



Consiglio Nazionale delle Ricerche

**COME ORIENTARSI  
NEL COMPLESSO MONDO  
DELLE MALATTIE RARE:**  
Un approccio pratico alla  
loro diagnosi e gestione

### **Coordinatori scientifici:**

Sebastiano Cavallaro

*Direttore dell'Istituto di Scienze Neurologiche, Consiglio Nazionale delle Ricerche.*

Mauro Sapienza

*Direttore UOC Medicina Interna, Ospedale "Umberto I", Azienda Sanitaria Provinciale di Enna.*

### **Responsabili scientifici del progetto editoriale**

Agata Polizzi

*Cattedra di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Formazione, Università degli Studi di Catania.*

Martino Ruggieri

*UOPI Malattie rare del sistema nervoso in età pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania.*

**COME ORIENTARSI NEL COMPLESSO MONDO DELLE MALATTIE RARE:**

*un approccio pratico alla loro diagnosi e gestione*

496 pp., 16x24 cm.

© Cnr Edizioni,

P.le Aldo Moro 7, Roma

ISBN 9788880803034

### **Supporto tecnico**

Giulia Gentile

*Istituto di Scienze Neurologiche, Consiglio Nazionale delle Ricerche.*

Maria Guarnaccia

*Istituto di Scienze Neurologiche, Consiglio Nazionale delle Ricerche.*

Francesco Rabboni

*Istituto di Scienze Neurologiche, Consiglio Nazionale delle Ricerche.*

### *Ringraziamenti*

La presente monografia è stata elaborata grazie ad un accordo di collaborazione tra l'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna e l'Istituto di Scienze Neurologiche del Consiglio Nazionale delle Ricerche finalizzato all'aggiornamento delle conoscenze scientifiche sulle malattie rare.

Il progetto, rivolto principalmente agli operatori sanitari e socio-sanitari dell'azienda ospedaliera e dei servizi territoriali, è stato finanziato dall'Assessorato della Salute della Regione Sicilia (Progetto Obiettivo PSN 2012 - 2.8.2). Si ringraziano l'Assessore **Ruggero Razza**, i Commissari straordinari dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna che si sono succeduti, Dott.ssa **Giovanna Fidelio** e Dott. **Antonino Salina**, e l'attuale Direttore generale, Dott. **Francesco Iudica**.

Catania, 14 Maggio 2019

*Sebastiano Cavallaro*

*Mauro Sapienza*

# Indice

7	<b>Prefazione</b> <i>Agata Polizzi, Martino Ruggieri</i>
8	<b>Introduzione</b> <i>Lorenzo Pavone</i>
10	<b>PRIMA PARTE:</b> <b>Presa in carico delle malattie rare</b>
11	<b>La comunicazione della diagnosi e la relazione medico paziente</b> <i>Elena Commodari, Concetta Pirrone</i>
29	<b>Orientamento e sostegno psicosociale per la persona con malattia rara tra i servizi territoriali della provincia d Enna</b> <i>Maria Angela Nicolosi, Mauro Sapienza</i>
51	<b>Ruolo della associazioni di malattie rare e possibilità di azione in ambito Regionale, Nazionale ed Europeo</b> <i>Claudio Ales</i>
63	<b>Malattie e bioetica</b> <i>Salvatore Amato, Matteo Negro</i>
74	<b>SECONDA PARTE:</b> <b>Malattie rare in età pediatrica: diagnosi, presa in carico e possibilità terapeutica</b>
75	<b>Approccio diagnostico al neonato con malformazioni congenite</b> <i>Giovanni Corsello</i>
99	<b>Malformazioni del sistema nervoso centrale</b> <i>Stefano Catanzaro, Flavia LaMendola, Martino Ruggieri</i>
113	<b>La diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie</b> <i>Agata Fiumara, Federica Raudino, Marianna Messina, Anna Cardillo, Concetta Meli</i>
125	<b>Dalle note dismorfiche alla diagnosi di sindrome malformativa</b> <i>Teresa Mattina</i>
137	<b>Sindromi genetiche rare con disturbi del neurosviluppo</b> <i>Corrado Romano</i>
147	<b>Sindromi neurocutanee</b> <i>Maria Chiara Battaglini, Maria Teresa Garozzo, Martino Ruggieri</i>
167	<b>Le encefalopatie epilettiche nel neonato</b> <i>Marco Andrea Nicola Saporito, Laura Mauceri</i>

- 175 **Epilessie rare ad esordio nell'infanzia e nell'adolescenza: diagnosi, presa in carico, possibilità terapeutiche**  
*Piero Pavone, Silvia Marino, Luca Sabino*
- 183 **Malattie neuromuscolari neonatali**  
*Raffaele Falsaperla, Carla Cimino, Catia Romano*
- 203 **La Fibrosi Cistica e altre malattie genetiche rare del polmone**  
*Giuseppe Fabio Parisi, Maria Papale, Lucia Tardino, Novella Rotolo, Salvatore Leonardi*
- 221 **Le sindromi autoinfiammatorie**  
*Alberto Fischer*
- 239 **Malattie rare in Gastroenterologia pediatrica**  
*Annarita Bongiovanni e Claudio Romano*
- 263 **La sindrome della morte cardiaca improvvisa**  
*Innocenzo Bianca*
- 281 **I farmaci orfani e i farmaci innovativi. Aspetti regolatori e accesso alle cure**  
*Andrea Praticò, Federica Sullo*
- 305 **L'assistenza primaria e le malattie rare**  
*Antonino Gulino*
- 320 **TERZA PARTE**  
**Malattie rare nel giovane adulto**
- 321 **Fibrosi polmonare e malattie respiratorie interstiziali**  
*Sebastiano Emanuele Torrisi, Carlo Vancheri*
- 335 **Le vasculiti: una visione d'insieme**  
*Salvatore Corrao, Christiano Argano, Giovanni Pistone, Irene Ruggeri, Luigi Calvo*
- 347 **Le epilessie rare dell'adulto**  
*Vito Sofia, Loretta Giuliano*
- 373 **Malattie infettive rare**  
*Mauro Sapienza, Maria Angela Nicolosi*
- 383 **Sport e malattie rare**  
*Angelo E. Sberna*
- 393 **Lo sport per soggetti disabili**  
*Gaspere Majelli*
- 400 **QUARTA PARTE**  
**Attualità in tema di diagnostica di laboratorio e strumentale per le malattie rare**

- 401 **Nuovi strumenti d'indagine e nuovi approcci metodologici in diagnosi genetica**  
*Marco Fichera, Luigi Citrigno, Maria Muglia*
- 427 **Medicina genomica: tecnologie di indagine ad alta risoluzione per indirizzare diagnosi e trattamento delle malattie rare**  
*Valentina La Cognata, Giovanna Morello*
- 443 **Biotecnologie per la diagnosi e lo screening delle malattie rare**  
*Guarnaccia Maria*
- 455 **Cellule staminali pluripotenti indotte, rivoluzione tecnologica per lo studio e il trattamento delle malattie rare**  
*Rosario Iemmolo, Gabriele Bonaventura*
- 475 **Bioinformatica avanzata, strumento efficace per una medicina di precisione**  
*Antonio Gianmaria Spampinato*
- 488 **Autori**

## MALATTIE NEUROMUSCOLARI NEONATALI

*Raffaele Falsaperla, Carla Cimino, Catia Romano*

### Introduzione

**L**e malattie neuromuscolari (MNM) rappresentano un argomento della neurologia pediatrica in continua evoluzione grazie essenzialmente all'avvento delle nuove tecniche di genetica molecolare, nuova frontiera diagnostica per la definizione di tali patologie.

Un primo approccio allo studio delle MNM, prevede una loro classificazione in relazione all'unità motoria anatomica interessata. Distinguiamo infatti patologie che coinvolgono:

- il muscolo (Distrofia muscolare e Miopatia congenita);
- la giunzione neuromuscolare (Sindromi miastenica congenita);
- il nervo periferico (Neuropatie);
- il II motoneurone (Atrofia muscolo spinale).

Un danno di qualsiasi natura (traumatica, infettiva, genetica o metabolica) che colpisce l'unità motoria in una delle sue componenti, determinerà l'insorgere di una MNM.

Le malattie neuromuscolari neonatali rientrano nel gruppo delle patologie genetiche rare, tuttavia se prese nel loro insieme possono essere considerate patologie frequenti che costituiscono una importante causa di disabilità e mortalità infantile e che pongono notevoli difficoltà diagnostiche e di management clinico in quanto la gravità ed il profilo evolutivo varia molto da una malattia all'altra.

### Approccio diagnostico alle malattie neuromuscolari neonatali

**L**o studio delle malattie neuromuscolari mediante la genetica molecolare ha permesso una identificazione più corretta della loro eziologia e fisiopatologia, consentendo in molti casi l'isolamento del gene specifico e l'identificazione della proteina da questo codificata. Ciò ha quindi determinato la possibilità di andare a ricercare specifiche mutazioni geniche, modificando l'approccio diagnostico verso alcune di queste patologie che prima venivano considerate come entità clinica unica poiché accomunate dallo stesso quadro sintomatologico.

Un'accurata raccolta dei dati anamnestici e l'esame obiettivo neurologico rimangono comunque di fondamentale importanza in quanto permettono

un corretto orientamento verso un sospetto di patologia del sistema nervoso periferico (SNP).

L'anamnesi familiare rappresenta il primo passo per la valutazione della storia clinica familiare del paziente. Talvolta è possibile osservare familiarità per disordini neuromuscolari, anche se non bisogna dimenticare che tali patologie spesso presentano una grande eterogeneità delle manifestazioni cliniche anche all'interno della stessa famiglia.

La raccolta dei dati anamnestici dovrà riguardare anche possibili alterazioni osservate già durante la vita fetale con la valutazione dei movimenti fetali in utero e dell'eventuale riscontro di modifiche a carico del liquido amniotico (oligoamnios, anidramnios, polidramnios).

Nella valutazione clinica del paziente sarà importante aver chiara la distinzione tra la ipostenia definita come ridotta capacità di contrazione muscolare e ipotonia definita dalla ridotta resistenza ai movimenti passivi. Clinicamente le MNM ad esordio precoce sono caratterizzate essenzialmente da segni di ipotonia, riduzione dei movimenti antigravitari (specifico segno di ipostenia), riduzione del controllo posturale, aumentato raggio di movimento delle articolazioni (ROM) e assunzione di posture e atteggiamenti anomali. A ciò può essere associato il riscontro di ipostenia (debolezza muscolare per gli anglosassoni). Il neonato con MNM, a differenza del neonato affetto da forme centrali di ipotonia, si presenta comunque in genere ben vigile e risponde adeguatamente all'ambiente con un normale pattern sonno-veglia.

Altri segni e sintomi sono rappresentati da riduzione e/o assenza dei riflessi tendinei (ROT), general movements (GM) caratterizzati da un quadro definito poor repertoire, scarso coordinamento respiratorio, difficoltà nella suzione, retrazioni tendinee, disfunzioni oro-motorie con il possibile riscontro di reflusso gastro-esofageo, ptosi palpebrale, insufficienza respiratoria di grado variabile fino alla necessità di assistenza respiratoria con ventilazione meccanica invasiva.

La valutazione mediante neuroimaging può essere utile per lo studio di eventuali anomalie cerebrali associate ad alcune di queste patologie, ma risulta in genere di più importante ausilio nella diagnosi delle forme di ipotonia centrale.

I principali esami diagnostici a cui viene sottoposto un neonato con sospetto di MNM sono:

1. il dosaggio degli enzimi sierici;
2. l'esecuzione di procedure elettrofisiologiche;
3. la biopsia muscolare;
4. le indagini di genetica molecolare.



**Dosaggio enzimi sierici.** Il dosaggio della creatinfosfochinasi (CK) rappresenta un valido strumento di ausilio nella diagnostica delle malattie neuromuscolari. Un aumento dei livelli sierici di tale enzima superiore a 5 volte i valori normali si osserva infatti nella maggior parte dei processi degenerativi (es. gruppo Distrofie Muscolari) ed infiammatori della fibra muscolare.

**Procedure elettrofisiologiche.** La diagnostica elettrofisiologica si avvale dello studio della velocità di conduzione nervosa (VCN) e dell'esame elettromiografico (EMG).

Nella VCN i nervi più comunemente studiati sono l'ulnare, il mediano ed il radiale nell'arto superiore; il peroneale, il tibiale ed il surale nell'arto inferiore. Stimolando il nervo periferico lungo il suo decorso è possibile valutare la velocità di conduzione motoria e sensitiva e calcolare il valore delle latenze distali, parametri fondamentali per la diagnosi delle neuropatie periferiche. L'esame EMG con l'impiego dell'ago-elettrodo, consente spesso di distinguere una patologia di tipo miogena da una neurogena. La scelta dei muscoli da studiare è condizionata dall'impossibilità nel neonato di disporre di un'adeguata contrazione muscolare: si ricorre quindi alla valutazione di quei muscoli dove può essere evidente una contrazione riflessa in seguito a stimolazione. All'introduzione dell'ago-elettrodo i parametri che vengono valutati sono: l'attività elettrica del muscolo all'inserzione; l'attività elettrica del muscolo a riposo e l'attività elettrica del muscolo durante la contrazione volontaria o provocata. Un quadro EMG di tipo miogeno sarà caratterizzato dalla presenza di potenziali di durata ed ampiezza ridotti e tracciato interferenziale proporzionalmente aumentato durante la contrazione submassimale; un quadro di tipo neurogeno sarà invece caratterizzato da un tracciato con potenziali ampi e di lunga durata, in associazione alla presenza di attività spontanea (fibrillazioni, onde positive e fascicolazioni).

**Biopsia muscolare.** La biopsia muscolare che nell'epoca pre-analisi molecolare veniva considerata il gold standard per la diagnosi delle MNM, ancora oggi rappresenta un importante strumento nella diagnostica di tali malattie. I muscoli più frequentemente esplorati sono il vasto laterale del quadricipite o il bicipite del braccio, in quanto più facilmente accessibili e perché composti da fibre decorrenti longitudinalmente che consentono un più facile orientamento del campione. La tecnica biptica più impiegata è quella a cielo aperto in quanto permette di ottenere un campione più vasto con la possibilità di eseguire dosaggi enzimatici. Le tecniche istochimiche applicate (ematossilina ed eosina, tricromica di Gomori, NADH, ATPasi), permettono la visualizzazione della morfologia muscolare con la valutazione dei nuclei periferici, dei mitocondri e dei differenti tipi di miofibrille.

Di più recente introduzione sono le tecniche di immunoistochimica, che

hanno permesso la visualizzazione di molte proteine citoscheletriche (la distrofina, il complesso del sarcoglicano, la merosina, la spectrina), carenti in alcune patologie distrofiche.

**Indagini di genetica molecolare.** L'applicazione di tecnologie di genetica molecolare negli ultimi decenni ha consentito notevoli progressi nel campo della diagnostica di tali patologie tanto che per far diagnosi è necessaria la conferma dell'analisi genetica.

---

## Disordini primitivi muscolari Le distrofie muscolari

**L**e Distrofie Muscolari (DM) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie genetiche caratterizzate da alterazioni o assenza delle proteine costituenti la fibra muscolare, ciò comporta l'insorgenza di processi degenerativi a carico della muscolatura scheletrica (1).

Le DM sono causate da differenti mutazioni genetiche e si manifestano con fenotipi assai variabili rappresentati da diversa età di esordio, differente severità della patologia, distribuzione variabile dei muscoli affetti e possibile coinvolgimento di altri organi (2,3). Recentemente è stata approvata una classificazione di tali patologie in 7 sottogruppi a seconda dei geni coinvolti:  $\alpha$ -Distroglicanopatie, distrofie correlate a mutazioni di  $\alpha 2$  laminina, distrofie correlate a mutazioni di LMNA, distrofie correlate a mutazione del collagene VI, miopatie correlate a mutazioni di SEPN1, miopatie correlate a mutazione di RYR1 e distrofie muscolari non correlate a disordini genetici (4).

### *$\alpha$ - Distroglicanopatie*

L'  $\alpha$ -detroglicano è una proteina periferica di membrana. La sua glicosilazione ha una funzione critica per il mantenimento dell'integrità delle proteine della matrice extracellulare. Qualsiasi alterazione a carico di questo processo può essere causa dell'insorgenza di un gruppo di distrofie muscolari autosomiche recessive, definite come distroglicanopatie (5).

Le distroglicanopatie presentano forte eterogeneità fenotipica: si passa da forme più severe ad esordio congenito come la sindrome di Walker-Warburg (WWS), la Sindrome Muscolo-Occhio-Cervello (MEB), la distrofia muscolare congenita di Fukuyama (FCMD), a forme moderate o lievi che esordiscono in genere con sintomatologia più sfumata in età adulta come le distrofie muscolari dei cingoli. Geneticamente le distroglicanopatie sono causate da mutazioni in almeno 7 geni conosciuti: POMT1, POMT2, POMGnT1, FCMD, FKRP, LARGE, ISPD (6).

**Sindrome di Walker- Warburg.** La WWS rappresenta la forma più grave di distrofia muscolare congenita con segni di compromissione del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Le manifestazioni cliniche appaiono in età neonatale e sono caratterizzate da ipotonia severa con ipostenia, ritardo dello sviluppo psicomotorio e spesso convulsioni. Il quadro oftalmico è caratterizzato da disgenesia retinica, microftalmia e da malformazioni della camera anteriore. Le malformazioni cerebrali comprendono lissencefalia, malformazioni cerebellari, disgenesia del corpo calloso, alterazioni a carico della sostanza bianca (7). Il neonato affetto da tale patologia presenta spesso livelli sierici di CPK molto elevati. La diagnosi prenatale è possibile nei casi di familiarità con mutazione genetica conosciuta. La terapia è di solo supporto e la maggior parte degli individui affetti non sopravvive ai 3 anni (8).

**Sindrome Muscolo-Occhio-Cervello.** La MEB si manifesta tipicamente alla nascita o nei primi mesi di vita con ipotonia, ipostenia e con manifestazioni oculari più sfumate rispetto alla WWS che vengono evidenziate spesso nel primo anno di vita (9). Alla Risonanza Magnetica (RM) le mutazioni cerebrali più frequenti sono rappresentate da pachigiria, polimicrogiria, ipoplasia cerebellare e alterazioni a carico della sostanza bianca.

**Distrofia muscolare congenita di Fukuyama.** La CFMD si manifesta tipicamente in età neonatale con ipotonia, ipostenia, difficoltà nella suzione, pianto debole, difficoltà dello sviluppo psicomotorio. Il paziente sviluppa successivamente artrogriposi, pseudoipertrofia dei polpacci e dell'avambraccio, alterazioni oculari rappresentate prevalentemente da disturbi della vista e displasia della retina. Si osserva inoltre comparsa di crisi e in tutti i pazienti è presente un grado variabile di ritardo mentale (10). Questa patologia è stata descritta prevalentemente in Giappone ma sono noti casi anche in altre popolazioni.

### ***Distrofie correlate a mutazioni di $\alpha 2$ laminina***

L' $\alpha 2$  laminina, o merosina, è una proteina che ha la funzione di ancorare la membrana della fibrocellula muscolare alla matrice extra-cellulare (11).

La mancata sintesi della proteina causa una forma di distrofia muscolare ad esordio già nel periodo prenatale con riduzione o assenza dei movimenti fetali. In epoca neonatale sarà possibile osservare ipotonia, ipostenia prevalente alle estremità e artrogriposi. La deambulazione autonoma nella maggior parte dei casi sarà compromessa.

La sintesi di una proteina alterata determina invece un quadro fenotipico assai variabile da forme più gravi ad esordio neonatale, a forme moderate o lievi (11).

I pazienti affetti presentano un aumento dei valori sierici di CK fino a 5 volte

superiore i valori normali. Alla RM sarà possibile osservare aree con aumentata intensità di segnale a carico della sostanza bianca nelle sequenze T2 e FLAIR, più raramente malformazioni cerebrali rappresentate prevalentemente da eterotopia della corteccia occipitale e ipoplasia cerebellare. Il 30% dei pazienti affetti presenta convulsioni (12).

### ***Distrofie correlate a mutazioni del collagene VI***

Il collagene VI è un componente della matrice extracellulare. Alterazioni a carico dei geni che codificano per tale proteina causano fenotipi differenti, dalle forme più gravi ad esordio precoce rappresentate dalla Distrofia di Ullrich (UCMD) a forme più lievi ad esordio più tardivo.

### ***Distrofia di Ullrich***

Si manifesta in epoca neonatale con debolezza dei muscoli facciali, palato ogivale, dislocazione congenita delle anche, protrusione del calcagno, torcicollo, cifosi transitoria, contratture (in particolare ai gomiti e alle ginocchia) e iperlassità distale.

La capacità di deambulazione viene in genere persa tra la seconda e la terza decade di vita. Non è presente ritardo mentale (13).

---

## **La Distrofia Miotonica (DM)**

**L**a DM è una malattia multisistemica genetica a meccanismo di trasmissione autosomico dominante. Il gene coinvolto nella mutazione si trova sul braccio lungo del cromosoma 19, q13 e codifica per una proteina denominata miotonina protein chinasi. Le recenti scoperte di genetica molecolare hanno evidenziato la presenza di una ripetizione di una tripletta instabile (CTG) in numero superiore a 50 rispetto a valori normali di 5-35 (14). L'esordio della malattia usualmente si verifica nel corso dell'adolescenza, ma talvolta sono osservabili forme ad esordio neonatale.

Le forme congenite neonatali mostrano un esordio in epoca prenatale con il riscontro di riduzione o assenza dei movimenti fetali e ploidramnios. Alla nascita è presente insufficienza respiratoria grave con necessità spesso di ricorrere a manovre di rianimazione, intubazione orotracheale e supporto ventilatorio invasivo (15). Il neonato inoltre può presentare difficoltà nella suzione, piede torto equino-varo, contratture in flessione delle caviglie, diplegia facciale (16).

La sopravvivenza dei neonati affetti è bassa e la necessità di ventilazione meccanica per un periodo maggiore alle 4 settimane è considerato un fattore prognostico negativo.

---

## Miopatie Congenite

**L**e miopatie congenite sono un gruppo eterogeneo di patologie ad esordio neonatale caratterizzate da marcata ipotonia ed ipostenia che possono essere diagnosticate solo ed esclusivamente tramite l'esecuzione della biopsia muscolare. La caratteristica che raggruppa tutte le miopatie congenite è la prevalenza di fibre muscolari di tipo I rispetto a quelle di tipo II (17).

Tra le miopatie congenite ricordiamo la miopatia bastoncellare (nemaline), la miopatia "central core" e la miopatia miotubulare (centronucleare).

---

### Miopatia bastoncellare

**L**a miopatia bastoncellare riconosce un meccanismo di trasmissione autosomico dominante con penetranza variabile. Il gene coinvolto è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 1 tra il q21 ed il q23. Il prodotto genico di questa regione è deputato alla sintesi di una proteina miofibrillare, la tropomiosina (NEM-1).

La malattia esordisce già in epoca prenatale con riduzione dei movimenti fetali (18). In epoca neonatale è osservabile un grado variabile di ipotonia ed ipostenia generalizzata che può essere tanto grave da causare la morte per insufficienza respiratoria. In rari casi l'ipotonia è lieve e i pazienti possono presentare solo un ritardo nello sviluppo delle tappe motorie. Tipico della malattia è il coinvolgimento dei muscoli facciali che determina un aspetto dismorfico e il riscontro di palato ogivale. Solitamente vi è debolezza muscolare assiale e relativa scoliosi.

Da sottolineare che come quasi tutte le miopatie congenite il quadro clinico muscolare tende a stabilizzarsi nel tempo anche se residuano i deficit motori. I soggetti affetti da tale patologia non mostrano aumento dei livelli sierici di CK o alterazioni specifiche all'EMG.

Alla biopsia muscolare l'esecuzione della tecnica di colorazione tricromica di Gomori evidenzia la presenza di strutture a forma bastoncellare (corpi nemalini o "rod-like bodies") nel sarcolemma o più raramente nel nucleo. Otto diversi geni sono coinvolti in tale patologia, sette dei quali sono responsabili dell'esordio neonatale NEB, ACTA1, TPM3, TPM2, TNNT1, CFL2, KLHL40. La mutazione del gene NEB è responsabile di più del 50% dei casi (19).

### *Miopatia Central Core (MCC)*

La miopatia central core (MCC) è una malattia rara, geneticamente deter-

minata con meccanismo di trasmissione autosomico dominante. La malattia esordisce alla nascita o entro i primissimi mesi di vita ed è caratterizzata da una moderata ipotonia e ipostenia con maggiore coinvolgimento dei muscoli prossimali. La lussazione congenita dell'anca è un segno clinico abbastanza frequente. Non vi è coinvolgimento dei muscoli facciali né della motilità extraoculare o della deglutizione (20).

La determinazione del CK rientra nei limiti della norma, mentre l'EMG evidenzia in qualche caso segni aspecifici di sofferenza miogena. Il gold standard diagnostico è rappresentato dalla biopsia muscolare, la patologia è infatti istologicamente caratterizzata dalla presenza all'interno delle cellule muscolari di aree centrali, "core", con ridotta o assente attività enzimatica ossidativa, in contrasto con la normale zona circostante.

### ***Miopatia centronucleare***

In questo gruppo sono comprese diverse entità distinte con differente meccanismo di trasmissione (X-linked, autosomico dominante o recessivo) che hanno in comune il quadro istologico della biopsia muscolare caratterizzato dalla presenza di nuclei disposti centralmente nella fibra (21).

La miopatia miotubulare acuta è una malattia legata all'X che conduce solitamente a morte nel periodo neonatale. Il quadro clinico, già gravissimo alla nascita, è caratterizzato da ipotonia generalizzata grave e distress respiratorio. I movimenti fetali attivi sono spesso diminuiti e si associa la presenza di polidramnios. I neonati affetti hanno un grave deficit della suzione e della deglutizione e ariflessia. Talvolta è possibile il riscontro di ptosi palpebrale e oftalmoplegia completa (22).

Il CK è nei limiti della norma mentre l'EMG può rilevare segni di sofferenza neurogena o miogena. Il quadro bioptico che si osserva nella miopatia centronucleare è caratterizzato dalla presenza nel 85% circa delle miofibrille di nuclei localizzati centralmente e circondati da una sottile area priva di miofibrille.

La miopatia miotubulare cronica presenta un decorso meno severo. Il meccanismo di trasmissione ereditario può essere sia di tipo autosomico dominante che recessivo. La sintomatologia clinica è molto eterogenea. Si possono osservare quadri molto sfumati, con lieve ritardo motorio o quadri più gravi ad esordio neonatale con grave ipotonia. La debolezza muscolare può coinvolgere sia i muscoli prossimali che quelli distali. I muscoli facciali possono essere coinvolti determinando il tipico aspetto amimico.

Sono stati descritti segni centrali come crisi convulsive o il ritardo mentale.

## Malattie della giunzione neuromuscolare

### **M***iastenia gravis neonatale transitoria*

Circa il 10-15% dei neonati figli di madre affetta da Miastenia Gravis manifestano una forma di miastenia transitoria causata dal passaggio transplacentare degli anticorpi anti acetilcolina. La sintomatologia è per lo più caratterizzata da ipostenia neonatale. Nelle forme più gravi è possibile osservare coinvolgimento dei muscoli respiratori e dei muscoli addetti alla suzione causando rispettivamente difficoltà respiratorie, da forme lievi a forme gravi, e difficoltà nell'alimentazione. In questi bambini potrà essere necessario eseguire un trattamento di supporto fino all'evidenza di un rapido declino del titolo anticorpale che avviene in circa 6 settimane. La diagnosi si effettua con il riscontro di anticorpi antirecettore dell'acetilcolina (anti-RACH) sul siero del neonato (23).

### **Sindromi miasteniche congenite**

Le sindromi miasteniche congenite sono un gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate causate da alterazioni a carico di diverse componenti della giunzione neuromuscolare. Questa è la struttura dell'unità motoria in cui avviene la trasmissione dell'impulso nervoso dal nervo al muscolo, consentendo la contrazione muscolare (24).

L'esordio è osservabile in genere nel periodo neonatale, più raramente nella prima infanzia. I sintomi più frequenti sono rappresentati da ipostenia che interessa i muscoli assiali, gli arti, i muscoli oculari (oftalmoplegia e ptosi palpebrale) e quelli respiratori. Di frequente riscontro sono le crisi apnoiche transitorie (25).

A seconda della localizzazione dell'alterazione a livello della giunzione neuromuscolare possiamo distinguere forme presinaptiche, sinaptiche o postsinaptiche. Le forme presinaptiche sono le più rare riguardando circa il 7-8% dei pazienti, le forme sinaptiche si riscontrano in circa il 14-15% dei casi e le forme postsinaptiche nel restante 75-80% (26).

Le indagini di laboratorio spesso non evidenziano alcune modifiche dei livelli sierici di CK rispetto alla popolazione normale. Non si riscontrano anticorpi circolanti anti-RACH. La biopsia muscolare non mostra alcun pattern specifico.

L'EMG permette di rilevare il blocco della giunzione neuromuscolare con rilievo caratteristico di risposta decrementale alla stimolazione (27).

---

## Malattie del nervo periferico

### Neuropatie ereditarie

**L**e neuropatie ereditarie sensitive e motorie (HMSN) rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie che coinvolgono il nervo periferico. Alcune forme presentano esordio clinico alla nascita o nei primi mesi di vita.

La severità è estremamente variabile da forme lievi caratterizzate da lieve ritardo motorio e/o lieve disabilità motoria e lenta progressione nell'età adulta, a forme gravi caratterizzate da un quadro clinico severo con riscontro di artrogriposi ed exitus entro l'anno di vita.

La HMSN-3 o Sindrome di Dejerine-Sottas (DSS) rappresenta la neuropatia più caratteristica di questo gruppo. Solitamente la Sindrome esordisce precocemente o comunque sempre entro i due anni di vita. Circa la metà dei pazienti perde la capacità di deambulazione autonoma entro i 10 anni di vita. La trasmissione è AD anche se sono stati descritti casi sporadici. Recenti studi di genetica molecolare hanno mostrato una alterazione della proteina PMP-22. La biopsia del nervo mostra numerose alterazioni istopatologiche anche se la maggior parte delle fibre nervose mostra una evidente ipomielinizzazione.

---

## Malattie del motoneurone

**L**e malattie del motoneurone comprendono un gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate caratterizzate da un progressivo deterioramento delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale. L'atrofia muscolo spinale 5q rappresenta la malattia più frequente di questo gruppo.

### *Atrofia Muscolo Spinale 5q (SMA)*

L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), nella sua forma ad esordio neonatale, è la malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva con mortalità infantile più elevata nella razza Caucasica, dopo la Fibrosi Cistica. L'incidenza della SMA è di circa 1:10.000 nati vivi (27). Si stima che l'incidenza dei soggetti eterozigoti per le mutazioni causanti la patologia sia circa di 1/40, 1/60 (28). Questo gruppo eterogeneo di malattie neuromuscolari è caratterizzato dalla degenerazione delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale, con conseguente debolezza muscolare simmetrica ed atrofia della muscolatura scheletrica.

In relazione all'età d'esordio e all'evoluzione della malattia si distinguono



tre tipi di SMA a trasmissione autosomica recessiva: la Malattia di Werdnig Hoffman - *SMA di tipo I*; una forma intermedia - *SMA di tipo II* e la Malattia di Kugelberg-Welander - *SMA di tipo III*. Alcuni autori descrivono un quarto tipo di SMA, la *SMA di tipo 0*.

Nel 1990 il locus genetico della SMA è stato mappato sul braccio corto del cromosoma 5 (5q13) e nel 1995 sono stati identificati due geni, denominati SMN (riscontrabile nel 95% dei pazienti affetti) e NAIP (29). Successivamente nel 1997 è stato identificato un terzo gene, che codifica per la subunità p44 (BTF2p44), la cui delezione è riscontrabile nel 15% circa dei pazienti affetti dalla malattia.

L'esame biotico, in tutti i casi di SMA, evidenzia la presenza di fibre muscolari atrofiche in associazione a gruppi di fibre muscolari ipertrofiche che, alla reazione dell'ATPasi, sono fibre di tipo I; l'esame elettromiografico è caratterizzato dalla presenza di attività spontanea e tracciato interferenziale di tipo neurogeno; lo studio della velocità di conduzione nervosa è generalmente nei limiti della norma, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia. Gli esami di laboratorio non sono di alcun aiuto per la diagnosi ed il CK è sempre normale.

L'esordio clinico della SMA tipo I è molto precoce nel periodo neonatale o addirittura in utero con riscontro di riduzione dei movimenti fetali. Nel periodo neonatale il quadro clinico è caratterizzato da ipotonia e debolezza muscolare simmetrica, con interessamento soprattutto dei muscoli degli arti inferiori: le gambe appaiono flesse, abdotte con rotazione esterna a livello delle anche (atteggiamento a rana). Gli arti superiori appaiono all'esordio meno colpiti, cosicché spesso sono possibili i movimenti attivi delle mani e delle dita, contrariamente a quelli dei muscoli prossimali. I muscoli della faccia sono risparmiati e l'espressione del viso è vivace e contrasta con il marcato interessamento dei muscoli del corpo. L'ipostenia è di frequente riscontro a livello della muscolatura assiale e dei muscoli del tronco con conseguente scarso controllo del capo sia in posizione prona che supina. Spesso è evidente una marcata difficoltà della suzione e della deglutizione ed il pianto è flebile. La respirazione, con il progredire della malattia, diventa di tipo diaframmatica, il torace assume un aspetto caratteristico definito "a campana", con distensione dell'addome e retrazione costale durante l'inspirazione. I riflessi osteo-tendinei sono generalmente assenti o ipoelicitabili e possono inoltre essere evidenti fascicolazioni ed atrofia della lingua. Il decorso è generalmente rapidamente progressivo; questi pazienti non raggiungono mai la capacità di stare seduti da soli e l'exitus si verifica entro i primi due anni di vita, a causa delle complicanze respiratorie. Il muscolo cardiaco è solitamente risparmiato (30-32).

Nella forma intermedia, SMA tipo II, l'esordio clinico si verifica dopo i sei mesi. I muscoli maggiormente interessati sono quelli degli arti inferiori con deficit muscolare simmetrico, ipotonia dei muscoli del tronco ed ariflessia osteo-tendinea. I muscoli respiratori sono colpiti più tardivamente e le complicanze a carico dell'apparato respiratorio avvengono nelle fasi terminali della malattia. Sono più frequenti le fascicolazioni ed un discreto grado di atrofia della lingua. La sintomatologia ha un decorso lentamente progressivo, alternando periodi di apparente stasi a periodi di progressione della malattia. Frequentemente si osservano contratture e deformità scheletriche (33). L'esordio della sintomatologia nella SMA tipo III avviene tardivamente; si tratta infatti di pazienti che presentano un normale sviluppo motorio sino ad un anno e mezzo di vita circa e solo successivamente iniziano a manifestare la sintomatologia muscolare. La malattia esordisce con facile faticabilità muscolare, difficoltà a salire le scale, frequenti cadute; l'ipotonia e la debolezza muscolare, facilmente evidenziabili tramite la manovra di Gowers, sono localizzate quasi esclusivamente a livello dei muscoli prossimali degli arti. I riflessi osteo-tendinei sono generalmente ipoelicitabili o assenti, la deambulazione avviene con difficoltà (34).

La scoperta di alcuni geni la cui alterazione è responsabile delle SMA ha migliorato sensibilmente le possibilità diagnostiche della malattia, permettendo di effettuare la diagnosi prenatale, ma tuttavia non ha migliorato le possibilità terapeutiche della malattia stessa.

Il trattamento infatti, è tutt'oggi principalmente sintomatica ed è basata sul trattamento e la prevenzione delle complicanze respiratorie nella SMA di tipo I, nella prevenzione delle contratture muscolari e nel mantenimento della funzionalità muscolare (fisioterapia), nella SMA di tipo II e III.

### **Varianti SMA**

Accanto alla forma classica di SMA, nel corso degli anni sono stati descritti casi di alcuni pazienti affetti da SMA che mostrano disturbi e/o anomalie a carico di altri organi ed apparati; queste forme vengono definite "Varianti SMA".

Attualmente, le "Varianti SMA" di maggiore significato clinico sono:

- 1) SMA con grave coinvolgimento diaframmatico e insufficienza respiratoria precoce;
- 2) SMA con ipoplasia olivo-pontocerebellare;
- 3) SMA con artrogriposi e fratture ossee;
- 4) SMA e anomalie cardiache congenite.

I risultati degli studi di linkage e l'analisi delle delezioni del gene SMN, fino ad oggi hanno permesso di escludere, almeno per le prime tre forme, fenomeni di linkage al cromosoma 5 (5q); la delezione del gene SMN è stata invece riportata in alcuni pazienti con SMA ed anomalie congenite cardiache.

---

## Conclusioni

**L**e malattie neuromuscolari neonatali rientrano nel gruppo delle patologie genetiche rare, tuttavia se prese nel loro insieme possono essere considerate patologie frequenti che costituiscono una importante causa di disabilità e mortalità infantile e che pongono notevoli difficoltà diagnostiche e di management clinico in quanto la gravità ed il profilo evolutivo varia molto da una malattia all'altra.

Già in età prenatale è possibile il riscontro di riduzione dei movimenti fetali ridotti e alterazioni a carico del liquido amniotico. In epoca neonatale tali patologie esordiscono con ipotonia e ipostenia che rappresentano i sintomi di più comune riscontro che accomunano tutte le MNM, che presentano comunque una forte eterogeneità fenotipica. Si passa infatti da forme severe ad esordio neonatale, a forme moderate o lievi che esordiscono in genere con sintomatologia più sfumata in età adulta.

Il riscontro di normali livelli sierici di CPK non esclude la presenza di degenerazione muscolare. L'EMG risulta d'ausilio nella diagnosi differenziale tra le forme centrali di ipotonia dalle forme periferiche e in taluni casi, come nelle sindromi miasteniche congenite, mostra un pattern caratteristico che ci permette di porre diagnosi di specifica MNM.

L'applicazione di tecnologie di genetica molecolare negli ultimi decenni ha consentito notevoli progressi nel campo della diagnostica di tali patologie tanto che per far diagnosi è necessaria la conferma dell'analisi genetica. Inoltre il riscontro di mutazioni genetiche specifiche per tali patologie ha permesso l'effettuazione di una classificazione genica con l'identificazione di alcune patologie, determinate da mutazioni genetiche differenti, che venivano considerate come unica entità in quanto accumulate da uno stesso quadro fenotipico.

La biopsia muscolare considerata in epoca pre-genetica il gold standard per la cura di questa patologia rappresenta ancora uno strumento di ausilio per la diagnostica di alcune forme caratterizzate da un quadro istopatologico peculiare, ma l'indagine genetica è sempre necessaria per la conferma diagnostica.

Non esiste in atto una terapia farmacologica per la cura di queste patologie, anche se l'identificazione delle mutazioni specifiche e i grandi progressi

osservati nell'ambito delle terapie geniche potrebbero aprire nuove opportunità per lo sviluppo di trials clinici nei pazienti affetti da MNM. È in atto fondamentale effettuare un approccio multidisciplinare nei confronti di questi pazienti che necessitano di numerose terapie di supporto rappresentate essenzialmente da supporto ventilatorio, terapia fisica riabilitativa e nei casi di gravi deformità osteoarticolare di trattamento chirurgico ortopedico.

**Conflitti di interesse.** *Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.*

## **Bibliografia**

Griggs RC, Amato AA. Overview of the muscular dystrophies. In: Griggs RC, Amato AA, editors. *Muscular dystrophies*. Edinburgh: Elsevier; 2011:1–9.

Mitsuhashi S, Kang PB. Update on the genetics of limb girdle muscular dystrophy. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(4):211–218.

Nowak JK, Lamont PJ, Laing NG. Genetics of muscle disease. In: Goebel HH, Sewry CA, Weller RO, editors. *Muscle disease: pathology and genetics*. 2nd ed. Wiley Blackwell; 2013: 39–67.

Bonneman CG, Wang CH, Quijano-Roy S. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular Disord*. 2014; 24(4):189-311.

Endo T. Glycobiology of alpha-dystroglycan and muscular dystrophy. *J Biochem*. 2015; 157:1-12.

Buysse K, Riemersan M, Powell G. Missense mutation in beta 1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 cause Walker- Warburg Syndrome. *Hum Mol Genet*. 2013; 22:1746-1754.

Dobyns WB, Pagon RA, Aemstrong D. Diagnostic criteria for Walker-Warburg Syndrome. *Am J Med Genet*. 1989; 32:195-210.

Vajsar J, Schachter H. Walker-Warburg syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:29.

Santavouri P, Somer H, Saino K. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev*. 1989; 11: 147-153

Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Italian J Pediatr* 2016; 42(1):78

Geranmayeh F, Clement E, Feng LH, et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2010; 20:241–250

Philpot J, Cowan F, Pennock J, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromuscul Disord*. 1999; 9:81–85.

Quijano-Roy S, Khirani S, Colella M, et al. Diaphragmatic dysfunction in Collagen VI myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014; 24(2):125-133.

Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science*. 1992; 255:1253–1255

- Ekstrom AB, Hakenas-Plate L, Samuelsson L, Tulinius M, Wentz E. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008; 147 B:918–26
- Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10 year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52:1658–1662.
- Nance J.R., Dowling J.J., Gibbs E. Met al. Congenital myopathies: an update. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011; 12:165–174.
- Romero NB, Sandaradura SA, Clarke NF. Recent advances in Nemaline myopathy. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26:519-526
- Wallgren-Pettersson C, pelin K. Nowak KJ. ENMC. Genotype-phenotype correlation in Nemaline myopathy caused by mutation in the genes for nebulin and skeletal muscle alpha-actin. *Neuromuscul Disord.* 2004b; 14:461-470.
- Malicdan MCV, Nishino I. Central core disease. *GeneReviews.* 2013
- Hecmatt JZ, Sewry CA, Hodes D, et al. Congenital centronuclear myopathy. A clinical pathological and genetic study in eight children, *Brain.* 1985; 108(Pt 4): 941-964.
- Wallgren-Pettersson C; Crarke A, Samson F. The miotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive form and present state of DNA studies. *J Med Genet.* 1995; 32: 673-679.
- Hacoem Y, Jacobson LW, Byrne S. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome: a myopathy due to maternal antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2:e57.
- Cruz PM, Palace J, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 566–75.
- Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord* 2012; 22(2): 99-111.
- Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol* 2012; 46(3):141-148.
- Ogino S, Leonard DG, Rennert H. Genetic risk assesment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Geet* 2002; 110; 301- 307.
- Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1605-1607.
- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy- determining gene. *Cell;* 1995, 80 :155-165.
- Finkel RS, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014; 83(9):810–817.

Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 1994; 4(5-6):497-502.

Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995; 52(5):518-523.

von Gontard A, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2002; 12(2):130-136.

Zerres K, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997; 146(1): 67-72.