

CANALOPATIE MUSCOLARI EREDITARIE

Definizione

Sono un gruppo di malattie ereditarie molto rare causate da una alterazione dei canali ionici muscolari.

Cosa sono i canali ionici?

Sono delle proteine che attraversano a tutto spessore la membrana cellulare formando così dei canali attraverso cui gli ioni possono passare dall'interno all'esterno della cellula e viceversa. La membrana cellulare infatti è formata da lipidi (grassi) e pertanto non è di per sé permeabile agli ioni. I canali ionici sono come gallerie che permettono il passaggio degli ioni da una parte all'altra della cellula (fig.1).

Alcuni canali ionici sono specifici di certi ioni, per esempio il canale del sodio è strutturato in modo da far passare prevalentemente ioni sodio.

I canali ionici sono molto importanti perché regolando il passaggio degli ioni nella cellula regolano il potenziale elettrico di membrana e quindi l'eccitabilità delle cellule che a sua volta determina la contrazione ed il rilasciamento muscolare.

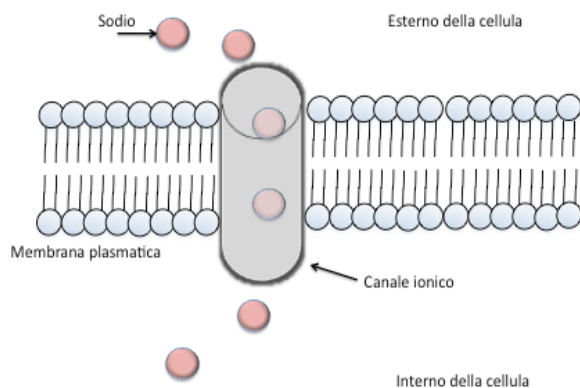


Fig. 1. La membrana costituita da lipidi non lascia passare gli ioni sodio che entrano nella cellula grazie a specifici canali ionici.

Quale è la causa della alterazione?

Nelle canalopatie muscolari ereditarie una mutazione del DNA porta alla formazione di un canale ionico alterato. Questo comporta una alterazione del funzionamento della cellula muscolare che si esprime con paralisi periodiche (eccitabilità elettrica diminuita) o fenomeni miotonici (eccitabilità elettrica aumentata).

Quali sintomi danno le canalopatie muscolari?

Le canalopatie muscolari possono dare due tipi di sintomi principali:

Paralisi periodiche: si manifestano con attacchi improvvisi di debolezza muscolare, transitoria, spesso causati da alterazione dei livelli ematici di potassio.

Miotonie: si manifestano con una sensazione di rigidità muscolare in genere causata da un difficile rilasciamento muscolare dopo una contrazione volontaria.

Quali sono le canalopatie muscolari?

CANALI DI MEMBRANA	
Canale del sodio (SCN4A)	GENE
– paramiotonia congenita (PC)	17q23
– paralisi periodica iperkaliemica (HYPP) o normokaliemica	17q23
– paralisi periodica ipokaliemica tipo 2	17q23
– miotonia aggravata dal potassio (PAM)	17q23
– miotonia permanens	17q23
– miotonia responsiva all'acetazolamide	17q23
– miotonia fluctuans	17q23
Canale del calcio (CACNA 1S)	
– paralisi periodica ipokaliemica (HypoKPP) tipo 1	1q31-32
Canale del cloro (CLCN1)	
– miotonia congenita (MC) tipo Thomsen	7q35
– miotonia congenita (MC) tipo Becker	7q35
Canale del potassio (KCN)	
– Sindrome di Andersen-Tawill	17q23

Canalopatie del sodio

Comprendono un gruppo di malattie causate da una mutazione del gene SCN4A codificante per una porzione del canale del sodio. A seconda della mutazione e del suo effetto sulla funzione del canale potremmo avere delle paralisi periodiche o diverse forme di miotonia.

Paramiotonia congenita (o paramiotonia di Van Eulenburg)

La miotonia è presente sin dalla nascita o si manifesta nella prima decade di vita e colpisce principalmente il collo, la faccia e le mani. Viene definita paramiotonia o miotonia paradossa perché, a differenza che nella miotonia classica, la rigidità peggiora con lo sforzo e la ripetizione della contrazione muscolare.

Se il paziente esegue un esercizio fisico prolungato, in particolare in ambiente freddo, può comparire anche una debolezza transitoria della durata di diverse ore. Alcuni pazienti possono

manifestare veri e propri attacchi di paralisi periodica.

Se la rigidità è molto importante si può iniziare una terapia a base di mexiletina, farmaco in grado di ridurre l'eccitabilità delle membrane e quindi la rigidità muscolare.

Paralisi periodica iperkaliemica

Le paralisi periodiche sono causate da attacchi di debolezza muscolare transitoria. Questa forma viene chiamata iperkaliemica poiché durante l'attacco si ha un aumento del potassio nel sangue (definito iperkaliemia). In certi casi tuttavia non si riesce a documentare un aumento dei livelli ematici di potassio e si parla di paralisi periodica normokaliemica.

I primi attacchi iniziano precocemente nella prima decade di vita con una durata che va da minuti ad ore. I fattori che possono scatenare un episodio sono il riposo dopo l'esercizio, il digiuno, l'alcol, lo stress e gli alimenti ad alto contenuto di potassio.

In alcuni pazienti è inoltre presente il fenomeno miotonico clinicamente evidente oppure svelato solo all'esame elettromiografico.

Sono stati infine descritti i casi in cui tardivamente verso la quarta decade si è sviluppata una miopatia con conseguente debolezza muscolare permanente.

E' importante prevenire gli attacchi evitando i fattori scatenanti noti come il digiuno, l'alcol, cibi ricchi di potassio come la banana, il caffè, il cioccolato. In aggiunta è possibile avvalersi di un trattamento farmacologico con acetazolamide.

Paralisi periodica ipokaliemica

Nella maggior parte dei casi è causata da una mutazione del canale del calcio (circa 70% dei casi). In una piccola percentuale (circa 10%) la mutazione riguarda il canale del sodio.

La malattia è caratterizzata da ricorrenti episodi di debolezza della durata di ore o giorni associati a bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemica). I sintomi iniziano verso la seconda decade e sono scatenati dal riposo dopo l'esercizio e da pasti ricchi in carboidrati. Una parte dei pazienti può sviluppare nel tempo una miopatia detta vacuolare responsabile di una debolezza permanente prevalente agli arti.

La terapia si basa in primo luogo sull'evitare i fattori scatenanti come i pasti ricchi in carboidrati. Durante l'attacco la somministrazione di potassio per via orale o intravenosa migliora i sintomi.

Miotonie del canale del sodio

Questa categoria include varie forme di miotonia relazionate al canale del sodio: miotonia fluttuante, miotonia aggravata dal potassio (PAM), miotonia permanens, miotonia responsiva all'acetazolamide.

In queste forme il sintomo in primo piano è la miotonia, cioè una difficoltà nel rilasciamento muscolare che segue una contrazione. Il paziente riferisce di accorgersi di una “rigidità” del muscolo all'inizio del movimento che migliora se prosegue l'azione. In genere questa sensazione è presente alle mani, alla chiusura degli occhi e nel rialzarsi dalla posizione seduta dopo un lungo riposo.

In queste forme la miotonia è spesso aggravata dall'ingestione di potassio.

Miotonia responsiva all'acetazolamide: inizia nell'infanzia con un fenomeno miotonico che in questa forma risulta particolarmente doloroso. Il digiuno, l'ingestione di potassio, il freddo possono scatenare la miotonia. Viene definita responsiva all'acetazolamide proprio per la capacità di questo farmaco di alleviarne i sintomi.

Miotonia fluttuante: inizia nell'adolescenza e tipicamente il fenomeno miotonico inizia durante il riposo dopo esercizio fisico. La gravità della rigidità varia da giorno a giorno e per questo viene definita fluttuante. I sintomi peggiorano con l'assunzione di potassio.

Miotonia permanens: in questa forma il fenomeno miotonico è permanente, in genere importante e può anche interessare i muscoli della respirazione con conseguenti difficoltà ventilatorie.

Canalopatie del calcio

Sono causate da mutazioni del gene CACNA1S che codifica per una componente del canale del calcio.

Sono responsabili della gran parte dei casi di paralisi periodiche ipokaliemiche.

Esse sono caratterizzate da ricorrenti episodi di debolezza della durata di ore o giorni associati a bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia). I sintomi iniziano verso la seconda decade e sono scatenati dal riposo dopo l'esercizio e da pasti ricchi in carboidrati. Gli attacchi possono verificarsi anche nella notte determinando incapacità di muoversi al risveglio.

Negli episodi più gravi si possono associare alterazioni del ritmo cardiaco che rendono il quadro clinico più pericoloso.

Una parte dei pazienti può sviluppare nel tempo una miopatia detta vacuolare responsabile di una debolezza permanente in genere agli arti.

La terapia si basa in primo luogo sull'evitare i fattori scatenanti come i pasti ricchi in carboidrati. Durante l'attacco la somministrazione di potassio per via orale o intravenosa migliora i sintomi.

Per prevenire gli episodi di debolezza si può utilizzare l' acetazolamide.

Canalopatie del cloro

Sono causate da una mutazione del gene CLC-1 codificante per una porzione di un canale del cloro muscolare.

Le due principali malattie del cloro sono la miotonia di Becker (autosomica recessiva) e la miotonia di Thomsen (autosomica dominante).

Il sintomo più importante lamentato dai malati è la rigidità muscolare che si aggrava dopo un periodo di riposo e migliora con l'esercizio fisico (“fenomeno del riscaldamento”).

I pazienti presentano spesso un'ipertrofia delle masse muscolari che conferisce loro un caratteristico aspetto detto “ercolino”.

Nella forma recessiva di Becker può essere presente una transitoria debolezza muscolare che viene evidenziata chiedendo al paziente di alzarsi dalla sedia senza usare le braccia. Tipicamente si ha un calo della forza nei primi secondi di esecuzione dell'esercizio seguita da un miglioramento nei successivi minuti.

Per migliorare la rigidità muscolare può essere utilizzata la mexiletina.

Canalopatie del potassio (K)

Sono causate da una mutazione del gene KCNJ2 che codifica per una componente di un canale del potassio chiamato Kir 2.1. Questa mutazione provoca una paralisi periodica con associata aritmia cardiaca denominata sindrome di Andersen-Tawill.

I malati presentano episodi di debolezza muscolare transitoria causati dalle variazioni del potassio ematico e gravi alterazioni del ritmo cardiaco (aritmie ventricolari) che possono condurre a morte. Si associano a volte delle caratteristiche somatiche peculiari come un aumento della distanza tra gli occhi (ipertelorismo), attacco basso delle orecchie, sviluppo incompleto della mandibola (ipoplasia), curvatura di una o più dita (clinodattilia).

Come fare diagnosi di canalopatia muscolare?

Una delle principali difficoltà nella diagnosi delle canalopatie muscolari risiede nel fatto che trattandosi di malattie rare spesso non vengono riconosciute da medici non specialisti nel settore. E' pertanto fondamentale rivolgersi ad un neurologo esperto di malattie neuromuscolari per una visita specialistica.

Esami strumentali che possono essere di aiuto al neurologo nella diagnosi:

-elettromiografia: può svelare la presenza di un fenomeno miotonico a volte poco evidente clinicamente.

-biopsia di muscolo: può evidenziare una caratteristica degenerazione vacuolare in presenza di miopatia.

-dosaggio ematico del potassio durante gli episodi di paralisi

Infine la ricerca delle mutazioni del DNA su prelievo di sangue consente di confermare la diagnosi e definire il tipo di canalopatia.

Gestione del paziente

Attualmente esistono alcune terapie che agiscono sui sintomi in modo da migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Nel 2008 è stata pubblicata una revisione Cochrane che ha fatto il punto sulla gestione terapeutica dei pazienti con paralisi periodiche. A questa revisione hanno partecipato la Dott.ssa Sansone ed il Prof. Meola dell'Istituto Policlinico San Donato.

Dagli studi analizzati è emerso che gli inibitori dell'anidrasi carbonica (tra cui l'acetazolamide) riducono la frequenza degli attacchi di debolezza e la loro gravità.

È molto importante cercare di evitare i vari fattori scatenanti le singole forme di paralisi periodica (vd. sopra).

Nella pratica clinica si è riscontrato un beneficio sulla miotonia con la terapia con mexiletina.

È molto importante che il paziente sia seguito nel tempo con controlli periodici per valutare di volta in volta l'evoluzione della malattia e l'eventuale aggiustamento terapeutico.