



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Miopatía de depósito de nemalina y artrogriposis congénita



E. López*, C. Plans, R. Granell, P. Carreto y A. Ruano

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido el 4 de febrero de 2016; aceptado el 3 de junio de 2016

Disponible en Internet el 26 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Artrogriposis;
Congénito;
Inclusiones
rojo-púrpura;
Miopatía;
Depósito de
nemalinas

KEYWORDS

Arthrogryposis;
Congenital;
Red-purple rod-like
structures;
Myopathy;
Nemaline inclusions

Resumen La artrogriposis es un síndrome complejo, que responde etiológicamente a numerosas causas congénitas y adquiridas. Presentamos un caso familiar de artrogriposis. La necropsia aportó el hallazgo de inclusiones rojo-púrpura en el sarcoplasma del tejido muscular, sugestiva de miopatía por nemalinas.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nemaline myopathy and congenital arthrogryposis

Abstract Arthrogryposis is a complex syndrome, the aetiology of which can be traced to numerous congenital and acquired causes. We present a case of familiar arthrogryposis. Necropsy revealed red-purple rod-like structures in the sarcoplasm of the muscle tissue, suggestive of nemaline myopathy.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La artrogriposis no es un síndrome, si no, más bien un signo clínico complejo caracterizado por la presencia de contracciones y rigidez de las articulaciones, presente en más de 300

enfermedades diferentes. No es un diagnóstico médico sino la descripción de una limitación de movimiento de 2 o más articulaciones en diferentes zonas del cuerpo. Descrito por primera vez por Adolph Wilhelm Otto en 1841.

La miopatía nemalínica se caracteriza por una debilidad muscular, hipotonía y ausencia o disminución de reflejos tendinosos, su prevalencia es de 1/50.000 recién nacidos vivos (RNV) y su diagnóstico se realiza mediante biopsia muscular. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elga.t@hotmail.com (E. López).

Caso clínico

Gestante de 37 años. G3C1P1 con antecedente de feto muerto intraútero a las 30 semanas por malformación fetal compatible con artrogriposis. En tratamiento con anticoagulantes a dosis profilácticas por presentar una mutación heterocigota en el gen de la protrombina.

Controlada ecográficamente desde la 12+2 semanas, sin realizar cribado del primer trimestre por rechazo de la paciente. En la ecografía morfológica de la semana 20, se describe una posición mantenida en toda la exploración de las extremidades. A la 25+4 semanas se observa en la ecografía, feto con miembros inferiores en extensión y miembros superiores en flexión, y mantenidas durante la exploración (figs. 1-4). Se realiza amniocentesis diagnóstica con estudio de cariotipo normal, negativo para la detección del gen SMN1, para el despistaje de la atrofia muscular espinal. El estudio *microarrays* ampliado de enfermedades de depósito determinó el resultado negativo para gangliosidosis GM1, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Pompe, enfermedad de I-CELL y mucopolisacaridosis tipo VII.



Figura 1 Miembros inferiores en extensión, semana 25 gestacional.



Figura 2 Miembros inferiores en extensión mantenida durante la exploración.



Figura 3 Miembros inferiores en extensión mantenida, semana 26 gestacional.



Figura 4 Miembros inferiores en extensión mantenida, semana 28 gestacional.

Alrededor de las 30 semanas se observa un polihidramnios (fig. 5) severo con movimientos fetales escasos y un ligero edema subcutáneo. Posteriormente a la semana 33, la paciente ingresa con sospecha de amenaza de parto pretérmino con una cervicometría de 20 mm, *funnel* positivo y dinámica irregular. Se inicia tocolisis intravenosa, maduración pulmonar fetal y amniodrenaje terapéutico.

A las 33+5 semanas, finaliza la gestación con un parto de inicio espontáneo y final eutócico. Nace una mujer, con un Apgar 2/2 y sin respiración espontánea, con malformaciones aparentes. Se realiza RCP avanzada, sin éxito. Se extrae sangre y se realiza biopsia del músculo fetal para estudio.

El informe de anatomía patológica describe los siguientes hallazgos: «malformaciones a nivel macroscópico, con estigmas de artrogriposis». A nivel microscópico, el estudio muscular habla de una variabilidad en el tamaño de las fibras con distribución difusa, con una histoquímica de tricrómico positiva para inclusiones rojo-púrpura en sarcoplasma, sospechando de una miopatía de depósito de nemalinas, como causa de la artrogriposis.

El estudio genético de *microarrays* CGH, resultó normal. La determinación genética, que se realiza de rutina para la detección de dicha miopatía, resultó negativa para la

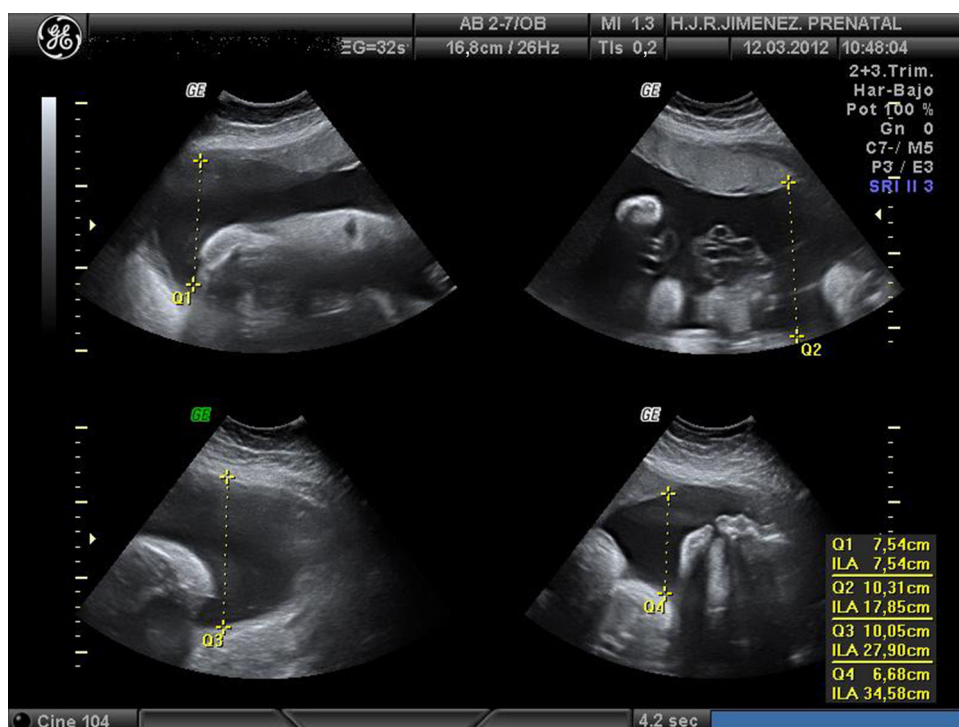


Figura 5 Polihidramnios severo, semana 32 gestacional.

presencia de los genes *ACT1* y *NEB*. Actualmente no se realiza la determinación del resto de los marcadores genéticos asociados a la miopatía nemalínica, dada su baja incidencia.

Discusión

La artrogriposis está presente en más de 200 síndromes, y en algunos de estos síndromes las anomalías acompañantes —cardíacas, renales, pulmonares, etc.— son a veces tan graves que hacen incompatible la vida.

La incidencia actual de la artrogriposis se sitúa en 1:3.000-5.000 RNV. No es un problema de la¹ embriogénesis de la articulación, si no un defecto en su funcionalidad. Existen diferentes causas, unas de origen adquiridas y otras genéticas, como son la limitación del espacio intrauterino, los defectos del músculo esquelético, las miopatías, las neuropatías, las enfermedades maternas, el compromiso vascular; todas ellas cierran el cuadro etiológico de dicho síndrome.

Estas anomalías se caracterizan por su presencia² ecográfica en el segundo trimestre, ya que es muy difícil visualizar en el³ primer trimestre contracturas articulares fijas, inmóviles, fundamentalmente de los miembros y, además, en posiciones bizarras. Suele ser este signo indirecto el que confirma finalmente al diagnóstico. Se trata, sobre todo, de contracturas en flexión y persistentes que crean deformaciones de las mismas. Estas se presentan de forma primaria o clásica, o integrando parte de otros síndromes o malformaciones. Aunque se han descrito casos con oligoamnios, el polihidramnios es muy frecuente y facilita el diagnóstico. También es habitual el hydrops fetal^{4,5}.

Centrándonos en la miopatía nemalínica como origen de la artrogriposis de nuestro caso clínico; el término

«nemalínica» hace referencia a la presencia característica de bastoncillos o estructuras fibrilares (del griego *nema*, «hilo») en las fibras musculares⁶. La miopatía nemalínica es clínicamente heterogénea. Puede producirse una forma neonatal grave, que se caracteriza por hipotonía y dificultades para la alimentación que causan la muerte prematura. La biopsia de músculo indica la presencia de cúmulos de pequeños cilindros (cuerpos de nemalina), que aparecen preferentemente (aunque no de modo exclusivo) en las fibras musculares de tipo I. A veces, los cilindros también se observan en los mionúcleos. El músculo, por lo común, tiene predominio de fibras musculares de tipo I.

Se ha vinculado más de 5 genes con la miopatía por nemalina. Todos codifican proteínas asociadas a filamentos finos, lo cual sugiere la alteración del ensamblado o interrelación de estas estructuras como mecanismo fundamental. Las mutaciones del gen de la nebulina (*NEB*) explican casi todos los casos, incluyendo las formas graves neonatal y de la niñez temprana que se heredan por un mecanismo autosómico recesivo. Los casos en la fase neonatal e infantil que se heredan por mecanismos predominantemente autosómicos dominantes son causados por mutaciones del gen de la alfa actinina de músculo estriado (*ACTA1*)⁷. Formas menos graves de la enfermedad con mecanismo de herencia autosómico dominante se han identificado mutaciones en los genes de tropomiosina alfa lenta (*TPM3*) y tropomiosina beta (*TPM2*) que comprenden menos del 3% de los casos. Las mutaciones del gen de troponina T muscular (*TNNT1*) al parecer se circunscriben a la población amish en Estados Unidos. No se cuenta con tratamiento específico alguno⁸⁻¹⁰.

Se trata de un caso de asociación familiar de artrogriposis, con asociación familiar a la miopatía nemalínica. Posiblemente se trate de una alteración hereditaria y no una aparición esporádica pese al resultado negativo de los

principales marcadores genéticos, dada la baja incidencia de dicha miopatía grave, y su aparición iterativa en la descendencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sadler TW. Embriología médica Langmans. Madrid:Williams & Wilkins;2004, 9.^a edición.
2. Bronshtein M, Keret D, Deutsch M, Liberson A, Bar Chava I. Transvaginal sonographic detection of skeletal anomalies in the first and early second trimesters. *Prenat Diagn*. 1993;13:597–601.
3. Goldberg JD, Chervenak FA, Lipman RA, Berkowitz RL. Antenatal sonographic diagnosis of arthrogriposis multiplex congenita. *Prenat Diagn*. 1986;6:45–9.
4. Gratacós E, Gómez R, Nicolaide K, Romero Galue R, Cabero Roura L. Medicina fetal. Madrid:Editorial Médica Panamericana;2007.
5. Dudkiewicz I, Achiron R, Ganel A. Prenatal diagnosis of distal arthrogryposis type I. *Skeletal Radiol*. 1999;28:233–5.
6. Sewry CA. Pathological defects in congenital myopathies. *J Muscle Res Cell Motil*. 2008;29:231–8.
7. Tajsharghi H, Ohlsson M, Lindberg C, Oldfors A. Congenital myopathy with nemaline rods and cap structures caused by a mutation in the β -tropomyosin gene (TPM2). *Arch Neurol*. 2007;64:1334–8.
8. Goebel HH. Congenital myopathies. Introduction. *Semin Pediatr Neurol*. 2011;18:213–6.
9. Donner K, Ollikainen M, Ridanpaa M, Christen HJ, Goebel HH, de Visser M, et al. Mutations in the β -tropomyosin (TPM2) gene-a rare cause of nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2002;12:151–8.
10. Sung SS, Brassington AM, Grannatt K, Rutherford A, Whitby FG, Krakoviak PA, et al. Mutations in genes encoding fast-twitch contractile proteins cause distal arthrogryposis syndromes. *Am J Hum Genet*. 2003;72:681–90.