

DIAGNOSTICA NELLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

SOSPETTO CLINICO

FENOTIPO

Debolezza muscolare

Limitazioni motorie

Alterazioni del trofismo muscolare

Precoce faticabilità

Intolleranza allo sforzo

Mialgie, crampi

Miotonia

Aumento degli enzimi muscolari (CPK)

SOSPETTO CLINICO

Età d'esordio

Modalità d'esordio e progressione

Comorbidita'
(cardiopatìa, insufficienza respiratoria, diabete, sordità,
alterazioni endocrinologiche....)

FENOTIPO

Approfondimento diagnostico con indagini di primo e secondo livello

Approccio al paziente con sospetta malattia neuromuscolare

- **Valutazione clinica:**

deficit di forza, fatica, variazione della massa muscolare, dolori, contratture, crampi
irrigidimento

- **Indagini di laboratorio:**

valutazione enzimatica (CPK, LDH), dosaggio dell'acido lattico, diagnosi molecolare

Indagini strumentali:

Elettromiografia e studio velocità di conduzione, risonanza magnetica nucleare muscolare (sospetto miopatia), encefalo e midollo spinale (es SLA e SMA per diagnosi differenziale)

- **Biopsia muscolare:**

indagine istologica, immunoistochimica, istochimica, ultrastrutturale

Scala MRC
(Medical Resource Council)

gradazione delle forza muscolare

Grado	Descrizione
0/5	Nessun movimento muscolare
1/5	Movimento muscolare visibile, ma nessun movimento articolare
2/5	Movimento articolare presente, ma non contro gravità
3/5	Movimento contro gravità presente, ma non contro resistenza
4/5	Movimento controresistenza presente, ma con forza inferiore al normale
5/5	Forza normale

DISABILITA' MOTORIA

Deficit di forza,
ipotrofia/pseudoipertrofia
muscolare

Miopatie strutturali (es.
distrofinopatie, altre
distrofie), neuropatie,
motoneuronopatie

Precoce affaticabilità
muscolare, astenia

Miopatie, neuropatie,
motoneuromopatie

Intolleranza all'esercizio, crampi
muscolari, mioglobinuria

Malattie mitocondriali,
miopatie metaboliche

ESAMI DI LABORATORIO

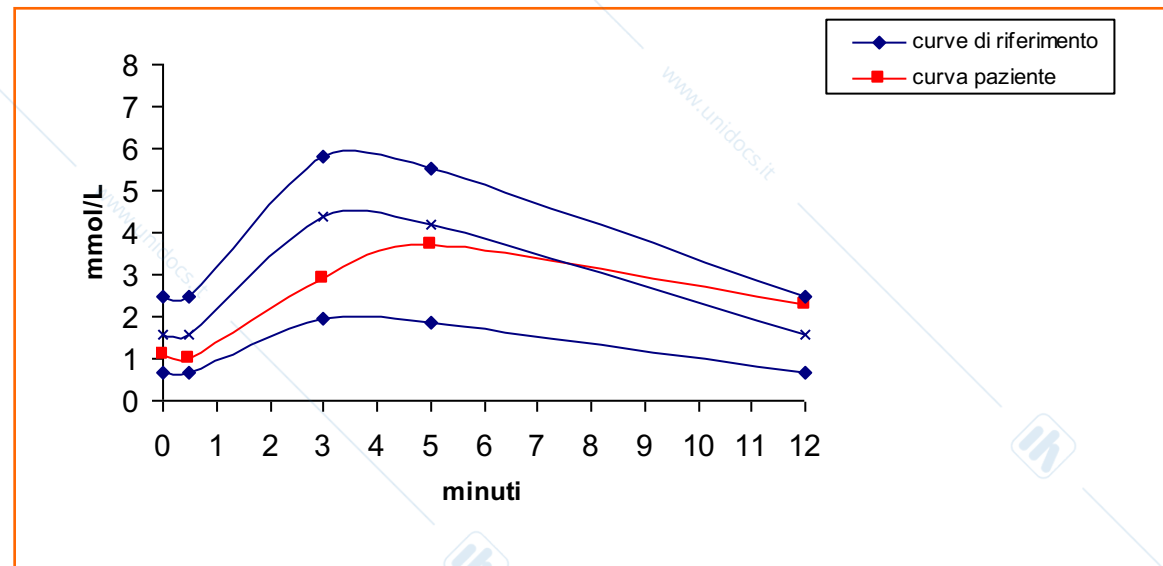
Primo test di screening nel sospetto di una patologia muscolare: dosaggio enzimi muscolari (CPK)

Indagini di laboratorio:

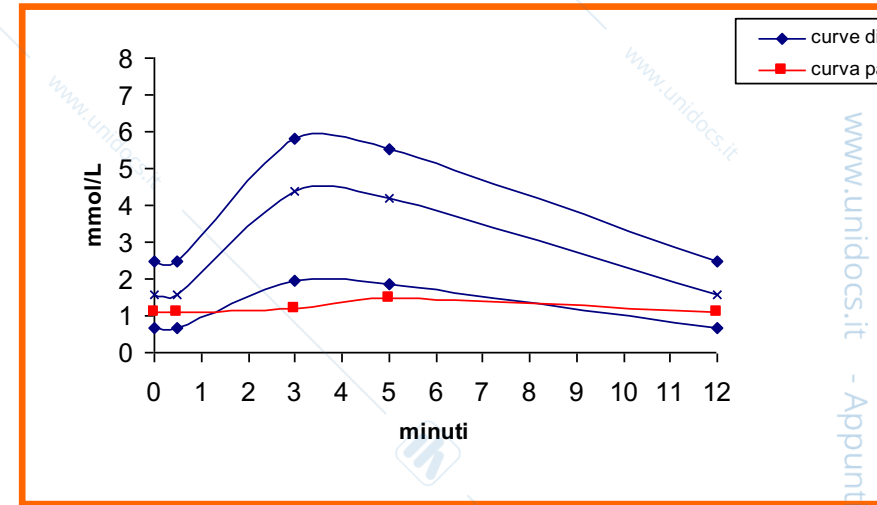
- valutazione ematica enzimi muscolari
 - CPK
 - LDH
 - Aldolasi
- dosaggio dell'acido lattico
 - Test da sforzo ischemico
 - Test sa sforzo aerobico

Test ischemico per dosaggio acido lattico

Prelievo basale dalla vena cubitale mediana del braccio e dopo rispettivamente 1', 3' e 10' dall'esecuzione del test da sforzo muscolare ischemico dei muscoli dell'avambraccio, della durata complessiva di un minuto (contrazioni intermittenti (1/sec) e massimali dei muscoli flessori dell'avambraccio, in condizioni di relativa ischemia, indotta attraverso il posizionamento del bracciale pneumatico dello sfingomanometro, gonfiato gradatamente oltre 20-30 mmHg dalla scomparsa del polso radiale).



McArdle Non produzione di lattato



**Deficit Mioadenilato
Deaminasi (alterazione
metabolismo purinico)**



aumenta Lattato
↓ Ammonio (aumento durante sforzo
< 5-10 volte i valori basali)

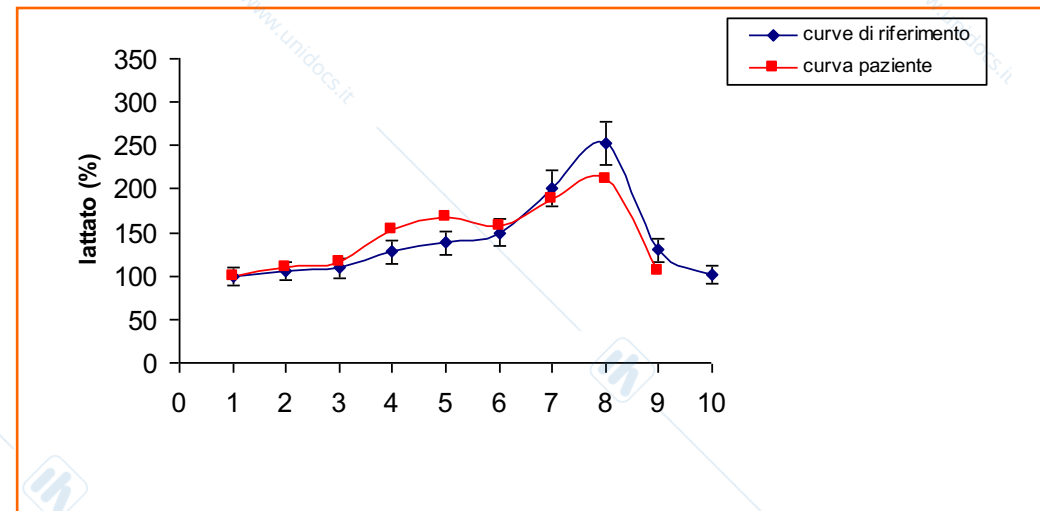
**Ridotta compliance
all'esercizio (condizione di
non esauribilità muscolare)**



**Ridotta produzione di
lattato e ammonio**

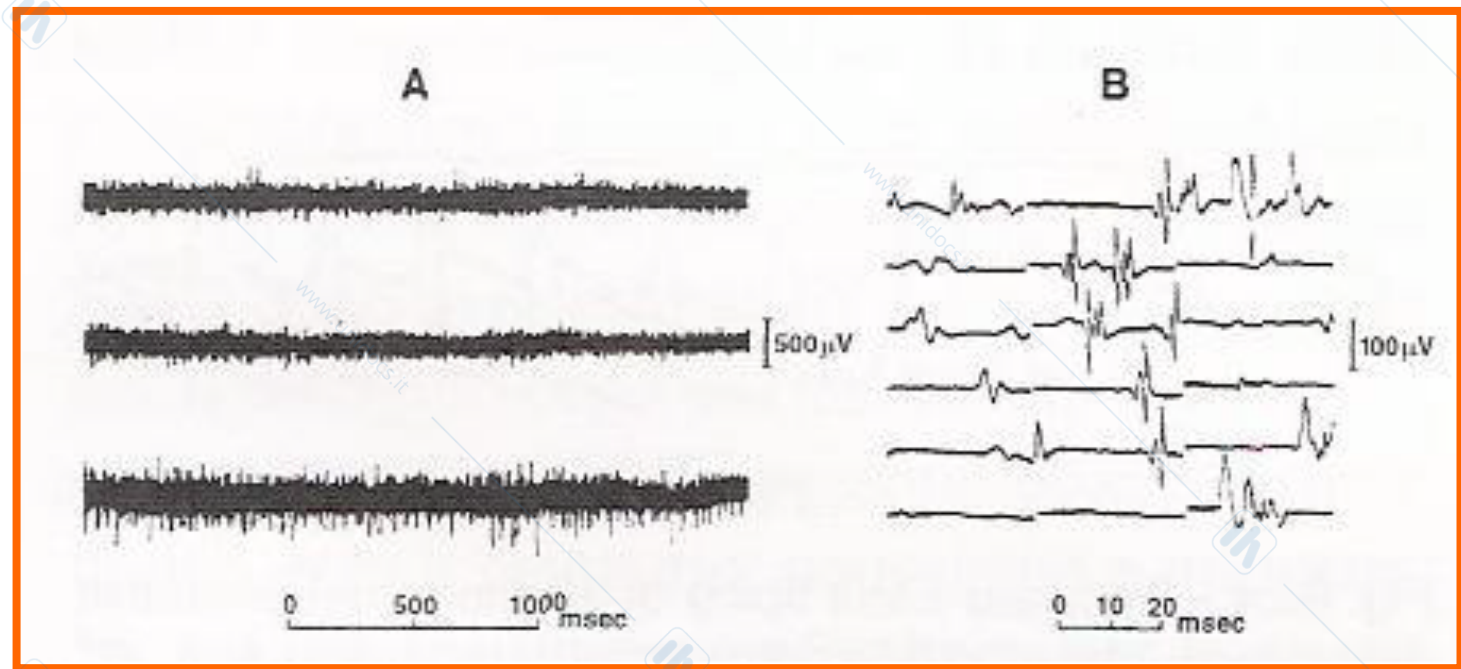
Test da sforzo aerobico su ciclo ergometro

Il test da sforzo aerobico viene eseguito attraverso un esercizio muscolare su ciclo ergometro di tipo intermittente, a carico incrementale, che può raggiungere il valore massimale teorico di partenza (calcolato in base sesso, età e peso corporeo) sviluppata dal soggetto, o più frequentemente interrompersi al 70% di tale valore, livello di potenza al quale si considera si realizzi l'attivazione del metabolismo aerobio.



Malattie neuromuscolari: diagnosi

ELETTROMIOGRAFIA



INTERESSAMENTO MUSCOLOSCELETRICO: La Risonanza Magnetica (RM) Muscolare

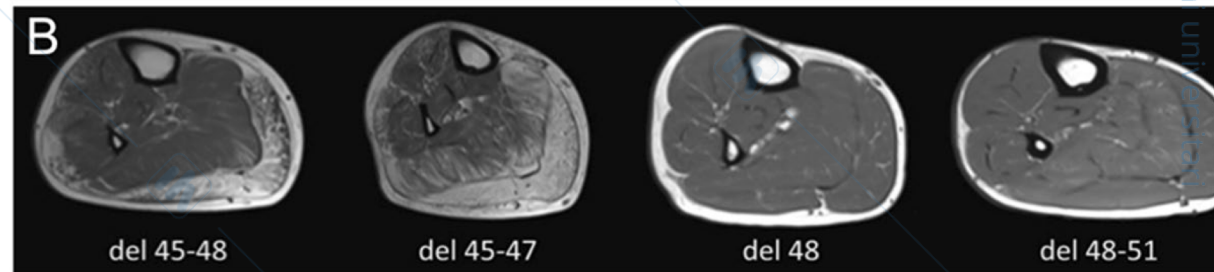
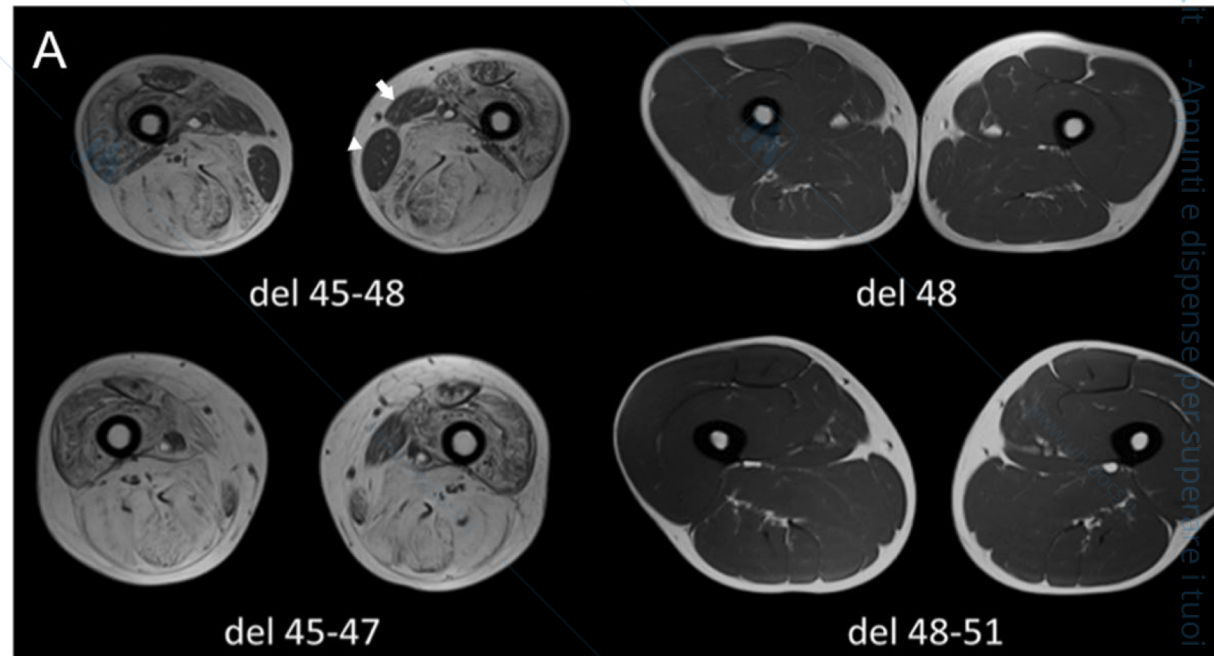
La RM muscolare può fornire utili indicazioni diagnostiche per una valutazione accurata del coinvolgimento muscolare

Sostituzione fibroadiposa si può verificare prima della manifestazione clinica di debolezza muscolare



Strumento diagnostico
Fase precoce

Strumento sensibile per valutare
progressione della malattia

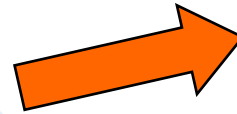


Es di interessamento muscolare in pazienti
Con distrofia muscolare di Becker

Malattie muscolari: diagnosi

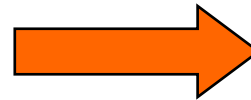
Biopsia muscolare:

➤ indagine istologica



➤ istochimica (ATPasi acida, ATPasi basica x distinguere fibre di tipo I e fibre di tipo II)

➤ immunoistochimica



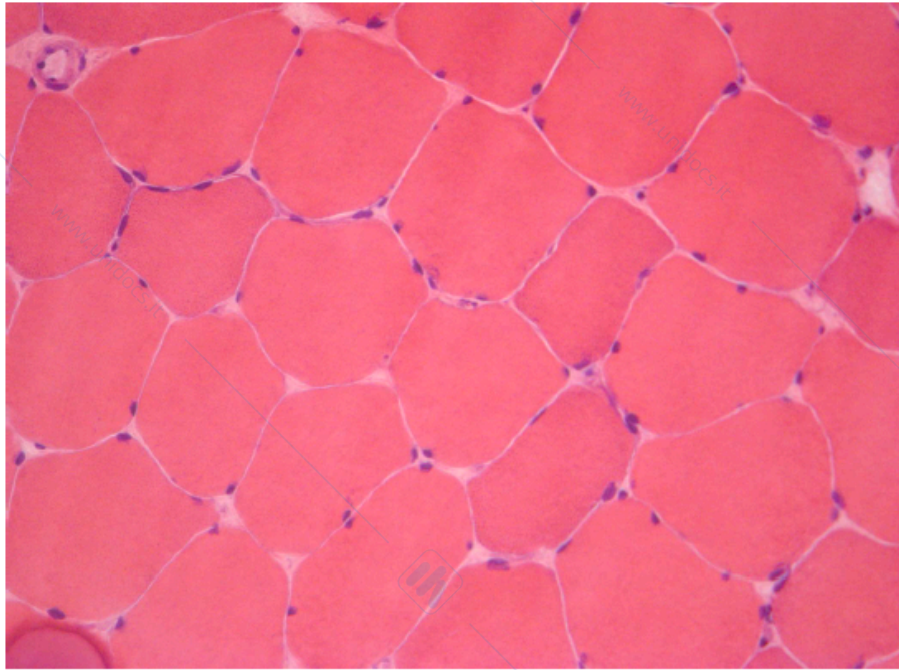
➤ ultrastrutturale
(microscopia elettronica)

Principali colorazioni:
Ematossilina/eosina
Tricromica di Gomori
Oil Red O (x i lipidi)
PAS (x il glicogeno)

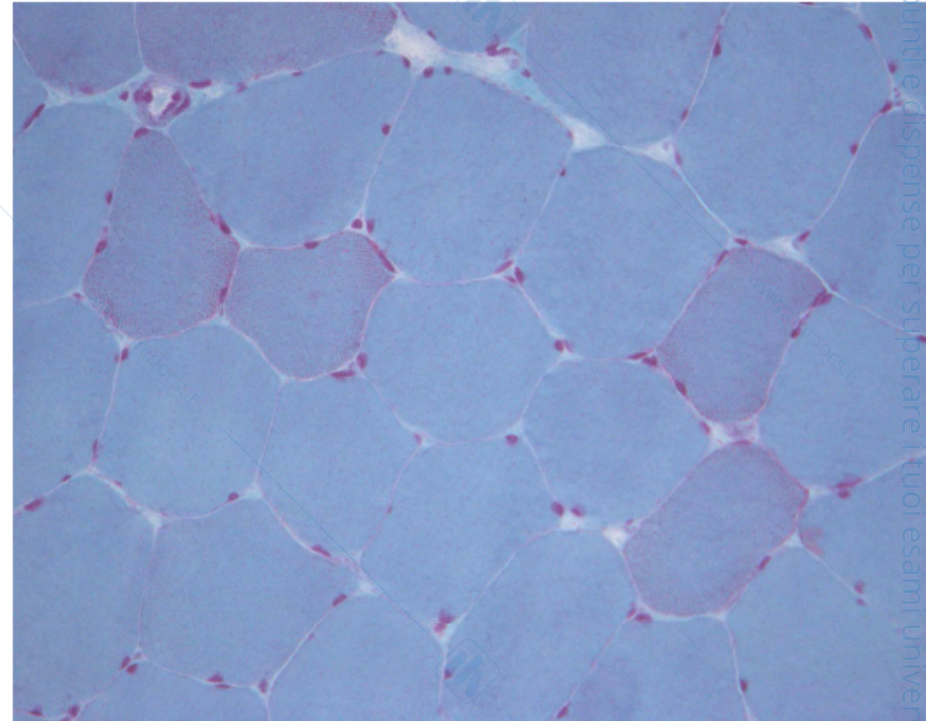
Reazione antigene-anticorpo
+ sistema di rilevazione x
evidenziare la presenza di
una proteina in situ (es.
distrofina)

MUSCOLO NORMALE

EE 25x



TG 25 x



TIPI FIBRALI

Fibre di tipo I: alta attività ossidativa, bassa attività glicolitica (fibra a contrazione lenta, resistenti alla fatica (slow oxidative))

Fibre di tipo II: bassa attività ossidativa, alta attività glicolitica

→ fibre di tipo IIa (ossidativa- glicolitiche contrazione veloce, più alta resistenza)

→ fibre di tipo II b (glicolitiche, contrazione veloce, bassa resistenza)

(→ fibre di tipo IIc: fibre immature)

Fisiologicamente i vari tipi di fibre hanno una distribuzione a scacchiera; a seconda del distretto muscolare si può però comunque osservare una prevalenza di un tipo fibrale (es tibiale anteriore : prevalenza fibre tipo I; quadricipite: prevalenza fibre tipo II) .

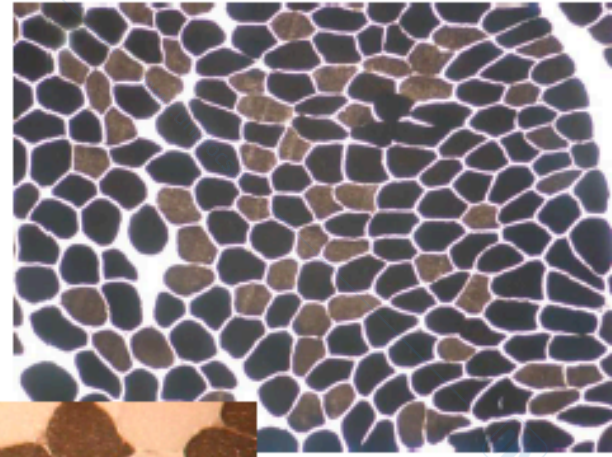
La distribuzione fibrale dipende dal tipo di muscolo, dall'età e dal sesso. Nel quadricipite rapporto fibre tipo I: fibre tipo II è 1:2 (si parla di predominanza di fibre di tipo I quando sono più del 55% mentre si parla di predominanza di fibre di tipo II quando sono più dell'80%)

Processi miopatici: più comune prevalenza delle fibre tipo 1

Una unità motoria è generalmente formata da un unico tipo fibrale

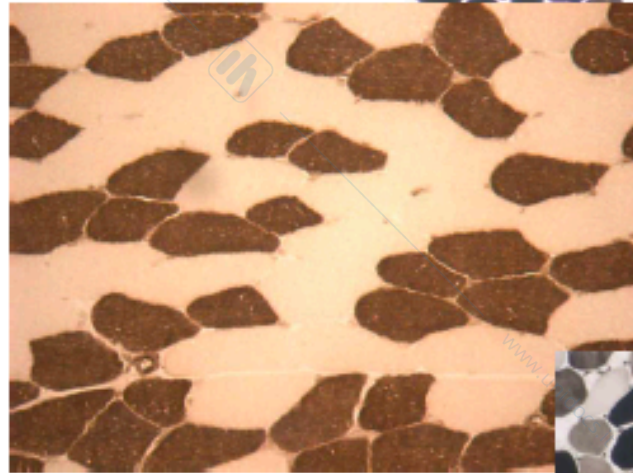
ATPasi 9.4
(base globalmente più scura)

Fibre di tipo II: scure
Fibre di tipo I: chiare



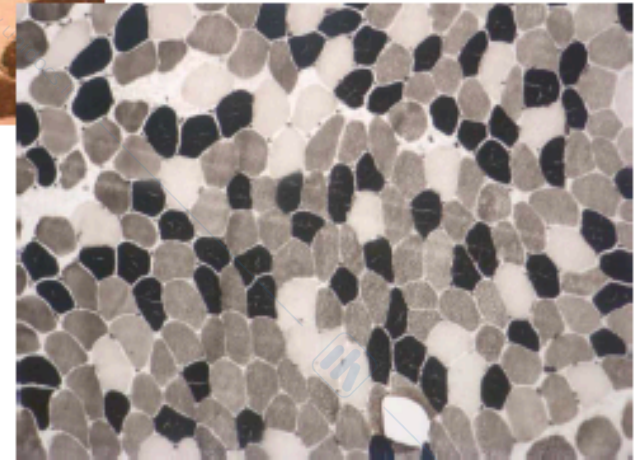
ATPasi 4.3

Fibre di tipo II: chiare
Fibre di tipo I: scure



ATPasi 4.6

Fibre di tipo II: chiare
(IIa più chiare; IIb intensità intermedia;
IIc molto scure, difficili da distinguere
dalle fibre tipo I)
Fibre di tipo I: scure

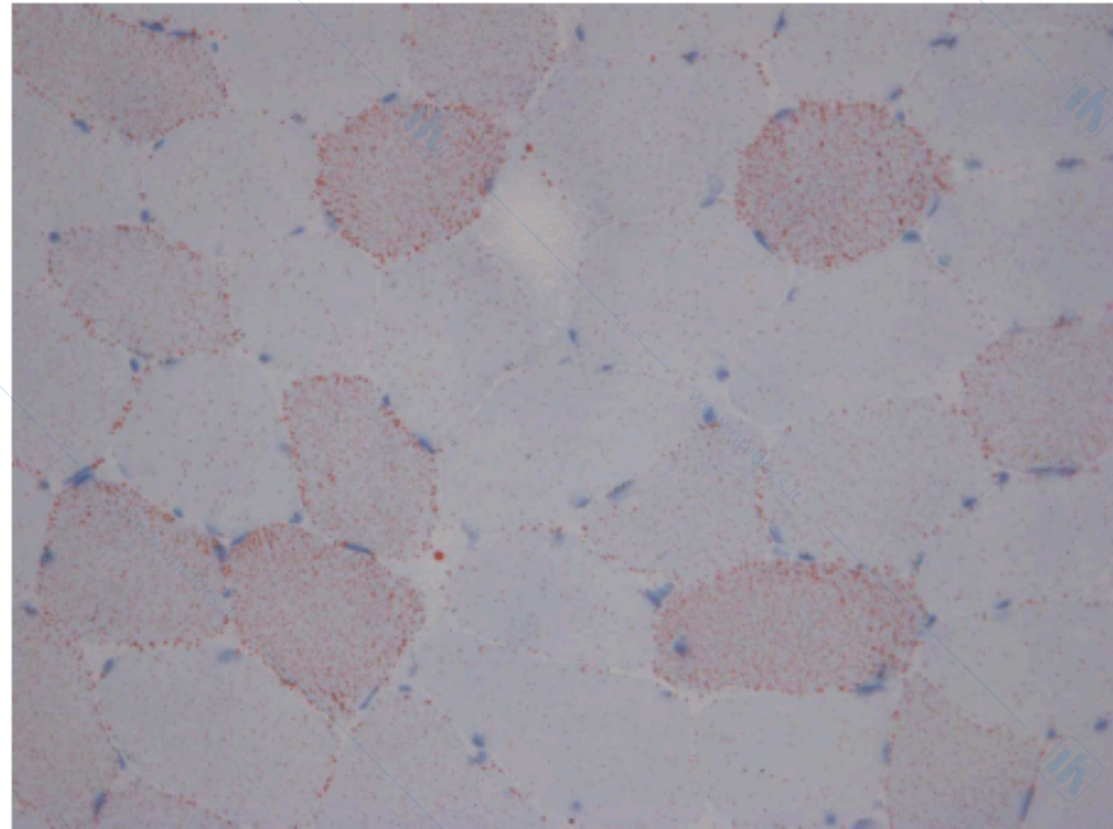


Oil red O (ORO)

Colorazione utilizzata per identificare la presenza di lipidi neutri, che appaiono di colore rosso.

Gocce lipidiche possono essere fisiologicamente presenti a livello delle fibre muscolari, specie nelle fibre di tipo I; tale colorazione pertanto distingue le fibre di tipo I (più rosse) rispetto alle fibre di tipo II.

In condizioni patologiche da accumulo di lipidi si osserva un marcato aumento della colorazione rossa a livello delle fibre.



COX

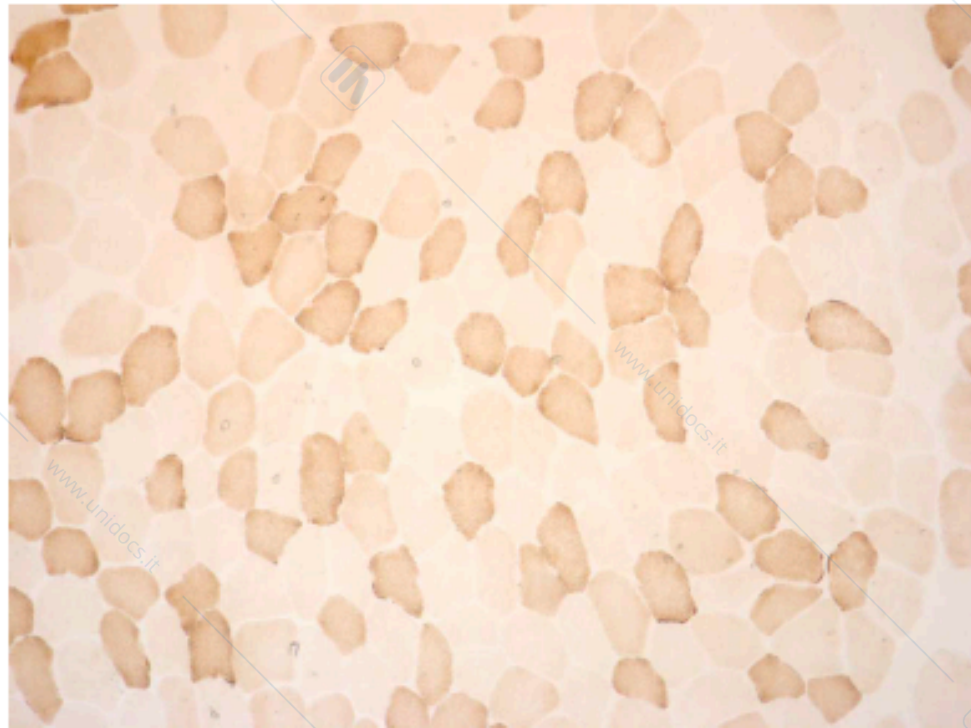
Identifica il pattern fibrale (fibre tipo I e II).

E' una colorazione enzimatica ossidativa SPECIFICA per i mitocondri. La COX è il IV complesso della catena respiratoria, codificato dal mtDNA.

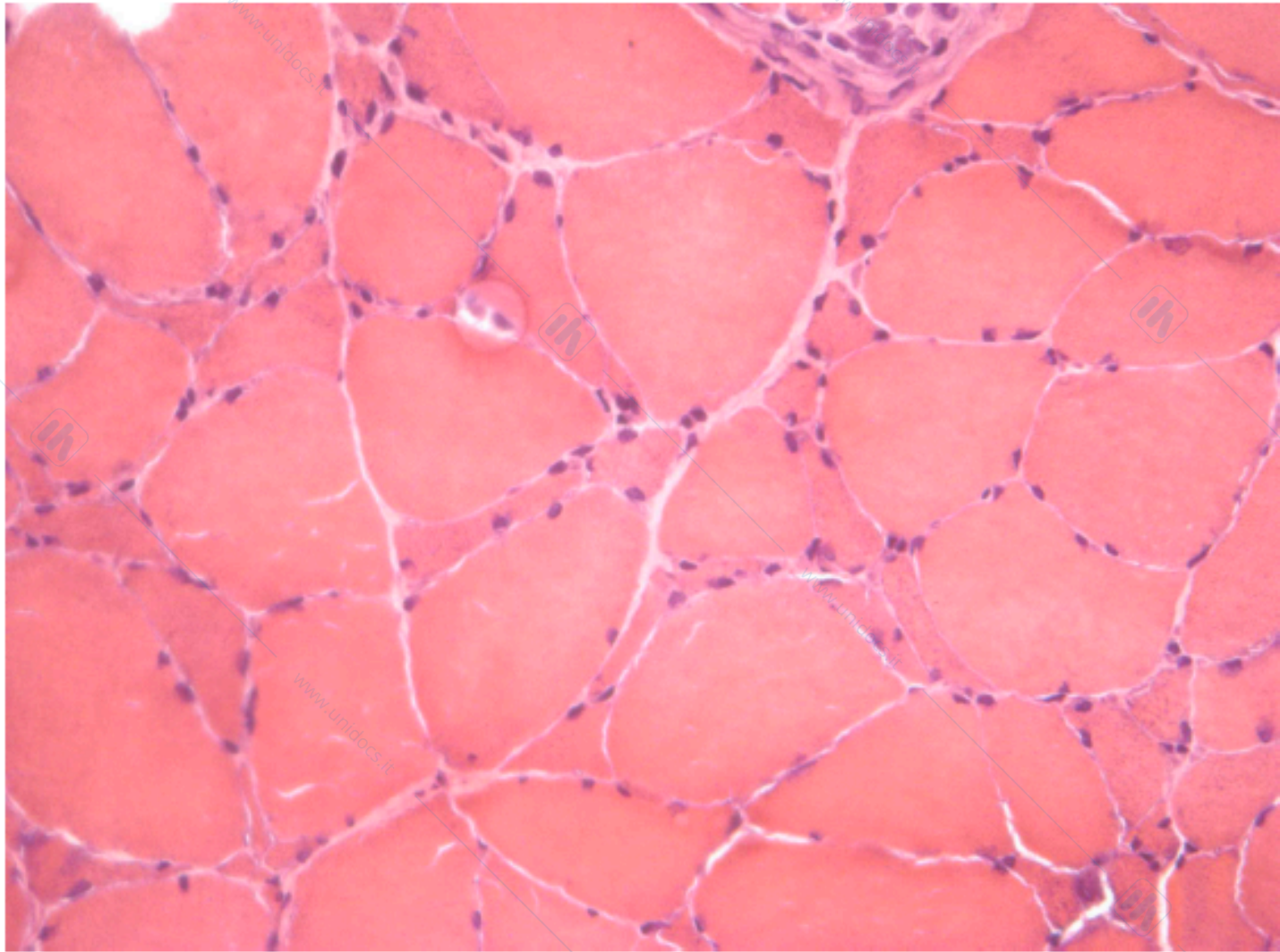
Il metodo comunemente usato per dimostrare l'attività COX usa come donatore di elettroni la deamino-benzidina (DAB), producendo un prodotto finale di colore marrone che viene poi evidenziato con l'osmio.

Tale colorazione evidenzia fibre deficitarie di attività COX.

Da sottolineare il fatto che le fibre IIb, che contengono pochi mitocondri, appaiono normalmente pallide

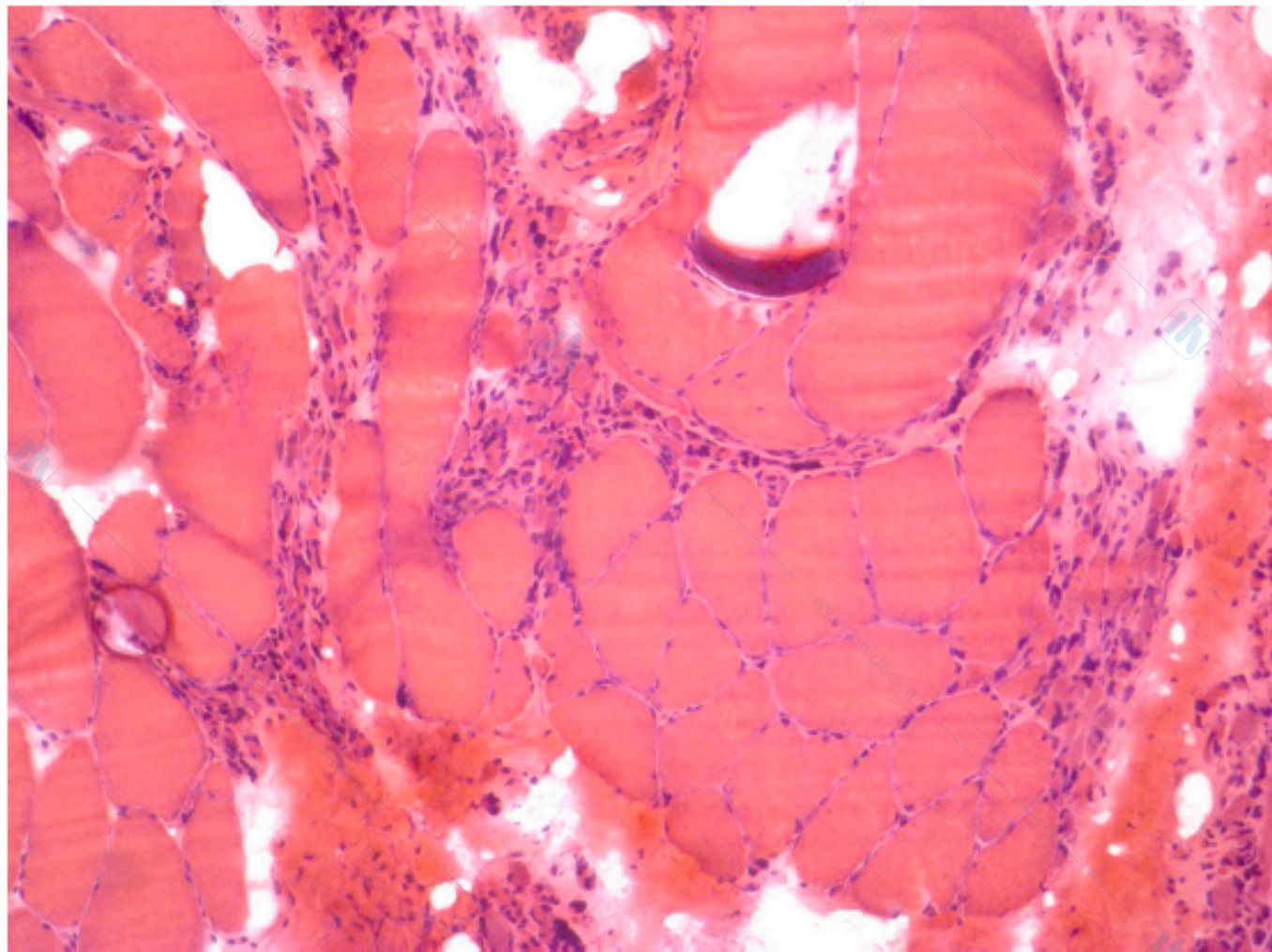


ATROFIA MUSCOLARE NELLA SLA



EE 25x SLA

ATROFIA MUSCOLARE DA DENERVAZIONE NELLA NEUROPATIA MOTORIA



EE 10x neuropatia motoria cronica (fibre trofiche, sacchi di nuclei)

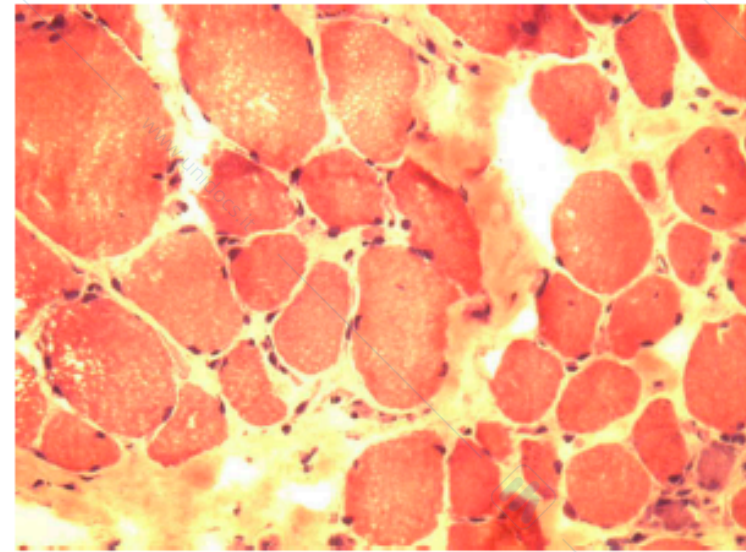
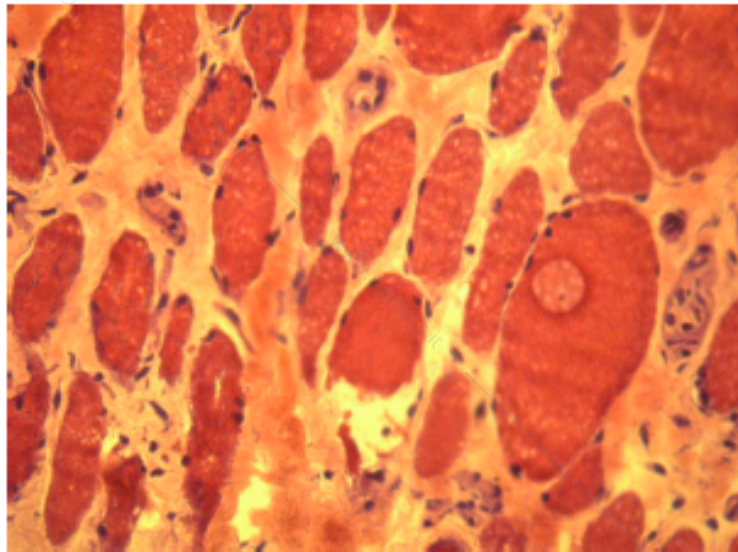
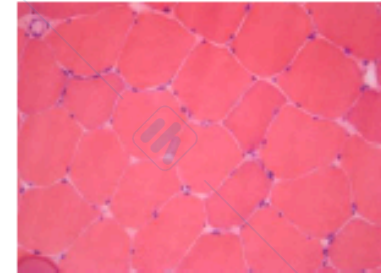
DEGENERAZIONE E SOSTITUZIONE FIBROADIPOSA NELLE DISTROFIE MUSCOLARI

Fibrosi e sostituzione fibroadiposa, aumento del connettivo

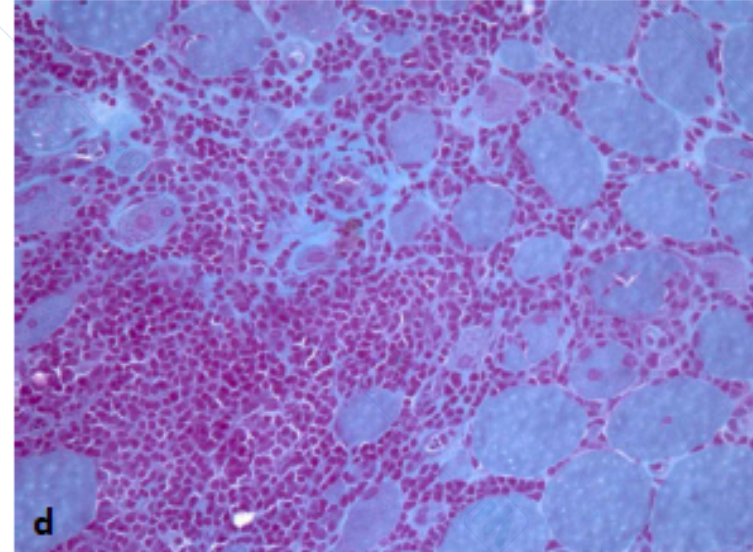
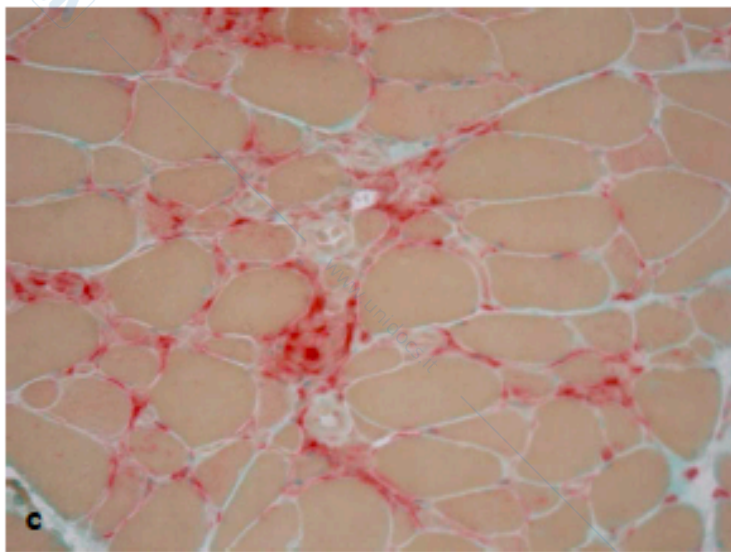
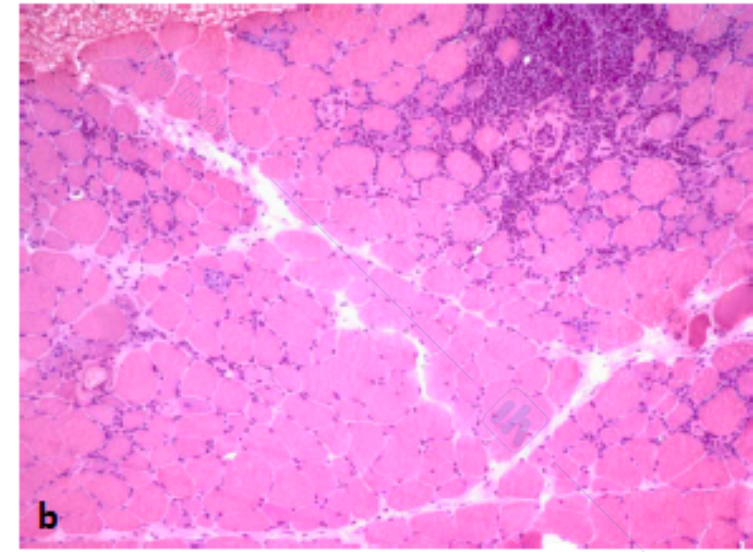
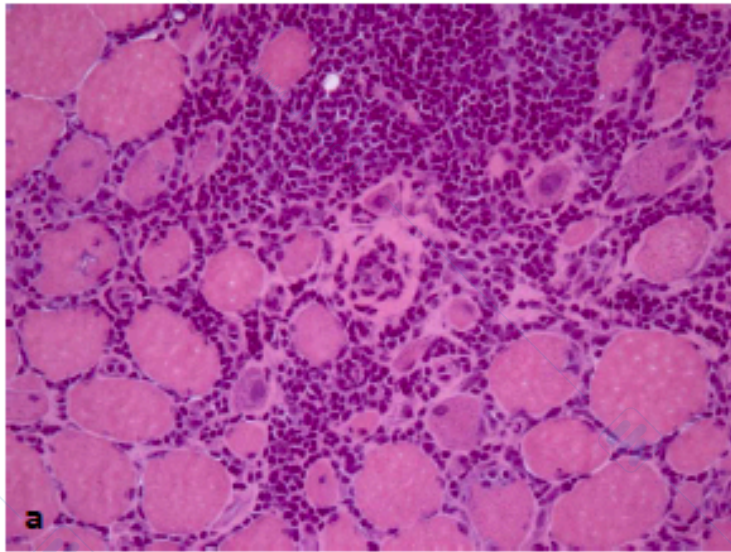
Ha maggiore significato patologico un aumento del connettivo endomisiale, più che perimesiale. La proliferazione endomisiale porta ad una chiara separazione delle fibre muscolari.

E' indice comunque di un processo cronico (tipico delle forme distrofiche, o esempio nelle forme infiammatorie ma di lunga durata).

Le cellule adipose in genere accompagnano la fibrosi.



MIOPATIE INFIAMMATORIE: RISCONTRO DI INFILTRATI INFIAMMATORI NEL MUSCOLO



a)-b) EE; c) FA; d) TG: miopatia infiammatoria-polimiosite