

Le miopatie congenite

Congenital myopathies

C. Fiorillo¹, C. Bruno¹, C. Minetti^{1, 2}

¹UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto G. Gaslini, Genova; ²Università di Genova, Dipartimento di Neuroscienze e Materno Infantile

Riassunto

Le miopatie congenite sono un gruppo di patologie del muscolo scheletrico con esordio alla nascita o nella prima infanzia. Sono molto eterogenee dal punto di vista genetico e clinico. La severità varia da casi con morte nel periodo neonatale a casi con esordio tardivo e lieve deficit muscolare. Classicamente le miopatie congenite sono classificate sulla base delle alterazioni istopatologiche riscontrate a livello della biopsia muscolare e la maggior parte dei geni coinvolti nella patogenesi codifica per proteine con un ruolo essenziale nella struttura e nel corretto funzionamento del muscolo scheletrico. Negli ultimi anni le moderne tecnologie di diagnosi molecolare hanno consentito la caratterizzazione genetica di numerosi casi. Tuttavia la correlazione tra una specifica forma di miopia, definita in base alle caratteristiche istologiche, e la sottostante alterazione genetica, non è così lineare. Infatti molte delle miopatie congenite sono causate da mutazioni in geni diversi e lo stesso gene può causare più alterazioni biotiche, quindi stanno emergendo notevoli sovrapposizioni genetiche e patologiche, che confondono i confini stabiliti classicamente e rendono il processo diagnostico un'odissea. Il sequenziamento di nuova generazione e la diffusione del pattern di risonanza magnetica muscolare si sono dimostrate un valido aiuto per la diagnosi corretta, che è fondamentale per la consulenza genetica e in vista di una terapia genetica specifica. In effetti, ad oggi, non esiste una terapia specifica per queste malattie debilitanti oltre alla prevenzione delle complicanze e al supporto respiratorio. Tuttavia, lo studio delle basi patogenetiche e l'identificazione di target terapeutici potranno permettere lo sviluppo di diverse strategie terapeutiche, alcune delle quali potrebbero presto essere disponibili per i pazienti. Questo lavoro esaminerà le caratteristiche cliniche, istopatologiche e genetiche delle varie forme e analizzerà i progressi della diagnostica clinica e genetica, fornendo importanti indicazioni anche sulle novità patogenetiche di queste malattie.

Parole chiave: Miopatie congenite, Genetica, Neonato ipotonico, Biopsia muscolare, Review

Summary

The congenital myopathies are a diverse group of genetic skeletal muscle diseases, which typically present at birth or in early infancy. There are multiple modes of inheritance and degrees of severity ranging from foetal akinesia, through lethality in the newborn period, to milder early and later onset cases. Classically, the congenital myopathies are defined by the presence of one or more characteristic histological features at muscle biopsy such as cores, nemaline bodies and centrally located nuclei. Over the past decade there have been major advances in defining the genetic basis of these different subtypes. However, the relationship between each congenital myopathy and the genetic cause is complex. Many congenital myopathies are due to mutations in more than one gene, and mutations in the same gene can cause different muscle pathologies. Thus, considerable genetic and pathological overlap is emerging, blurring the classically established boundaries and making the diagnostic process an odyssey. Novel technologies as next generation sequencing and the diffusion of muscle MRI pattern has been proven a valid help to the correct diagnosis, which is fundamental for genetic counselling and in view of a specific gene target therapy. Indeed, to date, no specific therapy exists for these debilitating diseases beside prevention of complications and respiratory support. However, the recent unveiling of pathogenetic proof-of-concepts and therapeutic targets, have allowed validation of different therapeutic strategies, some of which may be soon translated to patients.

Key words: Congenital myopathy, Floppy infant, Review