

**La richiesta di competenza neurologica nel prossimo futuro**

**Roma, 1-2 Marzo 2019**

# Caso Clinico

# Miopatie

**Claudia Cutellè**

Centro malattie neuromuscolari e rare  
Fondazione IRCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico



Fondazione IRCCS  
Ca' Granda  
Ospedale Maggiore  
Policlinico

# Presentazione clinica

- 44 anni, donna
- accesso in PS per una **caduta** per “cedimento arti inferiori”

## Anamnesi patologica prossima:

- 7 settimane prima → **Sindrome simil-influenzale**
- Successivamente → **Ipostenia muscolare** progressiva (prossimale ++)
- Da 2 settimane → **Dispnea** per sforzi medio-lievi e incostante **disfagia**
- Da 4 mesi → Calo ponderale: ↓ **6 kg**

**Anamnesi fisiologica e patologica remota:** non significative

# Esame Obiettivo Neurologico

## Stenia:

MRC (Medical Research Council)	sinistra	destra
* deltoide	3	3
* tricipite	3 1/2	3 1/2
bicipite brachiale	4	4
estensore del polso	5	5
hand grip	5	5
opponente del pollice	5	5
* ileopsoas	3	3
* quadricipite	3 1/2	3 1/2
bicipite femorale	4	4
adduttore	3 1/2	3 1/2
Tibiale anteriore	5	5
Gemello mediale	5	5

Ipostenia muscoli estensori del **collo**

## Trofismo:

**Ipotrofia** prossimale lieve-moderata

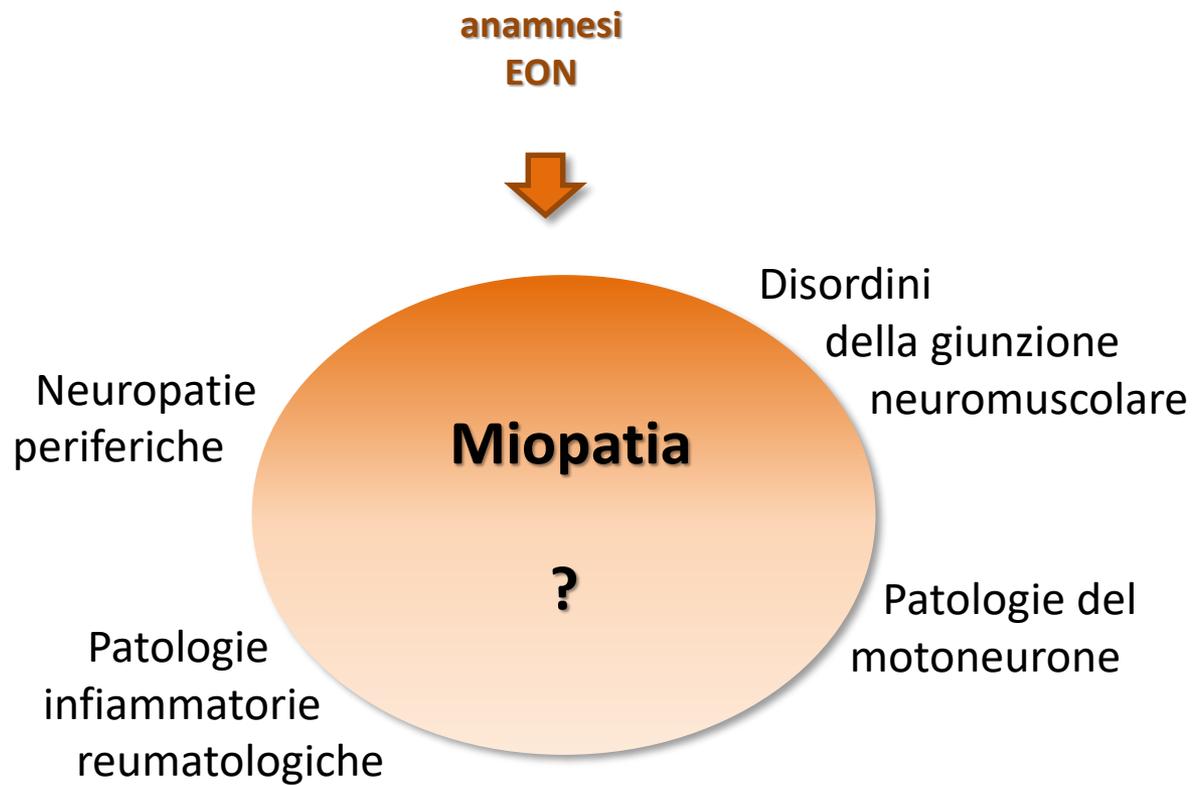
## Dolore:

**Non mialgie** o dolorabilità

## Deambulazione: anserina,

possibile sulle punte,  
difficoltosa sui talloni

**Segno di Gowers: positivo**



# Esami ematochimici d'urgenza

Esame	Esito	Unità di misura	Valori Riferimento e metodo
<b>Settore Automazione Biochimica</b>			
P-Sodio	137	mg/dL	135 - 145 (ISE1)
P-Potassio	4.2	mg/dL	3.4 - 4.8 (ISE1)
P-Creatinina	0.4 =	mg/dL	0.5 - 1.0 (Enz.Colorim.)
P-Urea	23	mg/dL	17 - 48 (Enzimatico UV)
P-Calcio totale	9.4	mg/dL	8.5 - 10.3 (Colorimetrico)
<b>Settore Ematologia</b>			
<b>Esame Ematochimico</b>			
Sg - Globuli Bianchi	9.99	10 <sup>9</sup> /L	
Sg - Globuli Rossi	4.67	10 <sup>12</sup> /L	
Sg - Emoglobina	13.1	%	
Sg - Eritrocrito	40.6	%	
Sg - Vel. Corpuscolare Medio	86.5	fL	
Sg - Cost. Emoglobinica media	28.5	%	
Sg - Cost. Eritrocitaria media	32.8	%	
Sg - Plastrine	371	10 <sup>9</sup> /L	
Sg - Dist. Vel. Eric. (RDW-CV)	13.4	%	
Sg - Volume Plastrinico Medio	10	fL	
<b>Settore Biochimica</b>			
Sg - Eritrociti %	9.8	%	
Sg - Eritrociti ma	0.00	10 <sup>12</sup> /L	
<b>Settore Ematologia</b>			
Sg - Neutrofili	75.8	%	
Sg - Linfociti	14.8	%	
Sg - Monociti	10.4	%	
Sg - Tirociti	9.3	%	
Sg - Basofili	9.3	%	
Sg - Neutrofili abs.	7.49	10 <sup>9</sup> /L	
Sg - Linfociti abs.	1.40	10 <sup>9</sup> /L	
Sg - Monociti abs.	1.04	10 <sup>9</sup> /L	
Sg - Tirociti abs.	0.03	10 <sup>9</sup> /L	
Sg - Basofili abs.	0.03	10 <sup>9</sup> /L	
<b>Settore Automazione Biochimica</b>			
P-Glucosio	92	mg/dL	70 - 110 (Enz. UV HK)
P-Bilirubina Totale	0.5	mg/dL	0.1 - 1.0 (Colorimetrico)
P-Gammaglutamiltrasferasi	15	U/L	< 40 (IFCC)
<i>Nuovi valori di riferimento in uso dal 20/12/2014</i>			
P-Fosfatasi alcalina	54	U/L	35 - 104 (Enz.Colorim.)
P-Aspartato Aminotransferasi	312 >	U/L	< 32 (Cinetico UV IFCC)
P-Alanina Aminotransferasi	246 >	U/L	< 33 (Cinetico UV IFCC)
P-Lattato deidrogenasi	1 025 >	U/L	135 - 214 (IFCC)
<i>Valore controllato</i>			
P-Creatinichinasi	9 736 >	U/L	20 - 180 (Cinetico UV)
<i>Valore controllato</i>			
P-Magnesio totale	1.88	mg/dL	1.60 - 2.60 (Colorimetrico)
P-Proteina C Reattiva	0.43 =	mg/dL	< 0.50 (Immunoturbid)
<b>Settore Automazione Biochimica</b>			
P-cTroponina T hs	2 101 ↑	ng/L	0 - 14 (ECLIA)
<i>Campione emolizzato, possibile sottostima</i>			
P-Mioglobina	2 115 >	ng/mL	25 - 58 (ECLIA)
P-Creatinichinasi isoenzima MB (massa)	436.6 >	ng/mL	< 4.88 (ECLIA)
<i>Valore controllato</i>			
<i>Nuovi valori di riferimento in uso dal 16/12/2011.</i>			
<i>Valori di riferimento applicati al 99° percentile</i>			

ECG, v/p cardiologica, eco-TT fast, eco-addome:

nella norma

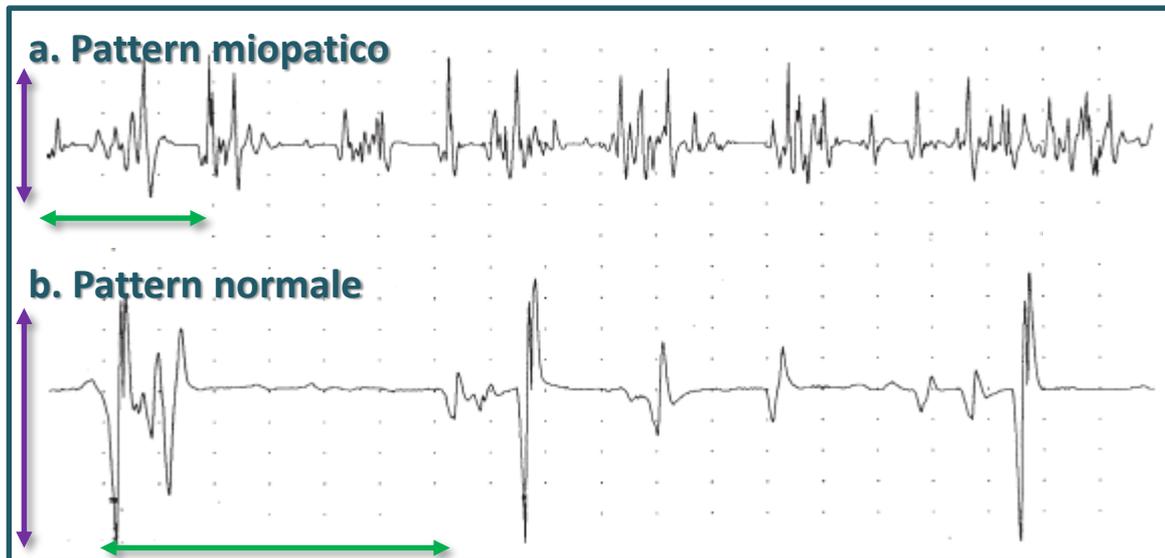
# Studio elettrofisiologico

**Elettroencefalografia e stimolazione ripetitiva:** non significative

**Esame ad ago:**

- Sofferenza miopatica di grado lieve ( + AASS)
- Non segni di denervazione attiva

**[discrepanza clinica]**



**PUM**  
**(Potenziali d'unità motoria):**

- Durata ↓
- Ampiezza ↓ (1-1,5 mV)
- Polifasici
- Interferenza precoce

*(Karpati G, Cambridge University Press 2010, 8° edizione)*

# Esami emtochimici II livello

## Screening metabolico:

- Funzionalità tiroidea: normale
- Assetto vitaminico:
  - Vitamina B12 e Folati : in range
  - **Vitamina D ↓**

## Screening immunologico basale:

- Autoanticorpi (ANA, ENA, ANCA, Ab anti-Jo-1): negativi
- **VES: 20 mm/h**

## Screening virologico:

- Epatiti B e C, HIV, Morbillo: negativi
- Tampone faringeo per influenza: negativo

**Accertamenti diagnostici I livello:**

- **anamnesi**
- **EON → MRC**
- **Esami ematochimici → CPK**

**Accertamenti diagnostici II livello:**

- **EMG**
- **Esami ematochimici → screening:**
  - **metabolico**
  - **autoimmune**
  - **microbiologico**



Miopatie endocrine

Distrofie muscolari

Miopatie tossiche

Miopatie congenite

Miopatie virali

Miopatie mitocondriali

Miopatie autoimmuni

Miopatie metaboliche

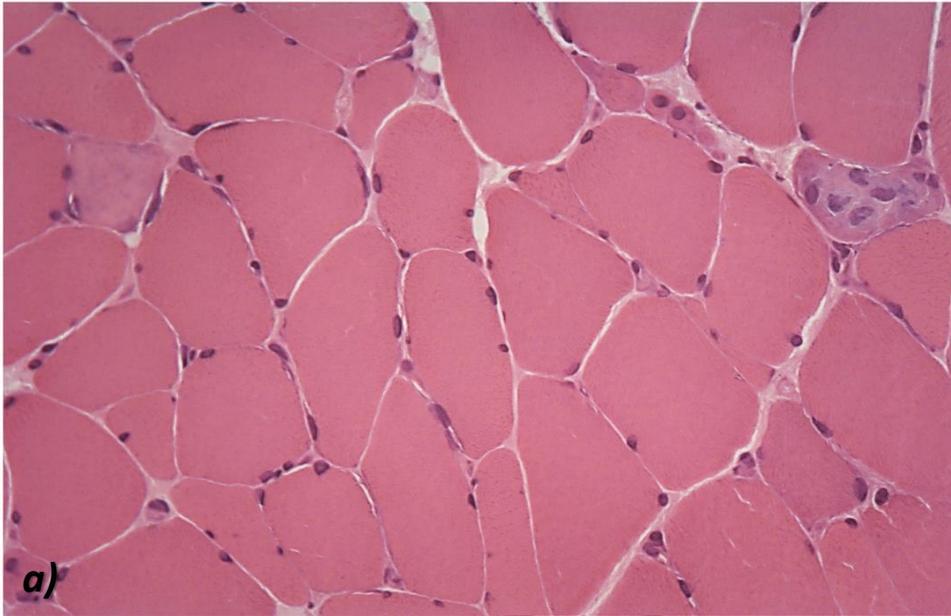
Miopatie distali

**MIOPATIE ACQUISITE**

**MIOPATIE GENETICHE**

*(Karpati G, Cambridge University Press 2010, 8° edizione)*

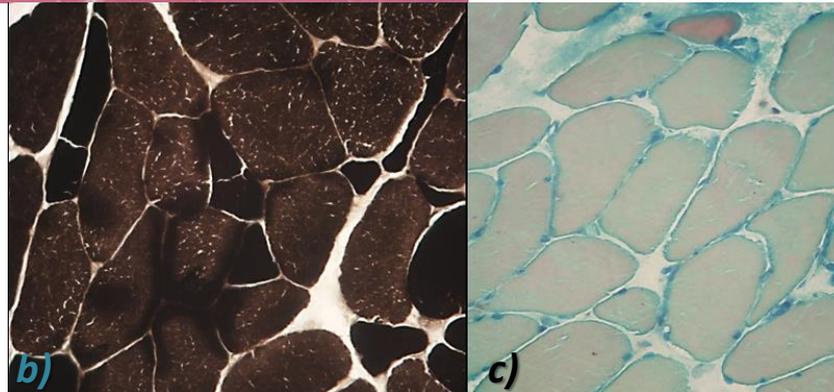
# Biopsia Muscolare Deltoide



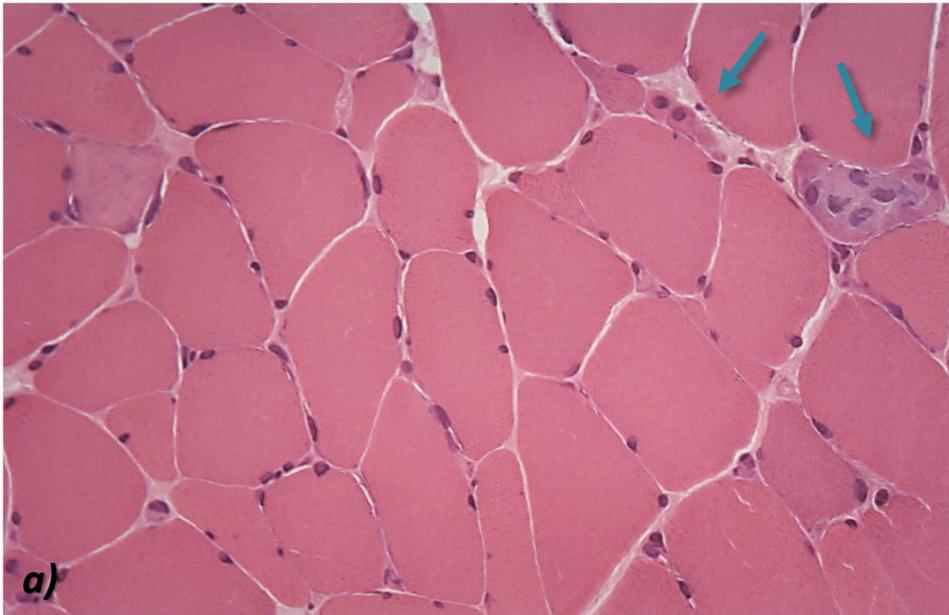
a) *Ematossilina-eosina*  
250x

b) *ATPasi* 250x

c) *Fosfatasi acida* 250x



# Biopsia Muscolare Deltoide

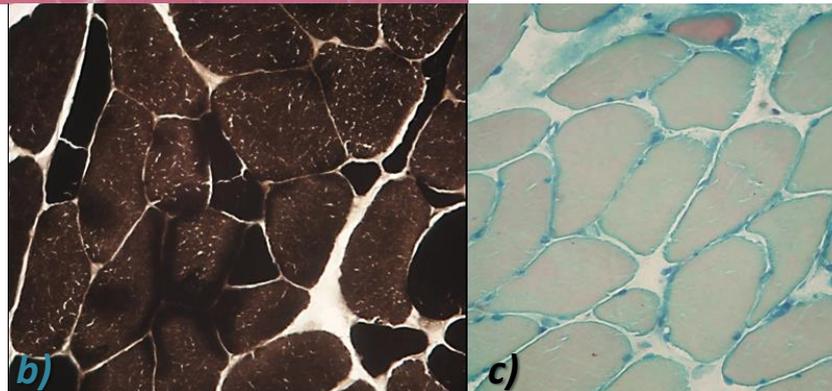


**Miopatia Primitiva  
Necrotizzante  
senza Infiammazione Attiva**

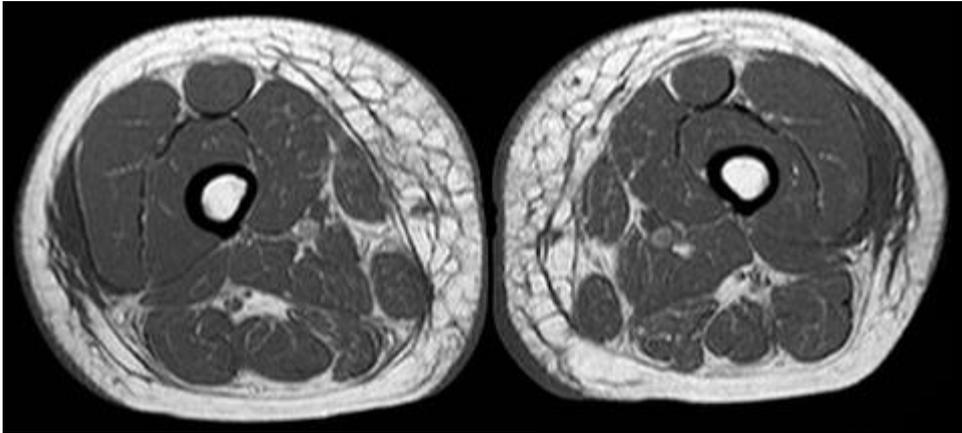
*a) Ematossilina-eosina  
250x*

*b) ATPasi 250x*

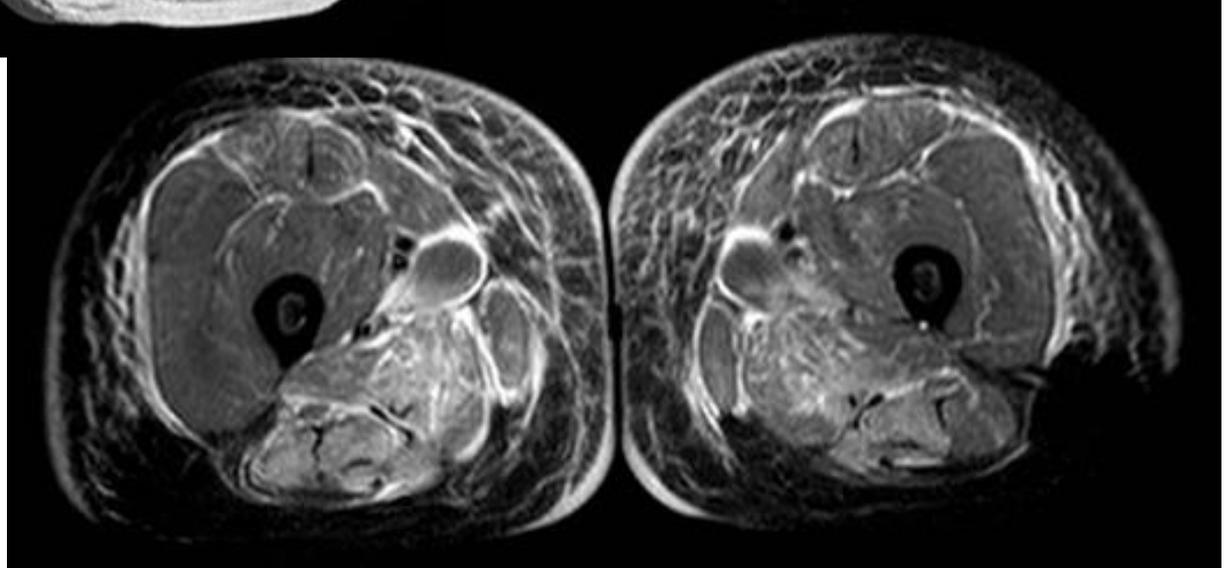
*c) Fosfatasi acida 250x*



# RMN Muscolare Cosce

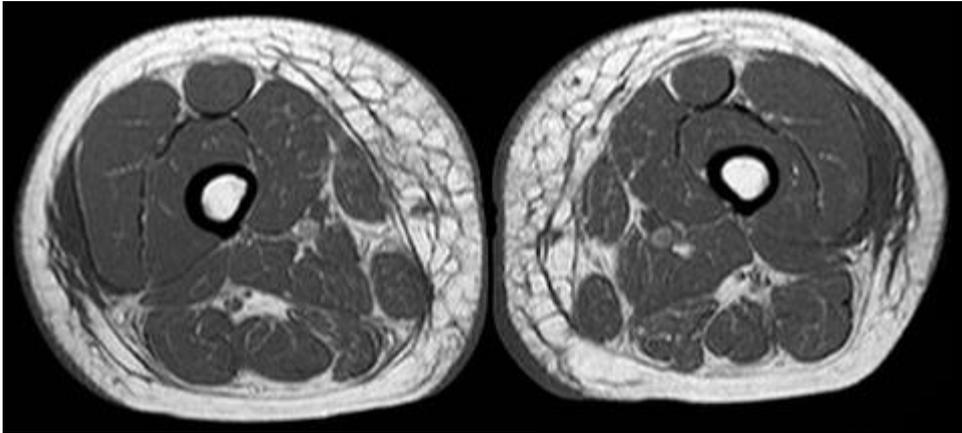


Sequenze T1W\_TSE  
(turbo spin echo)



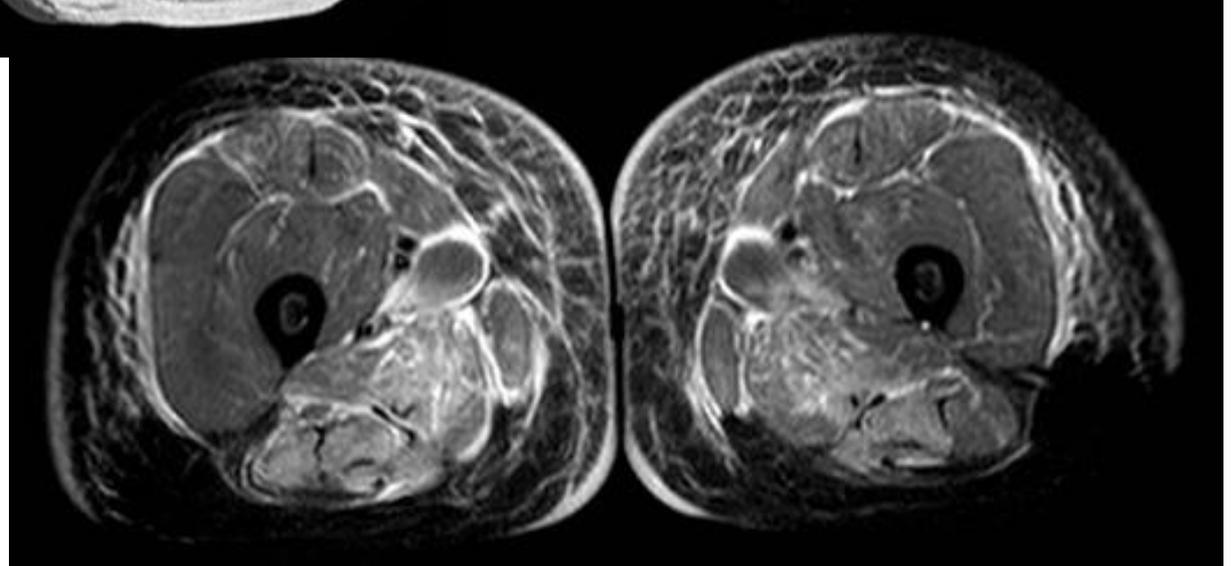
Sequenze STIR  
(short -tau inversion recovery)

# RMN Muscolare Cosce



- Eedema muscolare e fasciale
- Ipotrofia muscolare
- Pattern simmetrico
- Mediale-posteriore ++

Sequenze T1W\_TSE  
(turbo spin echo)



Sequenze STIR  
(short -tau inversion recovery)

# Pannello Autoanticorpi

## MIOSTI immunoblotting

S - Ab anti-Mi-2	Negativo
S - Ab anti-Ku	Negativo
S - Ab anti-PM-Scl100	Negativo
S - Ab anti-PM-Scl75	Negativo
S - Ab anti-Jo1	Negativo
S - Ab anti-SRP	Positivo
S - Ab anti-PL7	Negativo
S - Ab anti-PL12	Negativo
S - Ab anti-EJ	Negativo
S - Ab anti-OJ	Negativo
S - Ab anti-SSA Ro52	Negativo

# Pannello Autoanticorpi

MIOSITI immunoblotting

S - Ab anti-Mi-2

Negativo

S - Ab anti-Ku

Negativo

S - Ab anti-PM-Scl100

Negativo

S - Ab anti-PM-Scl75

Negativo

S - Ab anti-Jo1

Negativo

S - Ab anti-SRP

Positivo

S - Ab anti-PL7

Negativo

S - Ab anti-PL12

Negativo

S - Ab anti-EJ

Negativo

S - Ab anti-OJ

Negativo

S - Ab anti-SSA Ro52

Negativo

**Ab anti SRP  
(Signal Recognition Particle)**

**Accertamenti diagnostici I livello:**

- anamnesi
- EON → MRC
- Esami ematochimici → CPK

**Accertamenti diagnostici II livello:**

- EMG
- Esami ematochimici → screening
  - metabolico
  - autoimmune
  - microbiologico



**Miopatia**



**Accertamenti diagnostici III livello:**

- Biopsia Muscolare



**Necrosi**

- RMN muscolare



**Edema**

- Esami ematochimici → Pannello anuto-Ab Miositi



**Ab anti-SRP**



Accertamenti diagnostici I livello:

- anamnesi
- EON → MRC
- Esami ematochimici → CPK

Accertamenti diagnostici II livello:

- EMG
- Esami ematochimici → screening
  - metabolico
  - autoimmune
  - microbiologico



Accertamenti diagnostici III livello:

- Biopsia Muscolare

- RMN muscolare

- Esami ematochimici → Pannello anuto-Ab Miositi



**Miopatia Necrotizzante Autoimmune**

**Ab anti-SRP positiva**

# Screening

## Multisistemico e Paraneoplastico

### Coinvolgimento mutisistemico?

- Spirometria e TC torace
- Ecocardiogramma-TT e Holter-ECG
- Screening autoimmune

### Associazione a neoplasia maligna?

- Markers neoplastici e Ab anti-onconeuronali
- TC /PET total body
- Colonoscopia
- V/p ginecologica ed ecografia pelvica
- Ecografia mammaria e mammografia

# Screening

## Multisistemico e Paraneoplastico

### Coinvolgimento mutisistemico?

- Spirometria e TC torace
- Ecocardiogramma-TT e Holter-ECG
- Screening autoimmune

### Associazione a neoplasia maligna?

- Markers neoplastici e Ab anti-onconeuronali
- TC /PET total body
- Colonoscopia
- V/p ginecologica ed ecografia pelvica
- Ecografia mammaria e mammografia
  
- RMN mammella mirata
- Biopsia dell'ascella destra

**Metastasi linfonodale di  
K mammario di alto grado**

Non evidenza di  
neoplasia primitiva

# Terapia e outcome

## Terapia multidisciplinare

### Approccio immunologico:

1) **Metilprednisolone** 500 mg/die per 7 giorni



↓ **CPK** 3318 U/L

2) **Immunoglobuline ev** 2 g/kg in 5 giorni  
+ Prednisolone 75 mg/die



↑ **Forza** (MRC cingoli 4/5)

↑ **Stato funzionale** (deambulazione)

# Terapia e outcome

## Terapia multidisciplinare

### Approccio immunologico:

1) **Metilprednisolone** 500 mg/die per 7 giorni

2) **Immunoglobuline ev** 2 g/kg in 5 giorni  
+ Prednisolone 75 mg/die

3) **Immunoglobuline** 1,2 g/kg mensilmente  
+ decalage Prednisolone fino a 5 mg

### Approccio oncologico: (non curativo)

- Dissezione ascellare + chemioterapia

### Approccio riabilitativo:

- Fisioterapia (degenza → ambulatorio)

## Outcome a breve termine:

↓ **CPK** 3318 U/L

↑ **Forza** (MRC cingoli 4/5)  
↑ Stato funzionale (deambulazione)

## Outcome a lungo termine:

- Forza  
- **Disabilità**  
- **Qualità della vita**

- Esami strumentali muscolari?  
- Titolo Anticorpi anti-SRP?

**Accertamenti diagnostici I livello:**

- anamnesi
- EON → MRC
- Esami ematochimici → CPK

**Accertamenti diagnostici II livello:**

- EMG
- Esami ematochimici → screening
  - metabolico
  - autoimmune
  - microbiologico



**Accertamenti diagnostici III livello:**

- Biopsia Muscolare
- RMN muscolare
- Esami ematochimici → Pannello anuto-Ab Miositi



- Screening Multisistemico
- Screening Paraneoplastico



**Terapia multidisciplinare:**

- Immunologica
- Oncologica
- Fisioterapica

# Che ruolo ha la biopsia muscolare?



Storicamente il **gold standard**:  
**diagnosi di  
certezza?**

Nuove strategie  
diagnostiche  
meno invasive:  
**superata?**



# Che ruolo ha la biopsia muscolare?



Storicamente il  
**gold standard:**  
diagnosi di  
**certezza?**

Confronto  
con i dati clinici

Nuove strategie  
diagnostiche  
meno invasive:  
**superata?**



Confronto tra metodiche  
diagnostiche diverse

## Mimics clinici

Miopatie metaboliche  
- Malattia di Pompe



## Miositi



## Mimics istologici

Distrofie muscolari  
- Disferlinopatia  
- FSH

# Come interpretare la rilevazione di Autoanticorpi?



**Miopatia  
Necrotizzante**

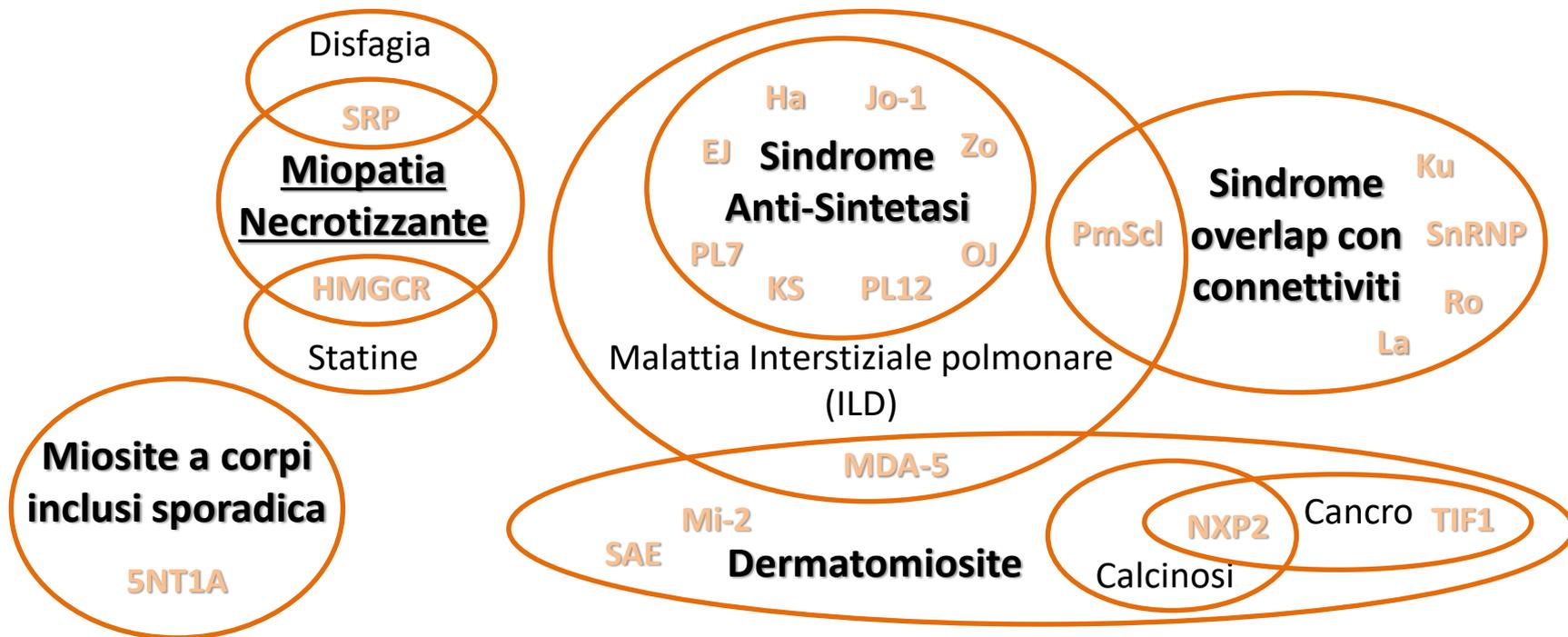
**Sindrome  
Anti-Sintetasi**

**Sindrome  
overlap con  
connettiviti**

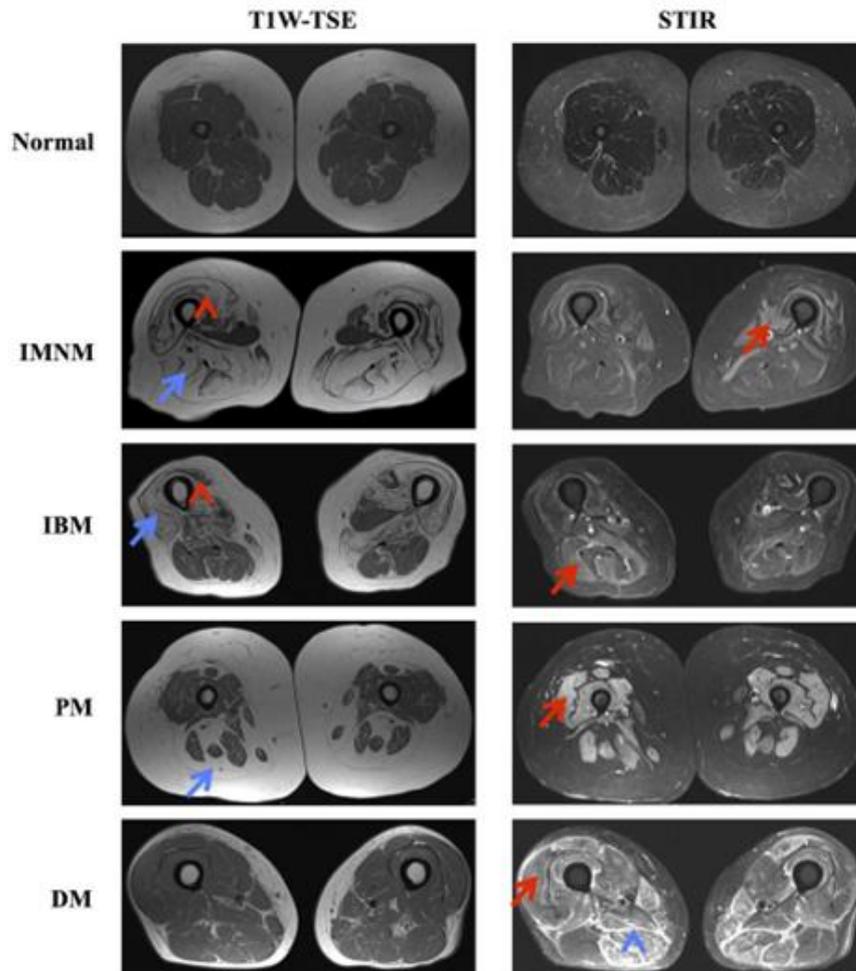
**Miosite a corpi  
inclusi sporadica**

**Dermatomiosite**

# Come interpretare la rilevazione di Autoanticorpi?

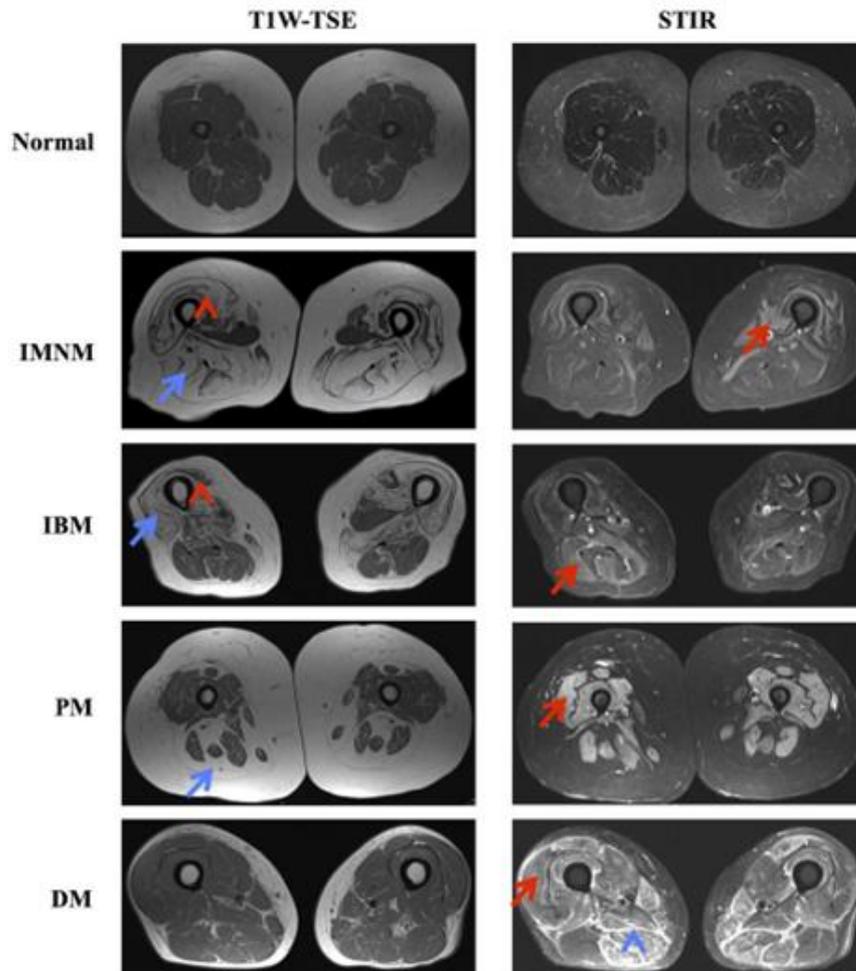


# Che prospettive ha l'imaging muscolare?

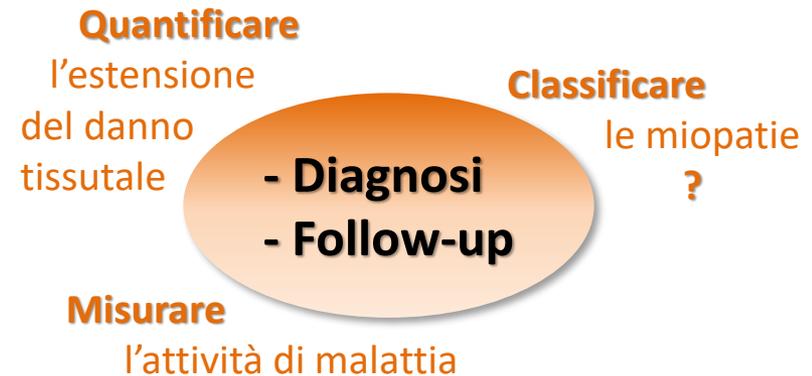


(Pinal-Fernandez I et al, Ann Rheum Dis 2016)

# Che prospettive ha l'imaging muscolare?



**Figure 1** Examples of T1-weighted (T1W) turbo spin echo (TSE) and short-tau inversion recovery (STIR) sequences showing oedema (red arrows), atrophy (red arrow heads), fatty replacement (blue arrows) and fascial oedema (blue arrow heads) in patients with immune-mediated necrotising myopathy (IMNM), inclusion body myositis (IBM), polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM).



(Pinal-Fernandez I et al, Ann Rheum Dis 2016)

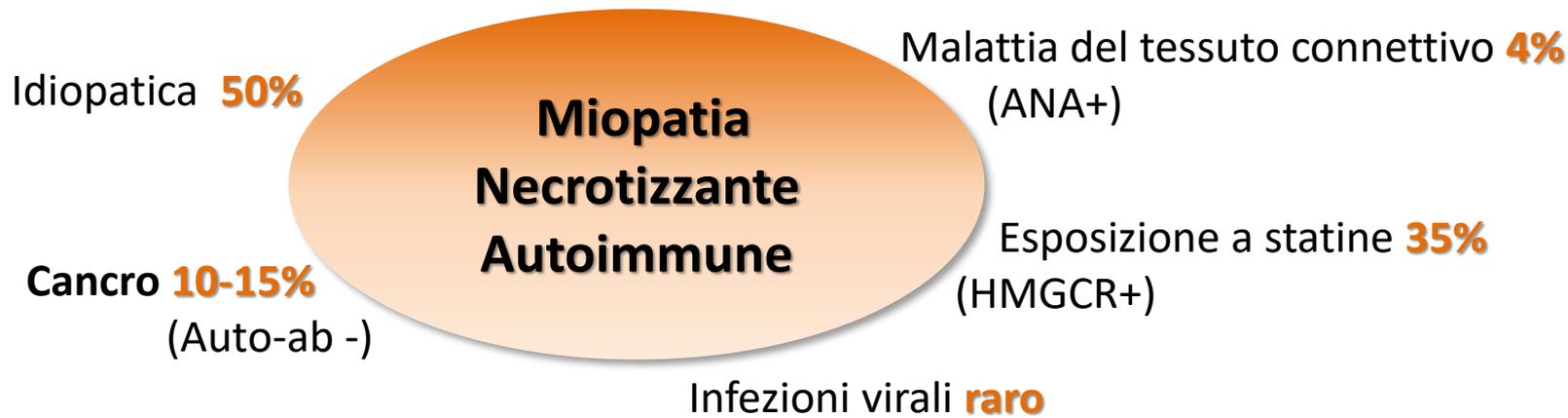
# Perchè cercare fuori dal muscolo?

**Miopatia  
Necrotizzante  
Autoimmune**

**Miopatia  
Necrotizzante  
Autoimmune  
Paraneoplastica**

*(Kassardjian CD et al, Jama Neurol 2015)  
(Allenbach Y et al, Brain J Neurol 2016)*

# Perchè cercare fuori dal muscolo?



## Terapia:

- Oncologica: fondamentale! curativa desiderabile ma non sempre possibile
- Immunosoppressiva: cautela! scelta limitata, assenza di linee guida



(Kassardjian CD et al, *Jama Neurol* 2015)  
(Allenbach Y et al, *Brain J Neurol* 2016)

# Conclusioni

**Biopsia  
Muscolare**  
Corretta  
interpretazione!

**Anamnesi  
ed  
Esame obiettivo**

**Autoanticorpi**  
Elevata specificità!

**Esami  
extramuscolari**  
Cambiano la  
prognosi!

**Imaging  
muscolare**  
Elevata sensibilità!

**Intersezione** tra clinica, esami  
muscolo-specifici e sistemici

Diagnosi, Prognosi e Terapia **COMPLETE!!**

**C. Cutellè<sup>1,2</sup>, A. Stabile<sup>1,2</sup>, L. Marzorati<sup>1</sup>, V. Francioni<sup>1</sup>, D. Vallauri<sup>1</sup>, G. Padovano<sup>1</sup>, M. Frigo<sup>1,2</sup>, L. Brighina<sup>1</sup>, L. Fusco<sup>1</sup>, D. Cereda<sup>1</sup>, S. Vaiani<sup>3</sup>, A. Lerario<sup>4</sup>, R. Tironi<sup>4</sup>, M. Moggio<sup>4</sup>, I. Appollonio<sup>1,2</sup>, C. Ferrarese<sup>1,2</sup>.**

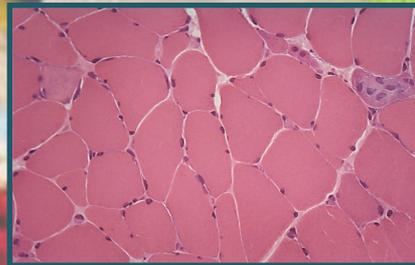
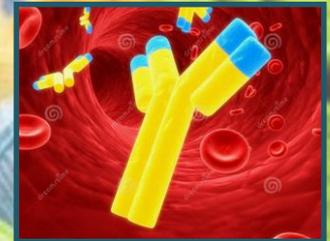
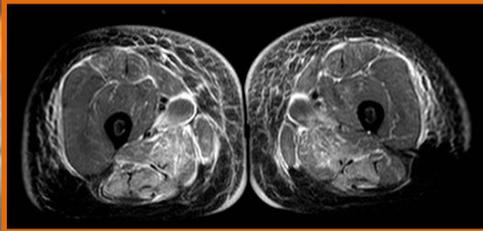
**1. Department of Neurology, S. Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza-Italy.**

**2. Neurology Unit, Milan Center for Neuroscience (Neuro-MI), University of Milano-Bicocca, Monza-Italy.**

**3. Department of Neurosurgery, S. Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza-Italy.**

**4. Neuromuscular and Rare Disease Unit, Department of Neuroscience, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan-Italy**

**Grazie  
per l'attenzione...**



**Ora  
tocca a voi...**