

Capitolo 1

Breve classificazione delle patologie neuromuscolari

Giorgio Felisari

Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Unità Clinica di Riabilitazione Neuromotoria, Milano

Le malattie neuromuscolari si dividono in forme geneticamente determinate e forme acquisite⁽¹⁻³⁾.

Le **forme geneticamente determinate** (ereditarie) comprendono un ampio spettro di disordini ad esordio sia in età infantile che adulta, a decorso variabile, che colpiscono primitivamente uno dei componenti dell'unità motoria (2° motoneurone, placca neuromuscolare e muscolo). La classificazione di queste patologie è in continua evoluzione in relazione alle continue scoperte della genetica molecolare che hanno rivoluzionato negli ultimi anni le conoscenze su eziologia e fisiopatologia di numerose forme degenerative ereditarie, consentendo in molti casi di isolare il gene, identificare la proteina da questo codificata e quindi ricercare una mutazione del primo e/o un deficit quantitativo o funzionale della seconda. La patologia neuromuscolare ereditaria più frequente è rappresentata dal gruppo delle neuropatie sensitivo-motorie periferiche che colpiscono una persona ogni mille abitanti; vengono poi in ordine decrescente di frequenza la Distrofia Miotonica, le Distrofinopatie (distrofia muscolare di Duchenne, DMD e Becker, BMD), la Distrofia Muscolare dei Cingoli (LGMD), la Distrofia Muscolare Facio-Scapolo-Omerale (FSO), le Atrofie Muscolari Spinali (SMA I, II, III) e le Miotonie Congenite.

Una classificazione schematica comprende:

■ **Atrofie muscolari spinali** (tipo I, II, III e IV) a trasmissione autosomica recessiva (AR) (la maggior parte) e decorso variabile: la forma I è fatale entro i primi anni; le forme II e III sono clinicamente variabili ma spesso precocemente invalidanti, mentre la forma IV ad esordio in età adulta, è scarsamente disabilitante. La sclerosi laterale amiotrofica ereditaria (**SLA ereditaria**) è una rara malattia del motoneurone superiore e inferiore, a trasmissione autosomica dominante (AD) o recessiva X-linked (XD).

■ **Neuropatie sensitivo-motorie periferiche** (HMSN) a trasmissione variabile AD (la maggior parte), o AR e XD; prognosi quoad vitam benigna, disabilità variabile a seconda dell'età d'esordio e del tipo di danno demielinizante (HMSN Ia, Ib e Ix, fenotipo solitamente più grave) o assonale (HMSN II, fenotipo solitamente meno grave).

■ **Sindromi miasteniche congenite**: molto rare.

■ **Miopatie** che comprendono:

a) **Distrofie muscolari X-linked**:

1) Distrofinopatie:

A) Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD, fenotipo grave) la più frequente e la meglio conosciuta tra le distrofie muscolari dell'infanzia. Ha un decorso relativamente rapido e attivo. L'alterazione del gene X determina la mancata produzione della proteina denominata **distrofina**. Nel muscolo questa è localizzata sul versante citoplasmatico del sarcolemma dove interagisce con il citoscheletro, ed è strettamente legata ad un complesso di proteine conosciute come proteine legate alla distrofina (DAPs) e glicoproteine legate alla distrofina (DAGs). La

sua mancanza conduce ad una perdita delle DAPs e alla rottura del complesso proteina-distroglicano che rende il sarcolemma suscettibile alla lacerazione durante la contrazione muscolare, con paralisi muscolare progressiva;

B) Distrofia di Becker (BMD, fenotipo variabile) strettamente correlata alla variante di Duchenne, di cui rappresenta una forma relativamente più benigna. Al contrario che nella forma di Duchenne, qui la distrofina è presente, ma risulta strutturalmente anormale;

2) Distrofia Muscolare di Emery-Dreifuss (retrazioni muscolo-tendinee severe e grave cardiopatia aritmogena).

b) **Distrofie muscolari autosomali recessive**: 1) Distrofie muscolari congenite (fenotipo variabile, solitamente severo, frequente coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale); 2) Distrofie muscolari dei cingoli severe, ad esordio infantile, dette anche Duchenne-like causate da deficit delle proteine di membrana dette Sarcoglicani; 3) Altre DM dei cingoli a decorso solitamente meno severo (deficit di disferlina, calpaina).

c) **Distrofie muscolari autosomali dominanti**: 1) DM facio-scapolo-omerale ad esordio solitamente nella seconda decade, decorso e disabilità motoria variabili, prognosi quoad vitam benigna; 2) DM dei cingoli (deficit di miotilina, caveolina); 3) DM distali (molto rare).

d) **Sindromi miotoniche**: 1) Distrofia miotonica di Steinert (DM1): patologia AD multisistemica, con variabile età di esordio ed interessamento motorio, prognosi funzionale motoria favorevole, prognosi quoad vitam sfavorevole per frequenti complicazioni cardiorespiratorie; 2) Altre sindromi miotoniche sia AD (DM2) che AR con disabilità minori.

e) **Miopatie congenite**: AD, fenotipo variabile, evoluzione solitamente benigna, dimorfismi scheletrici comuni. Alcune di queste forme (es. nemalinica, central core, etc.) sono spesso associate a sindromi disventilatorie restrittive che possono condurre anche precocemente ad insufficienza respiratoria.

f) **Miopatie metaboliche**: glicogenosi (AR), disordini del metabolismo lipidico (AR), miopatie mitocondriali (eredità matrilineare, AD e casi sporadici) presentano: fenotipo variabile, talora molto severo (deficit di maltasi acida), spesso lentamente ingravescente; è caratteristica l'intolleranza allo sforzo muscolare.

Le **Forme acquisite** (non ereditarie) comprendono un ampio spettro di disordini ad esordio prevalente in età adulta che colpiscono primitivamente uno dei componenti dell'Unità Motoria.

Per la frequenza e la frequente compromissione respiratoria meritano particolare menzione:

■ **Malattia del Motoneurone idiopatica (Sclerosi Laterale**

Amiotrofica, detta SLA) in cui la compromissione del motoneurone superiore si associa in modo variabile a quella del motoneurone inferiore e rappresenta la patologia più invalidante dal punto di vista motorio e respiratorio e con l'evoluzione più rapida.

- **Sindromi miasteniche acquisite:** pre e/o postsinaptiche. La Miastenia gravis è la forma più comune.
- **Polineuropatia infiammatoria acuta (S. di Guillain Barrè)** abitualmente ad evoluzione autolimitantesi, favorevole. Possibile insufficienza respiratoria in fase acuta.