

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

Frequenza: E' la più frequente tra le distrofie muscolari, colpisce circa 1 su 3500 maschi nati.

Definizione

Con distrofia si intende una malattia genetica che causa una degenerazione progressiva delle fibre muscolari.

La distrofia muscolare di Duchenne è un tipo particolare di distrofia causato da una mutazione nel gene codificante per la distrofina sul cromosoma X.

Da cosa è causata?

Nella distrofia di Duchenne vi è una mutazione nel gene codificante la distrofina che ne causa una mancata produzione.

La distrofina è una proteina muscolare che si lega a proteine presenti a livello della membrana muscolare conferendo stabilità e resistenza meccanica alla membrana muscolare.

L'assenza di questa proteina rende le fibre muscolari più fragili e facilmente soggette alla rottura. Inizialmente la perdita di cellule muscolari è compensata da una parziale rigenerazione; con il progredire della malattia prevale la degenerazione e le fibre muscolari vengono rimpiazzate da tessuto connettivo ed adiposo.

In genere solo i maschi manifestano clinicamente la malattia mentre nelle femmine i sintomi sono lievi o più spesso assenti. Questo perché le donne possiedono due cromosomi X pertanto pur in presenza della mutazione possiedono sull'altro cromosoma un gene per la distrofina sano che permette di produrre lo stesso la proteina.

Come si manifesta

La malattia in genere esordisce nei primi anni di vita (verso i 3-5anni) con difficoltà a camminare, salire le scale, alzarsi da terra e cadute frequenti. Questi sintomi sono dovuti alla degenerazione muscolare che nelle prime fasi prevale a livello dei muscoli della coscia, dell'anca e dei glutei (in particolare muscoli ileo-psoas, quadricipite e glutei).

Più tardivamente vengono colpiti dalla malattia gli arti superiori, in particolare a livello del cingolo scapolare con scollamento delle scapole ("scapola alata") e difficoltà a sollevare le braccia.

In genere i pazienti assumono una postura particolare con accentuazione della curvatura della regione lombare (iperlordosi lombare). Durante la marcia il paziente si inclina sulla gamba di sostegno per sollevare l'altra assumendo una camminata basculante definita anserina.

Con il passare degli anni le difficoltà motorie diventano sempre maggiori fino a costringere il

paziente su una sedia a rotelle in genere verso i 12 anni.

Spesso i pazienti presentano un ingrossamento dei polpacci che viene definito “pseudo-ipertrofico” poiché non è causato da un aumento di tessuto muscolare ma da tessuto fibroadiposo.

Nelle fasi più avanzate vengono colpiti anche i muscoli deputati alla respirazione (diaframma e muscoli intercostali) con conseguenti difficoltà nella ventilazione. Il quadro respiratorio viene reso ancora più complicato dalla presenza di deformazioni della colonna vertebrale come scoliosi, cifosi (favorite dalla debolezza dei muscoli della schiena), da un inefficace meccanismo della tosse (per la debolezza dei muscoli dell'addome) e da infezioni respiratorie ricorrenti.

Anche le cellule che costituiscono il cuore possono andare incontro ad un processo degenerativo con conseguente calo della funzione di pompa del cuore: si parla di cardiomiopatia dilatativa. L'età di insorgenza dei disturbi cardiologici e la loro gravità è variabile.

Infine anche la muscolatura liscia che compone l'intestino può essere coinvolta dal processo degenerativo con conseguenti problemi intestinali come stitichezza e formazione di fecalomi.

La degenerazione dei muscoli comporta diverse complicanze tra cui retrazioni tendinee, deformazioni della colonna vertebrale e osteoporosi. Infatti la carenza di muscolatura fa sì che i tendini si riaccorcino fissando l'arto in posizione errate. L'esempio più tipico è la retrazione del tendine di Achille dovuta alla degenerazione dei muscoli del polpacci che fissa il piede in una posizione anomala (punta verso il basso) impedendo così un completo appoggio della pianta del piede.

L'utilizzo del muscolo stimola normalmente la formazione dell'osso, l'immobilizzazione e il non utilizzo possono quindi causare una condizione di osteoporosi.

I pazienti con distrofia di Duchenne possono presentare problemi urinari: episodi di incontinenza urinaria favoriti da una minor funzionalità del muscolo liscio che controlla la minzione ma anche difficoltà ad urinare nonostante lo stimolo a causa dell'immobilizzazione.

Infine alcuni pazienti possono presentare un calo delle funzioni cognitive con difficoltà nell'apprendimento della lettura. E' possibile che questo fenomeno sia legato all'assenza di distrofina nel sistema nervoso.

Diagnosi

Generalmente il percorso diagnostico viene iniziato verso i tre anni quando il bambino inizia a manifestare una difficoltà a camminare. La visita medica è fondamentale per ricercare i primi segni di questa malattia come per esempio la necessità di aiutarsi “arrampicandosi su se stesso” per rialzarsi da terra (detta manovra di Gowers). Esami utili per la diagnosi sono il dosaggio ematico della creatinfosfochinasi e l'elettromiografia.

Le creatinfosfochinasi sono enzimi normalmente presenti all'interno della fibra muscolare. Quando

questa viene danneggiata tali enzimi passano nel sangue e possono essere rilevati con un prelievo ematico. Nei 2-3 giorni che precedono il prelievo è importante non fare sforzi fisici perché potrebbero falsare il risultato portando ad una elevazione delle creatinfosfochinasi ematiche.

L'elettromiografia è un esame che valuta l'attività elettrica del muscolo e può suggerire la presenza di un danno a carico dei muscoli.

L'esame fondamentale che conferma la diagnosi di distrofia di Duchenne è la biopsia di muscolo.

Questa consiste in un prelievo di un piccolo frammento di muscolo che verrà poi analizzato in laboratorio. Oltre ad osservare una degenerazione delle fibre muscolari possiamo ricercare la presenza di distrofina tramite la tecnica di immunoistochimica. L'assenza della distrofina conferma il sospetto diagnostico di distrofia muscolare di Duchenne.

Infine è possibile ricercare la mutazione del DNA responsabile della malattia tramite un test genetico eseguito su campione di sangue.

Genetica e diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale è possibile mediante villocentesi e amniocentesi. La ricerca di alterazioni del gene della distrofina non fa parte delle indagini prenatali di routine, ma viene effettuata in situazioni a rischio (presenza di soggetti affetti nel nucleo familiare). Circa un terzo dei casi tuttavia non è familiare ma dovuto a nuove mutazioni.

Gestione e trattamento

Attualmente non esiste una terapia in grado di agire direttamente sulla malattia ma si cerca di prevenire e trattare le complicanze della stessa. E' importante che il paziente venga seguito all'interno di un centro specializzato che si occupi di tutti gli aspetti della malattia.

Aspetto muscolare

Bisogna cercare di preservare il più possibile la funzione muscolare.

L'esercizio fisico è utile per evitare che il muscolo si atrofizzi perdendo la propria funzione. Nello stesso tempo è importante evitare esercizi fisici troppo intensi che rischiano di danneggiare le fibre muscolari estremamente fragili di questi pazienti. Tra le diverse attività fisiche il nuoto rappresenta la scelta migliore anche per la sua capacità di migliorare la respirazione.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica attualmente è in uso una terapia con steroidi che è in grado di migliorare la funzione motoria ritardando di qualche anno la perdita della capacità di camminare.

Si tratta tuttavia di una terapia ricca di effetti collaterali (osteoporosi, ipertensione, cataratta, alterazioni del comportamento) che richiede pertanto un monitoraggio periodico.

Anche l'alimentazione va controllata poiché un aumento di peso favorito dallo scarso movimento di questi pazienti rischia di sovraccaricare la muscolatura.

Aspetto ortopedico

E' importante la visita ortopedica per valutare la presenza di deformazioni della colonna vertebrale, retrazioni tendinee e lo stato delle articolazioni.

La fisiochinesiterapia è utile per evitare queste complicazioni: la mobilizzazione migliora lo stato delle articolazioni e ritarda la formazione delle retrazioni tendinee.

Quando le retrazioni tendinee sono particolarmente severe è possibile ricorrere ad un intervento chirurgico definito di tenotomia che consiste nell'allungamento dei tendini. Ovviamente bisogna valutare per ogni singolo paziente la necessità o meno di questo intervento e soprattutto i benefici che ne potrebbe trarre.

Respirazione

E' molto importante monitorare periodicamente la respirazione del paziente (tramite spirometria ed emogasanalisi).

In presenza di alterazione della funzione respiratoria è possibile intervenire con diverse misure terapeutiche quali la fisiochinesiterapia respiratoria, le insufflazioni passive e manovre manuali di tosse assistita per favorire l'eliminazione delle secrezioni bronchiali.

Quando la muscolatura respiratoria non è più in grado di svolgere a pieno regime il suo lavoro si può utilizzare la ventilazione non invasiva effettuata per via nasale tramite una maschera. Questa viene eseguita principalmente durante la notte in modo da lasciare a riposo la muscolatura respiratoria.

L'introduzione della ventilazione non invasiva ha recato notevoli benefici sia sul piano della qualità di vita dei pazienti sia sulla loro sopravvivenza.

Aspetto cardiologico

E' importante seguire il paziente dal punto di vista cardiologico attraverso controlli a frequenza annuale anche in assenza di patologia cardiaca evidente.

Donne con DMD

Le donne portatrici della DMD possono in alcuni casi presentare dei sintomi clinici quali crampi o dolori muscolari (mialgia), debolezza muscolare o ridotta tolleranza allo sforzo.

L'esordio dei sintomi si colloca tra i 16 ed i 48 anni e la gravità delle manifestazioni cliniche è direttamente correlata alla quantità di fibre muscolari deficitarie di distrofina. Può essere presente

un coinvolgimento cardiaco, più o meno severo.

Le donne normalmente possiedono due cromosomi X di cui uno viene inattivato. L'inattivazione avviene in modo casuale pertanto nelle portatrici di distrofia di Duchenne può coinvolgere il cromosoma X sano così come quello malato. Nelle fibre muscolari in cui è stata inattivato il cromosoma sano si avrà una carenza di distrofina. La gravità dei sintomi dipende dalla quantità di fibre muscolari carenti in distrofina.