

LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE MALATTIE MUSCOLARI

Ottavio Pontano, *Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport Università di Chieti*

Francesco Manna, *Casa di Cura Baiocchi-Pierangeli - Pescara*

1. Premessa

Crescente importanza sono andate assumendo negli ultimi due decenni le malattie del sistema muscolare scheletrico, grazie soprattutto alle acquisizioni specifiche, di ordine fisiopatologico e clinico, favorite dallo sviluppo di molteplici discipline, quali la biochimica, l'elettrofisiologia, l'istologia, l'enzimologia, la microscopia elettronica, la biologia molecolare, la genetica, l'immunologia, la medicina nucleare, ed altre ancora.

Nuovi mezzi d'indagine diagnostica sono pertanto oggi a disposizione del clinico, del neurologo e del medico sportivo per definire e inquadrare dal punto di vista nosografico una patologia che si caratterizza essenzialmente per la sua poliedricità, in rapporto ai molteplici aspetti etiopatogenetici e sindromici che essa presenta.

Il sensibile ampliamento delle conoscenze ha consentito di differenziare in via definitiva le affezioni muscolari neurogene da quelle puramente miogene e, nell'ambito di quest'ultimo, un crescente numero di gruppi e sottogruppi che sottendono alla attuale classificazione, comprendente essenzialmente: 1) le alterazioni primitive, genetiche, della fibra muscolare (miopatie); 2) le alterazioni secondarie, acquisite (infiammatorie, degenerative, ischemiche, traumatiche, dismetaboliche, tossiconutrizionali, disendocrine).

Il contributo del laboratorio di biochimica può risultare, oltre che utile, determinante ai fini della diagnosi soprattutto quando, in uno stadio precoce dell'affezione muscolare, quest'ultima fosse ancora imprecisabile nella sua connotazione clinica o addirittura misconosciuta.

I dati forniti dall'analisi biochimica sono 43

strettamente correlati alla situazione contingente ed evolutiva della miocellula striata, nei suoi aspetti strutturali (proteine enzimatiche e strutturali, costituenti glico-lipidici, molecole di riserva energetica, ecc.) e funzionali-metabolici (attività di membrana, eccito-contrazione, glicolisi, degradazione degli acidi grassi, ecc.).

Numerosi parametri di laboratorio sono pertanto valutabili per un approccio sistematico alla diagnosi delle malattie muscolari. Alcuni di essi (mioglobinuria, carnitina, lattacidemia, isoenzimi, anticorpi anti-muscolo striato) hanno carattere di specificità e possono risultare dirimenti, altri invece (enzimi, creatinina, elettroliti, aminoacidi), pur essendo indici sensibili di eventuali alterazioni, hanno un ruolo complementare e aspecifico e necessitano di ulteriori contributi d'indagine ai fini diagnostici.

Scopo del presente lavoro è di fornire una sinossi delle indagini biochimiche di pratica corrente e tecnicamente realizzabili in molti laboratori, con particolare riguardo agli aspetti fisiopatologici che sono alla base delle loro alterazioni nell'ambito delle malattie muscolari.

2. Determinazioni enzimatiche

Il tessuto muscolare striato è ricco di enzimi, soprattutto di quelli necessari a soddisfare i rilevanti bisogni energetici. Tra essi, in ordine di importanza diagnostica, sono da considerare: la CPK, l'aldolasi, la LDH e la GOT; mentre comprimario, in tal senso, appare il ruolo di altri enzimi, quali: la GPT, l'HBDH e la PHI.

L'utilità diagnostica di questi enzimi consiste principalmente nel permettere di distinguere le miopatie vere, nelle quali sono di solito aumentati nel plasma, da quelle neurogene in cui restano invece immutati. Essi consentono inoltre di seguire nel tempo l'evoluzione delle miopatie vere e di determinarne la gravità.

Nell'individuo sano, infine, possono aversi aumenti considerevoli dei livelli plasmatici dopo intenso esercizio fisico.

CPK (Creatinfosfochinasi)

La creatinfosfochinasi catalizza, a livello di metabolismo energetico cellulare, la reazione (Lohmann) reversibile:



L'enzima è presente, in maggiore concentrazione, nei tessuti cosiddetti eccitabili, quali il muscolo scheletrico, il miocardio e il tessuto cerebrale. Piccole quantità si riscontrano in pochi altri organi, fra cui il tratto intestinale.

Dal punto di vista chimico, la CPK è composta da due catene polipeptidiche diverse per struttura che, secondo la loro combinazione, danno origine a tre isoenzimi, ognuno dei quali prevale in uno dei tessuti prima citati.

Una catena, prevalente nella frazione cerebrale, è denominata B (dall'inglese "Brain"); l'altra, prevalente nella frazione muscolare, è denominata M (dall'inglese "Muscle").

I tre isoenzimi sono i seguenti:

BB: contenuto soprattutto nel cervello;

MM: contenuto soprattutto nel muscolo scheletrico;

MB: presente in discreta quantità solo nel miocardio e nella placenta.

L'attività plasmatica normale (non superiore a 50 mU/ml) è in massima parte rappresentata dalla frazione MM e in minima parte (0-10 mU/ml) dalla frazione MB; mentre la forma BB non è mai presente nel siero poiché non oltrepassa la barriera emato-encefalica.

Elevazioni del tasso plasmatico dell'enzima si hanno nel soggetto sano in seguito ad attività fisica, per liberazione dalle miocellule: i valori che si raggiungono sono variabili, potendo anche triplicarsi, e raggiungono il picco dopo 14-16 ore; è possibile che aumenti, oltre naturalmente alla frazione muscolare, anche quella cardiaca, sebbene in misura minore. L'allenamento del soggetto, l'intensità e la durata dell'impegno musco-

lare, sono elementi che influiscono sui livelli plasmatici, che sono tanto più elevati quanto minore è l'allenamento e quanto maggiore e prolungato è lo sforzo.

Alterazioni patologiche del CPK plasmatica e dei suoi isoenzimi si hanno soprattutto nelle malattie della muscolatura scheletrica, del miocardio (nell'IMA si hanno aumenti della CPK-MB dopo appena 4-10 ore e ritorno alla norma dopo circa 30 ore), e del tessuto nervoso (neoplasie, ictus, forme flogistiche); tuttavia, aumenti significativi si possono riscontrare anche in alcune situazioni in cui questi tessuti non sono primitivamente impegnati, come: ipokaliemia, ipotiroidismo, chetoacidosi diabetica, pneumopatie acute (polmonite, asma bronchiale, embolia polmonare), edema polmonare, leucemia mieloide acuta, vasculopatie periferiche, carcinoma pancreatico, pancreatite emorragica, aneurisma disseccante, emodializzati.

Negli stati di sofferenza muscolare, gli aumenti della CPK plasmatica sono dovuti soprattutto alla frazione MM, tranne rare eccezioni.

Cause di elevazione, più o meno sensibile, possono essere:

— l'ipertermia maligna (con aumenti fino a 300 volte i V.N.);

— la distrofia muscolare di Duchenne (con aumenti fino a 60 volte i V.N., non solo nella fase clinica, ma anche nella preclinica, e spesso nei portatori sani);

— le miotonie (con aumenti fino a 5 volte i V.N.);

— le miopatie metaboliche (con aumenti fino a 5 volte i V.N.);

— le miopatie tossiche: da alcool, clo-rochina, clofibrato, ipnotici (con aumenti fino a 4 volte i V.N.);

— i traumi muscolari, comprese le iniezioni i.m. ripetute e gli interventi chirurgici (con aumenti proporzionali all'entità della lesione);

— polimiosite e dermatomiosite (pous-sées acute);

— le miopatie disendocrine (per esempio da ipotiroidismo);

— la mioglobulinuria parossistica di Meyer Betz;

— l'infarto muscolare;

— tetania e tremori.

ALS (Aldolasi)

L'aldolasi è un enzima glicolitico del ciclo di Embden-Meyerhof, che catalizza la scissione del fruttosio-difosfato nei due triosi fosforati, fosfogliceraldeide e fosfo-diidrossiacetone:



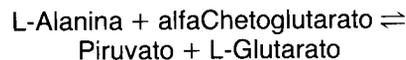
E' diffusamente presente nell'organismo, ma le fonti più ricche sono rappresentate dalla muscolatura scheletrica, dal fegato e dal miocardio.

In condizioni normali, i valori plasmatici non superano nell'adulto le 3,1 mU/ml, mentre nel bambino sono da 2 a 5 volte più elevati.

Aumenti significativi si hanno in alcune miopatie (soprattutto la distrofia di Duchenne, la polimiosite e dermatomiosite in fase acuta), ma anche negli stati di sofferenza generica del muscolo (da alcool, sforzi prolungati, traumi, colpo di calore, tetano); nell'infarto del miocardio, nell'epatite virale acuta e in altre condizioni di necrosi epatica acuta.

Transaminasi

La *transaminasi glutammico-piruvica (GPT)*, o alanino-transaminasi (ALT), catalizza la reazione:



Essa è contenuta soprattutto nel parenchima epatico, mentre il miocardio e il muscolo scheletrico ne contengono rispettivamente solo il 20% e il 10% della quantità presente nel fegato.

Per questo motivo, in caso di sofferenza muscolare, le modificazioni dei livelli serici assumono scarso significato

Malattie muscolari

diagnostico, soprattutto se confrontate con quelle della GOT.

La *transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT)*, od aspartatotransaminasi (AST), catalizza la reazione:



L'enzima è localizzato nel citoplasma e nei mitocondri ed è largamente distribuito nei tessuti, soprattutto in quello miocardico, epatico e muscolare scheletrico.

La sua concentrazione ematica è notevolmente inferiore a quella tissutale ed è rappresentata prevalentemente dalla frazione citoplasmatica.

In condizioni di normalità, i valori plasmatici non superano le 15-18 mU/ml, ma possono aumentare moderatamente dopo esercizio fisico prolungato, più marcatamente (nell'ordine del 40% rispetto ai valori di base) dopo sforzi brevi e intensi, con comparsa delle alterazioni dopo 1 ora e scomparsa dopo più di 2 giorni.

In condizioni di sofferenza cellulare, l'enzima può essere liberato in quantità superiori alla norma e passare così nel torrente circolatorio. Trattandosi di un enzima in buona parte mitocondriale, la liberazione massiva si verifica soprattutto in caso di necrosi delle cellule che lo contengono, mentre l'alterazione della sola membrana cellulare dà luogo alla fuoriuscita di quantità molto minori di esso, rappresentate prevalentemente dalla frazione citoplasmatica.

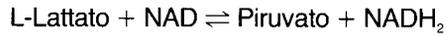
I livelli plasmatici più elevati si raggiungono naturalmente in caso di I.M.A. (fino a 4 volte i V.N., dopo 36 ore) e di epatite acuta, virale o tossica (fino a 100 volte i V.N.); tuttavia, aumenti meno marcati, ma significativi, si riscontrano anche in alcune altre cardiopatie (aritmie, scompenso, pericardite, cardite reumatica), epatopatie (epatite reattiva associata a malattie infettive acute, epatite cronica, cirrosi, neoplasie primitive, colostasi), e in molti casi di sofferenza del tessuto muscolare scheletrico.

Quest'ultimo può liberare nel plasma quantità patologiche di GOT nelle seguenti condizioni:

- sindromi da schiacciamento degli arti;
- interventi chirurgici con notevole danneggiamento muscolare;
- ischemie gravi degli arti;
- distrofia muscolare progressiva;
- miopatia alcoolica acuta;
- polimiosite e dermatomiosite (poussées acute).

LDH (Lattico-deidrogenasi)

La lattico-deidrogenasi catalizza la reazione reversibile di ossidazione del lattato a piruvato al termine della glicolisi:



L'enzima è localizzato nel citoplasma ed ha larga diffusione nell'organismo, data la sua funzione catalizzatrice nel metabolismo dei carboidrati, ma prevale nel fegato, nel miocardio, nei muscoli striati e nelle emazie.

Dal punto di vista chimico, l'LDH è formato da quattro catene polipeptidiche di due tipi strutturali diversi: H (da "Heart", in quanto prevalente nel cuore) e M (da "Muscle", in quanto prevalente nel muscolo). La varia combinazione di queste subunità nella stessa molecola, dà origine a cinque isoenzimi, con varia mobilità elettroforetica, denominati rispettivamente: LDH₁, LDH₂, LDH₃, LDH₄, LDH₅.

Per quanto riguarda la distribuzione degli isoenzimi nei diversi tessuti, la LDH₁ e la LDH₂ (quest'ultima in maggior concentrazione) sono contenute prevalentemente nel miocardio e nelle emazie, mentre la LDH₅ prevale nel fegato e nel muscolo scheletrico.

In condizioni normali, il livello di attività plasmatica totale è compreso tra 120-140 mU/ml.

Qualche aumento transitorio si può avere dopo esercizio fisico (soprattutto nei soggetti non allenati), sebbene questa evenienza non sia da tutti gli Autori condizi-

In condizioni patologiche, si può avere un aumento dell'attività plasmatica totale di LDH, per incremento di uno o più dei suoi isoenzimi, a seconda del tessuto interessato.

L'aumento può essere dovuto a sofferenza, o necrosi cellulare, e talvolta (neoplasia) a iperproduzione.

I maggiori incrementi si hanno in caso di I.M.A. (inizio dopo 12-24 h, acme dopo circa 72 h, normalizzazione dopo 8-14 gg, prevalenza delle frazioni 1 e 2, con rapporto $LDH_1/LDH_2 > 1$), anemia megaloblastica, emolisi (prevalenza in entrambe le condizioni delle frazioni 1 e 2), epatite acuta virale o tossica (prevalenza di LDH_5), shock e ipossia gravi (prevalenza di LDH_4 e LDH_5 per sofferenza del fegato), carcinomatosi diffusa (aumento prevalente di LDH_4 e LDH_5), leucemia acuta (prevalenza di LDH_2 e LDH_3).

Per quanto riguarda le malattie muscolari, decisi aumenti dell'attività plasmatica dell'enzima (soprattutto LDH_4 e LDH_5) si osservano dopo lesioni traumatiche, dopo sofferenza ischemica da trombosi o embolia arteriosa e durante le poussées acute della polimiosite e dermatomiosite.

Incrementi significativi dell'attività enzimatica totale nel siero si hanno anche nella fase di esordio della distrofia muscolare progressiva; si tratta, anche in questo caso, di aumenti dovuti soprattutto alle frazioni 4 e 5, ad eccezione delle forme infantili di distrofia di Duchenne, in cui l'incremento è spesso sostenuto dagli isoenzimi LDH_1 e LDH_2 . Nelle fasi avanzate della malattia, con la progressiva trasformazione del tessuto muscolare in tessuto connettivo e adiposo, si ha invece una generale tendenza alla diminuzione dell'attività enzimatica nel siero, soprattutto delle frazioni LDH_4 ed LDH_5 .

alfa-HBDH (Idrossibutirrico-deidrogenasi)

L'attività dell'alfa-idrossibutirrico-dei-

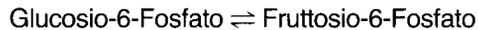
drogenasi viene determinata in clinica fondamentalmente quale indice del livello plasmatico degli isoenzimi 1 e 2 della lattico-deidrogenasi.

La LDH ha infatti la capacità di ridurre, oltre all'acido piruvico, anche altri chetoacidi e, tra questi, soprattutto l'acido beta-ossibutirrico. Tra i vari isoenzimi, la LDH_1 e la LDH_2 sono di gran lunga i più attivi in tal senso, e si definiscono così forniti di attività HBDH.

In tutte, quindi, quelle situazioni patologiche contrassegnate da aumenti della LDH_1 e LDH_2 (I.M.A., stati emolitici, distrofia muscolare di Duchenne dell'infanzia) si osserva anche un incremento significativo dell'attività plasmatica dell'alfa-HBDH.

PHI (Fosfoesoso-isomerasi)

La fosfoesoso-isomerasi è un enzima della glicolisi e catalizza la reazione:



Al pari di altri enzimi della glicolisi, la PHI non ha specificità d'organo e la si trova, sia pure in concentrazione diversa, in numerosi tessuti, soprattutto in quelli del parenchima epatico e del muscolo scheletrico, sebbene anche il miocardio, l'osso, il cervello, il polmone ed i globuli rossi ne contengano ragguardevoli quantità.

I valori plasmatici di questo enzima sono di norma compresi tra 25-75 mU/ml e non sembrano influenzati né dal sesso, né dall'età, né dalla costituzione fisica.

L'aumento del livello di attività plasmatica è indice di citolisi e si verifica quindi nelle affezioni che comportano necrosi cellulare, soprattutto se interessano il fegato, i muscoli, il miocardio.

L'utilità diagnostica della PHI è comunque limitata, sia perché manca di specificità tissutale, sia perché sono facilmente determinabili in laboratorio altri enzimi che hanno analogo comportamento e sono più specifici.

Valori elevati di PHI si osservano soprattutto nell'I.M.A., nelle neoplasie (fegato, esofago, tratto intestinale, mammella, prostata, polmone), nelle anemie emolitiche, nella leucemia mieloide.

Per quanto riguarda le miopatie, aumenti significativi si riscontrano nella distrofia muscolare, nella polimiosite e nella dermatomiosite.

3. Lattacidemia

L'acido lattico è il prodotto finale del metabolismo anaerobico del glucosio. La reazione al termine della glicolisi è la seguente:



Il rapporto NADH/NAD^+ dipende dallo stato di ossigenazione dei tessuti. L'ipossia provoca un aumento del NAD^+ e di conseguenza lo spostamento a destra della reazione, con accumulo di lattato che non può essere ossidato: da qui l'acidosi lattica.

Nell'organismo, tale condizione di anaerobiosi normalmente non si verifica; essa può verificarsi invece solo in seguito ad un esercizio muscolare molto intenso.

Tuttavia, un livello costante di ac. lattico (8-17 mg% ml) si riscontra nel sangue venoso e nel plasma del soggetto normale a riposo; esso deriva prevalentemente dal catabolismo glucidico degli eritrociti e del rene, che lo formano anche in presenza di ossigeno.

Dal punto di vista chimico, trattasi di un acido forte (pH 3,9), dissociato a pH fisiologico, per cui, in pratica, tutto l'acido lattico plasmatico si trova sotto forma di lattato e di idrogenioni.

La concentrazione di lattato nel sangue (o nel plasma) non dipende però solo dall'entità della sua produzione, ma anche dalla rapidità con la quale esso viene eliminato; quest'ultima dipende a sua volta dalla velocità di metabolizzazione (risintesi a glicogeno) da parte del fegato e da quella di escrezione a livello renale.

Quando il flusso sanguigno e la funzione epatica sono normali, la capacità del fegato di metabolizzare il lattato è notevole. In genere, perciò il tasso ematico del lattato non aumenta, a meno che non vi sia una insufficienza circolatoria (ridotto flusso epatico), una grave alterazione della funzione epatica, o ambedue queste anomalie.

La concentrazione del lattato sierico deve essere sempre valutata in rapporto a quella del piruvato. Normalmente si ha che:

$$\text{Lattato/Piruvato} = 10 : 1$$

Un eccesso di lattato, con abnorme aumento del rapporto e conseguente acidosi lattica, si riscontra in condizioni di ipossia acuta (insufficienza cardio-circolatoria, stati di shock), alterato metabolismo aerobico del glucosio indotto da farmaci (fenformina), epatopatie gravi, insufficienza renale cronica.

Un aumento del lattato sierico, concomitante a quello del piruvato, con rapporto normale e assenza di acidosi, si verifica invece in seguito a: esercizio muscolare, iperventilazione, infusione di glucagone, infusione di glucosio e insulina, infusione di bicarbonati.

Nel corso di un esercizio fisico, la lattacidemia varia in rapporto alla durata e alla intensità dell'esercizio stesso e all'allenamento del soggetto che lo compie.

In caso di esercizio leggero (di potenza inferiore al 60% della potenza massima aerobia) la lattacidemia si mantiene ai livelli di riposo. In caso di esercizi brevi (di durata superiore ai 20") e intensi (di potenza superiore al 60% della potenza massima aerobia) la lattacidemia aumenta progressivamente durante l'esercizio e subito dopo, per tornare ai valori di partenza dopo 3-8 minuti dalla fine dell'esercizio stesso. Nello sportivo allenato la lattacidemia aumenta in modo minore e, soprattutto, diminuisce in maniera più veloce.

In caso di miopatia (per esempio alcool-

lica) si ha scarso incremento della lattacidemia dopo esercizio intenso.

Negli esercizi molto intensi, ma di brevissima durata (inferiore a 20") non si ha invece aumento della lattacidemia, poiché in questi casi, pur realizzandosi una condizione di ipossia, l'apporto di ossigeno è assicurato dalle riserve a livello della mioglobina del muscolo e quindi dall'apporto sanguigno.

4. Carnitina

La carnitina è una molecola organica semplice, sintetizzata nel fegato per metilazione dell'acido alfa-butyrico, che riveste un ruolo di primaria importanza nel metabolismo energetico della fibrocellula muscolare striata (e di quella miocardica), essendo deputata al trasporto degli acidi grassi attivati (Acil-CoA) all'interno dei mitocondri, dove poi subiscono quel processo di degradazione noto come beta-ossidazione.

Il trasporto dell'acil-CoA, attraverso la membrana dei mitocondri, da parte della carnitina avviene in due tappe.

Una prima reazione, catalizzata dalla carnitina-acil-CoA (o palmitil) transferasi I (CAT I), porta alla formazione di acil-carnitina che attraversa effettivamente la membrana.

Una seconda reazione, catalizzata dalla carnitina-acil-CoA (o palmitil)-transferasi II (CAT II), libera, a partire dall'acil-carnitina, l'acil-CoA nel mitocondrio e carnitina utilizzabile per un nuovo trasporto.

Un deficit di carnitina o di carnitina-palmitil-transferasi può causare alcune malattie muscolari caratterizzate da accumulo di lipidi ("Lipidosi") nelle fibre di tipo I.

Le sindromi da carenza di carnitina nell'uomo possono essere primarie (familiari o sporadiche), o secondarie (stati di grave malnutrizione, cirrosi epatica, cachessia, emodializzati cronici, mixedema, ipopituitarismo, insufficienza surrenalica).

Inoltre, il deficit può essere prevalentemente di tipo miopatico o di tipo siste-

mico. Nel primo caso, si ha ridotta concentrazione (dal 70% al 95% rispetto alla norma) di carnitina libera soltanto nel muscolo; nel secondo caso, è diminuito anche il tasso di carnitina serica.

La determinazione avviene mediante reazione colorimetrica o con marcatura radioattiva.

Il tasso serico normale di carnitina libera, misurata con tecniche radioattive, è considerato da tutti dell'ordine di 50 nmol/ml.

5. Creatina e creatinina

La creatina, un aminoacido, è uno dei principali costituenti del tessuto muscolare striato.

Può essere assunta con gli alimenti (creatina esogena), o sintetizzata nel fegato a partire da glicina, arginina e metionina.

Nel muscolo striato, la creatina viene fosforilata (reazione di Lohmann) a fosfocreatina, che rappresenta una importante forma di accumulo di fosfati altamente energetici (HEP).

La produzione dell'energia (ATP) necessaria alla contrazione muscolare avviene per scissione spontanea dell'acido fosforico della fosfocreatina; tale reazione, in condizioni fisiologiche, rappresenta la maggior fonte di creatinina. Tuttavia, non tutta la creatina si trasforma in creatinina, una quota di essa (0,2 - 0,9 mg%) si ritrova in forma libera nel plasma, ma non nelle urine poiché, una volta filtrata attraverso i glomeruli renali, viene interamente riassorbita a livello tubulare.

La creatinuria dunque è normalmente assente nell'uomo adulto; può essere presente, ma in scarsa concentrazione, nelle condizioni in cui viene superata la capacità di riassorbimento tubulare, cioè nella donna (in rapporto al periodo mestruale, alla gravidanza, al puerperio), nel bambino e nel vecchio.

La somministrazione di 1-3 g. di creatina esogena nel soggetto adulto nor-

male, non aumenta in modo significativo il suo livello nel sangue o nelle urine, perché i muscoli non ne sono saturati; ma nei soggetti con riduzione delle masse muscolari si verifica sia aumento della creatinemia che della creatinuria.

La creatinina deriva dal metabolismo muscolare per degradazione anidra della creatina.

La sua produzione è relativamente indipendente dalla dieta, dall'esercizio muscolare, dal grado di idratazione e dal metabolismo proteico, ma è proporzionale, entro certi limiti, con lo sviluppo delle masse muscolari.

I livelli plasmatici risultano pertanto costanti (0,8-1,4 mg%), e costante è anche l'escrezione urinaria (0,6-1,5 g. nella donna, 1-2 g. nell'uomo, nelle urine delle 24 h).

Il rapporto tra concentrazione urinaria e concentrazione plasmatica di creatinina, moltiplicato per il volume d'urine in ml/m (clearance della creatinina) è un indice attendibile del filtrato glomerulare, dato che la creatinina viene filtrata liberamente dal glomerulo, scarsamente escreta dal tubulo e non riassorbita da quest'ultimo.

Nelle malattie muscolari caratterizzate da una sensibile riduzione della massa muscolare funzionante (traumi, distrofia muscolare progressiva, polimiosite, dermatomiosite, atrofia muscolare neurogena, digiuno prolungato) si determina una evidente alterazione della fosforilazione creatinica (dove carenza di fosfocreatina e creatinina, e maggiore quantità di creatina libera) che si traduce in un aumento della creatinemia, comparsa di creatinuria, diminuzione della creatinuria e diminuita tolleranza alla creatina esogena.

Caratteristica, inoltre, è la risposta all'esercizio intenso dei prodotti del metabolismo muscolare.

In condizioni fisiologiche infatti, all'aumentato turnover dei fosfati ad alta energia (fosfocreatina) corrisponde un aumento della creatinemia e della creatinuria; in condizioni patologiche invece (miopatie) si ha aumento della creati-

nemia a comparsa di creatinuria.

La creatinemia aumenta, e di conseguenza compare creatinuria, oltre che nelle miopatie suddette, anche in altre condizioni patologiche, quali: l'acidosi diabetica, le epatopatie e le nefropatie gravi, il morbo di Addison, l'ipertiroidismo, l'eunucoidismo maschile.

6. Aminoacidi

Una valutazione qualitativa dell'aminoacidemia e dell'aminoaciduria è facilmente ottenibile con la cromatografia su carta.

Determinazioni quantitative sono rese possibili attualmente dalla cromatografia su resine a scambio ionico.

Variazioni delle concentrazioni plasmatiche e delle escrezioni urinarie di aminoacidi (AA) liberi sono state recentemente dimostrate in soggetti con distrofia di Duchenne e distrofia miotonica.

In particolare, nella distrofia di Duchenne sono stati rilevati aumenti significativi della taurinemia (probabilmente per fuoriuscita di questo aminoacido attraverso le membrane muscolari alterate), mentre la concentrazione plasmatica di glutammina è apparsa sensibilmente più bassa dei controlli (probabilmente a causa della ridotta ossidazione di AA liberi muscolari e quindi della produzione di ammoniaca, che la glutammina è deputata a trasportare nel plasma).

Negli stessi soggetti non si sono invece rilevate, rispetto al gruppo di controllo, alterazioni significative nelle escrezioni urinarie dei singoli aminoacidi.

Una diminuita concentrazione urinaria della treonina, della glicina, della ornitina, della serina e della glutammina, è stata recentemente segnalata in soggetti affetti da distrofia miotonica.

7. Autoanticorpi

Mediante tecniche RIA è possibile dimostrare la presenza di autoanticorpi nel

siero dei soggetti con miastenia grave di Erb-Goldflam e in alcune miopatie infiammatorie.

Anticorpi antirecettori colinergici si evidenziano nell'85-90% dei casi di malattia acquisita, mentre anticorpi antinucleo e antimuscolo striato sono presenti nel 30% circa delle miastenie in generale e praticamente in tutti i casi di miastenia associata a timoma. Anticorpi anti-nucleo sono infine presenti nel 20% dei casi di polimiosite e dermatomiosite.

8. Mioglobinuria

La mioglobina è una proteina respiratoria intracellulare, con basso p.m. (circa 17.500), presente in elevata concentrazione nel muscolo, di cui rappresenta la principale riserva di O₂.

Negli stati di sofferenza cellulare, la mioglobina passa nel torrente circolatorio e di qui, filtrando facilmente attraverso i glomeruli, nell'emuntorio renale.

La mioglobina nelle urine ha un colore rosso-marrone e dà una risposta positiva ai test della ortotoluidina, della benzidina o del guaiaco.

Se presente in quantità sufficientemente concentrata, può essere differenziata facilmente dall'emoglobina per il suo spettro caratteristico (banda di assorbimento a 581 μ) allo spettroscopio manuale.

Per quanto riguarda le cause, bisogna considerare:

- mioglobinuria parossistica familiare di Meyer-Betz, da causa ignota;
- mioglobinuria ereditaria (sindrome di Mc. Ardle), dovuta a deficit di fosforilasi;
- mioglobinuria parossistica, dovuta a crampi muscolari, che può durare fino a 72 ore dopo l'attacco;
- mioglobinuria da marcia, dovuta ad eccessivo e non abituale sforzo muscolare, sindrome del tibiale anteriore;
- cause traumatiche: percosse, pallole, sindrome da schiacciamento;
- cause infiammatorie: polimiosite e dermatomiosite acuta;

— cause tossiche: avvelenamento da pesci (malattia di Haff), morso di biscia d'acqua, intossicazione da monossido di carbonio, barbiturici;

— cause metaboliche: miopatia alcolica, acuta o cronica.

9. Catecolamine urinarie

La concentrazione delle catecolamine (noradrenalina e normetanefrina) nelle urine delle 24 ore, determinata con metodo cromatografico-fluorimetrico, può essere aumentata (oltre che nel feocromocitoma) in alcuni casi di distrofia muscolare progressiva e miastenia, e costantemente dopo esercizio fisico intenso (prima della raccolta delle urine).

10. 17-Chetosteroidi e 11-Ossicorticoidi urinari

Il dosaggio di tali ormoni consente di effettuare una diagnosi differenziale tra fatica fisiologica, in cui sono aumentati, e fatica patologica, in cui sono decisamente diminuiti.

I 17-KS urinari risultano inoltre diminuiti in caso di distrofia miotonica.

11. Elettroliti serici

Alcune delle proprietà fondamentali della fibrocellula muscolare striata (eccitabilità, conducibilità, contrattilità) sono sensibilmente influenzate dalla composizione idro-elettrolitica dei compartimenti intra ed extra-cellulari.

La concentrazione sierica degli elettroliti riflette direttamente quella del comparto extra-cellulare e, solo indirettamente, quella del comparto intra-cellulare.

Eventuali alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico si ripercuotono dapprima sul comparto extracellulare e successivamente su quello intra-cellulare.

I principali cationi le cui variazioni determinano alterazioni importanti della funzione muscolare scheletrica, sono: K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺.

Potassiemia (o Kaliemia)

Il potassio è il principale catione intracellulare; la sua concentrazione all'interno della cellula è circa 30 volte maggiore che all'esterno.

La sua funzione non è soltanto quella di mantenere l'osmolarità dei liquidi intracellulari, ma anche quella importante di regolare l'eccitabilità delle fibrocellule muscolari.

I valori normali nel siero sono compresi tra 3,5 e 5,3 mEq/l; l'omeostasi è regolata dall'aldosterone e dal desossicorticosterone, che controllano l'eliminazione del potassio a livello del tubulo distale.

L'ipokaliemia può instaurarsi per: insufficiente apporto di potassio, perdita per via gastro-enterica (vomito, diarrea, abuso di lassativi, fistole intestinali e biliari, ecc.), perdita per via renale (pielonefrite cronica, acidosi tubulare renale, azione dei diuretici, sindrome di Cushing, iperaldosteronismo, terapia cortisonica), spostamento intracellulare del K^+ (alcalosi metabolica, terapia insulinica o con anabolizzanti, paralisi periodica familiare).

A livello del muscolo scheletrico, quando la kaliemia scende sotto i 2,5 mEq/l, si hanno astenia, crampi, spiccata ipotonia, mentre quando la concentrazione arriva a 2 mEq/l si ha invariabilmente paralisi flaccida, soprattutto dei muscoli delle estremità e del tronco.

Una condizione particolare è rappresentata dalla "paralisi periodica ipokaliemica", una malattia ereditaria caratterizzata da brevi episodi di paralisi muscolare flaccida, che coincidono con una improvvisa diminuzione del potassio plasmatico e urinario, dovuta a passaggio del catione dal comparto extra-cellulare a quello intra-cellulare.

L'iperkaliemia può instaurarsi per: eccessivo apporto di potassio (terapia, trasfusione con sangue conservato), diminuita eliminazione renale (oligo-anuria, iperaldosteronismo, uso prolungato di diuretici risparmiatori di K), fuoriuscita di K dalle cellule (acidosi metabolica, sforzo

intenso nello sportivo non allenato, paralisi periodica iperkaliemica, distruzione cellulare: crisi emolitiche, necrosi dei parenchimi, traumi, ustioni, ecc.).

A livello del muscolo scheletrico, quando la kaliemia supera i 7 mEq/l, si verifica astenia ed ipotonia dei muscoli delle estremità e del tronco, e sempre paralisi flaccida quando la concentrazione raggiunge i 9 mEq/l.

Una condizione particolare è rappresentata dalla "paralisi periodica iperkaliemica", una malattia ereditaria caratterizzata da episodi di paralisi (con inizio agli arti inferiori ed estensione prossimale) che insorgono prevalentemente dopo uno sforzo intenso e si accompagnano ad un aumento della kaliemia (mentre il potassio urinario rimane invariato", dovuto a fuoriuscita di K^+ negli spazi extra-cellulari).

Sodiemia (o Natriemia)

Il sodio è il principale catione extra-cellulare.

Ad esso spetta la parte più importante nella regolazione del volume dei liquidi extracellulari, essendo in questo comparto la sua concentrazione di circa 10 volte superiore a quella del comparto intracellulare. Tale regolazione si basa sull'attività osmotica di questo elemento.

La concentrazione sierica del sodio è normalmente compresa tra 136-145 mEq/l.

L'omeostasi è regolata dal rene per mezzo di un riassorbimento obbligatorio (Na^+ , Cl^- e acqua) a livello del tubulo prossimale e di un riassorbimento facoltativo (scambio dello ione Na^+ con gli ioni K^+ e H^+) mediato dall'aldosterone, a livello del tubulo distale.

L'iponatriemia può instaurarsi con vari meccanismi: insufficiente apporto di Na, deplezione sodica o disidratazione (nefrapatia con perdita di sali, fase poliurica della insufficienza renale, rene policistico, uso prolungato di diuretici, vomito, diarrea, fistole, drenaggi gastrici o intestinali, dialisi peritoneale, emodialisi, insuffi-

cienza surrenalica con difettosa secrezione di aldosterone), diluizione sodica o emodiluizione (edemi dovuti a: scompenso cardiaco congestivo, cirrosi epatica, sindrome nefrosica, malnutrizione, eccessiva introduzione di acqua, iperinscrezione di ormone ADH, iperosmolarità extracellulare da notevole iperglicemia e/o iperlipemia), passaggio di Na all'interno delle cellule (deplezione potassica).

L'ipernatriemia può essere causata o da eccessiva introduzione di Na rispetto a quella di acqua, o da una eccessiva perdita di acqua rispetto a quella di Na (disidratazione extracellulare ipertonica: glicosuria eccessiva, polipnea, sudorazione profusa, diabete insipido), o da ritenzione di Na per aumentato riassorbimento tubulare (iperaldosteronismo primitivo o secondario, sindrome di Cushing, sindrome di Bartter).

A livello muscolare scheletrico, un aumento o una riduzione significativi della natriemia provoca invariabilmente astenia e facile stancabilità, probabilmente per alterata azione depolarizzante del Na sul nervo e sul muscolo. Una perdita cospicua di sodio può inoltre essere la causa di crampi muscolari.

Calcemia

La maggior parte (circa il 99%) del calcio totale dell'organismo è contenuto nel tessuto osseo e nei denti, mentre solo l'1% circa si trova negli altri tessuti e nei liquidi extracellulari.

Nel siero la concentrazione normale è compresa tra 9-11 mg% ml (pari a 4,5-5,5 mEq/l) di cui il 50% in forma ionizzata (libera), il 45% legato a proteine e il 5% legato ad acidi organici a formare fosfati, citrati, ecc.

La forma biologicamente attiva è rappresentata dalla quota libera (Ca^{++}). Questa svolge un ruolo importante nella regolazione della permeabilità cellulare, della eccitabilità neuro-muscolare, della contrazione muscolare e della trasmissione dell'impulso nervoso; inoltre, è es-

senziale per la normale coagulazione del sangue.

In condizioni normali la calcemia è mantenuta costante per l'azione di un complesso sistema di controllo in cui intervengono tre sostanze ad attività ormonale: il paratormone, la tireocalcitonina e la vitamina D attivata dal rene.

Una ipocalcemia di 7 mg% ml o meno (come si verifica nel rachitismo o nell'ipoparatiroidismo), o una riduzione relativa nella proporzione del calcio ionizzato (come nella iperventilazione), provoca un aumento della eccitabilità e la scarica spontanea sia delle fibre nervose motorie che delle fibre muscolari, con possibile comparsa di crampi muscolari e manifestazioni di tetania.

Viceversa, l'ipercalcemia sopra i 12 mg% ml (come nell'intossicazione di vitamina D, nell'iperparatiroidismo e nella carcinomatosi) provoca la riduzione della eccitabilità delle fibre del nervo e del muscolo, che si manifesta con la comparsa di astenia, facile stancabilità, ipotonia muscolare, riduzione dei riflessi tendinei.

Magnesiemia

Il magnesio è uno dei principali cationi intracellulari e la sua distribuzione nell'organismo è più o meno simile a quella del potassio, ad eccezione che per il tessuto osseo dove è contenuto in quantità notevole.

I fattori che regolano la concentrazione intracellulare del Mg^{++} non sono noti; tuttavia, come per il K^+ , sembrano correlati con la secrezione di aldosterone.

Il magnesio regola, insieme al calcio, l'eccitabilità neuromuscolare e inoltre attiva molti enzimi del metabolismo intermedio dei carboidrati e dei grassi.

La sua concentrazione nel plasma è normalmente compresa tra 1,5-2,8 mg% ml, pari a 1,2-2,3 mEq/l.

Una riduzione della concentrazione plasmatica di magnesio (malassorbimento, terapia diuretica, iperaldostero-

nismo, ipoparatiroidismo, alcoolismo) può determinare crampi, tetania, tremori, fibrillazione muscolare, ipereflessia osteotendinea, movimenti atetosici o coreici ed il segno della "ruota dentata".

Un aumento del livello del magnesio provoca invece astenia muscolare, per un ridotta liberazione di acetilcolina e inibita risposta della placca motrice all'azione depolarizzante della stessa.

Indirizzo degli Autori

*dott. Ottavio Pontano
Via Nicola Fabrizi, 72
65100 Pescara*

Bibliografia

- 1) ENGEL A.G., Possibili cause ed effetti della carenza di carnitina nell'uomo, Sigma Tau, 1984, Roma.
- 2) WALLACH J., Interpretation of diagnostic tests, Ed. Piccin, 1980, Padova.
- 3) BISACCHI U., MAGGI L., Utilità e significato diagnostico degli enzimi nella pratica clinica, Quad. Sclavo Diagn., 15, n. 3, Siena, 1979.
- 4) BORUM P.R., Regolazione della concentrazione di carnitina nel plasma, Sigma Tau, Roma, 1984.
- 5) GALZIGNA L., BURLINA A., Enzimologia clinica. Applicazioni pratiche, Collana di Laboratorio, Ed. Piccin, 6, 1977, Padova.
- 6) ROWLAND L.P., PENN A.S., Myoglobinuria, Med. Clin. North Am., 56, 1233-1256, 1972.
- 7) SERRATRICE G., DESNUELLE C., PELLISSIER J.F., Paramyotonie congénitale, Adynamie épisodique héréditaire ou Paralysie périodique familiale paramyotonique et hyperkaliémique, Sem. Hop. Paris, 58, 841-848, 1982.
- 8) FOWLER W.M., The effect of exercise on serum enzymes, Arch. Phys. Med. Rehabil, 49, 554, 1968.
- 9) DREYFUS J.C., SCHAPIRA G. and SCHAPIRA F., Serum enzymes in the physiopatology of muscle, Ann. N.Y. Acad. Sci., 75, 235, 1968.
- 10) BODANSKY O., Diagnostic applications of enzymes in medicine, Amer. J. Med., 27, 861, 1959.
- 11) BLANCHAER M.D., VAN WIJHE M., Isoenzymes of lactic dehydrogenase in skeletal muscle, Amer. J. Phys., 202, 827, 1962.
- 12) LINDSTROM J., An assay for antibodies to human acetylcoline receptor in serum from patients with myasthenia gravis, Clin. Immunol. Immunopath., 7, 35-43, 1976.
- 13) TREVISAN C., DUSSINI N., ANGELINI C., Le alterazioni degli aminoacidi nella miodistrofia di Duchenne e nelle amiotrofie spinali, Mal. Neuromuscol., Ed. Cortina, Verona, 1978.