

MIOPATIAS CONGENITAS

Dra Ana Cabello, Jefe de Sección de Neuropatología, Dpto Anatomía Patológica, Hospital 12 de Octubre

Este grupo de miopatías está constituido por enfermedades hereditarias que se caracterizan por su comienzo congénito, curso generalmente benigno y presencia de rasgos morfológicos característicos. Aunque en la actualidad hay más de 40 condiciones clasificadas como miopatías congénitas, la gran mayoría de ellas son extraordinariamente raras. Expondremos únicamente las más frecuentes.

Recientemente las enfermedades musculares se han reclasificado atendiendo a su etiología y/o patogenia, gracias al conocimiento desarrollado a partir del descubrimiento de genes y proteínas afectados en ellas¹. Modificamos dicha clasificación para adaptarla al capítulo de las miopatías congénitas:

1 :Miopatías con alteración en la maduración o desarrollo muscular

- a) Miopatía miotubular ligada al X
- b) Desproporción congénita de tipos de fibras

2: Miopatías con anormalidad nuclear: Miopatías centronucleares

3: Miopatías con alteración de las proteínas miofibrilares y/o citoesqueléticas

- a) Miopatías con cores
 - Enfermedad con cores centrales
 - Enfermedad con multi-minicores
- b) Miopatía nemalínica

MIOPATIA MIOTUBULAR LIGADA AL X

Es una miopatía congénita grave, cuyos primeros síntomas son con frecuencia intrauterinos con polihidramnios y disminución de los movimientos fetales. Son frecuentes los abortos y partos prematuros y la mortalidad neonatal es muy elevada. Clínicamente se caracteriza por una hipotonía y debilidad generalizadas y graves desde el nacimiento, que producen una insuficiencia respiratoria que puede desembocar en el fallecimiento. Existe dificultad para la deglución y oftalmoplejía. Morfológicamente, las fibras afectadas son muy similares a los miotúbulos fetales, con centralizaciones nucleares y presencia de acúmulos oxidativos también centrales, además de la hipotrofia y predominio de fibras tipo I y la hipertrofia del tipo II. El gen afectado es el MTM1, localizado en Xq28 y que codifica la miotubularina, proteína implicada en el metabolismo de las membranas y vesículas y en el de la fosfatidil-inositol 3 quinasa; se han descrito más de 140 mutaciones, 70% concentradas en 5 exones de los 15 que tiene el gen².

DESPROPORCION CONGENITA DE TIPOS DE FIBRAS

Es una miopatía no progresiva, generalmente de herencia autonómica recesiva, raramente dominante, que se presenta con hipotonía congénita y debilidad muscular de gravedad variable, generalmente escasa; es frecuente la artrogriposis y la luxación congénita de cadera. Histológicamente, las fibras tipo I son menores que las tipo II, al menos en un 25% y existe predominio del tipo I. El diagnóstico es clínico-patológico, ya que algunas enfermedades como las leucodistrofias o lesiones del SNC especialmente si afectan a vías del tronco, pueden producir un cuadro histológico similar. En el momento actual se desconocen las posibles alteraciones genéticas, aunque se ha descrito un caso que asociaba una traslocación cromosómica³ y tres diferentes casos con mutaciones en el gen ACTA1 de la actina⁴.

MIOPATIA CENTRONUCLEAR

Miopatía de herencia recesiva que puede debutar bien en el período neonatal, en la infancia o en la adolescencia. Muestra generalmente un curso lentamente progresivo con debilidad proximal, axial y facial, ptosis y oftalmoplejía; la evolución es muy variable. Hay también formas de comienzo en el adulto, con patrón de herencia dominante, que no suelen mostrar afectación ocular ni facial y se presentan como una distrofia de cinturas.

Al igual que en la forma ligada al X, el hallazgo histológico fundamental es la presencia en las fibras tipo I de núcleos centrales asociados a acúmulos oxidativos; se observa, además, predominio e hipotrofia de fibras tipo I. No se conocen por el momento las alteraciones genéticas aunque se supone que puede estar alterado alguno de los ocho análogos autosómicos del gen de la miotubularina.

MIOPATIA CON CORES CENTRALES (MCC)

Se presenta con hipotonía congénita, retraso en el desarrollo motor y debilidad proximal de curso escasamente progresivo; puede asociar deformidades esqueléticas. La herencia es autosómico dominante o esporádica. En la biopsia, las fibras muestran zonas redondeadas, grandes y generalmente únicas por fibra, de pérdida de la actividad enzimática oxidativa y negativas con el PAS; afectan únicamente a las fibras tipo I que muestran un gran predominio, a veces del 100%.

Esta miopatía tiene una estrecha relación con la hipertermia maligna, ya que ambas comparten el mismo locus genético en 19q13, locus del gen RYR1 que codifica el receptor de la rianodina, proteína involucrada en la regulación del calcio en el músculo.

MIOPATIA CON MULTI-MINICORE (MMM)

Es una miopatía de herencia recesiva que se presenta generalmente con un fenotipo “clásico” caracterizado por debilidad de predominio axial, escoliosis e insuficiencia respiratoria. Hay, sin embargo, otras fenotipos más raros: comienzo antenatal con artrogriposis, debilidad lentamente progresiva con atrofia de manos⁵ y asociada a oftalmoplejia. Morfológicamente la enfermedad se caracteriza por la presencia de zonas de desorganización sarcomérica y falta de actividad oxidativa, de pequeño tamaño y múltiples por fibra (minicores). Ultraestructuralmente muestran ausencia de mitocondrias que, sin embargo, forman pequeños acúmulos en la periferia; esta disposición de las mitocondrias es la responsable del aspecto típico “carcomido” que presentan las fibras con las técnicas para enzimas oxidativos. Son muy frecuentes las centralizaciones nucleares y la hipotrofia y predominio de las fibras tipo I. Los minicores, contrariamente a los cores, afectan a los dos tipos de fibras.

Se ha descrito una mutación homocigótica en el gen RYR1, el gen afectado en la MCC, en una familia con el fenotipo que asocia atrofia de manos. Tres enfermos de esta familia fueron rebiopsiados en la edad adulta y presentaban la morfología típica de la MCC, lo que significa que este subgrupo de enfermos representan una variante de MCC de herencia recesiva que se presenta transitoriamente como MMM⁶. Posteriormente se han descrito mutaciones en el gen de la selenoproteína N en casos con el fenotipo “clásico” de la enfermedad⁷.

MIOPATIA NEMALINICA

Se han descrito 4 formas clínico-genéticas: 1) forma neonatal grave, autosómico recesiva; 2) forma congénita clásica, leve, autosómico recesiva; 3) forma infantil, autosómico dominante y 4) forma tardía del adulto, autosómico recesiva. Las cuatro formas muestran debilidad muscular proximal o generalizada y afectación facial. Las formas precoces se presentan con hipotonía congénita, debilidad respiratoria y dificultad para la deglución, mientras que las formas más tardías pueden mostrar también afectación distal. Es extraordinaria, aunque posible, la afectación cardíaca.

Morfológicamente esta miopatía se caracteriza por la presencia de bastoncillos (nemalinas) en las fibras musculares, generalmente en el sarcoplasma, aunque también pueden aparecer en el núcleo. Se tiñen intensamente de rojo con el tricrómico de Gomori en los cortes por congelación y ultraestructuralmente son muy fácilmente identificables, ya que muestran la densidad y la estructura de las bandas Z. Bioquímicamente están compuestas por alfa-actinina, el componente mayor de la banda Z.

Se han identificado varios genes involucrados en esta enfermedad: TPM3 en 1q12, que codifica la alfa-tropomiosina y es el responsable de la forma autosómico dominante; NEB en 2q21-22, que codifica la nebulina y está en relación con la mayor parte de las formas recesivas clásicas (las formas recesivas graves no están asociadas, sin embargo, a ninguno de estos genes); ACTA1 que codifica la alfa-actina, TPM2, la beta-tropomiosina y TNNT1, la troponina T⁸. Curiosamente, ninguno de los genes descritos está en relación con las proteínas de la banda Z, las alfa-actininas 2 y 3.

¹ Karpati G. En: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. Ed por G Karpati. World Federation of Neurology. ISN Neuropath Press, Allen Press, Lawrence, KS, USA, 2002.

² Laporte J, Biancalana V, Tanner SM y cols. MTM1 mutations in X-linked myotubular myopathy. *Hum Mutat* 15:393-409, 2000.

³ Verdes AM, Peterson MB, Schroder HD y cols. Congenital myopathy with fiber type disproportion: a family with a chromosomal translocation t(10;17) may indicate candidate gene regions. *Clin Genet* 45:11-16, 1994.

⁴ Laing NG, Clarke NF, Dye DE y cols. Actin mutations are one cause of congenital fibre type disproportion. *Ann Neurol* 56:689-94, 2004.

⁵ Ferreiro A, Estournet B, Chateau D y cols. Multi-Minicores disease. Searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 48:745-757, 2000.

⁶ Ferreiro A, Monnier N, Romero NB y cols. A recessive form of central core disease, transiently presenting as multi-minicores disease, is associated with a homozygous mutation in the ryanodine receptor type I gene. *Ann Neurol* 51:750-759, 2002.

⁷ Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C y cols. Mutations of the selenoprotein N gene, implicated in Rigid Spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multi-minicores disease. Reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet...*

⁸ Goebel HH, Laing NG. Nemaline myopathies. En: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. Ed por G Karpati, World Federation of Neurology. ISN Neuropath Press, Allen Press, Lawrence, KS, USA, p 74-77, 2002.