

A. Pini • D. Frattini • M. Giannotta • G. Gobbi

Le distrofie muscolari congenite

Riassunto Le distrofie muscolari congenite (DMC) costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni genetiche rare che si manifestano alla nascita o nei primi mesi di vita. Esse sono caratterizzate da una miopatia di tipo distrofico

che può associarsi a compromissione del sistema nervoso, centrale e periferico, e dell'occhio. Negli ultimi 10 anni l'applicazione congiunta delle moderne tecniche di neuroimmagine, di immunocitochimica e di genetica molecolare e l'avanzamento delle conoscenze sulle componenti della membrana sarcoplasmatica con un ruolo primario, in questo ambito, della matrice extracellulare hanno consentito di meglio caratterizzare, rispetto al passato, diverse forme di DMC. Almeno 11 di esse corrispondono ad altrettanti locus genetici identificati. Da un punto di vista biochimico si individuano forme da alterazione dei componenti della membrana sarcoplasmatica o da difetto degli enzimi che intervengono nella glicosilazione di alcuni di tali componenti. Proprio una anomalia della glicosilazione può spiegare la caratteristica coesistenza di distrofia muscolare e lissencefalia tipo II in alcune forme di DMC.

Parole chiave Distrofia muscolare congenita • Glicosilazione • Displasia corticale • Epilessia occipitale • Ritardo mentale • Ipoplasi cerebellare

A. Pini (✉) • D. Frattini • M. Giannotta • G. Gobbi
Ambulatorio e Laboratorio Neuromuscolare
Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile
Sezione Malattie Neuromuscolari
Ospedale Maggiore
Largo Nigrisoli 2, I-40131 Bologna, Italia
e-mail: Antonella.Pini@ausl.bologna.it

Le distrofie muscolari congenite (DMC) rappresentano uno dei capitoli delle Neuroscienze che negli ultimi 10 anni più si è ampliato negli aspetti diagnostici, classificativi e di comprensione eziopatogenetica. Ciò è stato reso possibile da un lato dall'avanzamento delle conoscenze biologiche di base e, dall'altro, dalla costante applicazione in campo clinico delle neuroimmagini, delle tecniche di diagnostica immunocitochimica e molecolare nonché da un intenso lavoro di correlazione genotipo-fenotipo. Dal 1993 numerosi *Workshop* sulla DMC, organizzati dall'*European Neuromuscular Consortium*, si sono tenuti a Baarn in Olanda, riunendo di volta in volta i maggiori esperti mondiali sull'argomento e i lavori pubblicati sono aumentati vistosamente negli anni, mirati a casi non ancora classificabili, ad aspetti clinico-gestionali in vaste casi-

stiche ed alla ricerca di base e genetica. Le DMC comprendono diverse condizioni genetiche rare aventi in comune quegli aspetti clinico-biologici che ne hanno storicamente definito l'ambito, rispetto alle pur rare, ma più comuni, distrofie muscolari progressive. Esse sono infatti caratterizzate da ipotonia ed ipostenia presenti alla nascita o nei primi mesi di vita, sviluppo precoce di retrazioni muscolo-tendinee, quadro distrofico alla biopsia muscolare ed andamento clinico non chiaramente progressivo. Alcuni segni clinici aggiuntivi quali ipertrofia muscolare specie surale, rigidità del rachide, macrocrania o microcefalia, deformità congenite, quali piede torto e pollici addotti sono elementi da ricercare attentamente per un corretto inquadramento. Questo quadro può essere di severità variabile (in alcune forme è possibile il cammino con ausili, in altre non si ottiene una posizione seduta autonoma) e possono aggiungersi, in una sorta di "cascata", da uno a molti altri elementi clinico-strumentali per configurare quadri sindromici anche estremamente complessi. Questi elementi sono rappresentati da diversi tipi e gradi di compromissione del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e dell'occhio. La possibilità che in una malattia muscolare vi potesse essere una associata compromissione del SNC, "svelata" clinicamente da severo ritardo mentale e sostenuta patologicamente da una complessa malformazione della corteccia cerebrale, fu l'elemento caratterizzatore della DMC di Fukuyama, tipico (e per molto tempo unico) modello di cerebromiopia fissa genetica. Al contempo, la ricerca di una problematica muscolare in un contesto di severissima malattia malformativa cerebrale e oculare quale la sindrome di Walker-Warburg portò alla evidenza che muscolo, occhio e cervello potevano essere tutti coinvolti in una triade caratteristica, così come accadeva in una altra forma, meno grave ma simile, la *muscle-eye-brain disease*. L'utilizzo sempre più frequente della TAC cerebrale prima e della RMN cerebrale poi nei pazienti con il quadro muscolare della DMC, ha portato all'individuazione di forme con compromissione, clinica o subclinica, del SNC in termini di patologia della sostanza bianca, anomalie della girazione (tipicamente ma non unicamente lissencefalia tipo II o *cobblestone*) e patologia cerebellare (cisti cerebellari o ipoplasia), isolate o variamente combinate tra di loro. Parallelamente a tali progressi clinico-patologici, nel corso degli ultimi 10 anni si sono sviluppate enormemente le conoscenze sulle componenti proteiche, strutturali ed enzimatiche, della membrana sarcoplasmatica e sui rapporti tra il citoscheletro e la matrice extracellulare. Le prime forme ad essere caratterizzate sono state quella di Fukuyama [1] e quella con patologia subclinica della sostanza bianca dovuta a difetto della catena $\alpha 2$ della merosina o laminina 2, una glicoproteina della matrice extra-cellulare necessaria alla integrità della membrana [2]. Ad oggi almeno 10 proteine (molte delle quali a funzione non ancora chiarita) e 11 *locus* genetici sono in causa nel determinismo di altrettante distrofie muscolari con-

nite (Tabella 1). Alcuni degli aspetti più interessanti di questa materia riguardano il ruolo giocato da alcune di queste proteine nello sviluppo muscolare e cerebrale e, conseguentemente, i meccanismi che portano alla determinazione di una patologia muscolare di tipo distrofico e al contempo di un sovraccarico della architettura corticale cerebrale. Gli studi più recenti suggeriscono che nella sindrome di Walker-Warburg, nella *muscle-eye-brain disease*, nella Fukuyama e nella DMC con severo ritardo mentale-MDC1D, un'anomalia (riduzione) di glicosilazione dell' α -distinglicano (proteina altamente glicosilata espressa sia nel muscolo che nel cervello, costituente del complesso distrofina-glicoproteine che collega il citoscheletro alla matrice extracellulare) sia la causa della distrofia e della lissencefalia tipo II con tipico aspetto *cobblestone* caratteristica di queste forme [3, 4].

Ancora molti sono gli aspetti da chiarire sia nell'ambito di forme già definite che per nuovi fenotipi clinico-patologici. In un sottogruppo apparentemente ristretto (solo 13 casi riportati in letteratura) di pazienti con DMC da deficit primario di merosina, è presente, oltre alla caratteristica leucopatia, una displasia corticale prevalentemente a sede occipito-temporale [5-7], assente nella maggior parte dei casi di MDC1A. Nella nostra esperienza, in questi pazienti può comparire un'epilessia parziale occipitale, con crisi visive e crisi a tipo di spasmo in grappoli ad esordio oltre il primo anno di vita, che può evolvere verso una generalizzazione secondaria in un contesto di encefalopatia epilettica con deficit mentale. In assenza di documentazione video-EEG le crisi possono sfuggire al loro corretto riconoscimento e inquadramento per la loro minima espressione clinica e vanno pertanto attentamente ricercate.

Vi sono infine alcune segnalazioni di casi che non hanno ancora una precisa caratterizzazione molecolare o biochimica, come la forma con severo ritardo mentale, ipertrofia dei polpacci e delle cosce e ipoplasia cerebellare [8] o quella con ritardo mentale, piede torto congenito, pollice addotto e ipoplasia cerebellare [9] o i casi descritti con deficit secondario di merosina senza compromissione del SNC [10].

Dato che le DMC costituiscono un gruppo di condizioni eterogenee dal punto di vista clinico, biochimico e genetico, diversi sono i criteri classificativi che si avvalgono di sigle in funzione dell'uno o dell'altro aspetto. Da un punto di vista clinico le DMC possono essere suddivise in forme senza compromissione cerebrale (come la Ullrich, la sindrome della spina rigida - RSMD1, la MDC1B, *muscular dystrophy, congenital, 1B*), forme con compromissione cerebrale (clinicamente evidente come la Fukuyama o subclinica come la maggior parte dei pazienti con difetto primario di merosina) e forme con compromissione cerebrale e oculare (sindrome di Walker-Warburg e MEB disease). Da un punto di vista biochimico possono essere suddivise in forme da alterazione del

Tabella 1 Distrofie muscolari congenite: forme con locus e prodotto genico individuati (da [11], modificata)

Forma clinica	Ereditarietà	Locus genico	Prodotto genico	Codice MIM
DMC con difetto di merosina	AR	6q2	MDC1a (=LAMA2) (catena $\alpha 2$ della merosina)	156225
DMC di Fukujama	AR	9q31-q33	FCMD (fukutina)	253800
DMC con difetto di integrina	AR	12q13	ITGA7 (integrina $\alpha 7$)	600536
<i>Muscle-eye-brain disease</i>	AR	1p3	MEB (=POMGnT1) (O-mannosof-1,2-N-acetilglucosaminil-transferasi)	253280
Sindrome di Walker-Warburg	AR	9q34	WWS (=POMT1) (O-mannosiltransferasi 1)	236670
Sindrome della spina rigida	AR	1p36	RSMD1 (=SEPN1) (selenoproteina N1)	602771
DMC con difetto secondario di merosina 1	AR	1q42	MDC1B	604801
DMC con difetto secondario di merosina 2	AR	19q1	MDC1C (=FKRP) (proteina correlata alla fukutina)	606612
DMC con severo ritardo mentale e anomala glicosilazione del destroglicano	AR	22q12	MDC1D (=LARGE) (glicosiltransferasi)	603590
Sindrome di Ullrich	AR	21q22	UCMD (=COL6A2) (subunità $\alpha 2$ del collagene tipo6)	254090
Sindrome di Ullrich	AR	2q37	COL6A3 (subunità $\alpha 3$ del collagene tipo6)	254090

reticolo endoplasmatico (come la sindrome della spina rigida), della matrice extracellulare (forme con difetto di merosina, di integrina $\alpha 7$, di collagene VI) o della glicosilazione. Il corretto inquadramento delle varie forme ancora non classificate di DMC richiede studi collaborativi su casistiche il più possibile allargate in cui vengano ben caratterizzati sia i molteplici aspetti clinico-strumentali (incluse valutazioni neuropsicologiche e video-EEG poligrafiche in veglia e sonno) che immunocitochimici, allo scopo sia di individuare nuovi geni candidati e avviare indagini genetiche mirate che di mettere in atto gli interventi preventivi o terapeutici (ad esempio, per l'epilessia) più appropriati.

Bibliografia

1. Toda T, Segawa M, Nomura Y et al (1993) Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. *Nat Genet* 5:283-286
2. Tomé FMS, Evangelista T, Leclerc A et al (1994) Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *CR Acad Sci Paris* 317:351-357
3. Muntoni F, Brockington M, Blake DJ et al (2002) Defective glycosylation in muscular dystrophy. *The Lancet* 360:1419-1421
4. Endo T, Toda T (2003) Glycosylation in Congenital Muscular Dystrophies. *Biol Pharm Bull* 26:1641-1647
5. Pini A, Merlini L, Tomé FMS et al (1996) Merosin-negative congenital muscular dystrophy, occipital epilepsy with periodic spasms and focal cortical dysplasia. Report of three Italian cases in two families. *Brain & Dev* 18:316-322
6. Taratuto AL, Lubieniecki F, Diaz D et al (1999) Merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with abnormal cerebral cortical gyration: an autopsy study. *Neuromuscular Disorders* 9:86-94
7. Philpot J, Cowan F, Pennock J et al (1999) Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromuscular Disorders* 9:81-85
8. Villanova M, Mercuri E, Bertini E et al (2000) Congenital muscular dystrophy associated with calf hypertrophy, microcephaly and severe mental retardation in three Italian fami-

- lies: evidence for a novel CMD syndrome. *Neuromuscular Disorders* 10:541–547
9. Voit T, Parano E, Straub V et al (2002) Congenital muscular dystrophy with adducted thumbs, ptosis, external ophthalmoplegia, mental retardation and cerebellar hypoplasia: a novel form of CMD. *Neuromuscular Disorders* 12:623–630
 10. Mercuri E, Sewry CA, Brown SC et al (2000) Congenital Muscular Dystrophy with secondary merosin deficiency and normal brain MRI: a novel entity? *Neuropediatrics* 31:186–189
 11. Kaplan JC, Fontaine B (2004) Neuromuscular disorders: gene location. *Neuromuscular Disorders* 14(1):85–106