



Neurología: trastornos neuromusculares

ASPECTOS CLÍNICOS *pág. 245*ASPECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS *pág. 266*

Puntos clave

En la estrategia diagnóstica de las enfermedades musculares, la indicación de la biopsia muscular resulta fundamental.

Entre las enfermedades musculares, la expresión de un fenotipo determinado, ya sea una hipotonía congénita, una artrogriposis múltiple congénita, una miopatía de cinturas o una miopatía distal, puede deberse a diferentes procesos susceptibles de diagnosticarse únicamente por la biopsia muscular.

Para el diagnóstico específico de la mayoría de las distrofias musculares, resulta necesaria la aplicación inmunohistoquímica en el estudio de la biopsia muscular, ya que la observación de un patrón miopático no discrimina los diferentes procesos.

La deficiencia inmunohistoquímica de una proteína determinada puede ser la expresión secundaria de otra anomalía proteica. Así, una deficiencia de merosina puede ser secundaria a una distroglucanopatía.

La demostración inmunohistoquímica de una anomalía proteica orienta la dirección de los estudios genéticos que deban realizarse para confirmar el diagnóstico clínico. El abanico de las distrofinopatías desborda el espectro distrofia muscular de Duchenne-distrofia muscular de Becker.

Aspectos anatomopatológicos

MANUEL GUTIÉRREZ

Sección de Neuropatología. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
mgutierrez.hulp@salud.madrid.org

Las distrofias musculares (DM) y las miopatías congénitas (MC) son miopatías estructurales que están causadas, generalmente, por anomalías de proteínas que forman parte del sarcolema, el sarcoplasma, el núcleo de la fibra muscular o la matriz extracelular, ya sea por deficiencias primarias propiamente dichas o por alteraciones secundarias a trastornos enzimáticos. Salvo raras excepciones, todas las DM pueden manifestarse en la edad pediátrica.

Las DM están caracterizadas generalmente por una alteración progresiva de la estructura muscular causada por una necrosis de la fibra muscular, cuya intensidad difiere de una a otra y en la mayoría de las cuales subyace una afectación en la integridad de la membrana. A ésta se atribuye una entrada de calcio al sarcoplasma que activaría las proteasas y alteraría la función mitocondrial, provocando la necrosis que estimula la miofagocitosis y el inicio de un proceso regenerativo que se expresa por una basofilia sarcoplasmática (fibras basófilas regenerativas). En los fascículos alternan las pequeñas fibras regeneradas con otras hipertroficas compensadoras y en división (*splitting*) en un contexto de fibrosis endomisial que se va estableciendo progresivamente.

La arquitectura de la fibra muscular se altera en el curso de este proceso y pueden observarse centralización nuclear y anomalías sarcoplasmáticas expresadas como fibras carcomidas, fibras lobuladas o vacuolas ribeteadas.

La morfopatología varía según el patrón del proceso. En las etapas iniciales predominan los signos de necrosis-regeneración y en las tardías, la fibrosis y la sustitución adiposa.

De este tipo de afectación se dice que tiene un patrón miopático. Es común a distintas DM y únicamente la aplicación inmunohisto-

química de antiseros concretos puede permitir establecer el diagnóstico específico.

En algunas DM, con distinta etiopatogenia, como la distrofia miotónica o la DM facioescapulohumeral, este proceso no resulta tan expresivo. Generalmente, las MC afectan la estructura muscular en menor grado que las distrofias. En un grupo, el más significativo, el diagnóstico se establece por el hallazgo de "anomalías marcadoras".

De muchas de ellas ya se conocen las anomalías genómicas y las alteraciones proteicas subyacentes.

Trastorno de las distrofias musculares

Distrofia muscular congénita

Comprende un grupo heterogéneo de procesos causados por anomalías proteicas, entre las que cabe destacar, por su frecuencia, la deficiencia de merosina.

Distrofia muscular congénita con deficiencia de laminina α -2 o merosina (DMC 1A)

La laminina α -2 o merosina (6q22) es una de las 7 lamininas segregadas por la fibra muscular a la matriz extracelular, donde se unen entre ellas y, sobre todo, con su receptor más importante, el α -distroglucano de la membrana.

La laminina α -2 se encuentra también en la membrana basal de los vasos sanguíneos cerebrales y de las células de Schwann, lo que explica la asociación posible de trastornos del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP).

Su deficiencia explica el 40-50% de las DM congénitas (DMC)¹.

Lectura rápida



Las distrofias musculares (DM) y las miopatías congénitas (MC) son miopatías causadas generalmente por anomalías de proteínas que forman parte de la estructura del sarcolema, sarcoplasma y núcleo de la fibra muscular, así como de la matriz extracelular. En la mayoría de las DM se produce una desestructuración del tejido muscular por un proceso progresivo de necrosis, hecho que no suele producirse en las MC.

El diagnóstico específico en la mayoría de las DM se basa en la constatación inmunohistoquímica de la anomalía proteica pertinente, mientras que el de las MC se basa en el hecho marcador morfológico que la define.

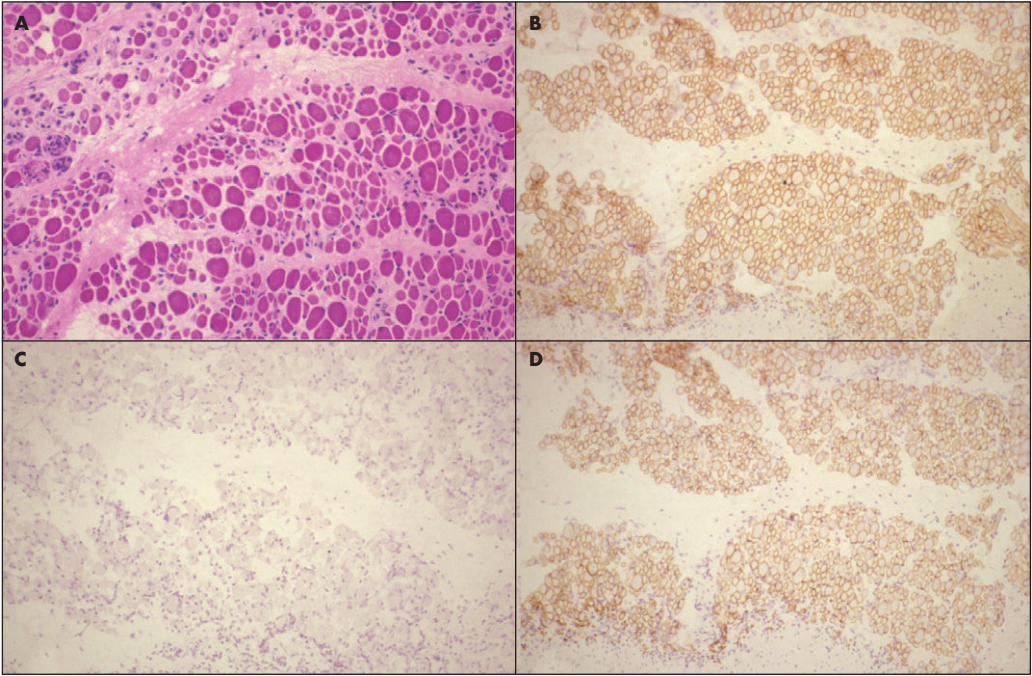


Figura 1. Distrofia muscular congénita merosina negativa. A. Necrosis aisladas con miofagocitosis e incremento en la variabilidad de los diámetros y del endomisio. B. Positividad con distrofina de la membrana muscular. C. Negatividad del sarcolema con merosina. D. Positividad con sarcoglucano alfa de la membrana muscular.

Proceso patológico. La falta completa de laminina α -2 provoca una degeneración progresiva de la fibra muscular con alteraciones necrotizantes graves, sin que se establezca una regeneración efectiva. Se acompaña de un intenso componente inflamatorio que induce a pensar en una miopatía inflamatoria tipo polimiositis. Con prontitud, se establece una intensa fibrosis endoperimisial que acaba dando lugar a una morfopatología distrófica (fig. 1). En la determinación inmunohistoquímica conviene usar anticuerpos dirigidos a distintos epitopos de la merosina, dada la correspon-

dencia que puede haber con fenotipos clínicos variables². En algunos casos, la misma alteración genómica (6q22) da lugar a una deficiencia parcial de merosina. La biopsia muscular presenta signos de miopatía inespecífica, sin actividad necrotizante. Una DMC con déficit parcial de merosina, relacionado con una alteración genómica en 1q42, se propuso denominar la DMC 1B³. En diferentes distroglucanopatías y en 3 pacientes tunecinos con retraso mental y quistes cerebelosos, se han observado grados variables de deficiencia secundaria de laminina α -2⁴. En el SNP se ha observado una neuropatía compatible con un proceso desmielinizante, atribuible a anomalías de la célula de Schwann⁵.

Tabla 1. Distrofias musculares congénitas (DMC) y distroglucanopatías

Tipos de DMC	Anomalías proteicas
DMC tipo Fukuyama	FK
DMC tipo FKRP	FKRP
DMC tipo WWS	POMT1/FKRP/FK
DMC tipo MEB	POMGn T1
DMC tipo LARGE	LARGE

FK: fukutina; FKRP: proteína relacionada con fukutina; LARGE: gen de gran tamaño y proteína correspondiente; MEB: músculo-ojo-cerebro; POMT1: proteína O-manosil transferasa 1; POMGn T1: proteína O-manosa-acetil glucosaminil transferasa 1; WWS: síndrome de Walker-Warburg.

Distrofia muscular congénita en distroglucanopatías
Diversas DMC están causadas por deficiencias de proteínas con actividad enzimática demostrada o putativamente relacionada con la glucosilación del α -distroglucano, que comienza con la adición de manosa por la enzima proteína O-manosil transferasa 1 (POMT 1). Luego se añade N-acetilglucosamina por la intervención de la enzima proteína O manosa-acetil glucosaminil transferasa 1 (POMGnT 1). Otras enzimas se encuentran relacionadas con este proceso, como la fukutina, la proteína relacionada con la fukutina (FKRP) y la proteína LARGE, de las que se desconoce la función que puedan desempeñar (tabla 1).

En todas las distroglucanopatías, la enfermedad es muy semejante. Únicamente varía de unos casos a otros según la intensidad con la que se encuentre alterada la función del α -distroglucano, que puede conllevar una necrosis sarcoplasmática, con regeneración secundaria, variaciones en el diámetro de las fibras y fibrosis endoperimisial. Inmunohistoquímicamente puede observarse una disminución o una ausencia de α -distroglucano⁶⁻⁸.

En estas DMC, pueden asociarse diversos grados de afectación encefálica y ocular. El fenotipo WWS puede representar el fenotipo más grave de un espectro de mutaciones que afectan a varios genes involucrados en la glucosilación del α -distroglucano⁹⁻¹¹.

En la enfermedad del músculo-ojo-cerebro (MEB, en sus siglas en inglés), se describieron mutaciones en el gen *POMGn T1*¹² antes de que se constataste una pérdida del distroglucano glucosilado y una disminución de la actividad enzimática POMGnT1.

El último tipo de DMC se relaciona con un gen de gran tamaño (LARGE). A la miopatía se asocian alteraciones estructurales del SNC que determinan un retraso mental profundo¹³.

Distrofia muscular congénita causada por deficiencia de integrina α -7

Las integrinas constituyen una superfamilia de moléculas de adhesión celular. La integrina α -7 tiene receptores para la laminina.

En 1998 Hayashi et al¹⁴ la identificaron como una MC, aunque habitualmente se considera como una DMC.

Las alteraciones miopáticas que se refieren son de escasa expresividad.

Distrofia muscular congénita con espina rígida

El síndrome de espina rígida se describe asociado a diversos procesos, como deficiencia de maltasa ácida, disferlinopatía, emerlinopatía, MC nemalínica, MC *multiminicore* y otros más.

En el contexto de la DMC pueden apreciarse las afectaciones siguientes.

Síndrome de Ullrich. Parece tratarse de un proceso genéticamente heterogéneo que en algunos casos está causado por mutaciones en el gen del colágeno VI. La miopatía de Bethlehem constituiría la forma benigna de un espectro en el que el síndrome de Ullrich sería la forma más grave¹⁵.

Proceso patológico. Cambios miopáticos inespecíficos con signos de necrosis-regeneración. Se describe un frecuente predominio de fibras tipo I.

Selenoproteinopatía. Mutaciones en el gen *SEPN1* causan diversas miopatías y, entre ellas, una DMC con espina rígida.

Se observan alteraciones miopáticas con fibrosis endomisial. No suelen destacar signos de necrosis, aunque en los casos evolucionados se instaura un cuadro distrófico.

Se describe con frecuencia un predominio e hipotrofia de las fibras tipo I.

Otras distrofias musculares congénitas

Se ha descrito una DMC con deficiencia de α -distrobrevina que forma parte del complejo glucoproteico asociado a la distrofina. En otra DMC, destaca la prevalencia como en la denominada forma italiana. Otros casos diversos, aislados o que afectan a hermanos, no resultan encuadrables en los tipos ya citados y se asocian diversas peculiaridades¹¹.

Distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Distrofinopatías

La distrofina es una proteína subsarcolemal que se une por uno de sus extremos a los filamentos de actina, a los que conecta mediante los distroglucanos del plasmalema, con la laminina α -2 y proteínas de la matriz extracelular.

El proceso patológico de las distrofinopatías se expresa por el patrón histopatológico propio de las DM, y destacan, sobre todo en la distrofia muscular de Duchenne (DMD), los signos de necrosis y de regeneración habitualmente más intensos que en otras distrofias. La regeneración comienza en las sarcomeras adyacentes a las necrosadas y las fibras regenerativas muestran núcleos globulosos con nucléolo prominente y sarcoplasma homogéneamente basófilo, que traduce el proceso de síntesis proteica restauradora que está teniendo lugar. No es frecuente la centralización nuclear. El proceso acaba con una sustitución fibroadiposa que destruye totalmente el músculo. La presencia de numerosas células cebadas en la DMD es un hecho destacable¹⁶.

Con microscopía electrónica, en el sarcolema se observan focos pequeños de desaparición de la membrana plasmática con disolución de la estructura miofibrilar subyacente. Por su forma suelen denominarse "lesiones delta". Se consideran como lesiones iniciales del proceso y a partir de ellas se sustenta la hipótesis del calcio referente a la necrosis de la fibra muscular¹⁷. Para valorar los resultados inmunohistoquímicos obtenidos con los 3 epitopos de la distrofina, se usa como control un antisuero frente a la espectrina, que es una proteína estructural que tiene cierta homología con la distrofina. Su positividad nos permitirá descartar artefactos que se hayan podido producir en el sarcolema durante la toma o el procesamiento de la biopsia (fig. 2). La expresión es muy diversa, en relación

Lectura rápida



Sobre la distrofia muscular congénita

La DM congénita (DMC) es una entidad heterogénea que esencialmente se debe a anomalías de la merosina y de diversas enzimas que intervienen en la glucosilación del α -distroglucano, causando las llamadas distroglucanopatías, entre las que se incluyen la DM tipo Fukuyama, la enfermedad músculo-ojo-cerebro (MEB, en sus siglas en inglés) y el síndrome de Walker-Warburg. En todas ellas, se observa una reducción o ausencia del distroglucano, así como una afectación secundaria variable de la merosina. Se asocian trastornos de la emigración neuronal de diversa importancia.

El síndrome de Ullrich es uno de los diversos procesos que pueden manifestarse con espina rígida. Es la forma de expresión más grave del espectro causado por anomalías del gen *Col VI*, y se acepta la miopatía de Bethlehem como la forma benigna.



Lectura rápida



Sobre las distrofinopatías

Las DM de Duchenne (DMD) y de Becker (DMB) constituyen un amplio espectro clinicopatológico ocasionado por anomalías en la distrofina de intensidad variable, que son susceptibles de manifestarse por una ausencia de inmunotinción en los casos más graves de DMD, o por una tinción normal del perfil de la membrana en los casos más benignos de DMB.

Sobre las distrofias musculares de cinturas

Es muy heterogéneo el conjunto de procesos susceptibles de manifestarse con este fenotipo. Atendiendo a su herencia, las DM de cinturas propiamente dichas se dividen en 2 grupos con múltiples subtipos. De la mayoría de ellos se conoce la anomalía proteica subyacente, que generalmente da nombre al proceso (sarcogluconopatía, calpainopatía, disferlinopatía).

En la biopsia muscular, se observa un patrón miopático de intensidad variable, pero el diagnóstico se basa en el perfil inmunohistoquímico.

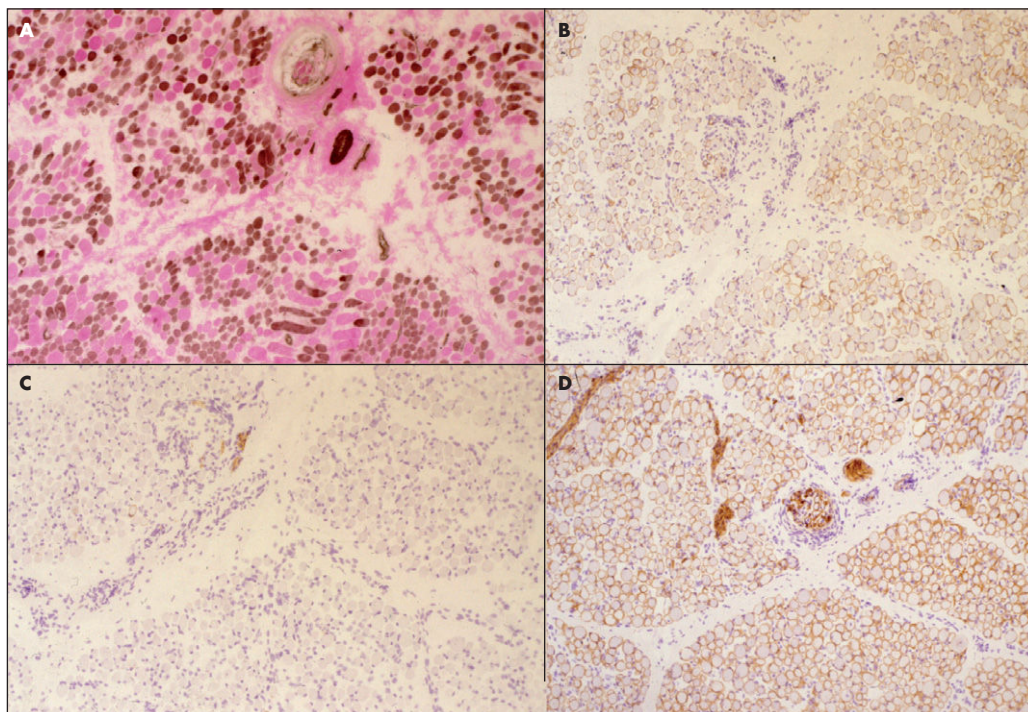


Figura 2. Distrofia muscular de Duchenne. A. Incremento en la variabilidad de los diámetros de ambos tipos de fibras. Adenosintrifosfatasa 4,6. B. Control del perfil de las fibras con espectrina. C. Negatividad obtenida con distrofina. D. Positividad ofrecida por la merosina.

con la heterogeneidad clínica del complejo Duchenne-Becker. Mientras que en la forma más grave de DMD puede haber una ausencia total o solamente puede apreciarse una inmunotinción muy débil en menos del 50% de las fibras, en la forma más benigna de distrofia muscular de Becker (DMB) los resultados pueden ser incluso normales, aunque habitualmente lo que se observa es una disminución en el marcaje, en el que se aprecian las fibras homogéneamente atenuadas o con variaciones entre ellas y en el perfil sarcolémico de cada una de ellas¹⁸.

Distrofia muscular de cinturas (*limb girdle MD*)

Es la principal entidad dentro de la gran heterogeneidad de procesos que pueden expresarse clínicamente como una miopatía de cinturas. Está causada por anomalías de diversas proteínas localizadas en la membrana muscular y sarcoplasma, pero también en la matriz extracelular, como la FKRP. Empieza a ser habitual el uso de términos como sarcogluconopatía, disferlinopatía y calpainopatía^{19,20}.

Las DM de cinturas se clasifican en 2 grandes grupos. En el tipo 1 la herencia es autosómica dominante y en el tipo 2 es autosómica recesiva. En cada uno de ellos se consideran distintos subtipos según la proteína involucrada que en algunos todavía se desconoce.

El proceso patológico de estos procesos es heterogénea¹⁹. La biopsia muscular no siempre permite apreciar el patrón histopatológico que se acepta como característico de una DM. Es lo que

sucede en diversas formas del tipo 1 en las que se describen alteraciones miopáticas inespecíficas. En otros tipos, se observan hechos más característicos, como son los signos de necrosis y de regeneración que pueden llegar a ser tan manifiestos como en la DMD. Es lo que sucede en la sarcogluconopatía G (tipo 2C), inicialmente descrita como DM autosómica recesiva grave de la infancia con un fenotipo semejante a la DMD. En un 15% de los casos se describen vacuolas ribeteadas (*rimmed*), presentes sobre todo en las disferlinopatías y en un pequeño porcentaje de casos se observan fibras rasgadas rojas. Sobre todo en la calpainopatía (tipo 2 A) se ha enfatizado la presencia de fibras carcomidas y lobuladas²¹. En la disferlinopatía (tipo 2 B) se describe una inflamación intensa que puede orientar erróneamente a una miopatía inflamatoria²². La inmunohistoquímica nos permite establecer el diagnóstico anatomopatológico concreto, aunque la interpretación inmunohistoquímica, en ocasiones, está dificultada por la existencia de deficiencias secundarias acompañantes.

Distrofia muscular por anomalías proteicas nucleares

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

También denominada DM humeroperoneal o escapulohumeroperoneal. Anomalías de la emerina y de las laminas, que son proteínas de la membrana nuclear, dan lugar al mismo fenotipo. La emerina se encuentra en la membrana

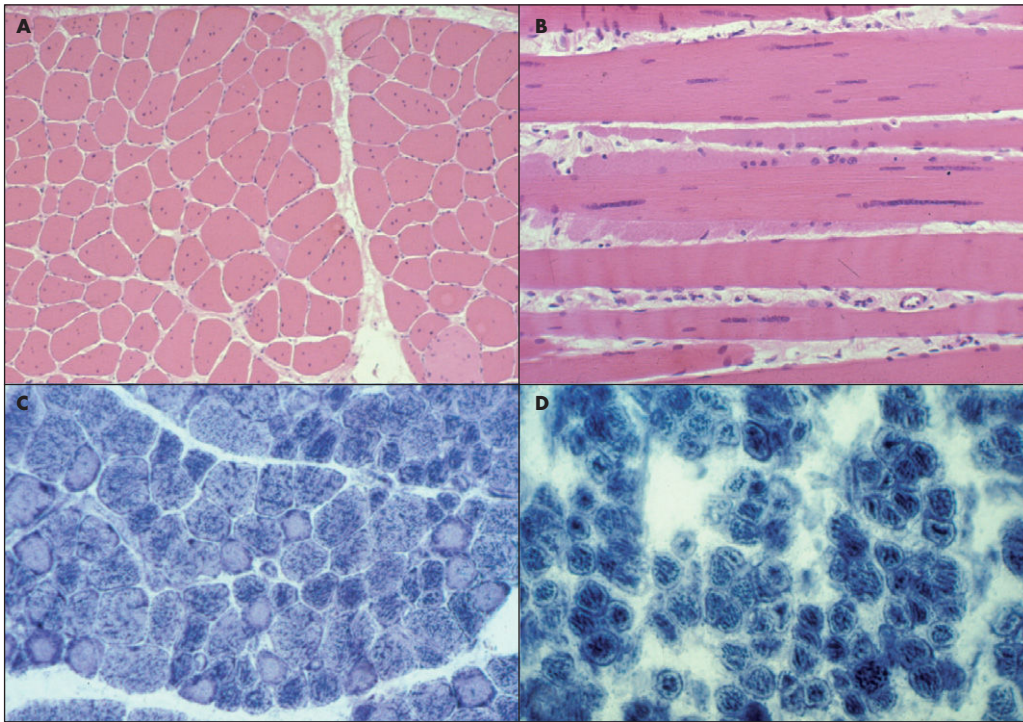


Figura 3. Distrofia miotónica. A y B. Forma infantojuvenil con intensa centralización nuclear, masas sarcoplasmáticas y cadenas nucleares. C y D. Forma congénita con fibras hipotróficas y trastornos de la maduración oxidativa sarcoplasmática.

nuclear interna y las laminas constituyen el componente principal de la lámina fibrosa subyacente que envuelve el carioplasma. Se considera que intervienen en la organización de la cromatina y en la replicación del ácido desoxirribonucleico.

En la biopsia muscular, presenta alteraciones miopáticas inespecíficas con escasos signos de necrosis-regeneración. La determinación de la emerina, inmunohistoquímicamente, permite establecer el diagnóstico de la forma ligada al cromosoma X.

Con el microscopio electrónico se ha apreciado un engrosamiento de la lámina nuclear, así como una "extrusión" de cromatina al sarcoplasma²³.

Distrofia miotónica

Está causada por una expansión (variablemente grande) de tripletes CTG en el gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica que provoca una exportación anómala del ácido ribonucleico transcrito, formándose pequeños focos de retención nuclear. Con la expansión se ven afectados también otros genes adyacentes, como el gen del canal del cloro muscular, a cuya alteración se atribuye la miotonía.

En el contexto de esta enfermedad multisistémica, se consideran 2 tipos, ambos con herencia autosómica dominante, pero únicamente la distrofia miotónica tipo 1 (clásica) tiene formas de inicio pediátrico.

Distrofia miotónica infantojuvenil. El proceso patológico es semejante a la forma del adulto.

El músculo presenta un conjunto de alteraciones inespecíficas, pero que dan lugar a un patrón morfopatológico miopático bastante característico. En ninguna otra distrofia se aprecia tanta centralización nuclear, de tal intensidad que los núcleos se disponen formando cadenas (fig. 3A y B). Frecuentemente se observan masas sarcoplásmicas subsarcolémicas, formadas por agregados homogéneos de material intermiofibrilar. También son muy frecuentes las mal denominadas fibras en anillo. Estas fibras, cortadas transversalmente, muestran una banda circular estrecha de miofibrillas subsarcolémicas que se encuentran en disposición longitudinal anómala, lo que permite ver en ellas su estriación. Un incremento en la variación de los diámetros, propio de las miopatías, se produce de forma selectiva, con una hipotrofia inicial y progresiva de las fibras tipo I e hipertrofia de las fibras tipo II. Los signos de necrosis y de regeneración son menos frecuentes que en otras distrofias.

Distrofia miotónica congénita. La morfopatología apreciada se atribuye a un trastorno en la maduración de las fibras musculares, lo que se expresa por una disminución generalizada en el diámetro, así como por la presencia de núcleo centralizado que les confiere apariencia de miotúbulos²⁴. Asimismo puede constatar con las técnicas oxidativas (DPNH) una mala diferenciación en tipos de fibras y una ausencia peculiar de actividad oxidativa en la periferia de las fibras (fig. 3C y D). Con el mi-

Lectura rápida



Sobre la distrofia miotónica

Puede afectar al paciente pediátrico de 2 formas. En la presentación infantojuvenil de la forma clásica, se observa una gran centralización nuclear, fibras en anillo e hipotrofia relativa de fibras tipo I. En la forma congénita, se observa una hipotrofia de fibras musculares, alteración en la maduración oxidativa del sarcoplasma y presencia de fibras con aspecto miotubular.



Lectura rápida



Sobre la distrofia muscular distal

La DM distal es muy diversa, pero solamente algunas formas tienen inicio pediátrico, como la miopatía de Miyoshi, que es una disferlinopatía en la que frecuentemente se observan signos inflamatorios. En la miopatía de Nonaka destaca la presencia de vacuolas ribeteadas que, en menor cuantía, también pueden observarse en la miopatía de Laing, debida a un trastorno de la miosina.



croscopio electrónico se observan numerosas células satélites.

Otras distrofias musculares

Distrofia muscular distal

La afectación de músculos distales es más propia de las neuropatías, pero puede observarse en el contexto de diversas miopatías²⁵.

Un amplio y heterogéneo grupo de miopatías genéricamente designado como miopatía distal tienen en común que la afectación muscular no es proximal, incluidos procesos caracterizados por afectación tibial (DM tibial) o de gastrocnemios (miopatía de Miyoshi).

Algunas de estas miopatías pueden tener forma de inicio pediátrico.

Miopatía de Miyoshi. Se debe a una anomalía de la disferlina (proteína del sarcolema).

La enfermedad muscular muestra un cuadro miopático inespecífico con posibles signos de necrosis-regeneración. Destaca el hecho que frecuentemente se observan infiltrados inflamatorios que pueden plantear el diagnóstico de una polimiositis²². Inmunohistoquímicamente puede establecerse el diagnóstico usando el antisuero específico.

Con microscopio electrónico se observan alteraciones de la membrana y pequeñas vacuolas subsarcolémicas que quizá guarden relación con la función alterada de la disferlina.

Miopatía distal con vacuolas ribeteadas de Nonaka (MDVR). La enfermedad muscular tiene como hecho marcador la vacuola ribeteada (*rimmed vacuole*)²⁶, que se relaciona con un proceso de autofagia y no es específica de esta miopatía²⁴. Con el microscopio electrónico, se aprecian organelas en degeneración, figuras de mielina y residuos celulares.

También pueden contener depósitos congófilos relacionados con la existencia de beta amiloide y su proteína precursora, lo que junto con la presencia de proteína tau hacen pensar en un mecanismo etipatogénico cercano al de la enfermedad de Alzheimer. Asimismo se describen inclusiones nucleares tubulofilamentosas²⁷.

Miopatía distal con inicio temprano de Laing. Mutaciones en el gen *MYH 7* de la miosina pueden tener esta forma de expresión o manifestarse como una MC (ver miosinopatías).

La enfermedad muscular revela alteraciones miopáticas inespecíficas con signos de necrosis ocasionales. En algunos casos se describen vacuolas autofágicas e inclusiones intranucleares tubulofilamentosas²⁸.

Distrofia muscular facioescapulohumeral (DMFEH)

Es una de las diversas entidades que pueden expresar este fenotipo.

Se conoce también como DM de Landouzy-Dejerine. Se presume que una delección subtelomérica 4q35 (DMFEH tipo 1A) causa alteraciones en la transcripción de genes específicamente musculares. No se ha demostrado en todas las familias (DMFEH tipo 1B).

El proceso patológico revela un patrón miopático inespecífico con signos de necrosis ocasionales, pero destaca la existencia frecuente de un componente inflamatorio²⁹ que sólo puede darse en algún otro tipo de DM. Está constituido por células mononucleares dispuestas perivascularmente o libres en el endomisio.

Distrofia muscular y epidermólisis bullosa simple (plectinopatía)

La plectina es una proteína sarcoplásmica que se relaciona con la desmina en la formación de la estructura intermiofibrilar.

El proceso patológico se caracteriza por un cuadro notablemente distrófico y por diversos hechos adicionales, como agregados de filamentos de desmina, vacuolas ribeteadas, anomalías mitocondriales o presencia de nemalinas³⁰.

Trastorno de las miopatías congénitas

La morfopatología muscular permitió ir sacando progresivamente del grupo de las hipotonías congénitas benignas una serie de procesos a los que Dubowitz denominó “nuevas miopatías” o “miopatías congénitas”³¹.

Unas forman el grupo de las MC estructurales y se caracterizan por presentar en el estudio de la biopsia muscular hechos marcadores basados en alteraciones de la estructura de la fibra muscular, visibles ya con microscopía óptica o tras el estudio con microscopía electrónica³². Algunas forman parte de un grupo de MC a las que se denomina genéricamente como miopatías con agregados de proteínas (MAP), cuya naturaleza ha podido reconocerse a partir de la inmunohistoquímica³³.

Otras expresan anomalías del patrón histotquímica, y es la desproporción congénita de tipos de fibras (DCTF) el proceso patológico más relevante. En un último grupo de casos únicamente se constatan cambios mínimos según nuestra perspectiva actual.

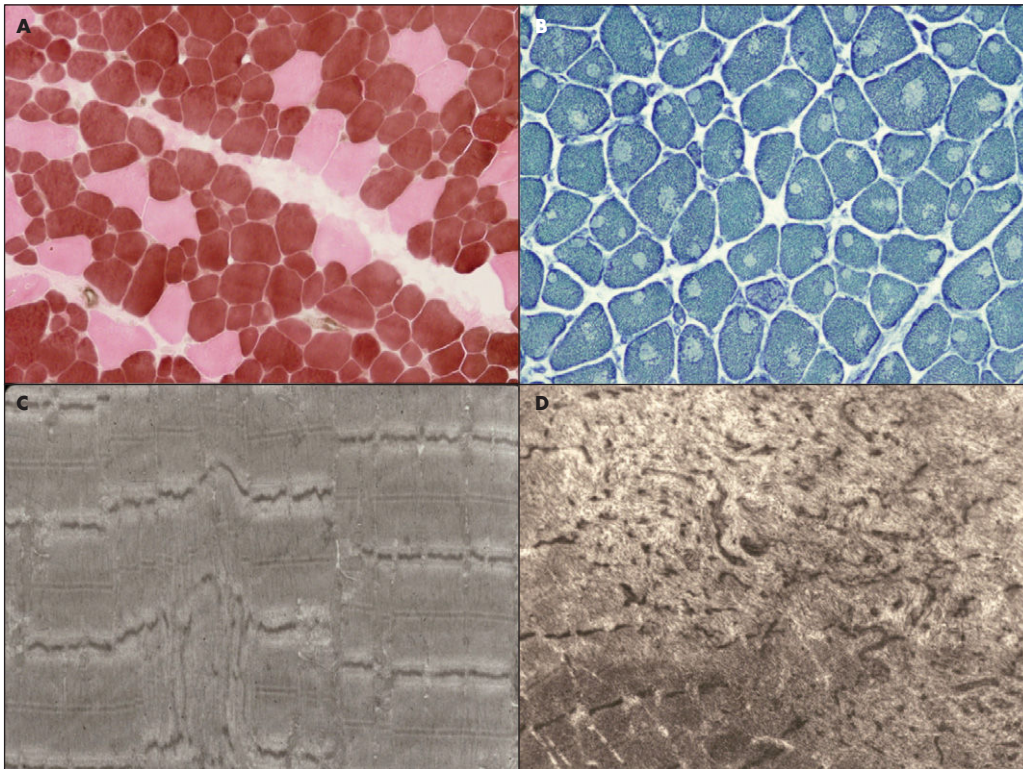


Figura 4. Desproporción congénita de tipos de fibras (A) y miopatía congénita central core (B, C, D).
A. Predominio con hipotrofia relativa de fibras tipo I. Adenosintrifosfatasa 4,6. B. Áreas sarcoplásmicas con ausencia de actividad oxidativa. DPNH. C y D. Microscopia electrónica de core estructurado y desestructurado.

Desproporción congénita de tipos de fibras

Brooke la describió en 1973 en niños con un cuadro clínico indicativo de corresponder a una MC.

En la DCTF el diámetro medio de las fibras tipo I debe ser inferior al de las fibras tipo II en al menos un 12%, y a menudo la diferencia es mucho mayor. Frecuentemente se acompaña de un predominio de fibras tipo I (fig. 4A). Treinta años después no hay un consenso respecto a los criterios que permitan su definición. El patrón histopatológico no es específico, ya que se ha observado en una lista de procesos extensa³⁴.

Miopatía nemalínica

El nombre de esta MC deriva de la palabra griega *nema* aplicada para designar su hecho morfológico marcador, que es la presencia en el sarcoplasma de estructuras filiformes o vermiformes. Se describieron también como miogranúlos, pero las referencias más usadas son bastones, nemalinas o *rods*.

Se originan en los discos Z, pero se desconoce el mecanismo mediante el que se provoca su formación. En su composición predomina, como en el disco Z, la α -actinina.

El análisis mutacional de esta MC ha puesto de manifiesto su diversidad, ya que se han descrito anomalías en genes que codifican α -actina, α -tropomiosina, beta tropomiosina,

troponina T1, nebulina y receptor de rianodina.

No son patognomónicos y los procesos en los que se observan secundariamente son muy numerosos³⁵.

El proceso patológico revela generalmente un predominio variable de fibras tipo I. Las nemalinas se disponen en agregados subsarcolémicos y se distribuyen aleatoriamente en el sarcoplasma. Con el microscopio electrónico puede observarse cómo se originan por un progresivo ensanchamiento de los discos Z con los que conservan una estructura muy semejante, y en sus extremos se aprecia una continuidad con los filamentos finos. Suele haber una destrucción miofibrilar focal que coincide con los *rods*.

Inmunohistoquímicamente se comprueba que además de α -actinina, también contienen otras proteínas del disco Z³⁵.

En los casos relacionados con mutaciones en el gen de ACTA 1 resulta muy característica la apreciación intranuclear de las nemalinas (fig. 5C y D), así como la acumulación sarcoplásmica de filamentos de actina (actinopatía).

Miopatía congénita central core

En 1956, Shy y Magee describieron la primera MC, aunque el término lo propuso Greenfield años después.

Lectura rápida



Sobre las miopatías congénitas

Grupo de procesos históricamente relacionados con el “niño hipotónico congénito” y que se caracterizan por poseer en la biopsia muscular alteraciones estructurales marcadoras del diagnóstico y fundamento de su denominación. De las posibles alteraciones histoquímicas, únicamente se concede importancia a la desproporción congénita de tipos de fibras, que no está exenta de crítica, ya que su patrón histopatológico es inespecífico.



Lectura rápida



Sobre la miopatía congénita nemalínica

Caracterizada por una destrucción miofibrilar con ensanchamientos de los discos Z que acaban dando lugar a los llamados bastoncillos, *rods* o nemalinas. Alteraciones de distintos genes codificantes de proteínas musculares tienen la misma expresión, y también son muy numerosos los procesos en los que aparecen secundariamente.

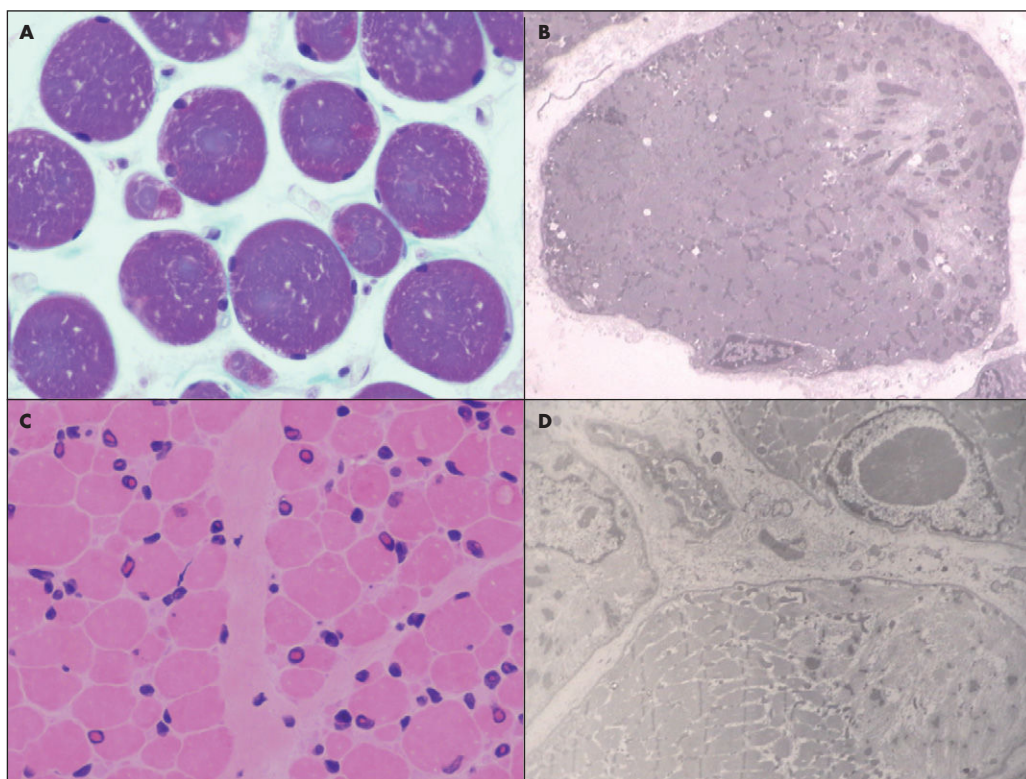


Figura 5. A y B. Miopatía congénita mixta: core-nemalínica. A. Asociación de cores y nemalinas en varias fibras. B. Microscopía electrónica de fibra muscular sin mitocondrias en la zona de core y presencia de numerosas nemalinas en el sarcoplasma adyacente. C y D. Actinopatía. C. Rods intranucleares. D. Microscopía electrónica de nemalinas intranuclear y sarcoplasmáticas.

En 1993 se identificaron mutaciones en el gen que codifica la proteína rianodina, que forma parte del canal liberador de calcio en el retículo sarcoplásmico, pero se desconoce la etiopatogenia de la lesión.

Proceso patológico. El hecho marcador apreciable sobre todo con técnicas enzimáticas oxidativas es la presencia de unas áreas sarcoplásmicas circulares, bien delimitadas y casi siempre únicas que están dispuestas, generalmente, en la zona central de la fibra y que destacan por carecer precisamente de actividad oxidativa. Se denominan “cores”, en ausencia de términos castellanos aceptables que permitan su sustitución.

Se observan casi exclusivamente en las fibras tipo I, que son las que predominan, y en ocasiones las fibras tipo II llegan a estar ausentes. El estudio con microscopio electrónico permite apreciar en estas áreas una ausencia de mitocondrias. La estructura miofibrilar habitualmente se encuentra totalmente alterada (*core* desestructurado), pero en ocasiones las miofibrillas involucradas conservan su arquitectura, aunque con un aspecto contraído, lo que causa una desconexión con las miofibrillas adyacentes (*core* estructurado) (fig. 4B, C y D).

En algunos casos también se observan nemalinas que constituyen una MC mixta (fig. 5A

y B), que se considera una variante de la MC central *core* en la que las nemalinas son un hecho secundario³⁶.

Miopatía congénita *multiminicore*

Este término es el resultado de la unión de *multicore*, que fue la primera designación del proceso³⁷, con *minicore*, que fue la denominación usada hasta años después³⁸.

Proceso patológico. Está definida por la existencia en ambos tipos de fibras de múltiples defectos, irregulares y de pequeño tamaño que se observan en la tinción del sarcoplasma con las enzimas oxidativas. Con el microscopio electrónico se comprueba en ellos una ausencia de mitocondrias y una desestructuración miofibrilar, como sucede en los *cores* a los que ocasionalmente pueden preceder.

Histoquímicamente se observa generalmente un predominio de fibras tipo I o a veces una desproporción congénita de tipos.

La MC *multiminicore* es una de las varias formas de expresión de mutaciones en el gen de la selenoproteína³⁹.

Los *minicore* propiamente dichos no son patognomónicos, ya que se han descrito asociados a diferentes procesos³⁵. Se desconocen los mecanismos de su formación.

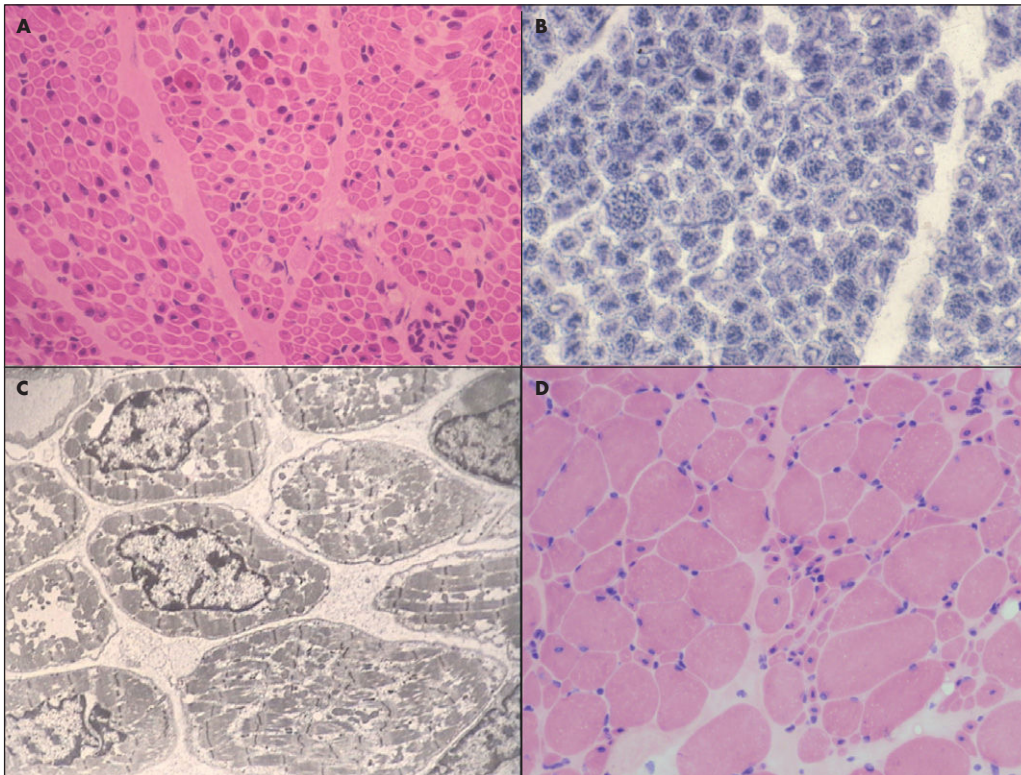


Figura 6. Miopatías miotubular (A, B y C) y centronuclear (D). A. Disposición central de núcleos y de áreas pálidas en fibras hipotróficas. B. Anómala maduración enzimática oxidativa. DPNH. C. Apariencia con microscopía electrónica de los “miotúbulos”. D. Intensa variabilidad en diámetros y presencia de centronucleación.

Miopatías miotubular y centronuclear

Miopatía miotubular

Es la expresión de la forma con herencia ligada al cromosoma X, aunque ocasionalmente también pueden expresarse así las formas autosómicas.

Está causada por mutaciones en el gen *MTM1* que codifica la proteína miotubularina. Habitualmente se manifiesta como una forma grave neonatal, pero el espectro comprende fenotipos con afectación muy ligera que pueden hacer pensar en una miopatía centronuclear autosómica⁴⁰.

En las formas autosómicas todavía no se ha detectado ninguna anomalía genómica.

Proceso patológico. La centronucleación afecta a fibras hipotróficas, inmaduras, a las que confiere el aspecto de los mal denominados miotúbulos fetales.

Los núcleos son globulosos, distintos a los de una fibra madura y están rodeados de un halo sarcoplásmico que en el estudio con microscopio electrónico se observa ocupado por mitocondrias y glucógeno, sin miofibrillas. La ausencia del núcleo, hecho muy frecuente dado que depende del plano de la sección, determina que en muchas de las fibras destaque como hecho morfológico más significativo la pre-

sencia de los citados halos o áreas pálidas, atribuidas a una síntesis miofibrilar menor, apreciables con las adenosintrifosfatasa (ATPasas). Las áreas pálidas pueden llegar a manifestarse como pseudovacúolas, lo que justifica mejor el término miotubular de la propia centronucleación. Con la DPNH se observan, por el contrario, agregados oxidativos relacionados con la presencia de mitocondrias (fig. 6A, B y C).

No hay un consenso acerca del porcentaje que deba exigirse para poder establecer el diagnóstico, y generalmente se menciona entre un 10 y un 50%⁴¹.

En sus diversas variantes genéticas, las citadas fibras constituyen la clave diagnóstica; sin embargo, debe tenerse en cuenta que en la distrofia miotónica congénita el trastorno observado es muy semejante.

En los casos benignos se asiste a una maduración de las fibras musculares que se asemeja a una forma autosómica⁴².

Miopatía centronuclear

Es la expresión de las formas con herencia autosómica que son más benignas. Generalmente, la edad de presentación es más tardía y diversa, pero se han aportado casos con manifestaciones clínicas congénitas cuya enfermedad muscular es inicialmente muy semejante a la forma ligada a X, y solamente en

Lectura rápida



Sobre la miopatía congénita central core

Caracterizada por la presencia en el sarcoplasma de áreas más o menos centrales, con intensa disminución o ausencia de actividad enzimática oxidativa causada por un pérdida mitocondrial que acaba desestructurando el patrón miofibrilar en el área afectada.

Sobre la miopatía congénita multiminicore

Caracterizada por múltiples pequeños defectos sarcoplásmicos análogos a los cores, pero que no son patognomónicos en sí mismos.



Lectura rápida



Sobre la miopatía congénita miotubular y centronuclear

La MC miotubular es un forma de miopatía centronuclear relacionada con una anomalía de la miotubularina que habitualmente tiene un patrón de herencia ligada a X y una forma clínica de presentación grave congénita, mientras que la MC centronuclear no se relaciona con ninguna anomalía genómica conocida, tiene una herencia autosómica y su presentación es habitualmente más tardía. El trastorno de la MC miotubular expresa usualmente mayor inmadurez, pero el diagnóstico de certeza debería basarse en estudios genómicos.



una biopsia posterior se puede apreciar la expresión morfolopatológica más madura de las fibras musculares, lo que permite reclasificar el proceso como una forma autosómica. Pero como, por el contrario, hay casos ligados al cromosoma X muy benignos, deberá recurrirse al estudio genómico para establecer el diagnóstico de certeza⁴³.

Proceso patológico. Durante la etapa preclínica, la fibra muscular experimenta un proceso de maduración sarcoplásmica con una variabilidad notable en los diámetros de las fibras (fig. 6D). Independientemente de su tamaño, puede observarse que el núcleo continúa permaneciendo en el centro, rodeado de un pequeño halo claro que destaca sobre todo con la ATPasa. En esta zona se observa con el microscopio electrónico que las miofibrillas son más pequeñas.

La centronucleación es más frecuente en las fibras tipo I, y la proporción de fibras afectadas es muy variable, aunque normalmente se exige que sea superior al 20%.

La mayoría de los casos muestran hipotofia de fibras tipo I, con o sin alteraciones de desproporción congénita de tipos.

Miopatía congénita con agregados de proteínas

En estas MC, los agregados de proteínas en el sarcoplasma de las fibras musculares (*surplus*) constituyen el hecho marcador. La etiopatogenia todavía no se conoce, pero se piensa que probablemente esté afectado su proceso de degradación. Su naturaleza ha contribuido esencialmente a tipificar la inmunohistoquímica. Se consideran en este grupo las MC siguientes.

Miopatía miofibrilar y miopatías relacionadas con desmina

Con el término de miopatía miofibrilar se unifican variadas designaciones referidas a la presencia en las fibras musculares de inclusiones denominadas en diferentes aportaciones bibliográficas: “cuerpos citoplásmicos”, “cuerpos sarcoplásmicos”, “cuerpos esferoides”, “cuerpos de Mallory”, “agregados miofibrilares” o “material granulofilamentoso”, que representan la acumulación de productos resultantes de una degradación miofibrilar (fig. 7A y B). A la desintegración focal de los discos Z y de las miofibrillas suele asociarse la presencia de vacuolas autofágicas.

Aunque se han referido estos procesos como “miopatías relacionadas con desmina”, la desmina, que es un filamento intermedio (10 nm) específico de la fibra muscular, no sólo forma parte de la composición de las inclusiones, si-

no también otras proteínas, como la α -B cristalina, la miotilina, la distrofina y la sustancia amiloide.

Mutaciones en el gen de la desmina y en el de α -B cristalina se asocian con esta morfolopatología, pero sólo en una minoría de los casos (desminopatías propiamente dichas), ya que la miopatía miofibrilar es genómicamente heterogénea⁴⁴ y se han descrito, entre otras, mutaciones en el gen de la miotilina y en el de la selenoproteína.

Actinopatías

Tienen 3 formas de expresión⁴⁵:

- MC nemalínica (ver apartado).
- MC con depósitos de filamentos de actina.
- MC mixta: presenta agregados de filamentos de actina y nemalinas.

Miosinopatías. Son muy escasas las aportaciones relacionadas con mutaciones de los genes que codifican las cadenas pesadas de la miosina.

Miosinopatía MYH 7. Miopatía con acumulaciones de miosina. Las denominaciones previas de este proceso han sido: miopatía con lisis de miofibrillas y miopatía con cuerpos hialinos⁴⁶.

Proceso patológico. Se caracteriza por la presencia de áreas grandes y bien delimitadas carentes de patrón sarcomérico y de organelas, en el sarcoplasma de la mayoría de las fibras tipo I. Se denominaron cuerpos hialinos y se tiñen pálidamente con HE y con tricómico, así como con las ATPasas. Inmunohistoquímicamente son positivas con antisueros contra la cadena pesada de la miosina. Con microscopio electrónico se observa que están constituidas por una matriz finamente granular, y se aprecian filamentos aislados y desorganizados que parecen tener continuidad con los de miosina, en miofibrillas conservadas.

Miosinopatía MYH 2 frente a miopatía hereditaria con cuerpos de inclusión (h-inclusion body myositis)

Inicialmente se consideró como una miopatía con cuerpos de inclusión hereditaria (h-IBM, en sus siglas en inglés) dada la semejanza de su proceso patológico con la *inclusion body myositis*.

Proceso patológico. Pueden apreciarse alteraciones miopáticas graves con vacuolas ribeteadas (*rimmed*), con forma redondeada, en hendidura o irregular, y con una localización subsarcolémica o en pleno sarcoplasma.

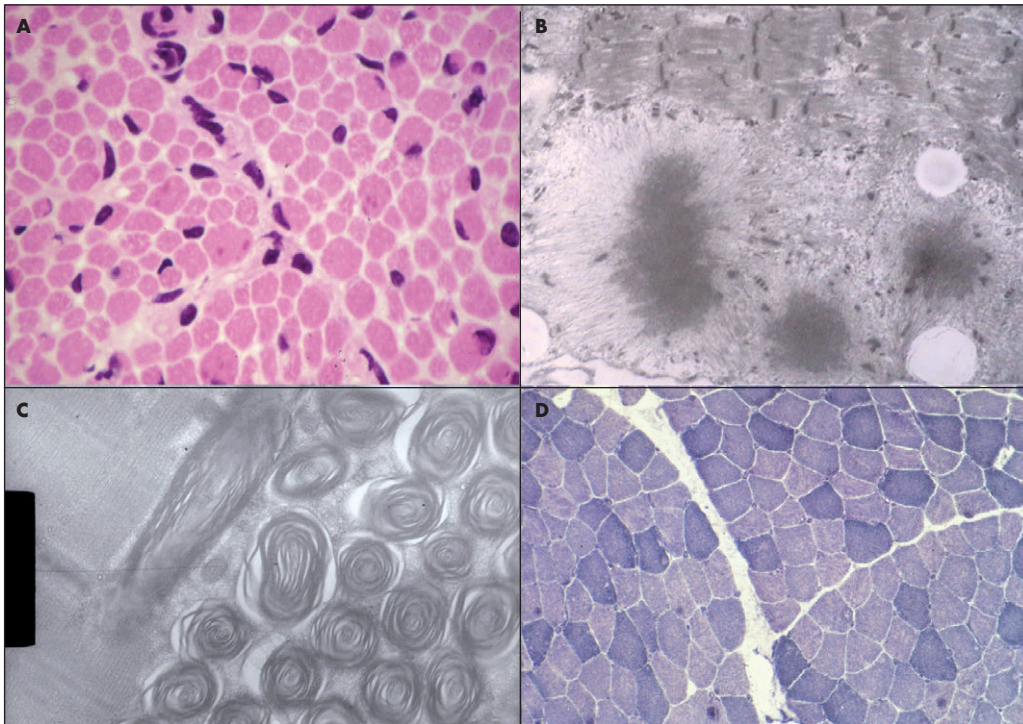


Figura 7. Miopatía miofibrilar (A, B) y espirales cilíndricas musculares (C, D). A. Presencia de cuerpos citoplasmáticos eosinófilos en varias fibras. B. Aspecto con microscopía electrónica de los cuerpos citoplasmáticos. C. Espirales cilíndricas observadas con microscopía electrónica. D. Expresión como agregados oxidativos preferentemente en las fibras tipo II.

Con el microscopio electrónico se aprecia que contienen figuras de mielina, y otros residuos celulares. También pueden observarse acumulaciones de tubulofilamentos (15-21 nm). El diagnóstico diferencial se plantea con las miopatías hereditarias con cuerpos de inclusión, ya que la ausencia de infiltración inflamatoria la distingue de la IBM.

Miopatías congénitas raras

Miopatía con espirales cilíndricas

Acumulaciones de espirales cilíndricas, parecidas a los cuerpos laminados concéntricos y a los cuerpos citoplasmáticos membranosos, que se disponen subsarcolémicamente, preferentemente en las fibras tipo II (fig. 7C y D). Son basófilos con la HE y rojizos con la tinción del tricrómico. Se ha indicado una relación con el sistema sarcotubular⁴⁷.

Miopatía con cuerpos reductores

Se caracteriza por la presencia de cuerpos subsarcolémicos eosinófilos y con variable PAS positividad, que muestran autofluorescencia y fuerte reacción con menadiona-alfa glicerofosfato deshidrogenasa. Con el microscopio electrónico tienen una estructura granular, por lo que se ha indicado un origen miofibrilar.

Miopatía con agregados tubulares

El carácter familiar de la miopatía y la frecuente presencia de los agregados en las fibras musculares⁴⁸ conceden significación a una alteración sarcoplásmica que en sí misma es inespecífica, ya que puede observarse en diferentes procesos y muy especialmente en las parálisis periódicas. Con la HE se observan como áreas basófilas subsarcolémicas de morfología variada que son PAS positivas y rojizas con el tricrómico. Muestran una reacción intensa con DPNH, pero, a diferencia de las mitocondrias, son negativas con la succinodeshidrogenasa. Se observan en ambos tipos de fibras.

Se originan en el retículo sarcoplásmico y con el microscopio electrónico destaca en estos agregados la habitual disposición notablemente ordenada de los túbulos, con unos diámetros de 50-80 nm y con una estructura parietal doble, sin un contenido aparente.

Miopatía con inclusiones tipo huella dactilar

El primer caso lo describió en 1972 A.G. Engel. Desde entonces se han descrito muy pocos casos, pero algunos han sido familiares, lo que ha reforzado su consideración como entidad. Subsarcolémicamente, en las cercanías del núcleo y sobre todo en las fibras tipo I se observan cuerpos con una estructura laminar cuya disposición semeja una huella dactilar. Su origen y composición se desconocen.

Lectura rápida



Sobre miopatía congénita con agregados de proteínas

A veces se utiliza el término “sur plus” para referirse a estas MC. El exceso puede involucrar a distintas proteínas. Diferentes términos bibliográficos, como cuerpos citoplasmáticos, cuerpos sarcoplásmicos o cuerpos esferoides, pasaron a relacionarse con la designación miopatía miofibrilar, dada la desestructuración miofibrilar acompañante. Está causada por mutaciones en genes que codifican múltiples proteínas, como desmina (desminopatías), α -B-cristalina, miotilina, selenoproteína, etc.

Se consideran también en este grupo las actinopatías y miosinopatías.



Bibliografía recomendada

Navarro C, Teijeira S.
Miopatología. Nuevo concepto. Nuevo laboratorio. Neurología. 2004;19:168-82.

Tras una breve referencia a diferentes aportaciones que contribuyeron a ampliar el conocimiento acerca de las distrofias musculares, los autores profundizan en el análisis de la distrofina, de las proteínas asociadas a la distrofina, incluido el subcomplejo distroglicano y de otras proteínas. Se realiza una descripción lúcida de la estrategia diagnóstica en el estudio de las enfermedades musculares con un algoritmo preciso que representa la secuencia que debe seguir la biopsia muscular en un laboratorio de miopatología.

Mendell JR, Boué DR, Martin PT. The Congenital Muscular Dystrophies: Recent advances and molecular insights. *Pediatr Develop Pathol.* 2006;9:427-43.

Recoge la expansión de conocimientos que ha tenido lugar con respecto a la distrofia muscular congénita. Aparece clasificada en 3 grupos de desórdenes relacionados con proteínas de la matriz extracelular, con los distroglicanos y con la selenoproteína anormal del reticulosarcoplasma. De cada uno de los tipos, presentan los aspectos clínicos, las alteraciones genéticas, la patogenia molecular y la enfermedad muscular.

Miopatía sarcotubular

En 1973 se describió por primera vez en 2 hermanos y ha habido otra aportación bibliográfica basada en la afectación de otros 2 hermanos. Las fibras musculares, sobre todo el tipo II, presentan pequeñas vacuolas no lipídicas y sin actividad lisosomal. Con el microscopio electrónico se observa que están limitadas por una membrana y que no contienen un material estructurado. Se consideran originadas del sistema sarcotubular.

Miopatía con semilunas de desestructuración miofibrilar (cap disease)

En los escasísimos pacientes con esta MC se observa que una elevada proporción de fibras musculares presenta una desestructuración sarcomérica periférica, en forma de semiluna, que no se tiñe con la ATPasa, pero sí lo hace con antiseros frente a desmina, α -actinina y tropomiosina.

Con el microscopio electrónico se observan fragmentos miofibrilares distribuidos irregularmente que están constituidos por aislados discos Z ensanchados, con sus filamentos de actina⁴⁹.

Miopatía vacuolar autofágica

Puede discutirse su inclusión entre las MC.

También se trata como un desorden del catabolismo, con el nombre de "miopatía con excesiva autofagia ligada a X"⁵⁰.

Las fibras musculares presentan una alteración sarcoplásmica parecida a la vacuola ribeteada (*rimmed*) de la que se diferencia por tener una membrana positiva con antiseros para distrofina y laminina. Un trastorno semejante se observa en la enfermedad de Danon (glucogenosis lisosomal con maltasa ácida normal).

Otras³⁶

En la nosología de las MC se consideran algunos casos que, aun siendo poco frecuentes, constituyen entidades familiares reconocidas. Sin embargo, otros procesos únicamente se sustentan por uno o 2 casos en los que un hallazgo de la microscopia electrónica en el estudio de la biopsia muscular determinó su consideración como una nueva MC.

- MC con inclusiones tipo cuerpos de zebra.
- MC con banda A ensanchada y desestructurada.
- MC con cuerpos lamelares
- MC miopatía trilaminar.
- MC con sarcoplasma en mosaico de fibras.
- MC con cambios apoptóticos.
- MC con inclusiones de estructura tubular exagonal.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

1. ●● Tews DS, Goebel HH. Diagnostic immunohistochemistry in neuromuscular disorders. *Histopathology.* 2005;46:1-23.
2. Sewry CA, Naom I, D'Allesandro M, Sorokin LM, Bruno S, Wilson L, et al. Variable clinical phenotype in merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with differential immunolabelling of two fragments of the laminin alpha 2 chain. *Neuromuscul Disord.* 1997;7:169-75.
3. Brockington M, Sewry CA, Herrmann R, Naom I, Dearlove A, Rhodes M, et al. Assignment of a form of congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency to chromosome 1q42. *Am J Hum Genet.* 2000;66:428-35.
4. Triki C, Louhichi N, Meziou M, Choyakh, Kechaou MS, Jli-di R, et al. Merosin deficient congenital muscular dystrophy with mental retardation and cerebellar cysts unlinked to the LAMA2, FCMD, MEB and CMD1B loci in three Tunisian patients. *Neuromuscul Disord.* 2003;13:4-12.
5. Matsumura K, Yamada H, Saito F, Sunada Y, Shimizu T. Peripheral nerve involvement in merosin-deficient congenital muscular dystrophy and dy mouse. *Neuromuscul Disord.* 1997;7:7-12.
6. ●● Mendell JR, Boue DR, Martin PT. The Congenital Muscular Dystrophies: Recent advances and molecular insights. *Pediatr Develop Pathol.* 2006;9:427-43.
7. Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, Noguchi S, Ishihara T, Nonaka I, et al. Selective deficiency of alpha-dystroglycan in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Neurology.* 2001;57:115-21.
8. ● Muntoni F, Valero de Bernabe B, Bittner R, Blake D, Van Bokhoven H, Brockington, et al. 114 th ENMC International Workshop on Congenital Muscular Dystrophy (CMD) 17-19 January 2003, Naarden, The Netherlands: (8 th Workshop of the International Consortium on CMD; 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project GENRE).
9. Beltran-Valero de Bernabé D, Van Bokhoven H, Beuskom E, Van den Akker, Kant S, Dobyns B, et al. A homozygous nonsense mutation of the fukutin gene causes a Walker Warburg syndrome phenotype. *J Med Genet.* 2003;40:845-8.
10. Beltran-Valero de Bernabé D, Voit T, Longman C, Steinbrecher A, Straub V, Yuva Y, et al. Mutations in the FKR1 gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet.* 2004;41:e61.
11. ●● Voit T, Tomé F. The congenital muscular dystrophies. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology.* Cap. 44. 3rd ed. New York: McGraw Hill Med Pub; 2004. p. 1203-38.
12. Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, et al. Muscular Dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell.* 2001;1:717-24.
13. Longman C, Brockington M, Torelli S, Jimenez-Mallebrera C, Kennedy C, Khalil N, et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Human Mol Genet.* 2003;12:2853-61.
14. Hayashi YK, Chou FL, Engvall E, Ogawa M, Matsuda C, Hirabayashi S, et al. Mutations in the integrin alpha 7 gene cause congenital myopathy. *Nat Genet.* 1998;19:94-7.
15. ● Jobsis GJ, Boers JM, Barth PG, De Visser M. Bethlem myopathy: a slowly progressive congenital muscular dystrophy with contractures. *Brain.* 1999;122:649-55.
16. Anderson LVB. Dystrophinopathies. En: Karpati G, editor. *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases.* Cap. 2. Basel: Neuropath Press; 2002. p. 6-23.
17. Mokri B, Engel AG. Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. *Neurology.* 1975;25:1111-20.
18. ●● Nicholson LVB, Johnson MA, Bushby KMD, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB, et al. Integrated study of 100 patients with Xp21-linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunohistochemical, and histopathological data. *J Med Genet.* 1993a;30:728-36.
19. ●● Moore SA, Shilling CJ, Westra S, Wall C, Wiclund MP, Stolle C, et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65:995-1003.
20. ●● Navarro C, Teijeira S. Miopatología. Nuevo concepto. Nuevo laboratorio. Neurología. 2004;19:168-82.

21. ● Fardeau M, Hillaire D, Mignard C, Feingold N, Feingold J, Mignard D, et al. Juvenile Limb-Girdle muscular dystrophy: Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain*. 1996;119:295-308.
22. ● Gallardo E, Rojas-García R, De Luna N, Pou A, Brown RH Jr, Illa I. Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients. *Neurology*. 2001;57:2136-8.
23. Fidzianska A, Toniolo D, Hausmanowa-Petrusewicz I. Ultrastructural abnormality of sarcolemmal nuclei in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *J Neurol Sci*. 1998;159:88.
24. Farkas-Bargeton E, Barbet JP, Dancea S, Wehrle R, Checouri A, Dulac O. Immaturity of muscle fibers in the congenital form of myotonic dystrophy: its consequences and its origin. *J Neurol Sci*. 1988;83:145-59.
25. ● Illa I. Distal myopathies. *J Neurol*. 2000;247:169-74.
26. Nonaka I, Sunohara N, Ishihara S, Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci*. 1981;51:141-55.
27. ● Nonaka I. Distal myopathies. *Cur Opin Neurol*. 1999;12:493-9.
28. Voit T, Kutz P, Leube B, Neuen-Jacob E, Schroeder JM, Cavallotti D, et al. Autosomal dominant distal myopathy: further evidence of a chromosome 14 locus. *Neuromuscul Disord*. 2001;11:11-9.
29. Arahata K, Ishihara T, Fukunaga H, et al. Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): Immunocytochemical and genetic analyses. *Muscle Nerve*. 1995;2:S56-S66.
30. Schroeder R, Goebel HH. Plectin deficiency. En: Karpati G, editor. *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. Cap. 4. Basel: INS Int Neuropathol Press; 2002. p. 78-80.
31. ● Dubowitz V. The Congenital Myopathies. En: *Muscle Disorders in Childhood Vol XVI in Major Problems in Clinical Pediatrics*. Cap. 3. London: W.B. Saunders Co Ltd; 1978.
32. ●● Goebel HH. Congenital myopathies in the new millennium. *J Child Neurol*. 2005;20:94-101.
33. ●● Goebel HH. Congenital myopathies at their molecular dawn. *Muscle Nerve*. 2003;27:527-48.
34. ●● Clarke NF, North KN. Congenital Fiber Type Disproportion-30 years on. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:977-89.
35. ●● North K. Congenital Myopathies. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. Cap. 54. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Med Pub; 2004. p. 1473-533.
36. Scacheri PC, Hoffman EP, Fratkin JD, Semino-Mora C, Senchak A, Davis MR, et al. A novel ryanodine receptor gene mutation causing both cores and rods in congenital myopathy. *Neurology*. 2000;55:1689-96.
37. Engel AG, Gomez MR, Groover RV. Multicore disease. A recently recognized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibers. *Mayo Clin Proc*. 1971;46:666-81.
38. ● Jungbluth H, Sewry C, Brown SC, Manzur AY, Mercury E, Bushby K, et al. Minicore myopathy in children: a clinical and histopathological study of 19 cases. *Neuromuscul Disord*. 2000;10:264-73.
39. Ferreira A, Quijano-Roy S, Pichereau C, Moghadaszadeh B, Goemans N, Bonnemann C, et al. Mutations in selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multiminicoredisease. Reassessing the nosology of early onset myopathies. *Am J Hum Genet*. 2002;71:739-49.
40. ● Biancalana V, Caron O, Gallati S, Baas F, Kress W, Novelli M, et al. Characterisation of mutations in 77 patients with X-linked myotubular myopathy, including a family with a very mild phenotype. *Human Genet*. 2002;112:135-42.
41. ● Giraud-Chaumeil C, Laporte J, Mandel JL, Warter JM. La myopathie myotubulaire. *Rev Neurol*. 2000;156:960-4.
42. Carpenter S. Abnormalities in nuclear positioning (centronuclear myopathies). En: Karpati G, editor. *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. Cap. 3. Basel: INS Neuropath Press; 2002. p. 57-9.
43. ● Wallgren-Petersson C, Clarke A, Samson F, Fardeau M, Dubowitz V, Moser H, et al. The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X-linked recessive, autosomal dominant and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. *J Med Genet*. 1995;32:673-9.
44. ●● Selcen D, Ohno K, Engel AG. Myofibrillar myopathy. Clinical, morphologic and genetic studies in 63 patients. *Brain*. 2004;127:439-45.
45. ● Goebel HH, Laing NG. Actinopathies. En: Karpati G, editor. *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. Cap. 4. Basel: INS Neuropath Press Pub; 2002. p. 62-4.
46. Ceuterick C, Martin JJ, Martens C. Hyalin bodies in skeletal muscle of a patient with a mild chronic nonprogressive congenital myopathy. *Clin Neuropathol*. 1993;12:79-83.
47. Baker NS, Sarnat HB, Jack RM, Patterson K, Shaw DW, Herndon P, et al. D-2-hydroxyglutaric aciduria: hypotonia, cortical blindness, seizures, cardiomyopathy and cylindrical spirals in skeletal muscle. *J Child Neurol*. 1997;12:31-6.
48. ● Goebel HH, Anderson JR. Structural congenital myopathies (excluding nemaline myopathy, myotubular myopathy and desminopathies): 56th European Neuromuscular Centre (ENMC) sponsored International Workshop December 12-14, 1997, Narden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 1999;9:50-7.
49. ● Fidzianska A. Cap disease. A failure in the correct muscle fiber formation. *J Neurol Sci*. 2002;201:27-31.
50. ● Minassian B, Levy N, Kalimo H. X-linked myopathy with excessive autophagy. En: Karpati G, editor. *Disorders of catabolic mechanisms*. En: *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. Cap. 8. Basel: INS Neuropath Press Pub; 2002. p. 145-7.

Bibliografía recomendada

Nicholson LYB, Johnson MA, Bushby KMD, et al.
Integrated study of 100 patients with Xp21-linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. *J Med Genet*. 1993a;30:728-36.

Se trata de un estudio multidisciplinario que incluye la enfermedad de 100 pacientes con distrofia muscular Xp21 (distrofinopatías) a los que, atendiendo a la gravedad o benignidad del proceso, se aleatoriza en 5 grupos clínicos que comprenden la distrofia muscular de Duchenne (DMD) grave, un grupo de DMD más benigno, un grupo intermedio DMD-distrofia muscular de Becker (DMB), otro grupo de DMB grave y el grupo de DMB típica. Divide la expresión inmunohistoquímica de la distrofia en 8 categorías correlacionándolas con los distintos grupos clínicos.

Goebel HH. Congenital myopathies in the new millennium. *J Child Neurol*. 2005;20:94-101.

A partir de las aportaciones de la histoquímica y de la microscopía electrónica, el autor recoge una extensa clasificación de las miopatías congénitas (MC) estructurales y refiere diferentes anomalías histoquímicas que constituyen el sustrato de otras MC no estructurales. Describe las MC "mayores" y actualiza los aspectos de la genética molecular en las MC.