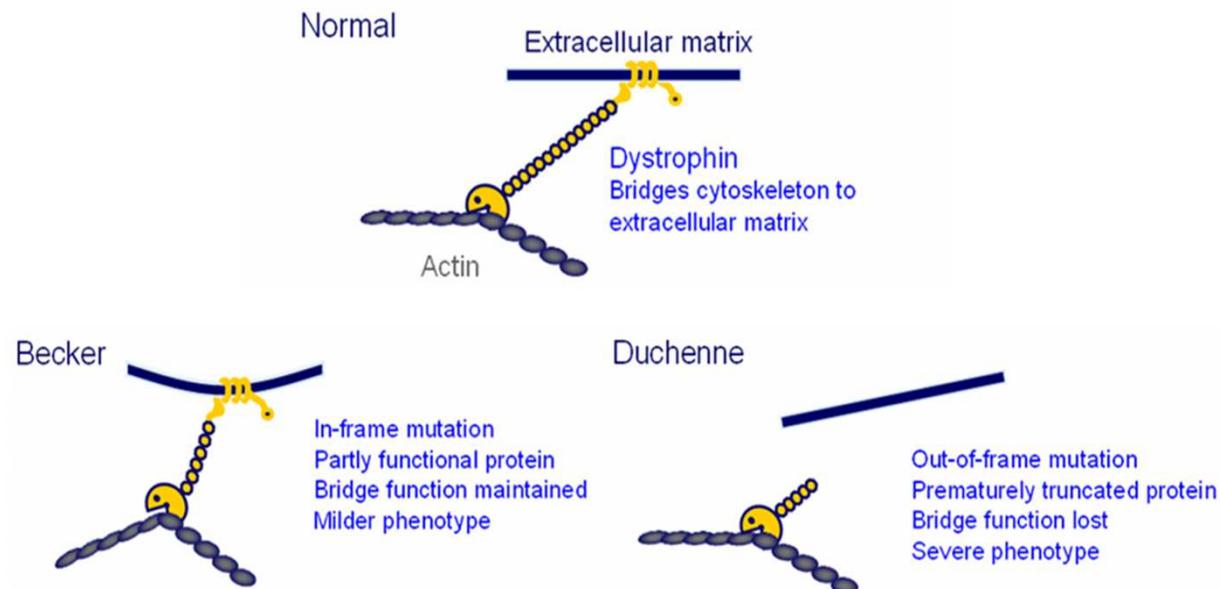
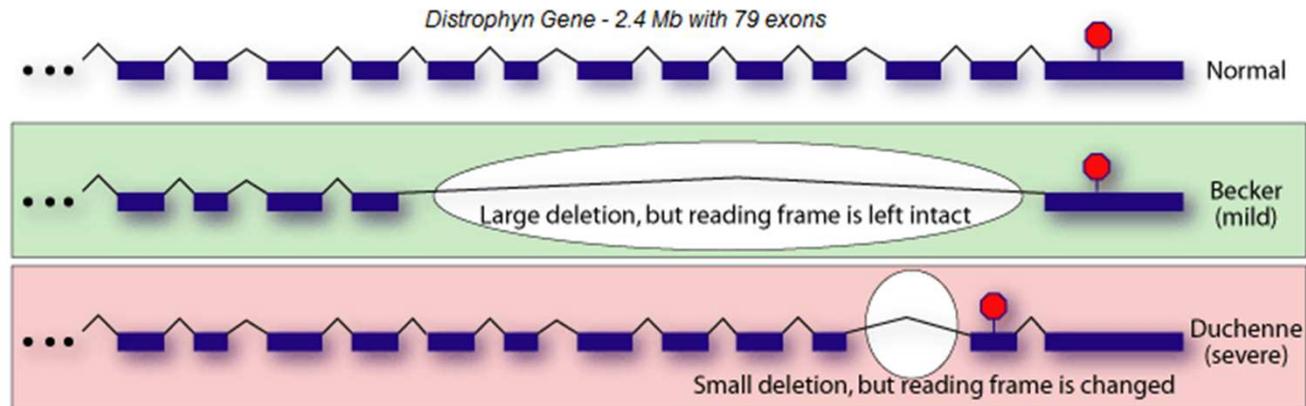


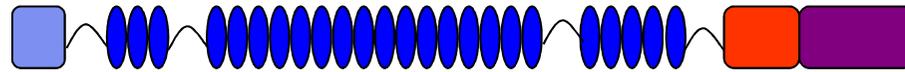
Tissue	Tags per gene	Total tags
<b>BMR</b> Bone marrow	0	36,577
<b>spl*</b> Spleen	0	0
<b>tms*</b> Thymus	0	0
<b>BRN</b> Brain	3	427,603
<b>SPC</b> Spinal cord	0	54,785
<b>HRT</b> Heart	2	83,063
<b>MSL</b> Skeletal muscle	2	107,836
<b>LVR</b> Liver	1	66,308
<b>PNC</b> Pancreas	1	43,040
<b>PST</b> Prostate	0	123,335
<b>KDN</b> Kidney	0	40,993
<b>LNG</b> Lung	0	88,708

## Distrofia Muscolare di Duchenne:

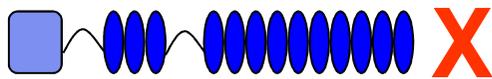
assenza della proteina distrofina  
(mutazione out-of-frame)

**Distrofia Muscolare di Becker:**  
alterazione quantitativa e/o qualitativa della  
proteina distrofina  
(mutazione in-frame)





Loss of reading frame



In frame mutation



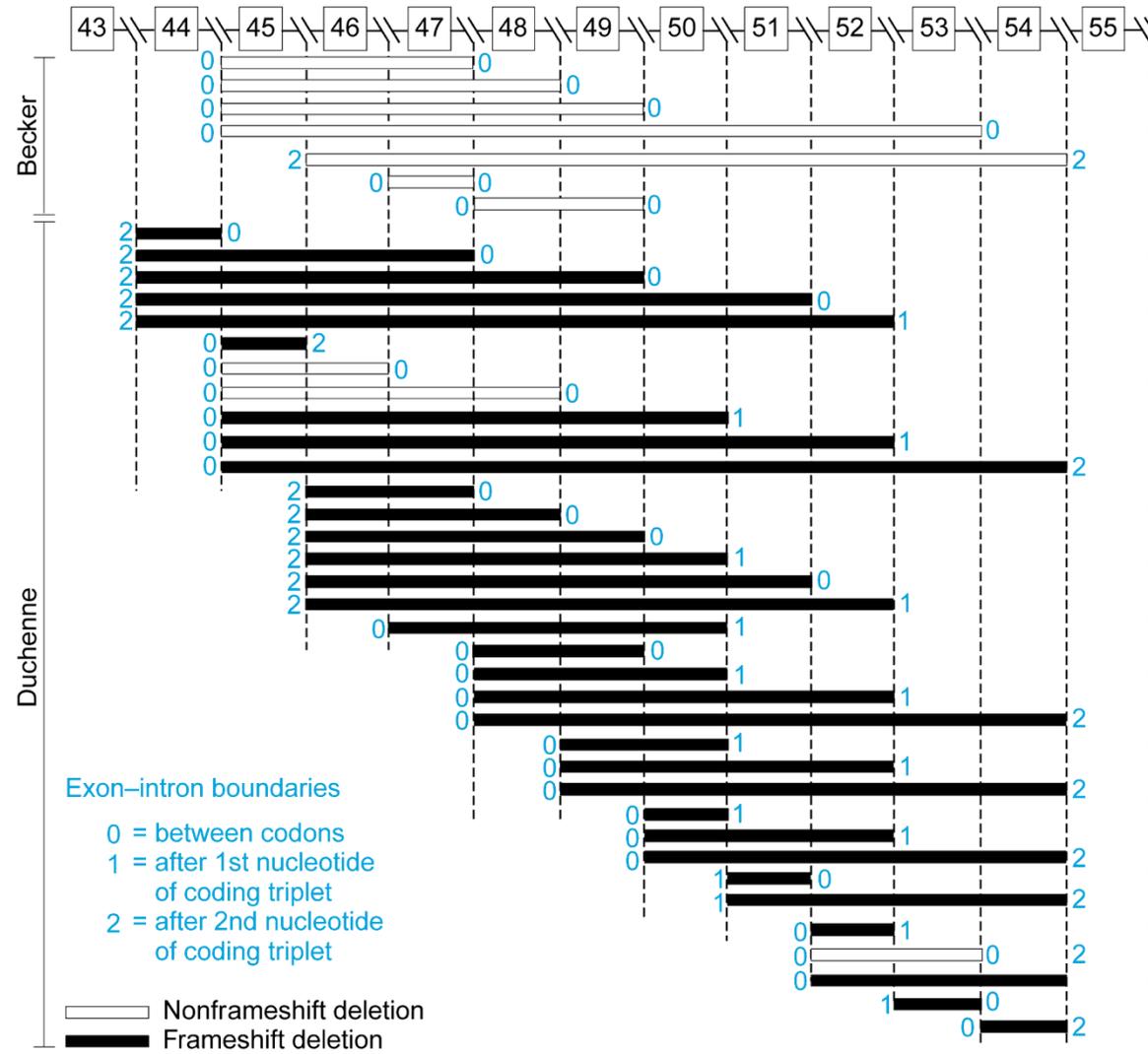
generates an internally deleted protein



Duchenne muscular dystrophy



Becker muscular dystrophy



Le delezioni intrageniche del gene della distrofina mandano fuori cornice la lettura delle triplette (codoni) quando gli esoni cancellati contenevano un numero di nucleotidi che non è multiplo esatto di tre (1,2,4,5,7,8,10,11 ecc). Questo causa la distrofia di Duchenne.

# Duchenne

VERSO

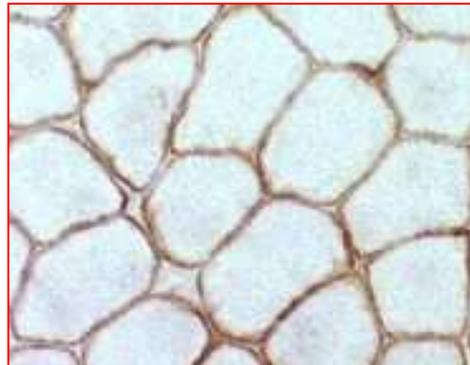
# Becker

- Assenza totale della proteina distrofina
- Spostamento del quadro di lettura
- Prematuro codone di stop
- Degenerazione tissutale e necrosi

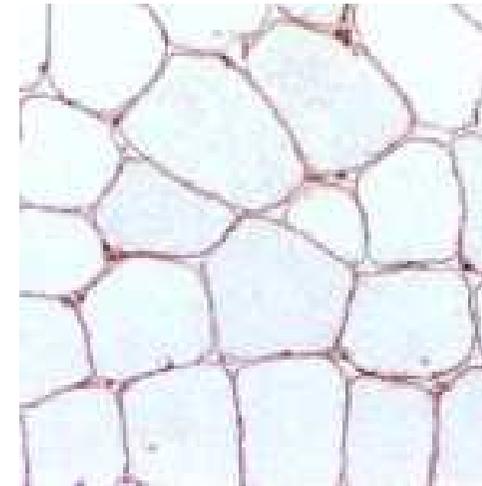
- Alterazioni nella parte centrale della distrofina
- Non spostamento del quadro di lettura
- Distrofina diversa solo nelle dimensioni
- Fibrosi moderata e necrosi ridotta



**Distrofia di Duchenne:  
assenza di distrofina**



**colorazione della  
distrofina  
in un soggetto  
normale**



**Distrofia di Becker:  
ridotta colorazione delle  
fibre**

# Diagnosi molecolare

La diagnosi molecolare consiste nella definizione a livello molecolare (degli acidi nucleici quindi DNA e RNA) del difetto genetico (mutazione).

Il percorso si compone delle seguenti tappe:

-diagnosi genotipica (DNA): valuta la presenza ed il tipo di mutazione (SEQUENZA)

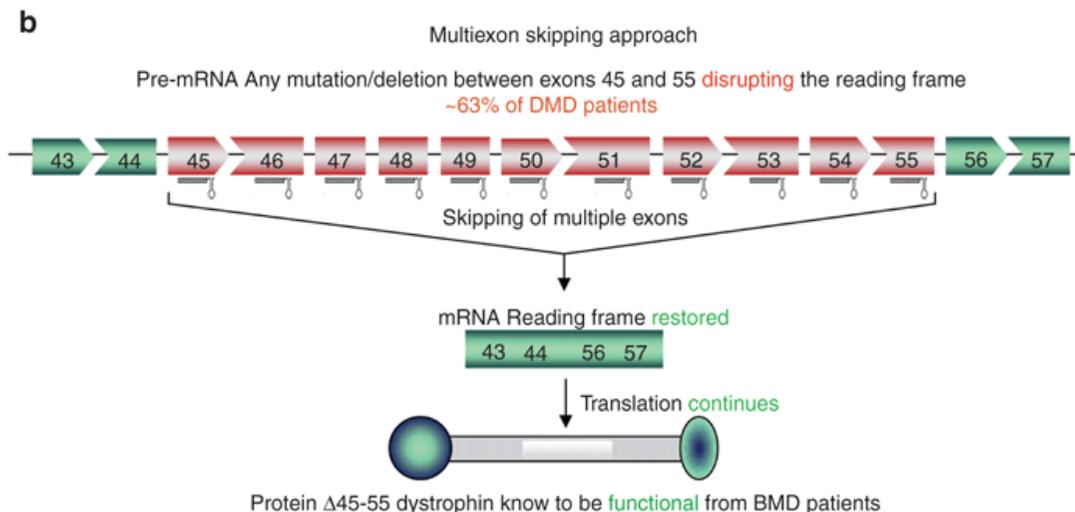
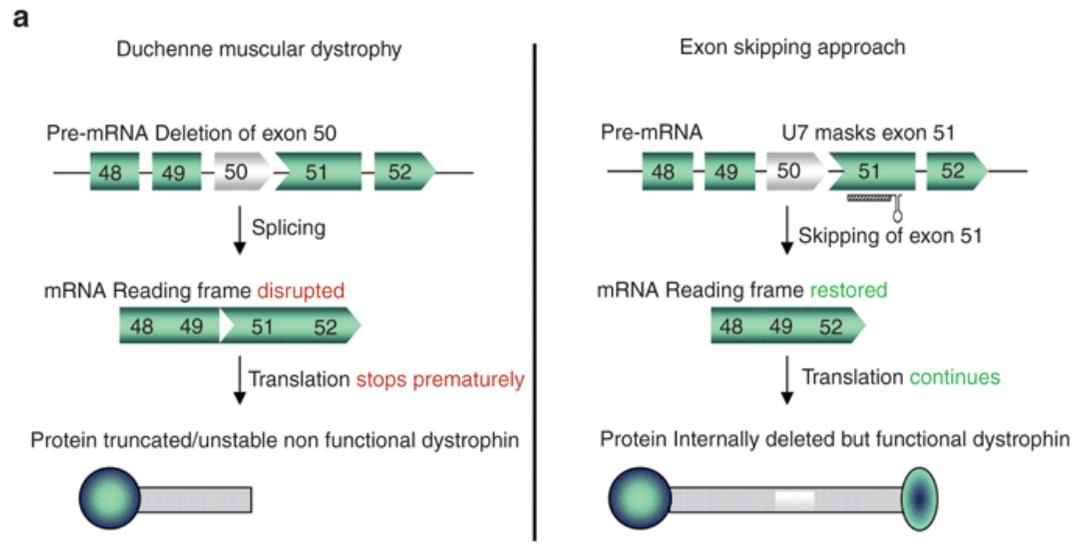
-diagnosi ribotipica (RNA): valuta la presenza di mutazioni atipiche e le conseguenze delle mutazioni sulla espressione della distrofina nei tessuti

# TERAPIA

- Ad oggi non esiste una terapia efficace per le distrofinopatie.
- Approcci terapeutici più promettenti:
  - EXON SKIPPING con oligonucleotidi antisenso (AON)
  - TERAPIA GENICA
- Finora, nessuno degli approcci studiati ha dimostrato di poter ripristinare adeguati livelli di distrofina nell'uomo.

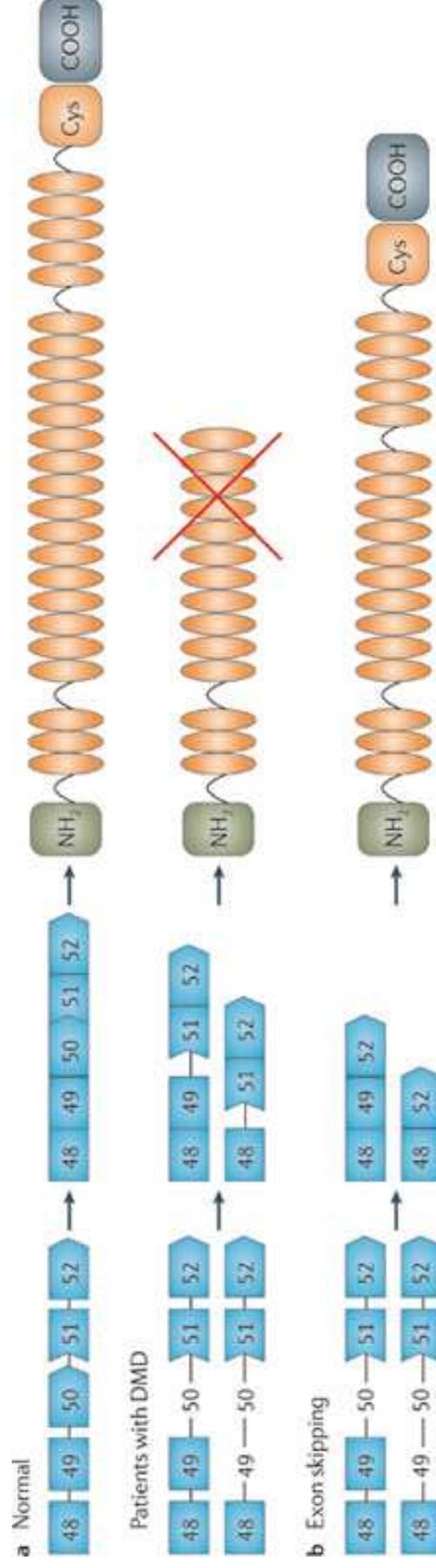
# Exon skipping:

lavora a livello del pre-mRNA per omettere uno o più esoni e ripristinare il frame di lettura

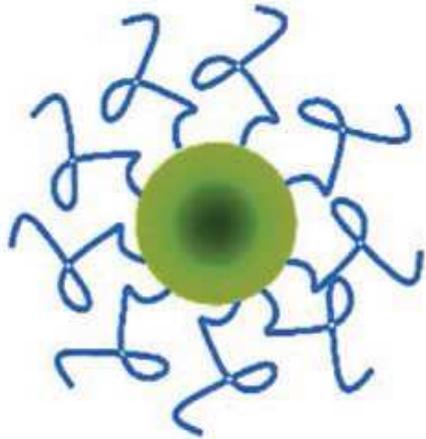


# Exon skipping

The exon skipping technique tries to change a Duchenne mutation into a Becker mutation. If a variation disturbs the reading frame and thus causes Duchenne dystrophy, the reading frame can be restored by artificially removing from the messenger RNA one or more exons directly in front or after the deletion, the duplication, or the exon which contains a point mutation.



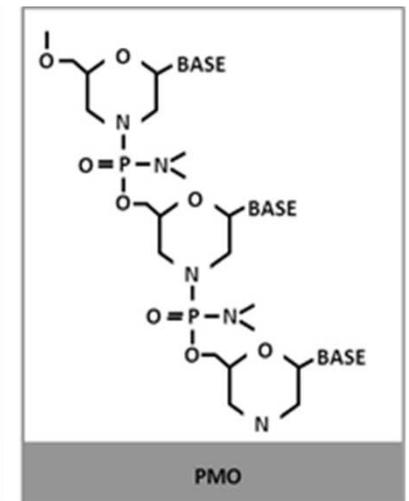
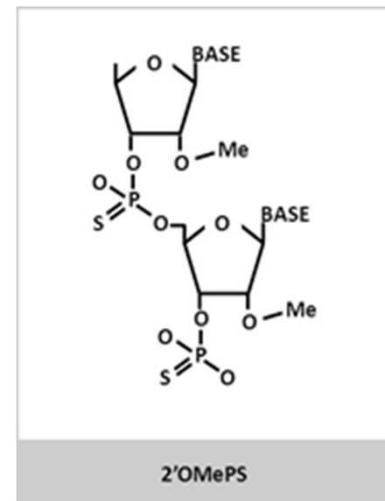
# GLI OLIGONUCLEOTIDI ANTISENNO



Gli oligonucleotidi antisense (AON) sono molecole a singolo filamento di DNA, complementari a una determinata sequenza che, legandosi a una molecola di mRNA, ne inibiscono la traduzione.

Le due chimiche più utilizzate per il trasporto di AONs sono:

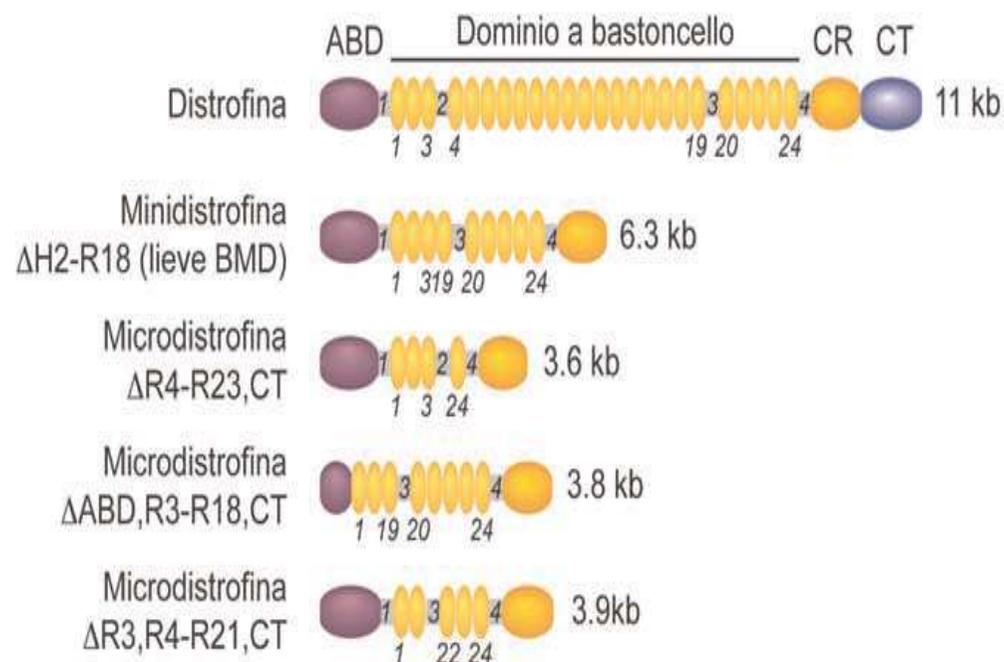
- 2'OMePS (2'-O-metil-fosforotioati)
- PMO (morfolino fosforodiamidati)



# Terapia genica con Vettori virali

Sono gli strumenti di trasferimento genico più efficaci per il muscolo scheletrico poiché:

- Hanno prolungata persistenza nel tessuto muscolare
- Non causano patogenicità e risposta immunitaria



Sono stati usati per il trasporto di mini e micro-distrofine, proteine di dimensione ridotta con delezioni ai domini centrali e C-terminali.

L'utilizzo di queste proteine non ha avuto i risultati sperati ed è limitato ai trial su topi dm<sup>x</sup>.

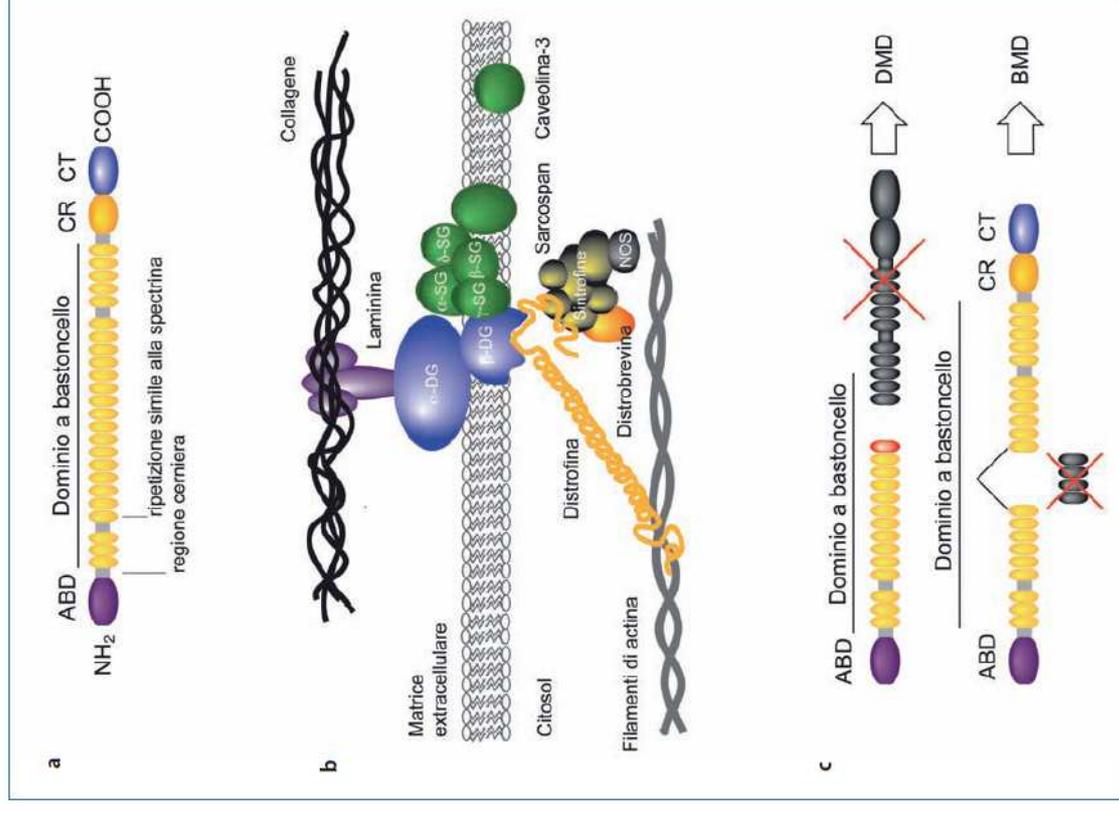
# Terapia genica per la DMD

- Terapia di tipo sistemico (muscolatura striata, cuore, diaframma)

- Muscoli target difficilmente raggiungibili

- Transgene di dimensioni elevate (cDNA di 14 kb)

- Pochi vettori utilizzabili



# I limiti della terapia genica

## **La sicurezza della procedura**

- privare i vettori virali della virulenza iniziale

## **Efficienza di trasferimento**

- inserire stabilmente il DNA nelle cellule

## **Selettività del bersaglio**

- esprimere il gene estraneo in uno specifico tipo cellulare

## **Durata dell'espressione del gene trasferito**

- unico trattamento o ripetuti a distanza di qualche anno

## **La reazione immunitaria**

- evitare che il vettore o il gene estraneo producano una reazione immunitaria