



DISTROFIA MUSCOLARE

Classificazione

Basi molecolari

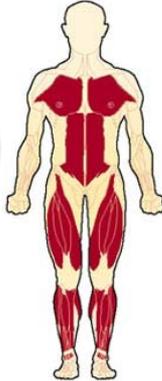
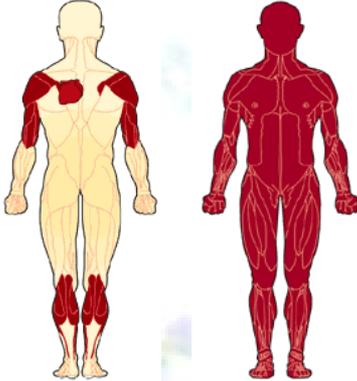
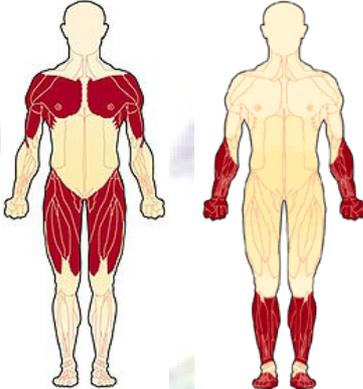
Aspetti clinici

Aspetti terapeutici

DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

- Il nome deriva da due parole latine:
 - Dis anormale
 - Trofia crescita
- Tutte le Distrofie Muscolari sono caratterizzate da graduale deperimento e perdita di tessuto muscolare
- Nel 1861 il neurologo francese Guillaume Benhamin Amand Duchenne descrive la patologia

TIPI DI DISTROFIE

	Duchenne/ Becker	Emery-Dreifuss, Congenita	Limb-Girdle, Distal Myopathy
Onset	2-6 anni	Infanzia-pubertà	Tarda infanzia- mezza età
Muscoli e gruppi affetti			
Aspettative di vita	Prima dei 20 anni	varie	Mezza età +
Eredità	Recessiva X-linked	Recessiva X-linked, autosomica dom. & rec.	Autosomica dominante & recessiva
Associazione genetica	Distrofin	Emerina, lamina, merosina, etc.	Calpaina-3, Dysferlina, Caveolina-3, $\alpha\beta\gamma\delta$ - sarcoglicani, etc.

DIMENSIONE DEI GENI

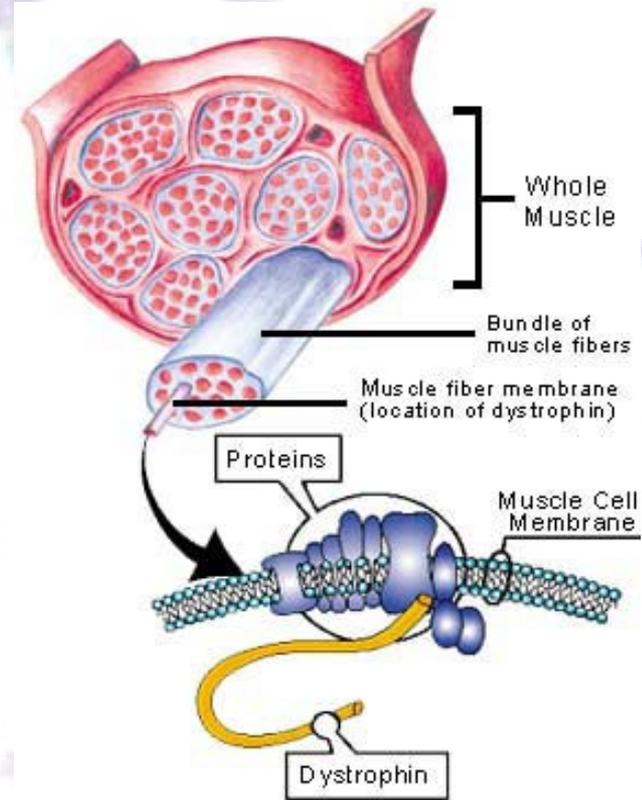
- Le nostre cellule diploidi contengono circa 6 miliardi di paia di basi e circa 22000 geni
- I geni si possono dimensionare in 5 classi diverse:
 - piccoli 800 - 4000 bp
 - Medi 11- 45 kb
 - Grandi 50 - 150 kb
 - Giganti 160 - 250 kb
 - Mammuth 2500 kb (DMD distrofina)

IL GENE DMD

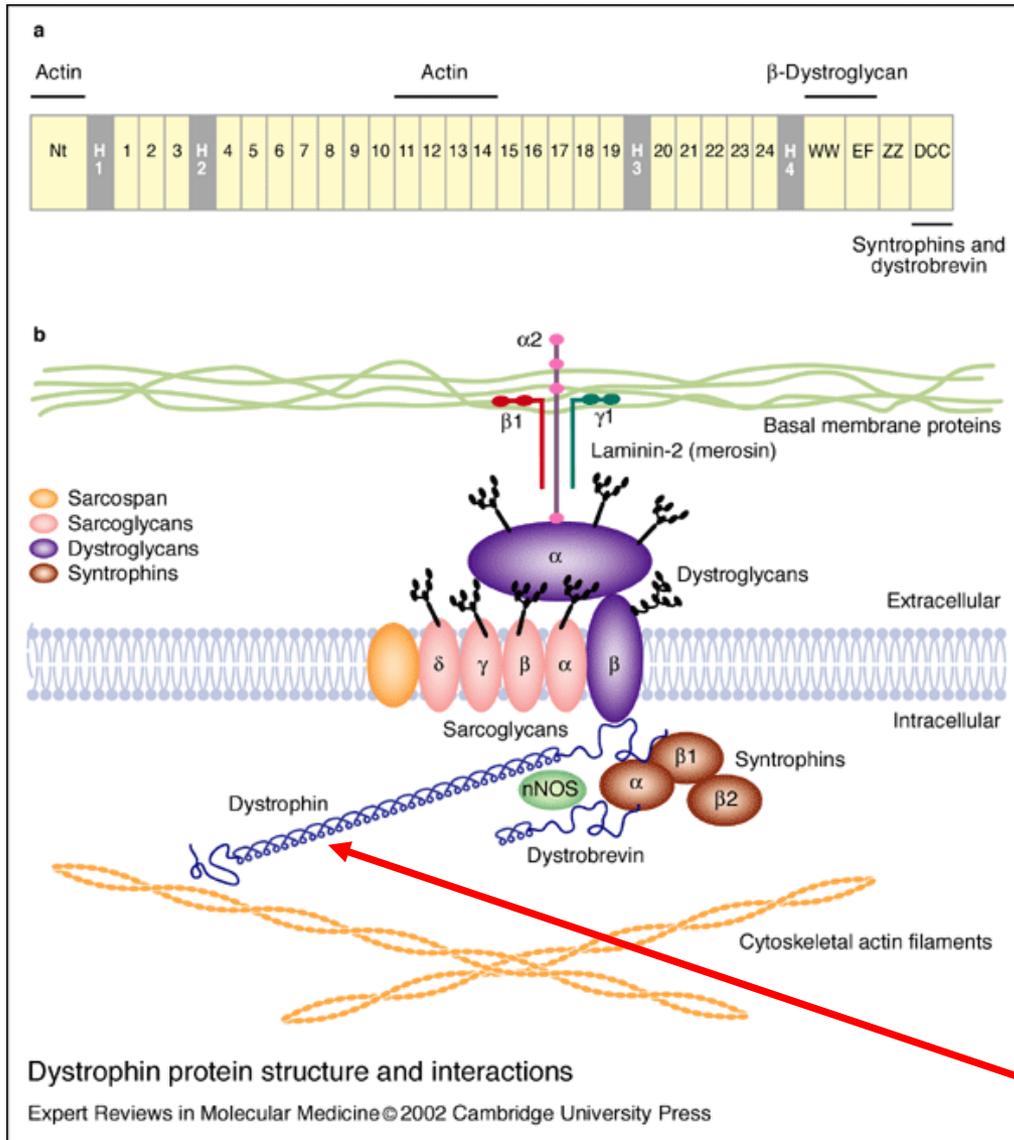
- Il gene DMD è formato da 2.5 milioni di basi
- E' il più grande gene conosciuto
- 75 esoni (1% della sequenza totale)
- 70-80 introni (99% della sequenza)
- La sequenza dello mRNA è di 17000 b.p.
- Codifica per 3685 a.a.

FIBRE MUSCOLARI E DISTROFINA

- Nel 1987 fu identificata la proteina associata al gene della distrofia e venne chiamata *distrofina*.
- La DMD è causata da un gene sul cromosoma X incapace di sintetizzare la proteina *distrofina*.
- La BMD è causata da mutazioni diverse sullo stesso gene della DMD. Le persone affette da BMD possono avere una certa quantità di *distrofina* seppur in quantità insufficiente oppure di cattiva qualità.



FUNZIONE DELLA DISTROFINA

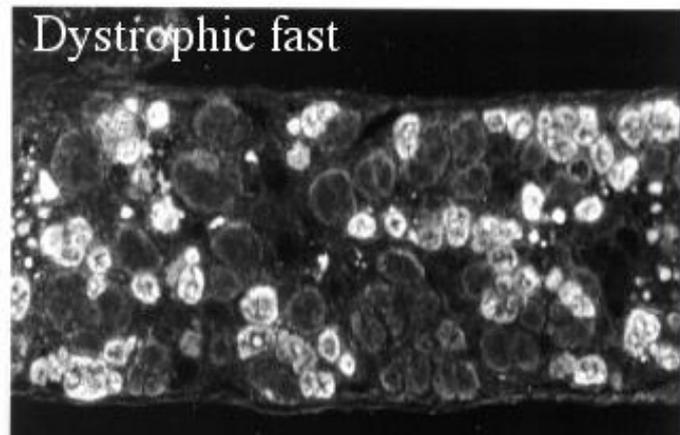
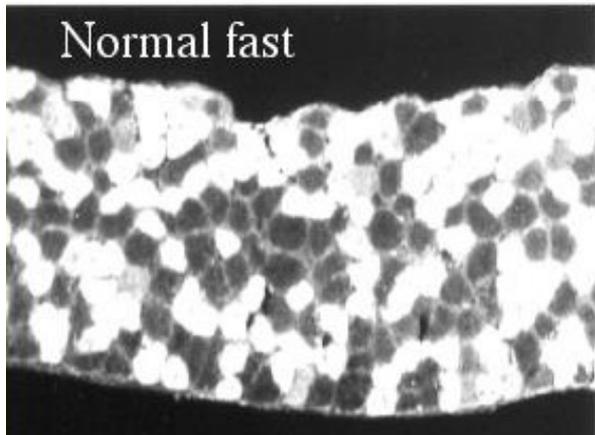
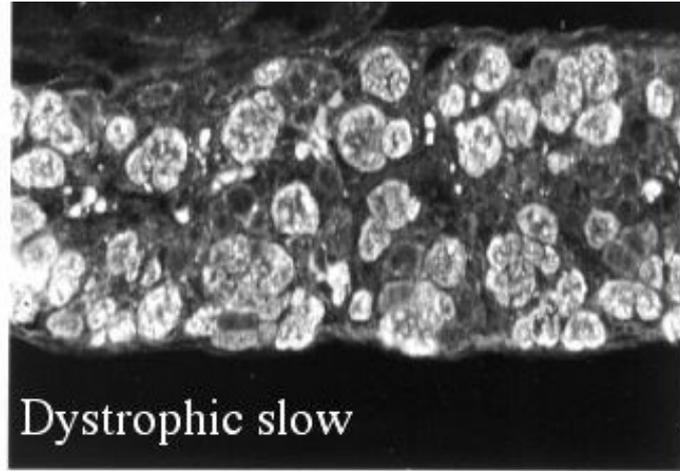
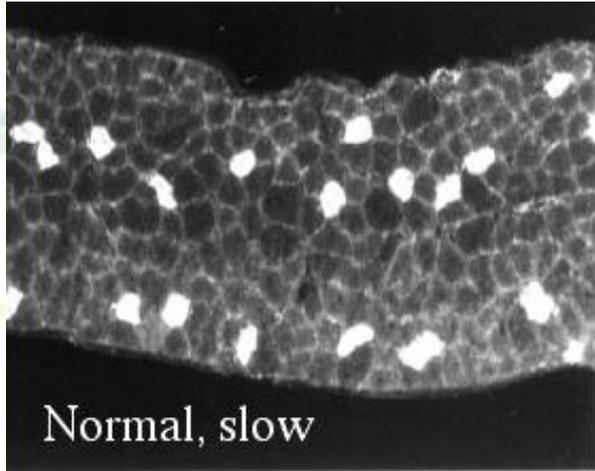


Collega il citoscheletro intracellulare ed i filamenti di actina con la matrice extracellulare.

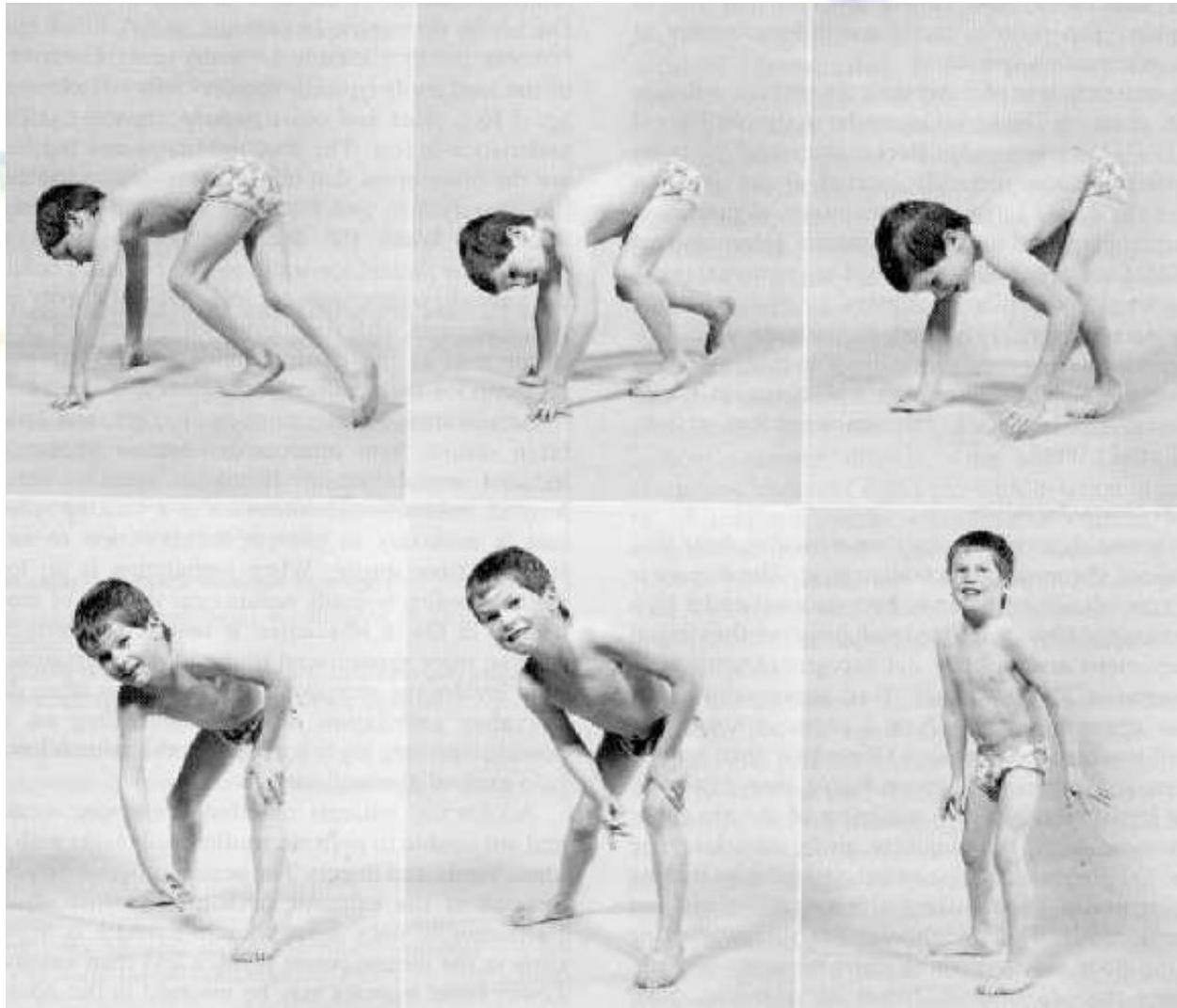
L'intero complesso stabilizza le membrane.

Duchenne e Becker DM

DIAFRAMMA DI TOPO DISTROFICO



MOVIMENTI TIPICI



PROGRESSIONE DELLA DISTROFIA X-LINKED

- Muscular Dystrophy causes muscles to weaken and break down over time.
- All five brothers have this X-linked recessive condition, although it is not yet noticeable in the younger boys at the time of the photograph.



- The eldest boy in the picture stands on his toes and arches his back to help balance his body due to weakened muscles.

SVANTAGGI DEI GENI DI GRANDI DIMENSIONI

- **Sono i bersagli ideali per le mutazioni**
- **Presentano più facilmente delezioni**
- **1/3500 maschi presenta una mutazione sul proprio gene della distrofina**

GENE DELLA DISTROFINA

- E' più grande dell'intero genoma del batterio *H. influenzae*
- Le mutazioni possono causare due tipi di patologie:
 - **Distrofia muscolare di Duchenne**
 - **Distrofia muscolare di Becker**

GENE DELLA DISTROFINA

- Prima della clonazione del gene della distrofina si pensava che distrofia di Duchenne (**DMD**) e distrofia di Becker (**BMD**) fossero causate da mutazioni su due geni diversi in quanto le due mutazioni erano separate da 2 milioni di paia di basi.
- Nessuno infatti immaginava che un singolo gene potesse essere di tali dimensioni da contenere entrambe le mutazioni.
- Il gene di trova localizzato sul braccio corto del cromosoma X (regione Xp21)

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

- **E' una patologia recessiva legata all'X che colpisce soprattutto i maschi**
- **La Creatina Kinasi (CK) è elevata nei maschi affetti da DMD (fino a 10 volte!) anche nella vita intrauterina**
- **Le persone nascono normali ma imparano a camminare ed a parlare piuttosto tardi**
- **Sviluppano deperimento muscolare all'età di 4 o 5 anni**
- **L'indebolimento dei muscoli del femore e del bacino causano instabilità e difficoltà a salire le scale o a sollevarsi dalle sedie**

SEGN CLINICI

- **Ipertrofia muscolare**
 - Colpisce primariamente il polpaccio
 - Aumenta con l'età
- **Muscoloscheletrici**
 - **Scoliosi**
 - Successiva alla perdita di deambulazione
 - Ridotta mediante uso di sedili rigidi e supporti laterali montati su sedia a rotelle

PERDITA DI DEAMBULAZIONE

- 1. Indebolimento muscolare: gluteus maximus
Risultato: portamento lordotico per mantenere la linea del baricentro dietro le anche (in posizione eretta normale)
- 2. Tensione relativa alla banda (di collagene) iliotibiale che collega il gluteus maximus e si estende lungo la superficie laterale della coscia per inserirsi poi sulla tibia
Risultato: l'anca normalmente rigida si flette con un momento torcente sul femore. (Una persona sana è capace di ruotare di 20 gradi l'anca senza flessione)
- 3. Progressivo indebolimento del muscolo quadricipite
Risultato: instabilità del ginocchio
- 4. Per stabilizzare il ginocchio, la linea del baricentro viene spostata frontalmente al ginocchio
Risultato: il paziente si solleva sulle punte dei piedi
- 5. L'indebolimento precoce dei muscoli flessori plantari (peroneus brevis e p. longus) produce instabilità subtalare

ALTRI ASPETTI CLINICI

■ Cardiomiopatie

- muscoli striati coinvolti nella DMD
- Cardiomiopatia dilatativa
- specialmente > 15 years

■ Insufficienza respiratoria causa ritenzione della pCO₂ dai 15 ai 20 anni

Trattamento: ventilazione meccanica

■ Ritardo Mentale: IQ media circa 88

■ Decesso:

- 15-25 anni
- Causata da insufficienza respiratoria e cardiaca

ANALISI DI LABORATORIO

- **Alti valori di CK nel siero:**
 - Fino a 10 volte il limite superiore normale
 - Il portatore sano presenta pure un valore elevato di CK che può aumentare eccessivamente a seguito di esercizio fisico
 - Al progredire della malattia il valore di CK diminuisce, senza però raggiungere i valori normali neppure allo stadio finale
- **Biopsia muscolare:**
 - Fibrosi endomisiale
 - Variabilità della dimensione delle fibre: Fibre piccole cilindriche
 - Fibre muscolari (opache) ipercontratte
 - Degenerazione e rigenerazione delle fibre muscolari
 - Assenza di colorazione per la distrofina

TEST DIAGNOSTICI

- **Fibre muscolari: assenza di distrofina (staining)**
- **Elettromiografia**
- **Genetica: Delezioni, duplicazioni, mutazioni puntiformi**
- **Screening genico con kit commerciali**

DISTROFINA

- **Il gene DMD codifica per la DISTROFINA**
- **Tale proteina è richiesta per il mantenimento dei muscoli**
- **Previene il deperimento muscolare**
- **I maschi affetti mancano di questa proteina ed i loro muscoli deperiscono**
- **Le femmine portatrici non presentano sintomi pur avendo un gene difettoso, esse producono $\frac{1}{2}$ della quantità normale di distrofina**

GENOTIPI

- Cromosoma Xp21; recessiva (gene distrofina)
- 50% figli maschi affetti e 50% figlie portatrici
- 96% mutazioni tipo “frameshift”
- 30% sono nuove mutazioni
- 10% a 20% delle nuove mutazioni sono dovute a mosaicismo germinale

DISTROFINA

- **Quando la distrofina è assente, il calcio diffonde nella cellula muscolare ed attiva un enzima che dissolve le fibre muscolari**
- **Quando l'organismo tenta di riparare il tessuto, si avvia un processo fibrotico che riducendo il flusso sanguigno induce la morte di altre cellule**

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

- **E' dovuta a mutazioni che non eliminano completamente la capacità cellulare di produrre distrofina**
- **Queste mutazioni producono una patologia caratterizzata da deperimento muscolare con un fenotipo meno grave della DMD**
- **La Distrofia Muscolare di BECKER (BMD) è caratterizzata da manifestazione tardiva, da progressione lenta e le persone affette vivono più a lungo**

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

- **I primi sintomi si manifestano fra i 6 ed i 18 anni piuttosto che tra i 4 e i 5 della DMD**
- **I pazienti sono confinati su sedia a rotelle all'età di 25-30 anni piuttosto che a circa 12 anni**
- **Essi possono vivere fino a 40-50 anni ed avere figli**
- **La maggior parte dei casi di BMD sono ereditati**
- **Il 15% di pazienti con BMD presentano distrofina normale ma in quantità ridotta**

DIAGNOSI PRENATALE

- **E' possibile l'analisi di femmine portatrici nel 90% dei casi con il 10% di falsi negativi**
- **1/3 di tutti i casi di DMD sono dovuti a nuove mutazioni e quindi è impossibile eradicare la patologia in quanto le madri dei casi sporadici non sono portatrici**

TERAPIA

- **Non esistono cure nè per DMD nè per BMD e non esistono farmaci efficaci**
- **Tutto quello che si può fare è rallentare la progressione della patologia e prolunfare l'abilità del paziente a camminare ed a sedersi**
- **Il trattamento include presidi ortopedici come stecche e busti, fisioterapia ed a volte interventi chirurgici**

FARMACI UTILIZZATI

- **Prednisone**
- **Prolunga la capacità di camminare da 2 a 3 anni**
- **Dosi**
 - **Giornaliera:** 0.75mg/kg/giorno dose iniziale
 - **Settimanale:** 5 - 10 mg/kg/settimana dose iniziale
 - 2.5 - 5 mg di venerdì e di sabato
 - Minori effetti collaterali della dose quotidiana
- **Deflazacort:** 0.9 to 1.2 mg/kg/day starting dose
- **Oxandrolone:** 0.1 mg/kg/day

TERAPIA GENICA

- **Non esiste ancora un approccio terapeutico**
- **Pazienti DMD che ricevono mioblasti con geni sani non riacquisiscono la capacità di camminare**

REFERENZE

- 1. Brain Pathology 1996;6:25-35
- 2. Human Mol Genet 2000;9:1357-1367
- 3. Neuromuscular Disorders 2000;10:257-263
- 4. Johnson, E.W., and Kennedy, J.H., Comprehensive Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Vol. 52, March, 1971.