

## **MIOPATIE MIOTUBULARI E MIOPATIE CENTRONUCLEARI**

Con il termine miopatia centronucleare si definisce un gruppo di miopatie congenite caratterizzate dalla presenza di un gran numero di fibre con nuclei localizzati centralmente invece che in periferia. Dato l'aspetto simile ai miotubi dello sviluppo fetale (cellule muscolari in via di sviluppo con nuclei situati centralmente) inizialmente si era usato il termine "miopatia miotubulare". Attualmente per evitare confusione si distingue:

**MIOPATIA MIOTUBULARE:** malattia legata all'X che si manifesta già nel periodo neonatale.

**MIOPATIA CENTRONUCLEARE:** forma autosomica (dominante o recessiva) la cui diagnosi si basa spesso sull'esame della biopsia muscolare.

Un aspetto caratteristico di questo gruppo di malattie è il coinvolgimento della muscolatura della faccia in particolare i muscoli deputati al movimento degli occhi e quelli palpebrali con conseguente ptosi.

### **MIOPATIA MIOTUBULARE**

E' una malattia genetica dovuta alla mutazione del gene MTM1 localizzato sul cromosoma Xq28 che codifica per la miotubularina, un enzima muscolare (una fosfatasi) importante per la differenziazione delle cellule muscolari. Sono state identificate più di 200 mutazioni diverse responsabili della malattia.

#### **Clinica**

Il quadro clinico è molto grave. I pazienti maschi nascono con un'importante ipotonia, debolezza muscolare e spesso richiedono interventi di respirazione assistita. Molti hanno anche una difficoltà a deglutire che può rendere necessaria una nutrizione enterale tramite sondino gastrico. A questi sintomi si aggiunge spesso un abbassamento delle palpebre (ptosi), una paralisi dei muscoli deputati ai movimenti oculari e debolezza dei muscoli della faccia in generale.

La gravità delle manifestazioni cliniche può essere tale da causare il decesso del paziente. La malattia si può manifestare già durante l'epoca fetale con aumento del liquido amniotico (polidramnios) per ridotta deglutizione e riduzione dei movimenti fetali. Le femmine, in genere risparmiate dalla malattia, possono in qualche caso manifestare dei sintomi meno gravi di quelli dei maschi.

#### **Diagnosi**

A fini diagnostici davanti ad un quadro clinico di questo tipo è importante eseguire una biopsia di muscolo che tipicamente mostra fibre muscolari con un grosso nucleo disposto centralmente. La conferma diagnostica si ha tramite test genetico su campione di sangue andando a ricercare le

mutazioni del gene MTM1 partendo da quelle più frequenti.

## **Terapia**

Pur non esistendo una terapia in grado di curare questa malattia è molto importante effettuare una corretta gestione del malato per cercare di migliorare la sua qualità di vita.

E' molto importante monitorare nel tempo la funzione respiratoria dei pazienti e di eseguire eventualmente polisonnografie notturne per valutare la necessità di una ventilazione non invasiva notturna.

La fisiochinesiterapia è importante come nelle altre miopatie congenite perché aiuta a preservare la forza muscolare, a prevenire contratture e deformità della colonna vertebrale (scoliosi).

## **MIOPATIA CENTRONUCLEARE AUTOSOMICA DOMINANTE ED AUTOSOMICA RECESSIVA**

E' una malattia genetica caratterizzata dalla presenza di numerosi nuclei disposti centralmente all'esame della biopsia di muscolo e da un quadro clinico di miopatia congenita.

La forma autosomica dominante è dovuta alla mutazione del gene DNM2 sul cromosoma 19p13.2. Questo gene codifica per la dinamina 2, proteina coinvolta nel traffico di membrana, nell'assemblaggio del citoscheletro, nella coesione dei centrosomi, tutte funzioni importanti per il corretto funzionamento della cellula muscolare.

Le forme autosomiche recessive sono invece dovute a mutazioni del gene BIN1 sul cromosoma 2q14 codificante per la amfifisina 2, un'altra proteina muscolare necessaria al corretto funzionamento del muscolo.

In certi casi la malattia è sporadica, cioè di nuova insorgenza.

## **Clinica**

Le forme autosomiche dominanti tendono ad essere meno gravi delle recessive.

L'età di esordio varia dall'infanzia all'età adulta. Il quadro clinico si caratterizza per una debolezza muscolare che colpisce i muscoli dell'anca (cingolo pelvico) rendendo difficile la marcia e i muscoli della gamba (soprattutto posteriormente). I pazienti presentano un abbassamento delle palpebre mentre la limitazione dei movimenti oculari è più rara rispetto alla miopatia miotubulare.

Le forme dominanti, in genere più lievi, possono permettere uno sviluppo normale delle capacità motorie del bambino. Le forme recessive, invece, presentano un quadro clinico di gravità intermedia tra le forme dominanti e la miopatia miotubulare.

## **Diagnosi**

Per la diagnosi fondamentale risulta essere la valutazione clinica in associazione con la biopsia di muscolo che mostra la presenza di nuclei al centro delle fibre (miopatia “centronucleare”). La diagnosi genetica è ancora una metodica di ricerca e non risulta quindi facilmente disponibile.

## **Terapia**

Dal punto di vista terapeutico valgono le considerazioni fatte a proposito della miopatia miotubulare.