

Contribución de la Biopsia Muscular en el Diagnóstico de las Miopatías Congénitas

Aurelio Hernández Laín
Sección Neuropatología
H. 12 de Octubre

Miopatías congénitas

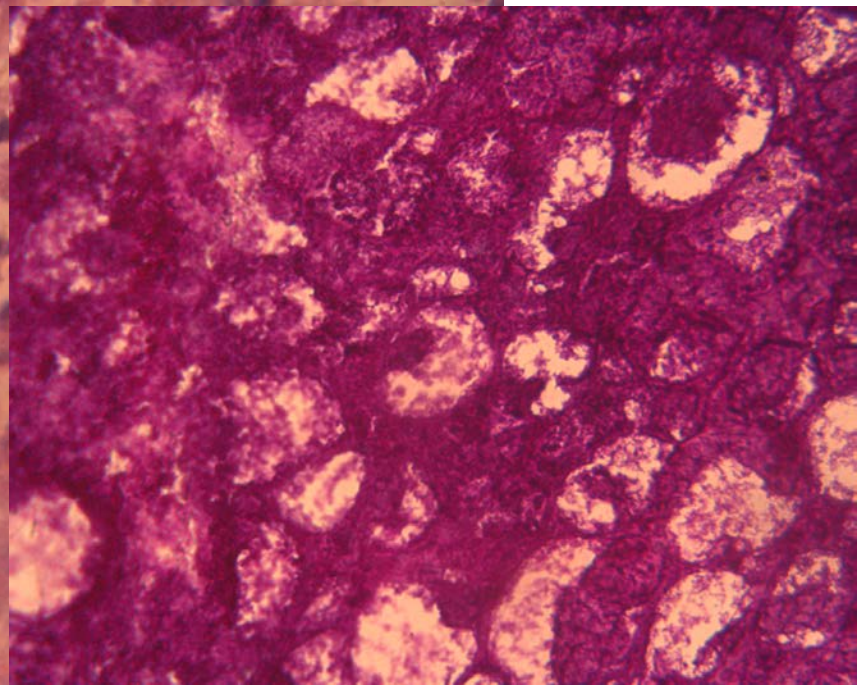
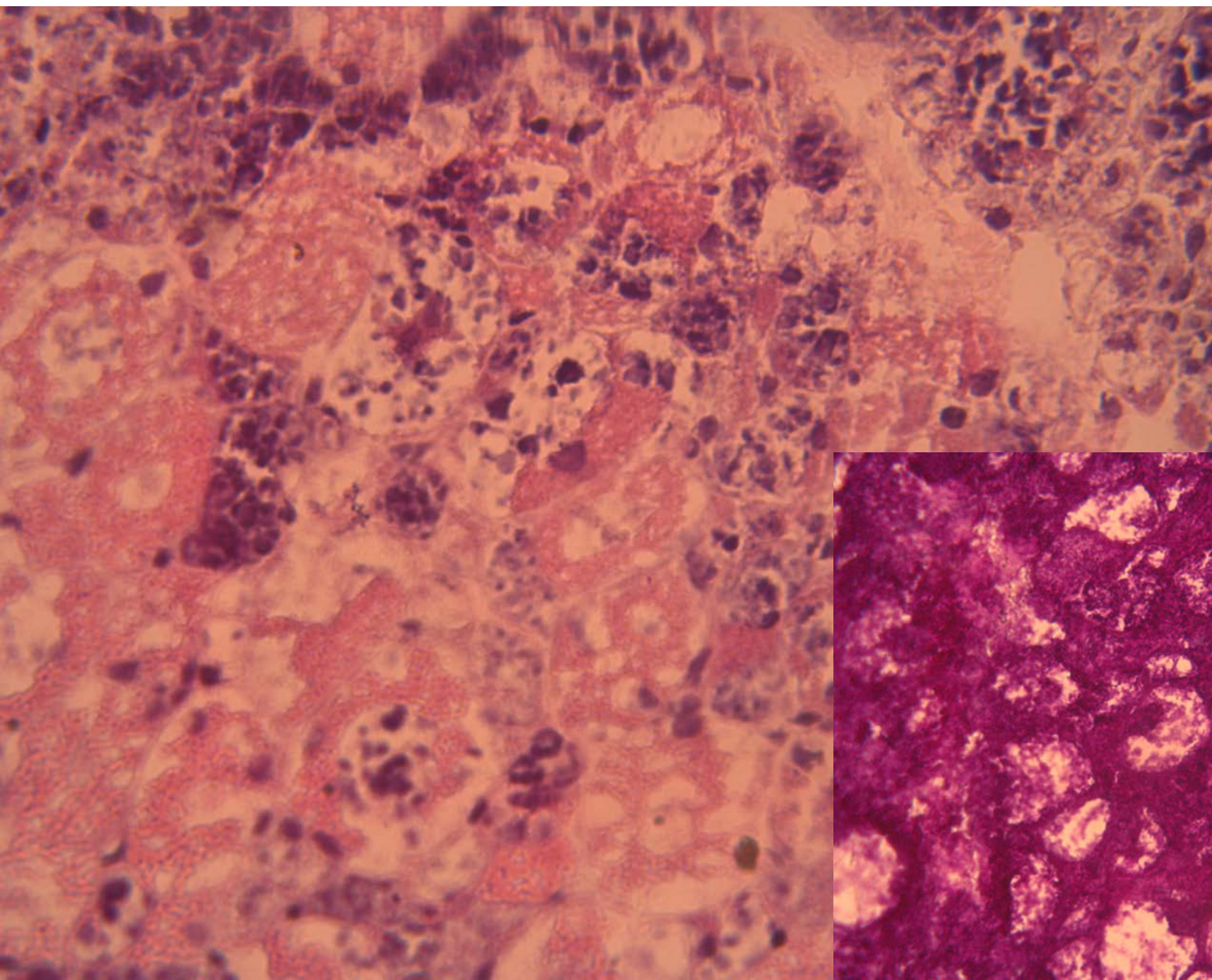
- Grupo de trastornos musculares de causa genética
- Caracterizados clínicamente por hipotonía y debilidad, por lo general desde el nacimiento, curso estático o lentamente progresivo (“niño hipotónico”)

Pistas Diagnóstico Diferencial

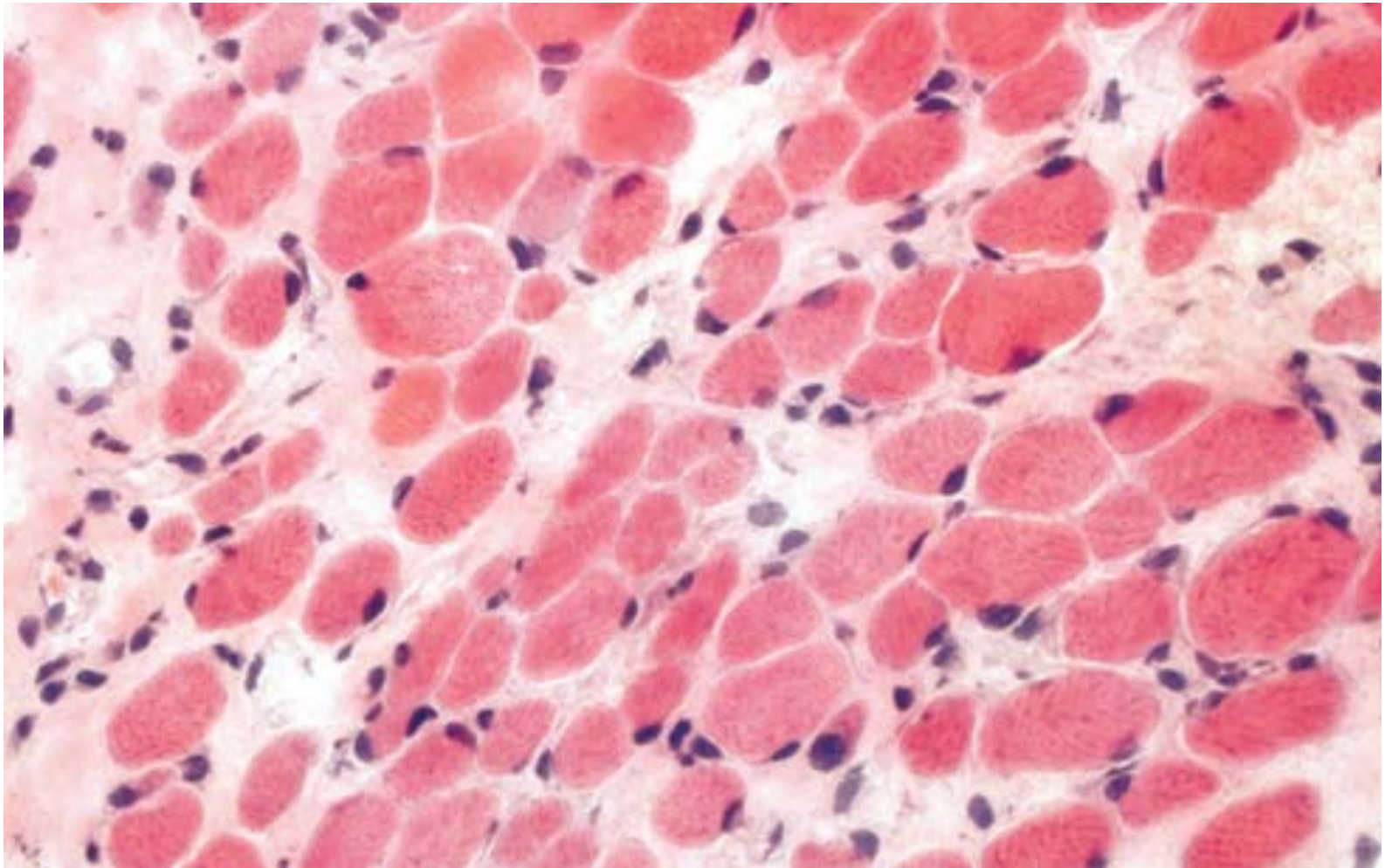
- Afectación facial, “facies miopática” (no dismorfismo), con o sin oftalmoplegia
- Falta de alteración SNC. ROT exaltados.
- No fasciculaciones (lengua)
- CPK normal.
- Ausencia alteraciones metabólicas (acidosis.)
- EMG denervación AME y estimulación repetitiva en sd. miasténicos
- RM

- Puede haber solapamiento clínico entre miopatías congénitas y otros trastornos neuromusculares:
 - Distrofias musculares congénitas
 - Distrofia miotónica congénita
 - Síndromes miasténicos congénitos
 - Miopatías metabólicas, incluyendo
La enfermedad de Pompe
 - Atrofia muscular espinal

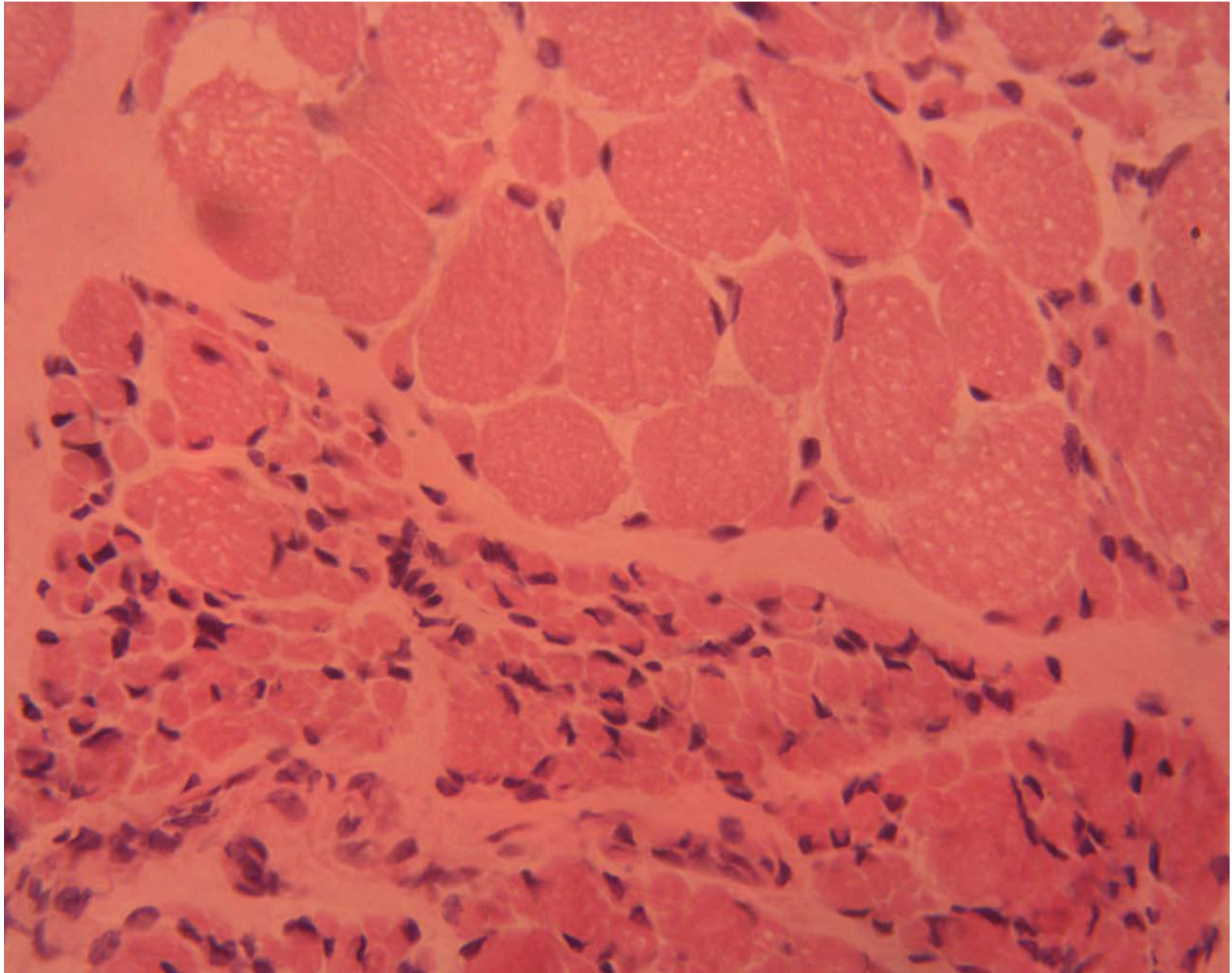
Maltasa Acida



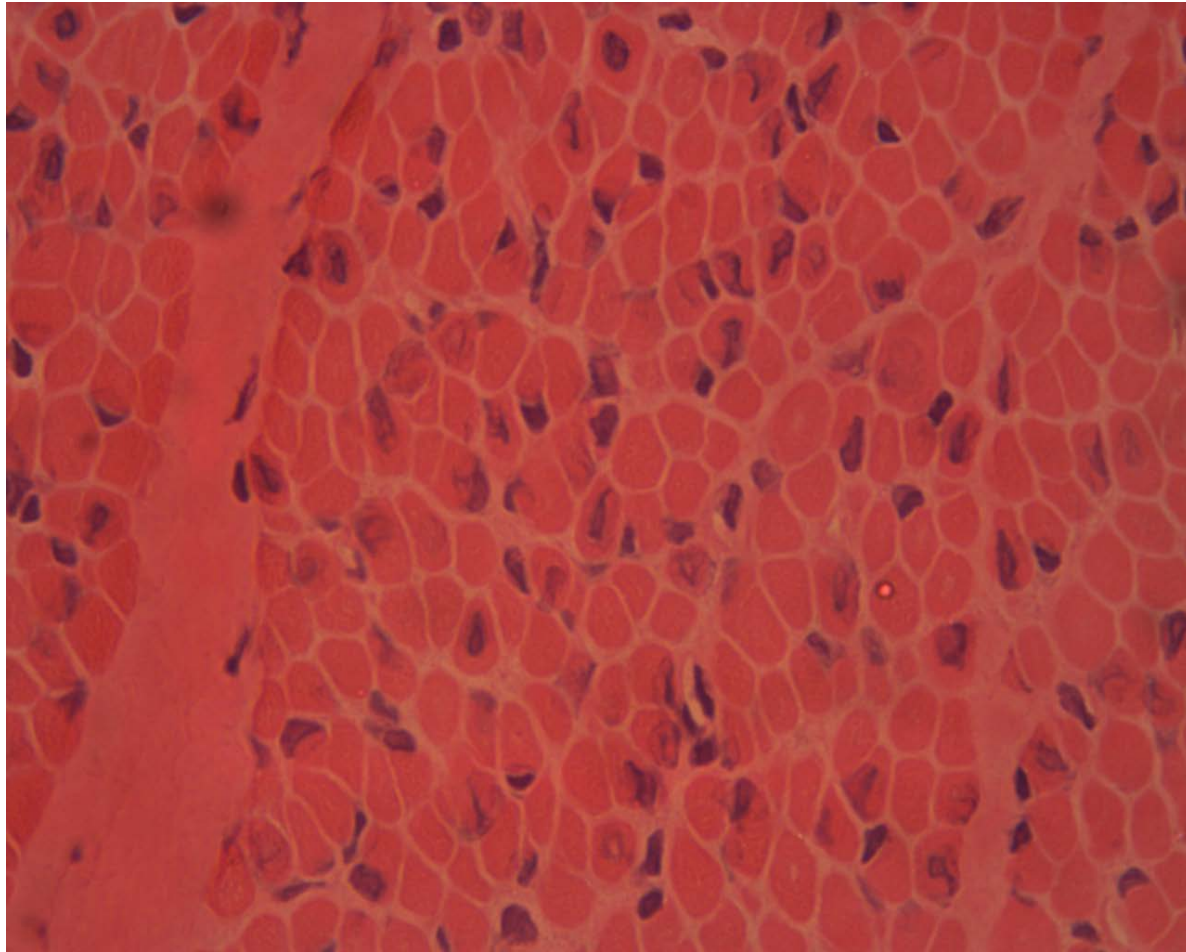
Distrofia Muscular Congénita (merosina)



AME



Distrofia miotónica congénita



Rasgos histológicos comunes miopatías congénitas

- Atrofia o hipotrofia fibras tipo I.
- Predominancia o uniformidad de fibras tipo I
- Ausencia de necrosis y regeneración
- Ausencia de fibrosis (no siempre..)

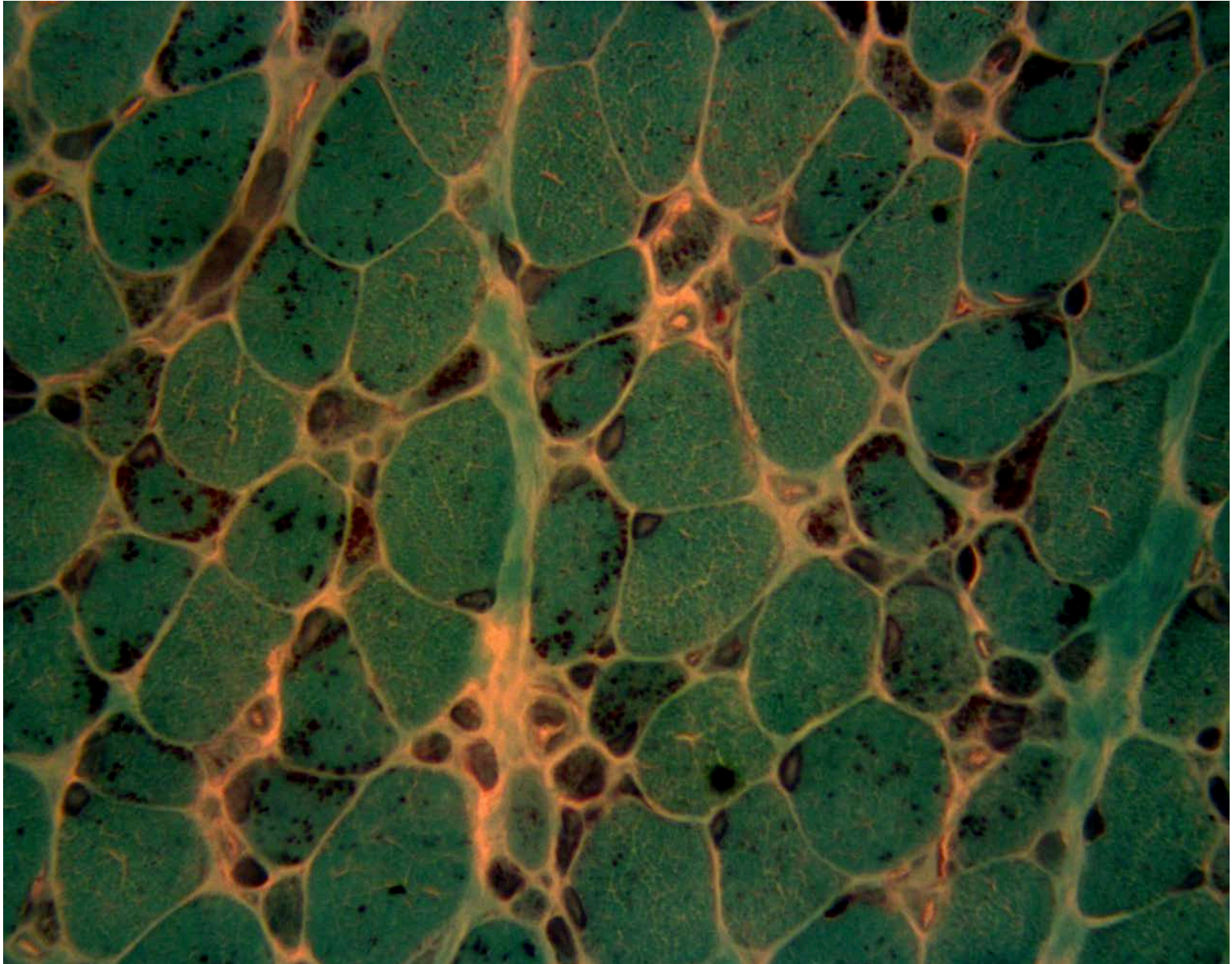
- Históricamente las miopatías congénitas se han clasificado en base a rasgos histológicos de la biopsia muscular:
 - “rods” (miopatía nemalínica),
 - “cores” (central core y multiminicore)
 - núcleos centrales (centronuclear /miopatía miotubular)
 - hipotrofia selectiva de fibras tipo I (desproporción congénita de fibras).

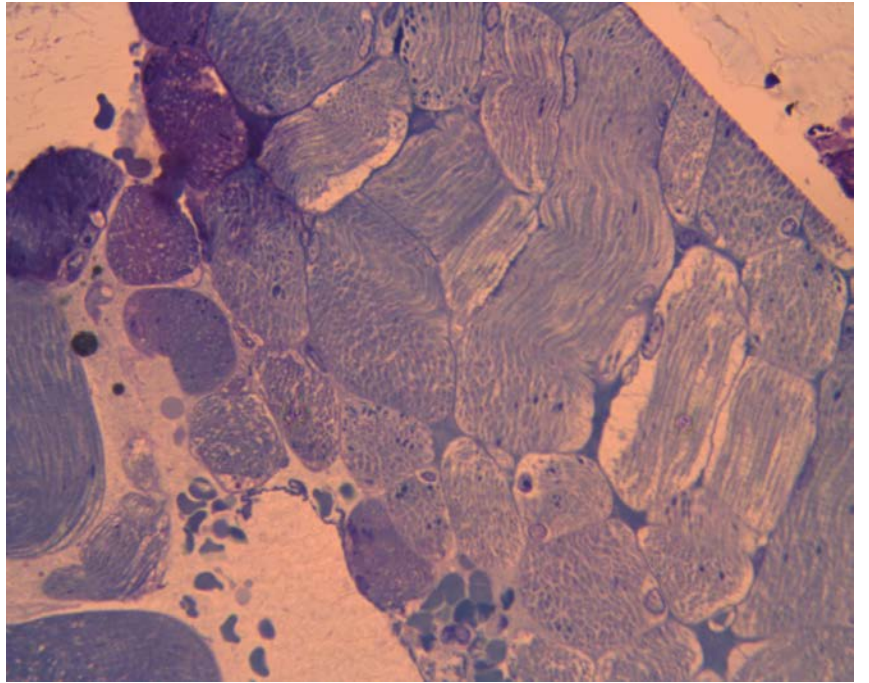
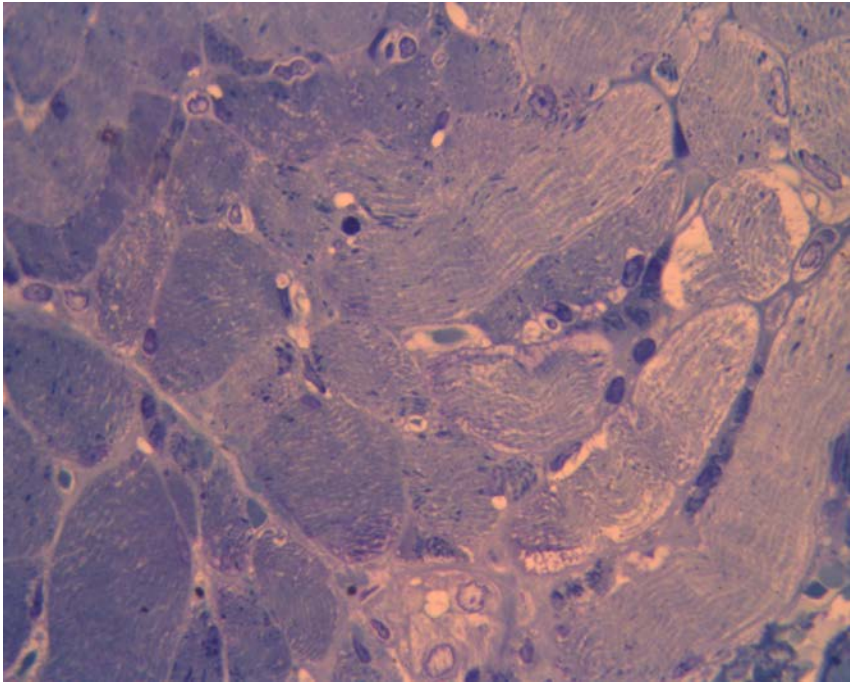
- Durante el últimos 15 años, se ha identificado la base genética de muchos de los diferentes subtipos de miopatías congénitas .
- La relación entre cada tipo de miopatía congénita , definida por motivos histológicos , y la causa genética es compleja .

- Heterogeneidad genética: Mismo tipo de miopatía congénita causada por mutaciones en más de un gen. 8 loci genéticos conocidos para la miopatía nemalínica).
- Mismo gen diferentes patologías musculares.
Mutaciones
alfa-actina: miopatía nemalínica, desproporción congénita de fibras..
- Misma mutación genética diferentes características patológicas en miembros de la misma familia o en el mismo individuo en diferentes edades. Mutaciones en RYR1 y ha sido reproducido en un modelo de ratón de RYR1

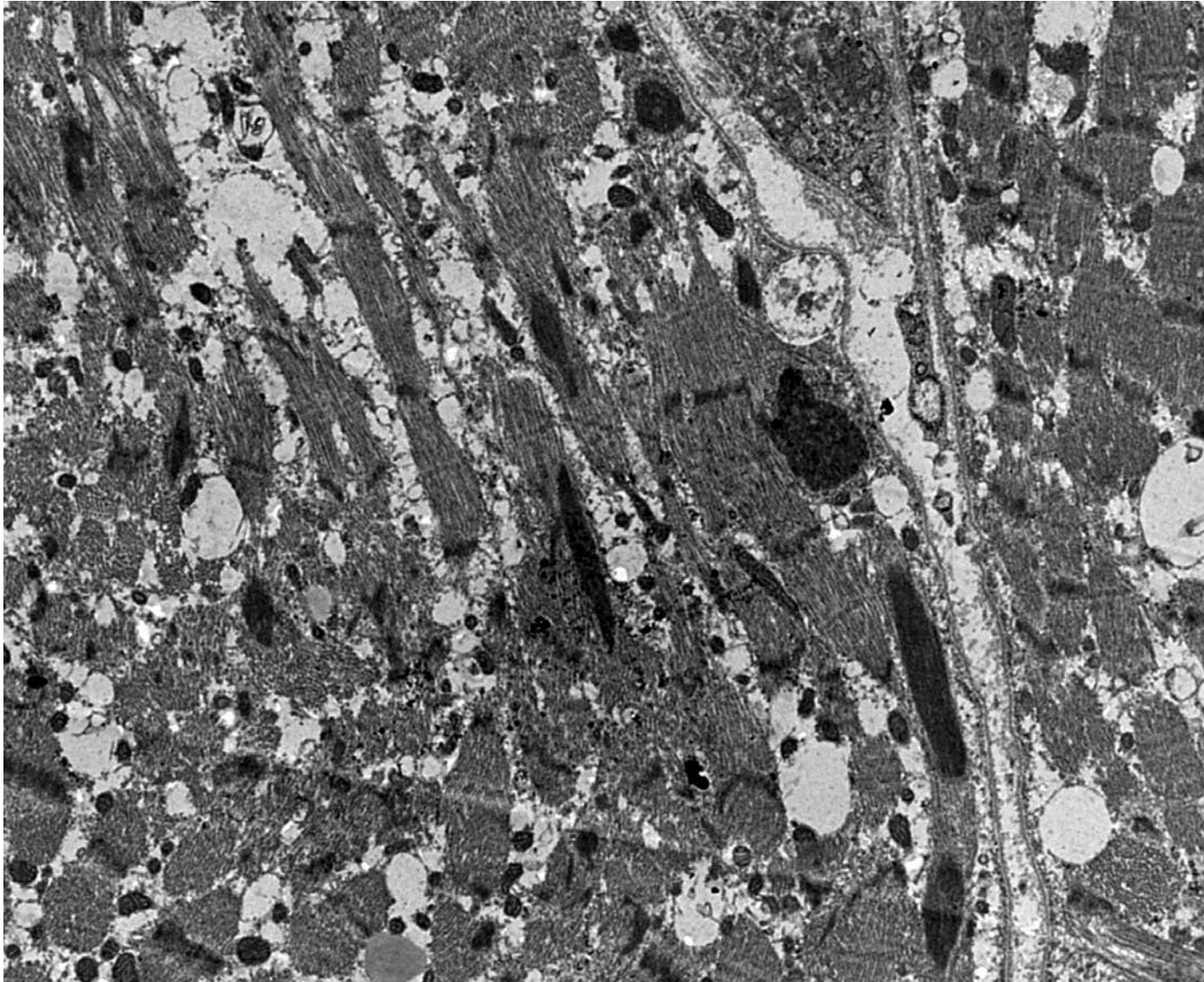
Tipos Histológicos

Nemalínica

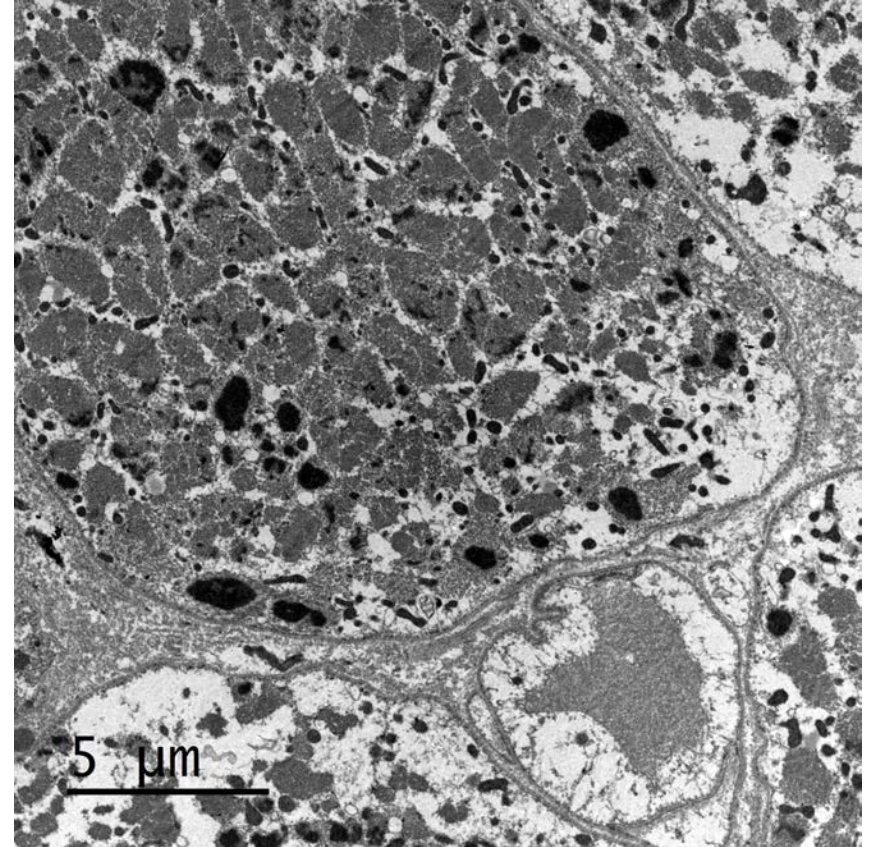
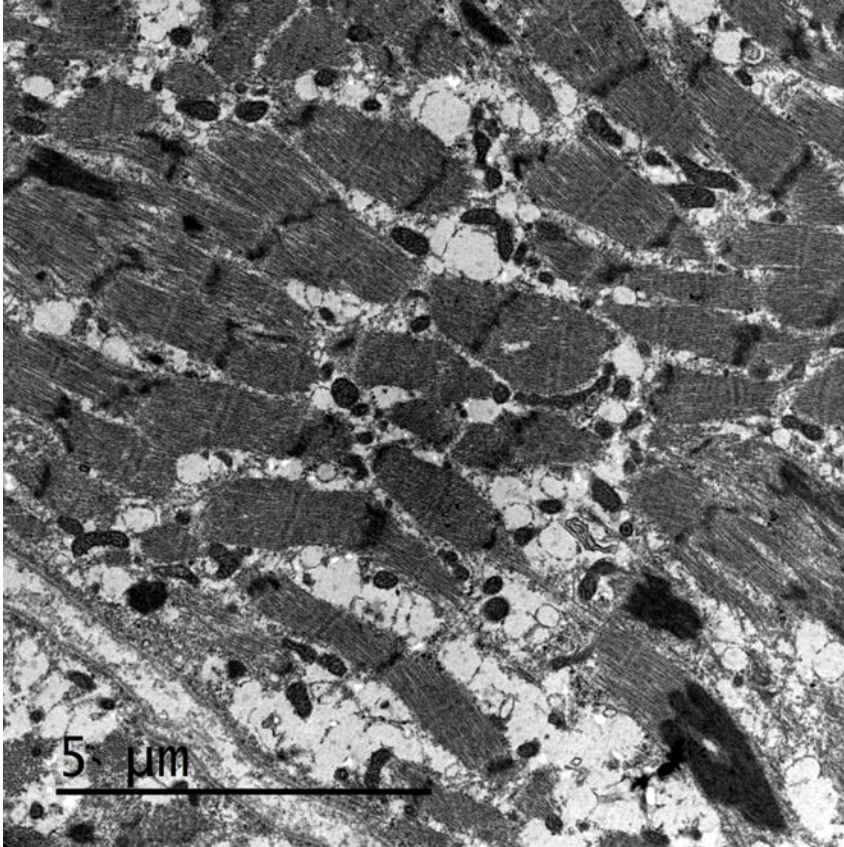




Nemalínica



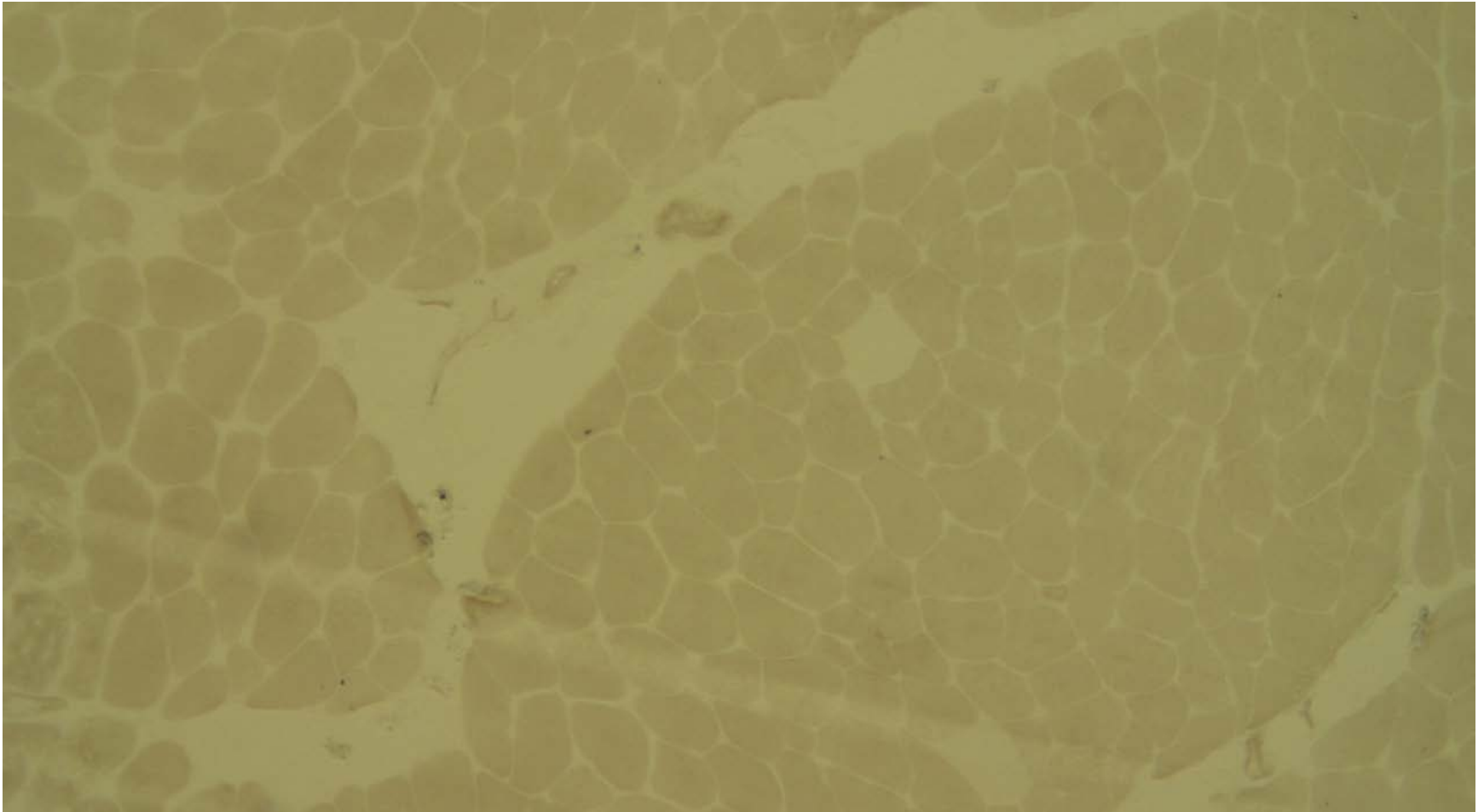
Nemalínica



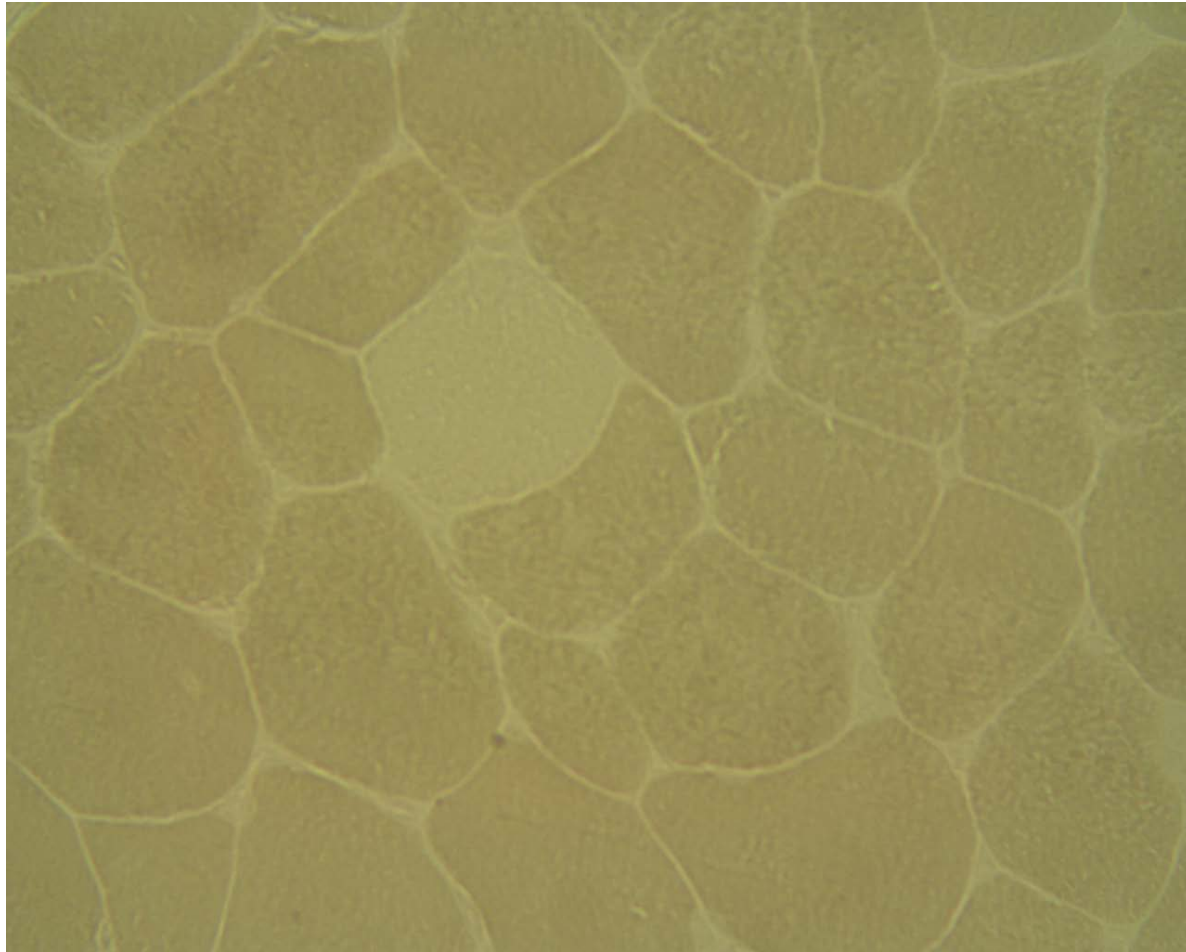
MIOPATÍA NEMALÍNICA

NEB:	“Rods” en ambos tipos de fibras. Raramente rods-cores	(40-50%) recesivas. Facial, pie caído y cuello. RM tibial anterior y pterigoideo lat
ACTA1	Numerosos “rods” en ambos tipos de fibras. “Rods” intranucleares Inclusiones de actina Desproporción de tipos solamente	(20-25%, pero 50% severas). Flex cuello. Gen pequeño y fácil secuenciar (90% dominantes)
TPM2	Caps Rods en ambos tipos Desproporción de tipos	
TPM3	Desproporción de tipos Rods en fibras tipo 1 Caps	
TNNT1		
CFL2		
KBTD13:		lentitud movimientos
KLHL40:	Múltiples rods	Recesiv, severa, prenatal, contracturas (apr. 30%)

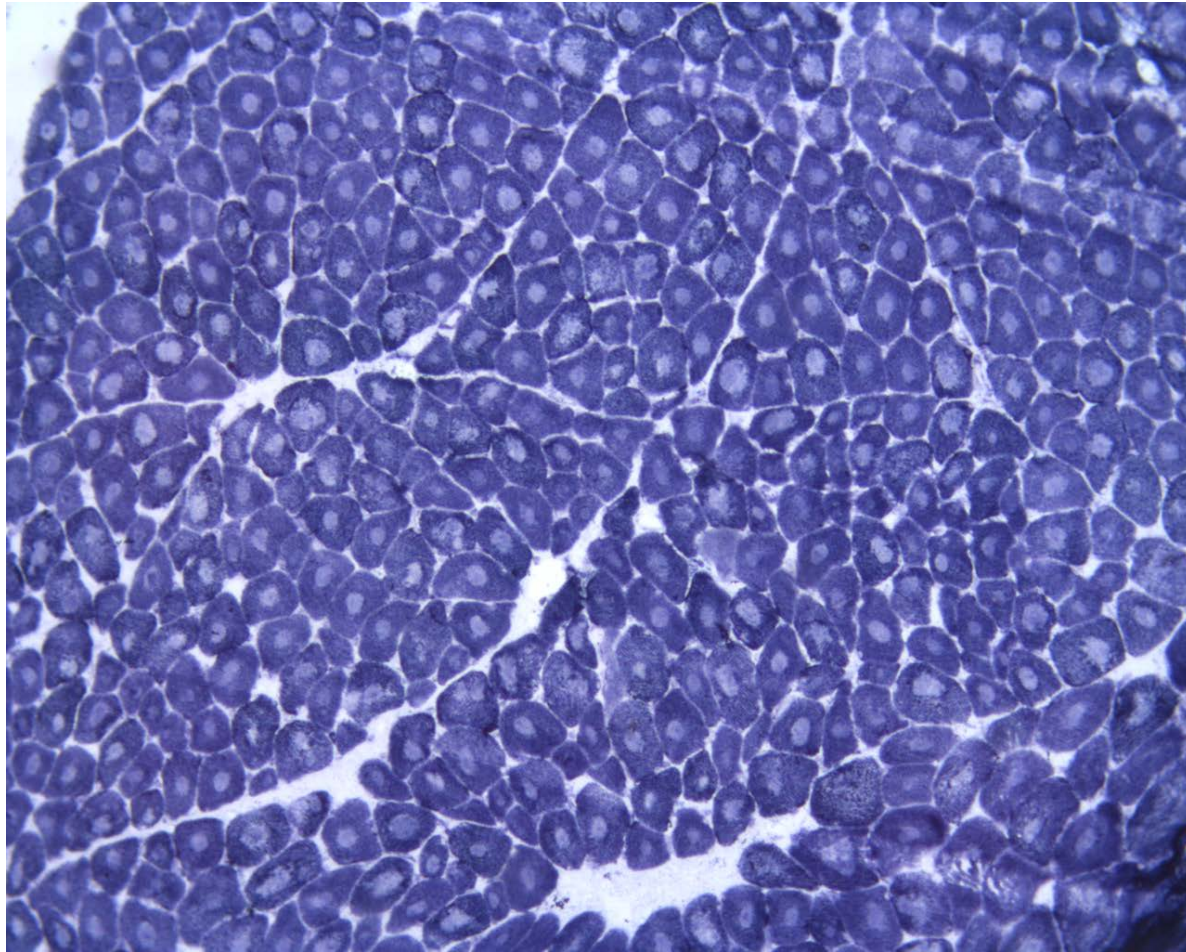
Cores centrales ATP 4,6



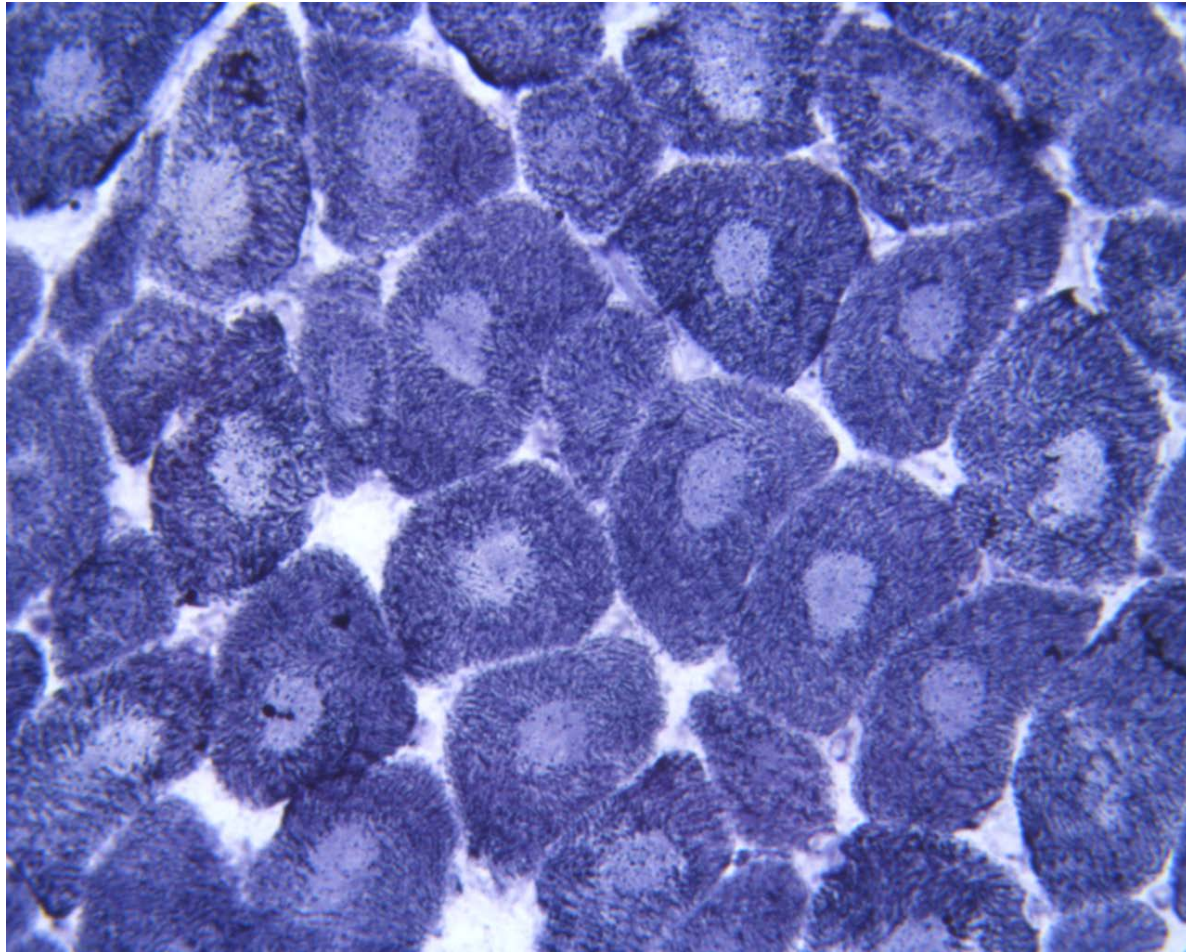
Cores centrales ATP 4,6



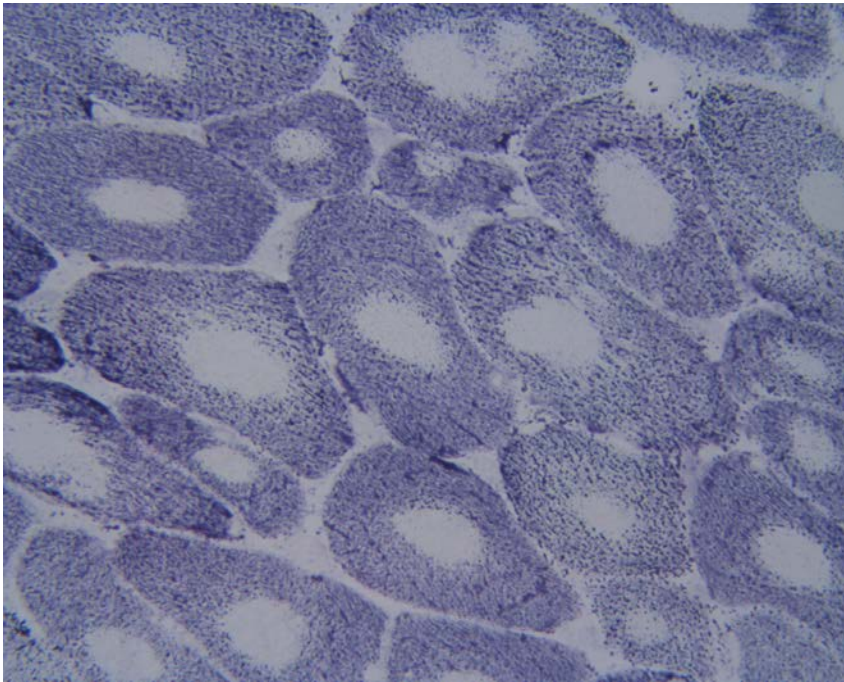
Cores centrales NADH



Cores centrales NADH

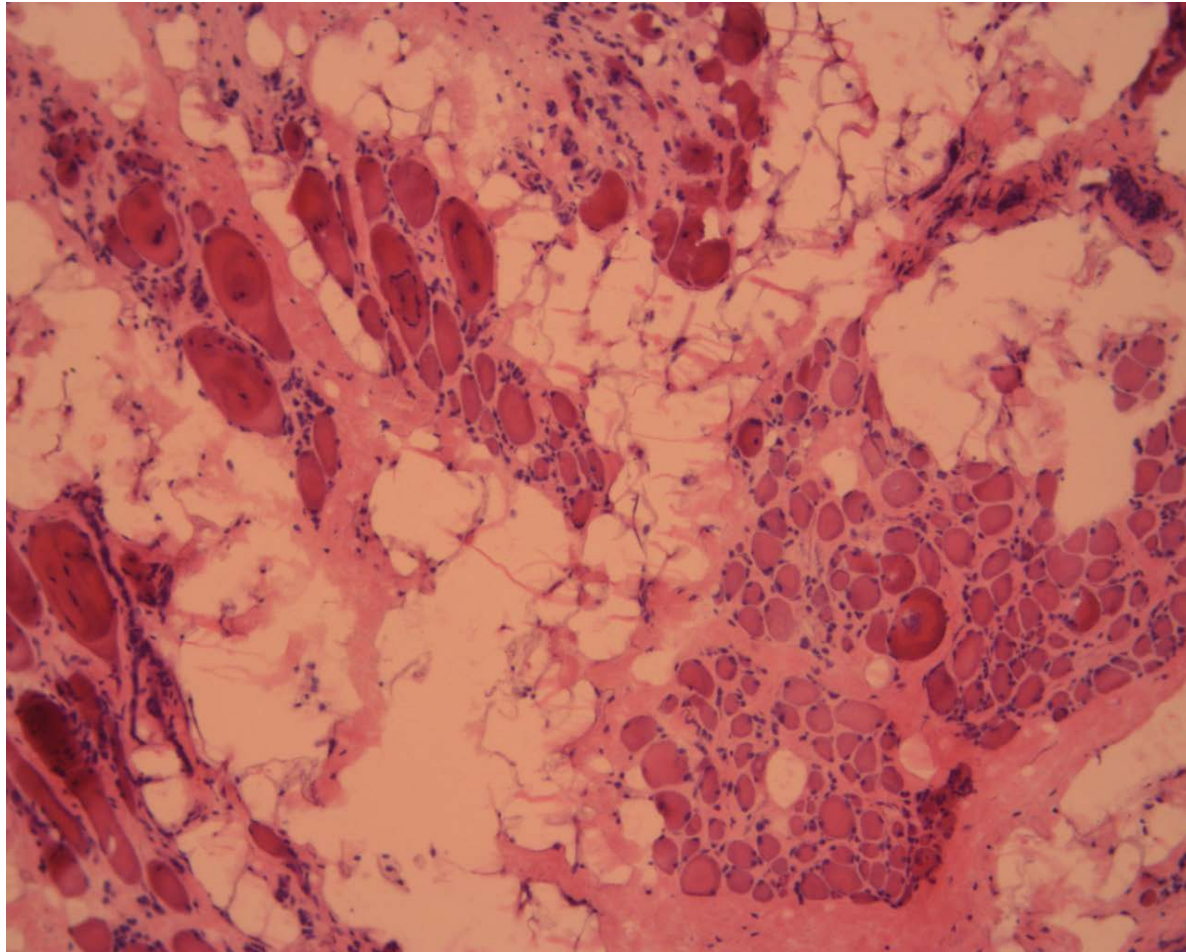


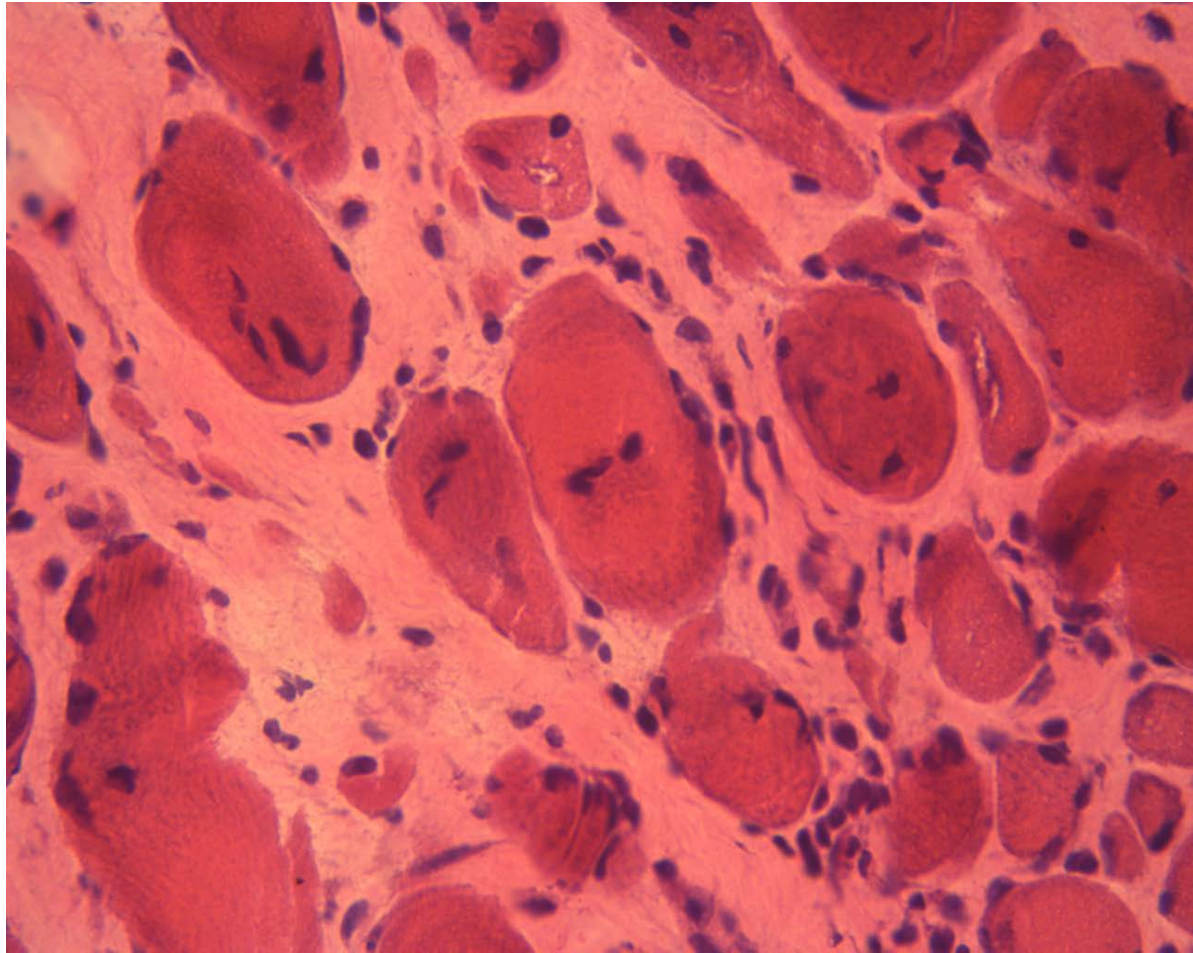
Cores centrales SDH y COX



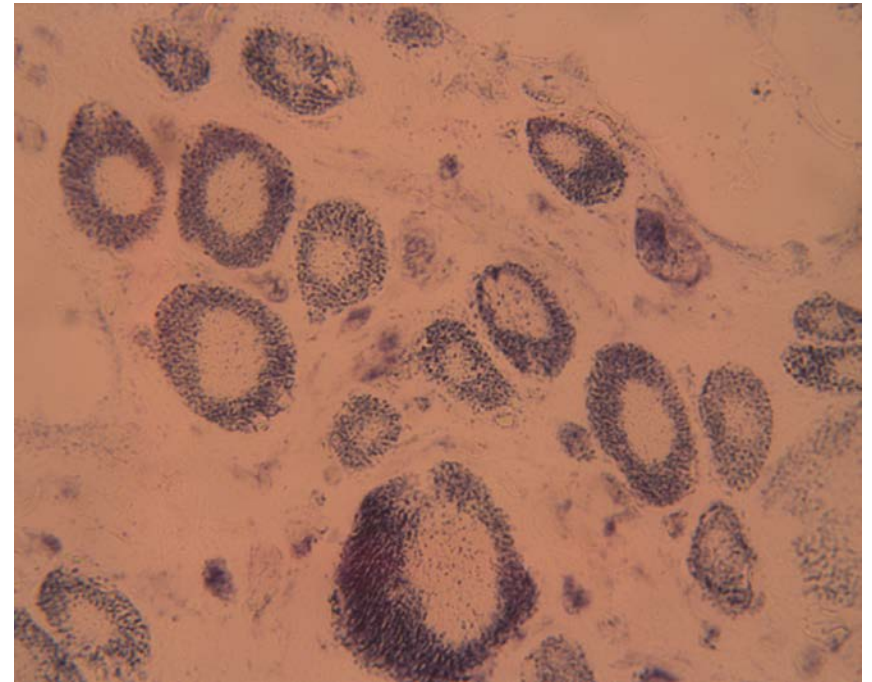
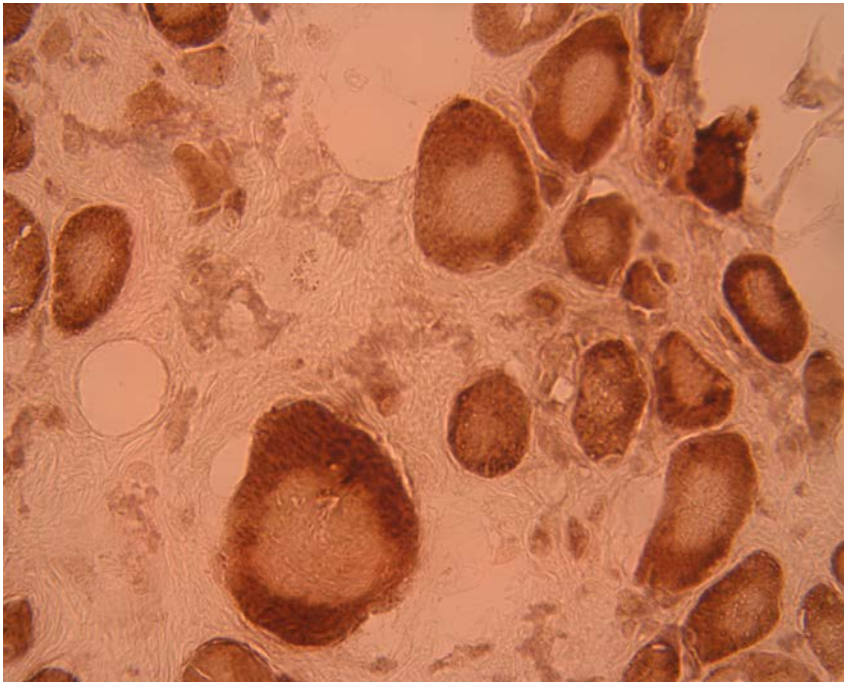
Cores centrales

Alteración pseudo-distrófica

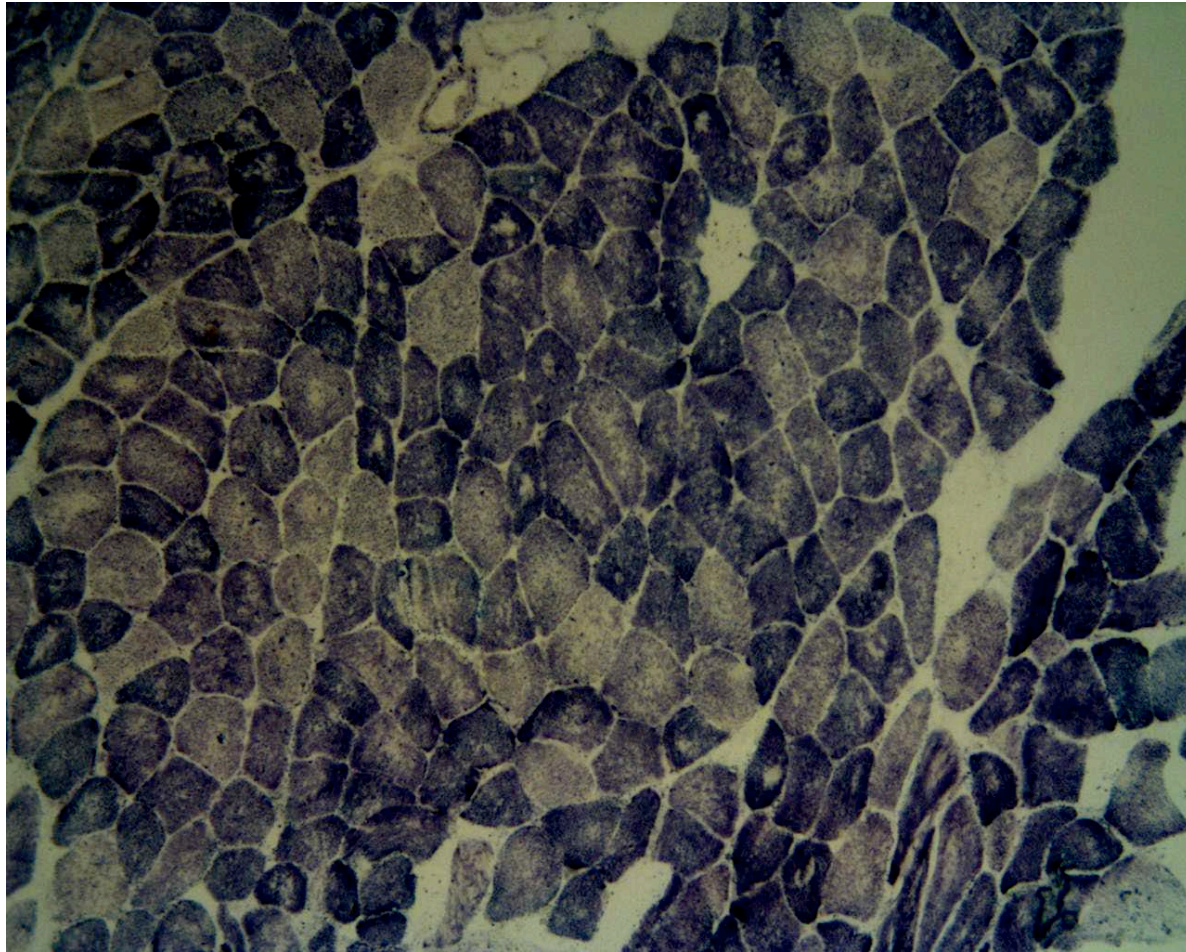




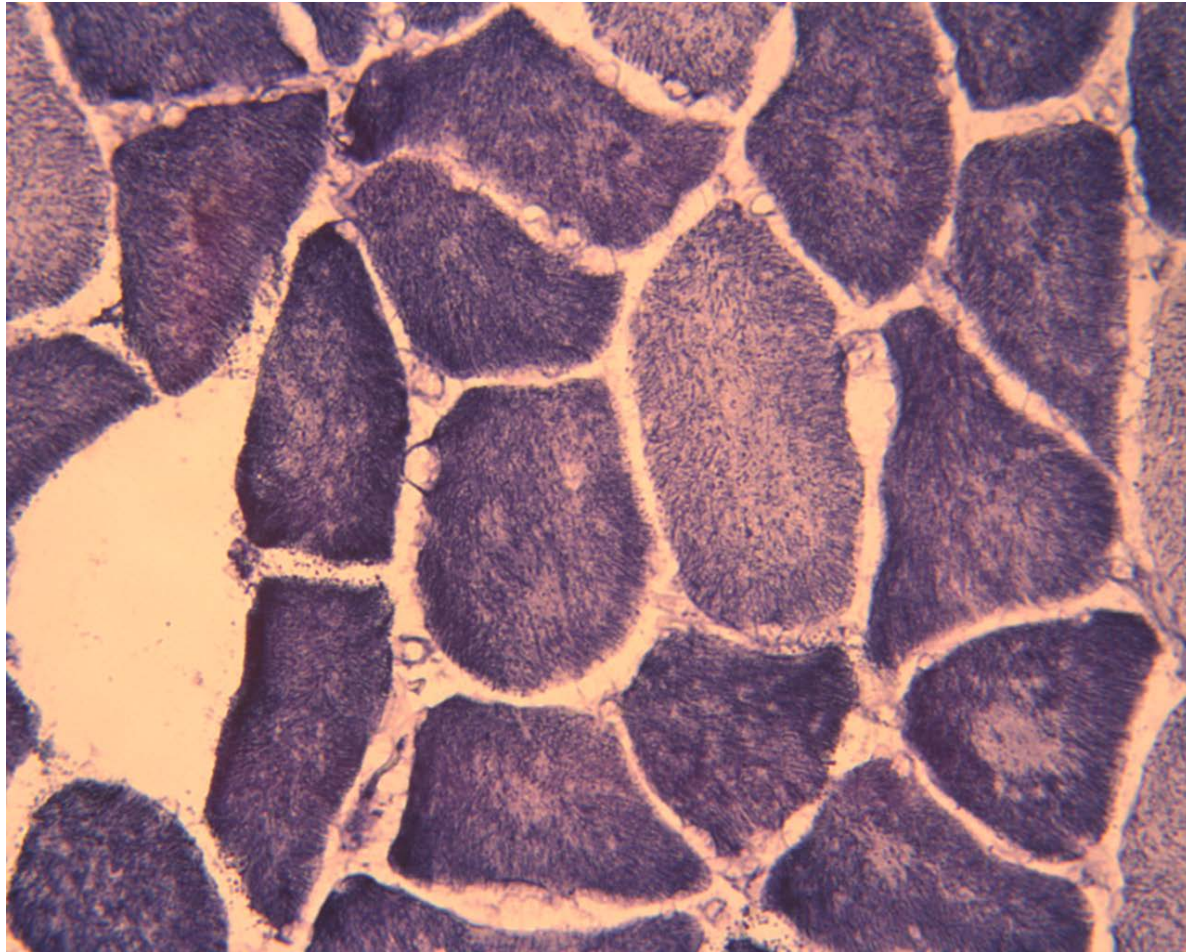
COX Y SDH

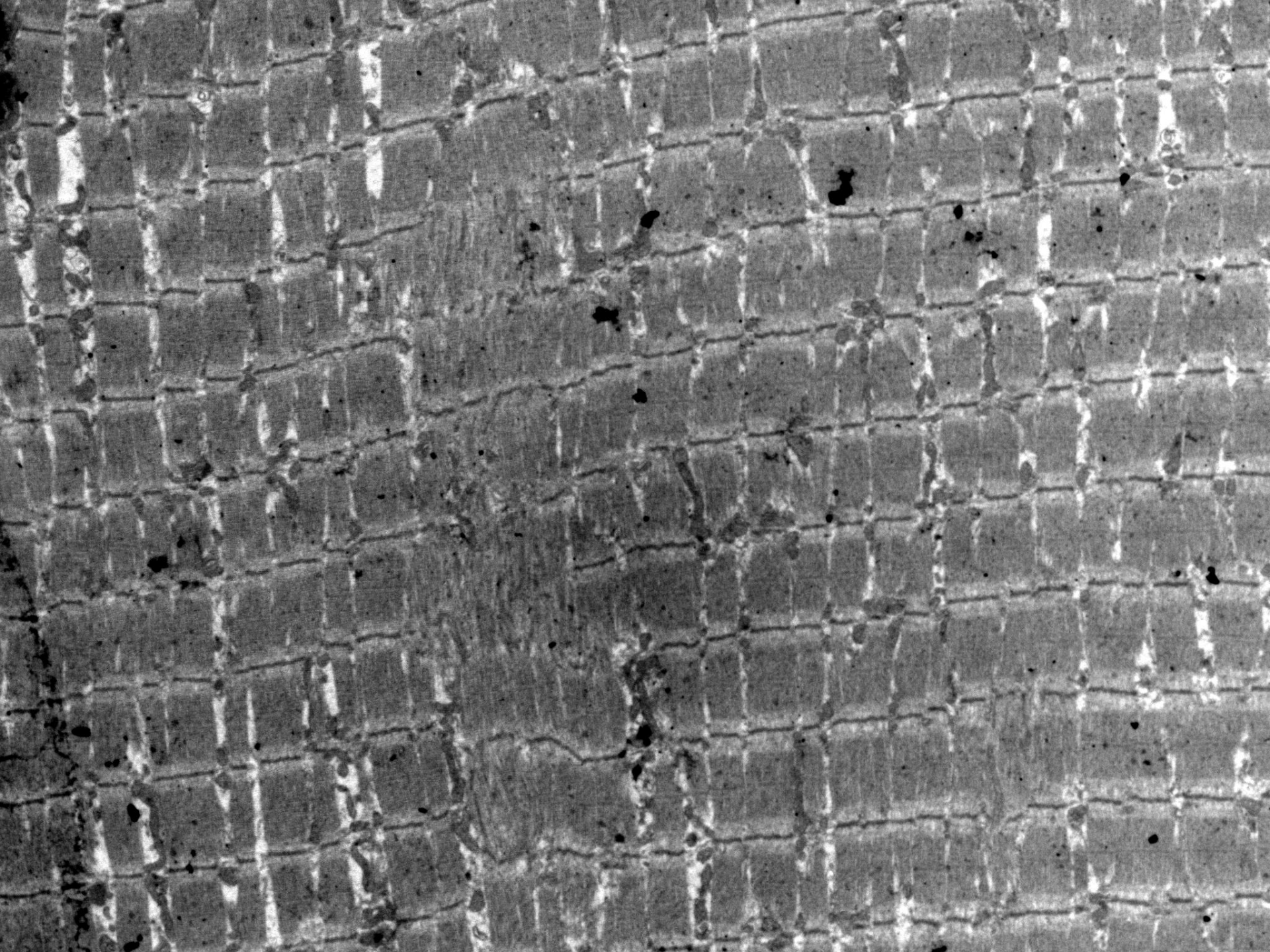


Minicores

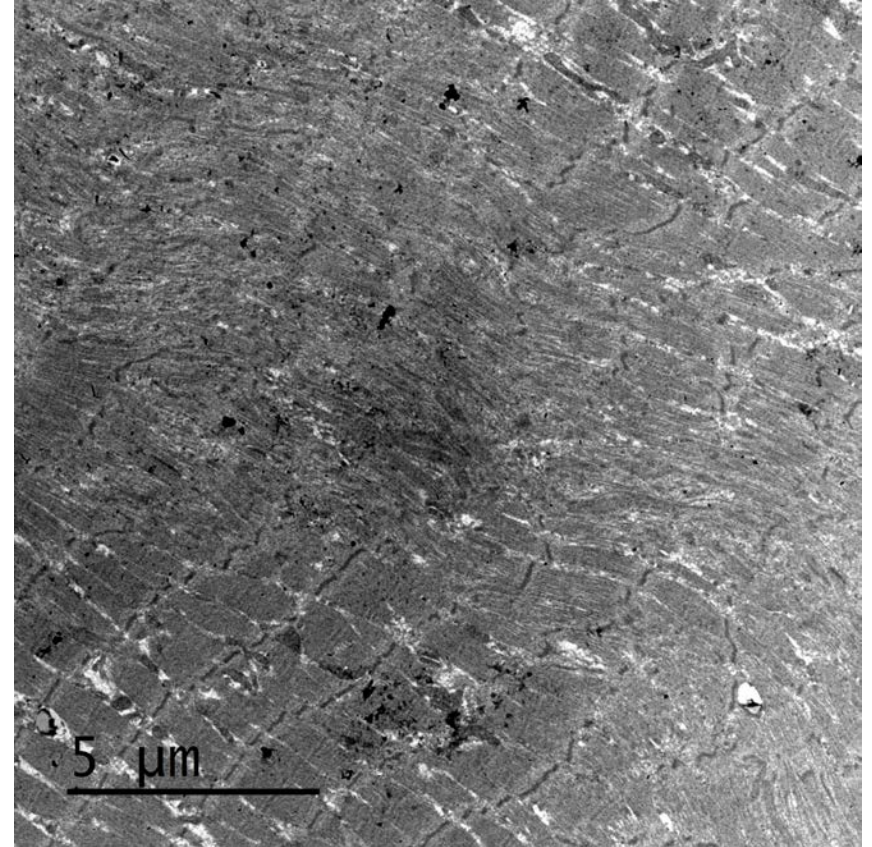
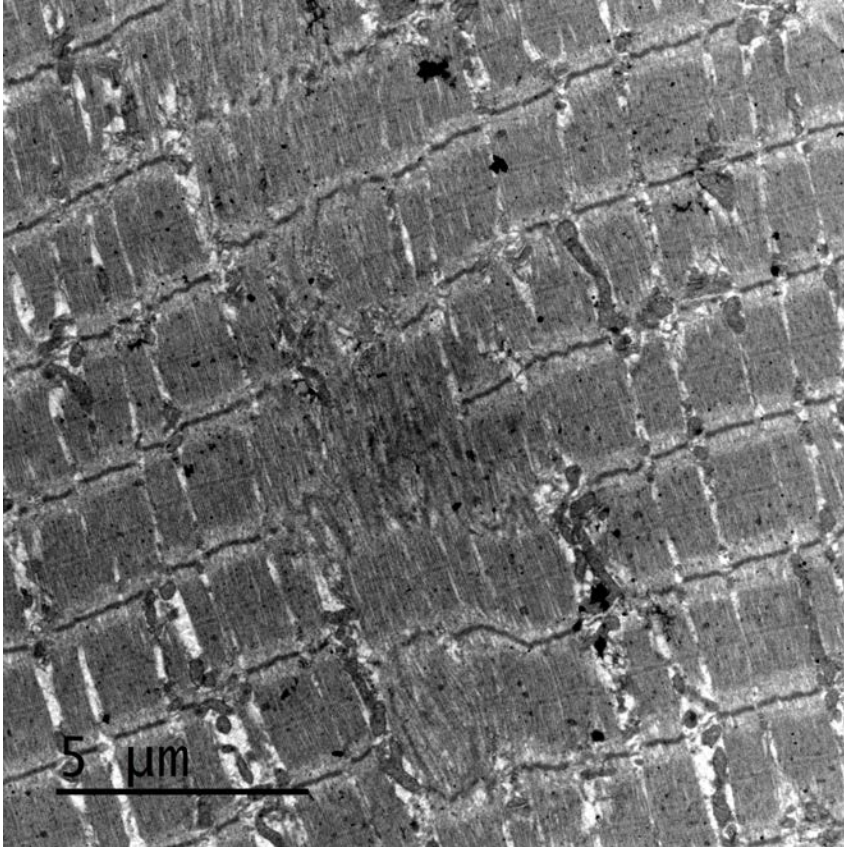


Minicores





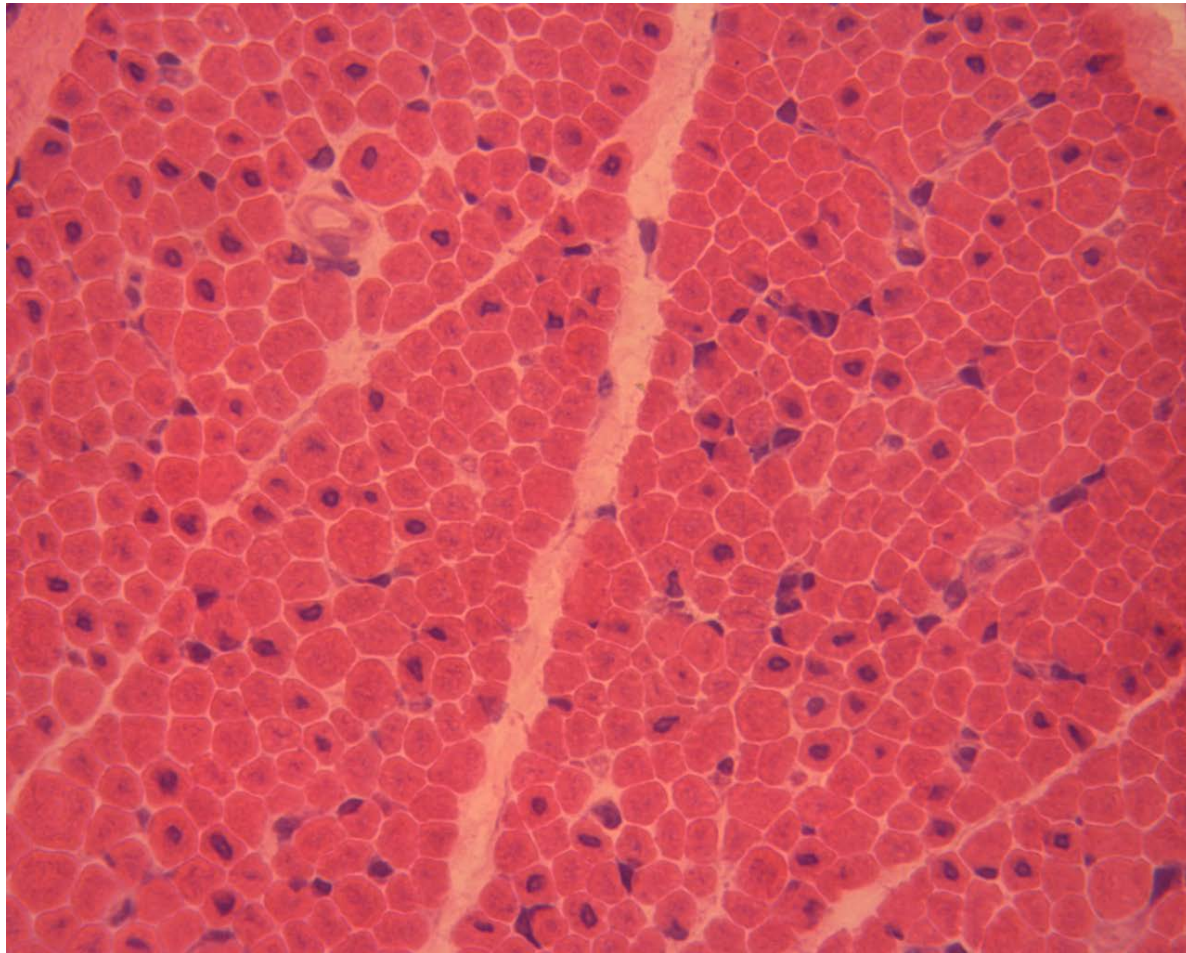
Minicores

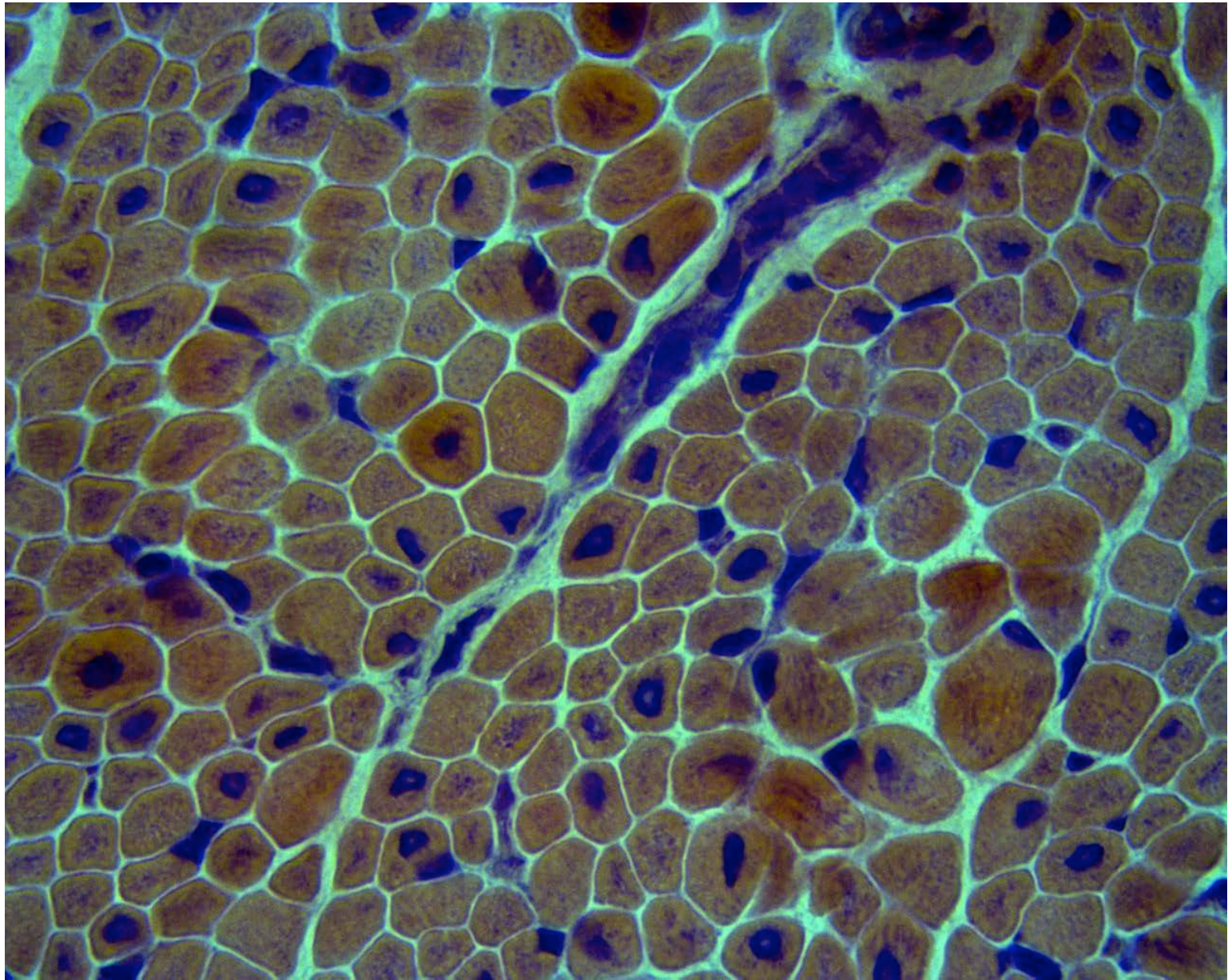


MIOPATÍA POR CORES

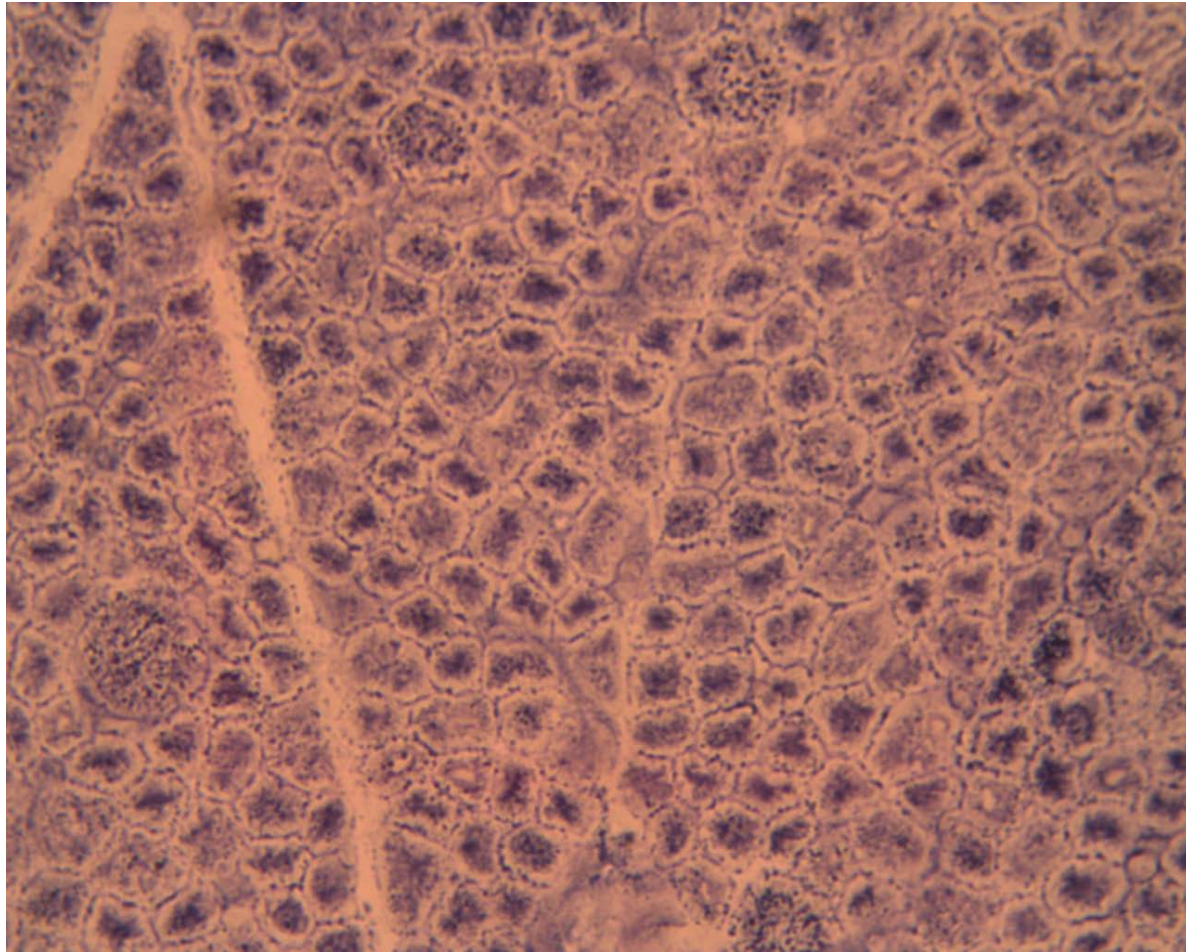
RYR1:	Uniformidad fibras tipo 1 o marcada predominancia Cores grandes y bien definidos (a veces con edad), Cores st en fibras tipo 1 Minicores o alt. enzimas oxidativas Núcleos internalizados Adiposo y conectivo prominente (DD distrofia cong) Algunos rods	(en mas 70% de típicos, mas dominante en CCD) Ptois, oftalmoplegia, contracturas, luxación, escoliosis. Riesgo hipertermia maligna. RM sartorio, vasto, abd y recto femoral respetado Mutaciones st hot spot C-terminal
SEPN1:	Minicores o alt. enzimas oxidativas. Minicores en ambos tipos. Aumento de conectivo y adiposo. Leve Desproporción de tipos	Cuadro clínico típico, recesivos en MmD. Axial, head drop, escoliosis, tortícolis, espina rígida, fallo respir (diafragma) desprop respecto a extremidades. RM: sartorio, esternocleido, paravertebrales
ACTA1		
KBTBD13		
TTN		cardiopatía
MYH7	Cuerpos hialinos Desproporción de tipos	cardiopatía

Centronuclear/Miotubular

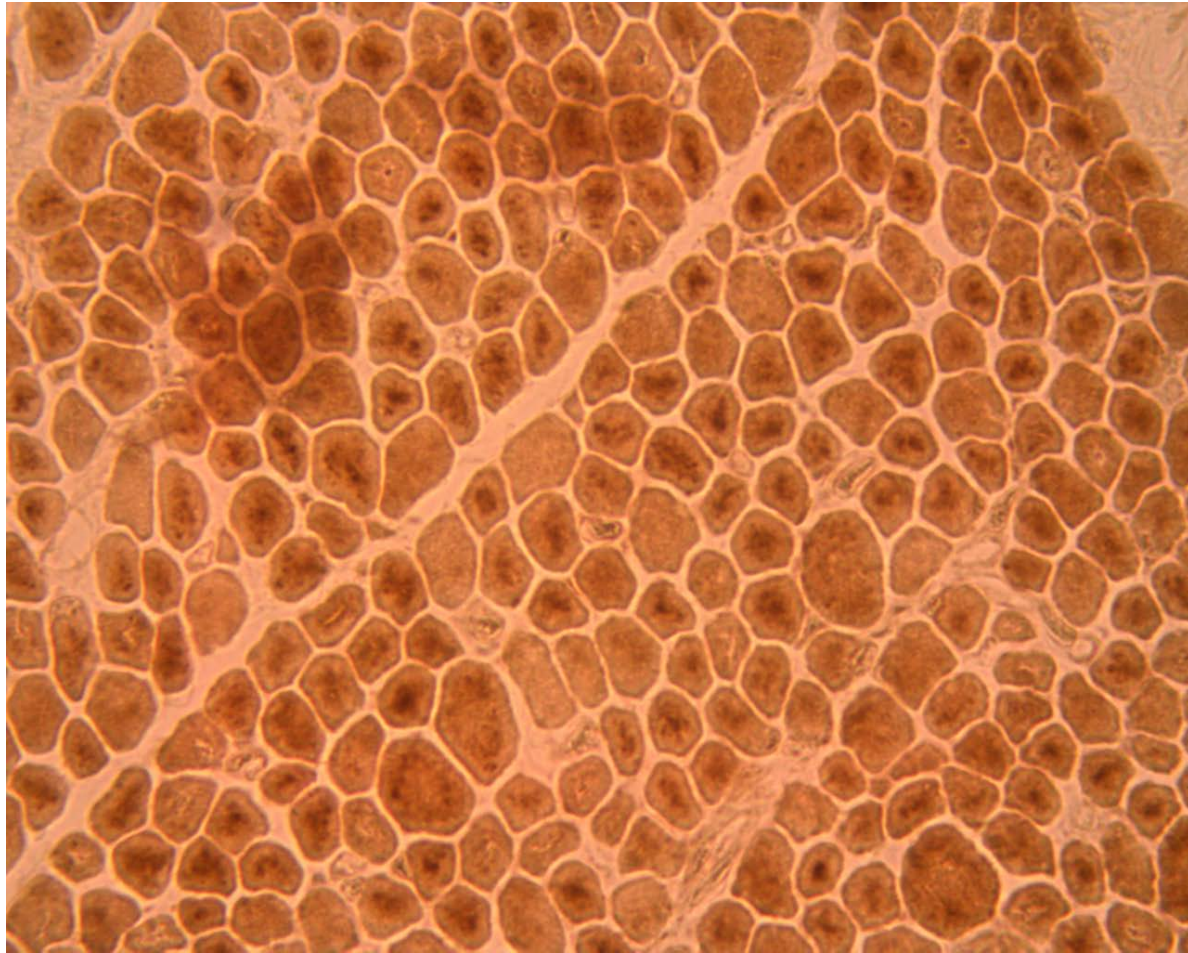


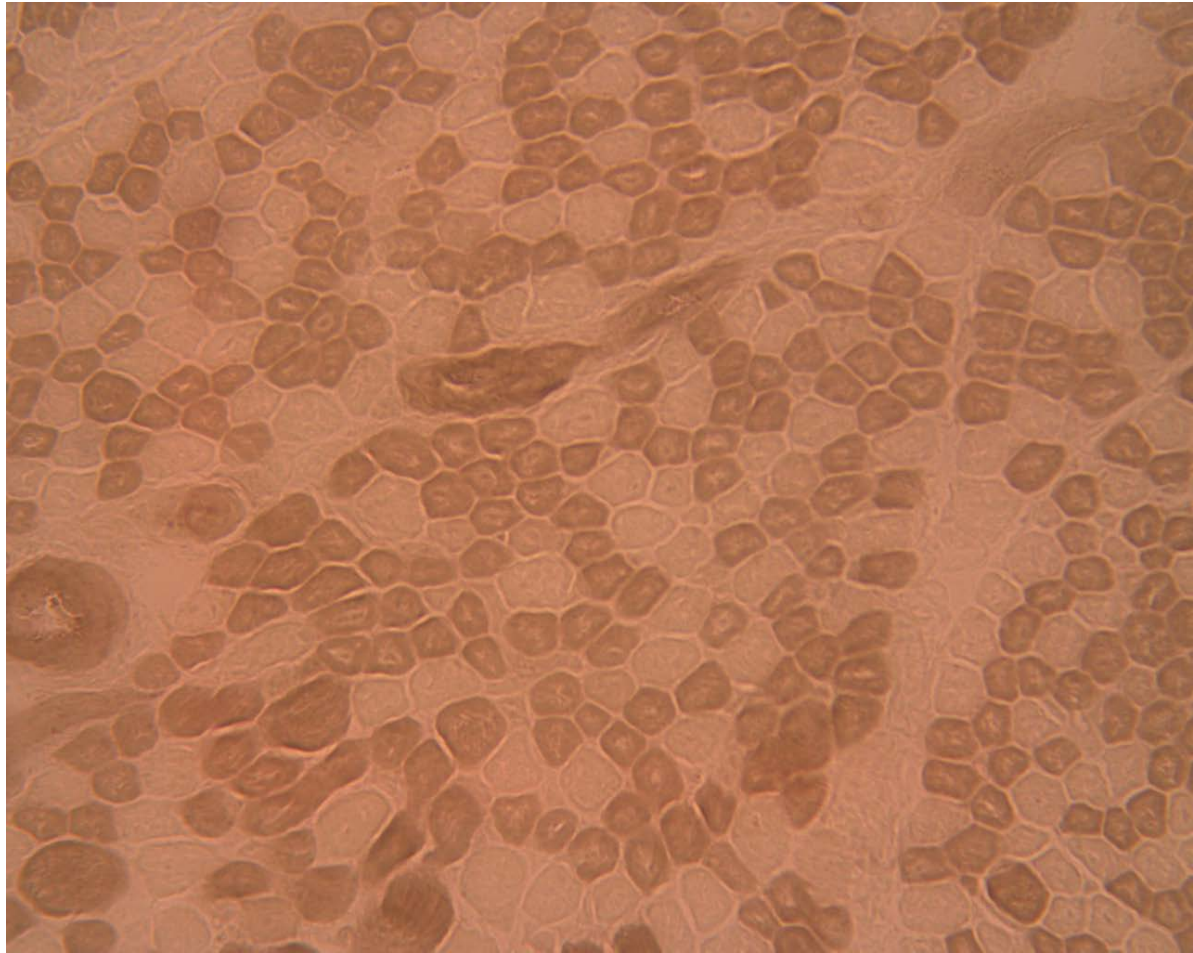


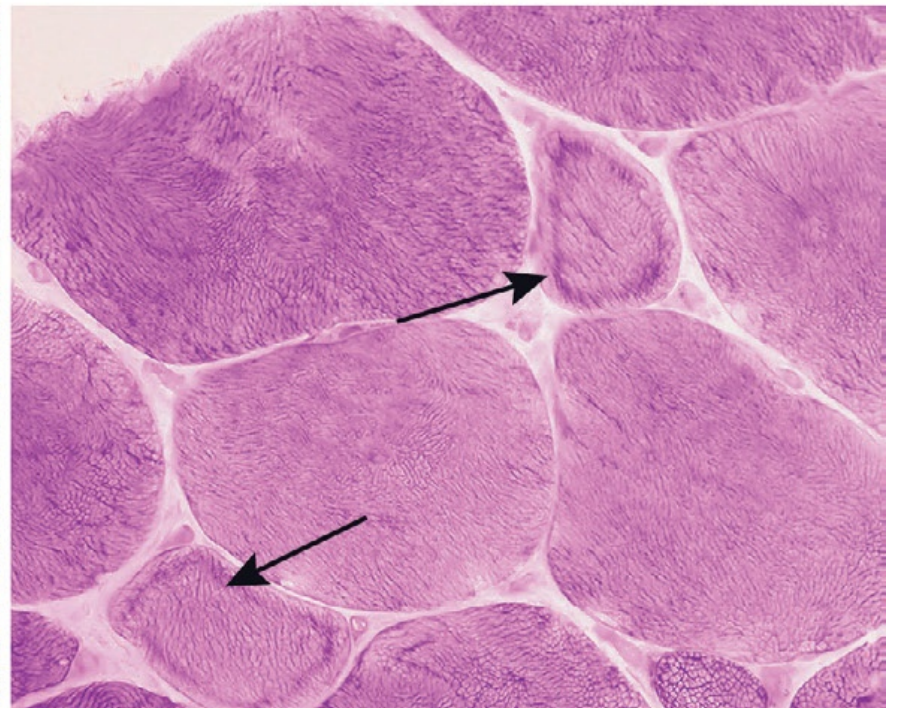
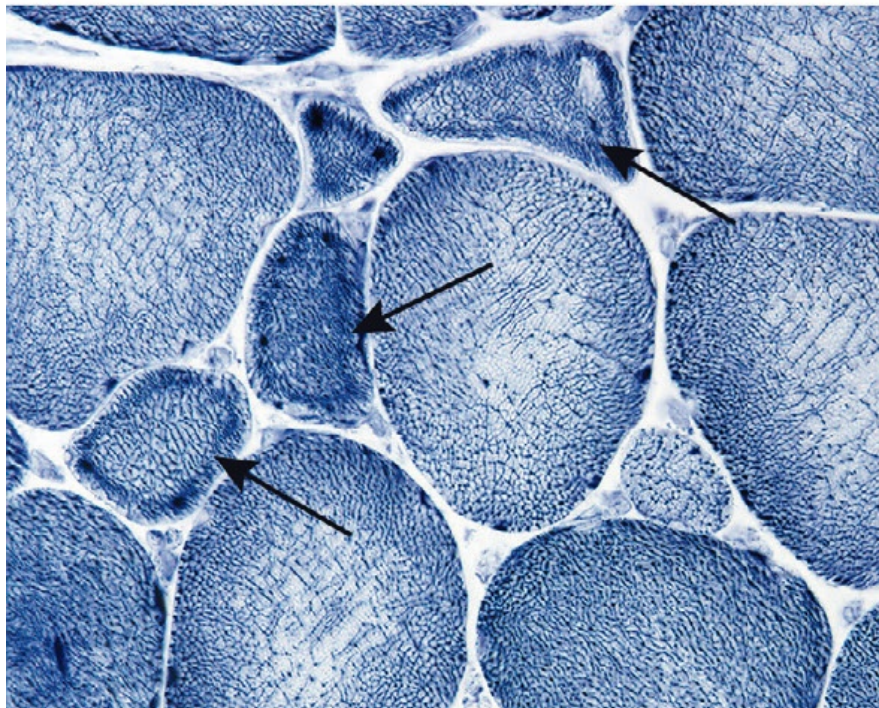
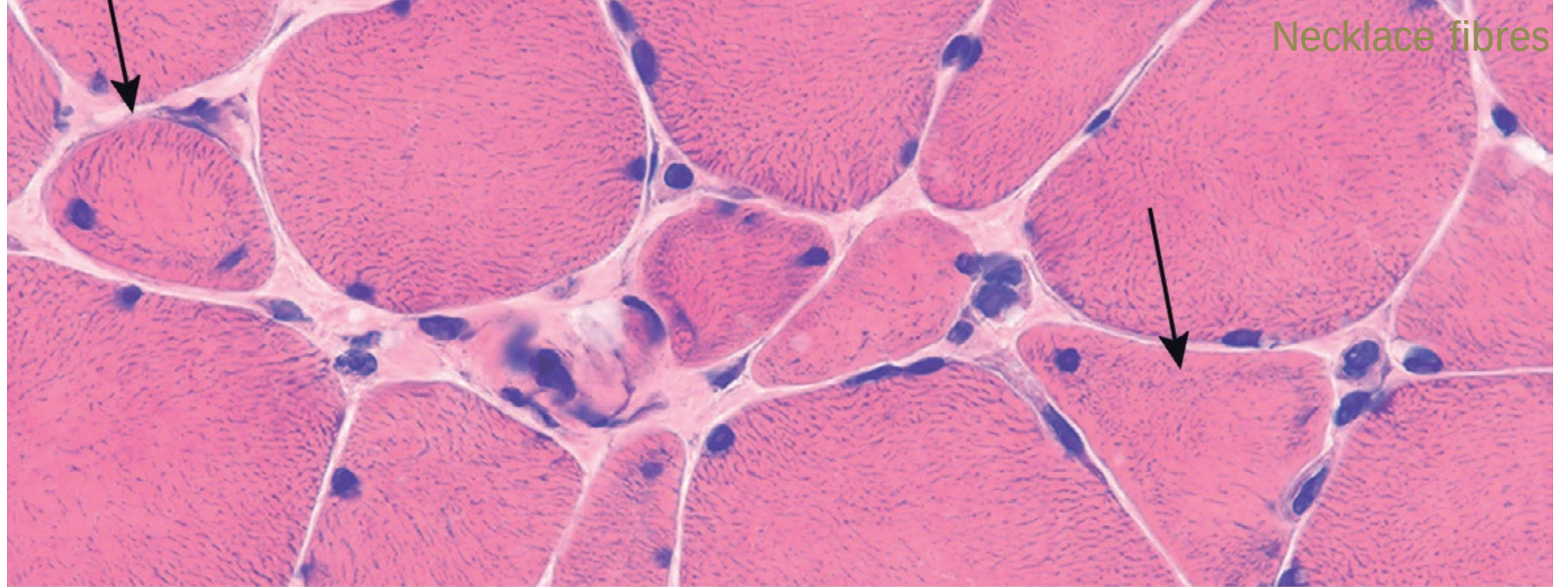
NADH



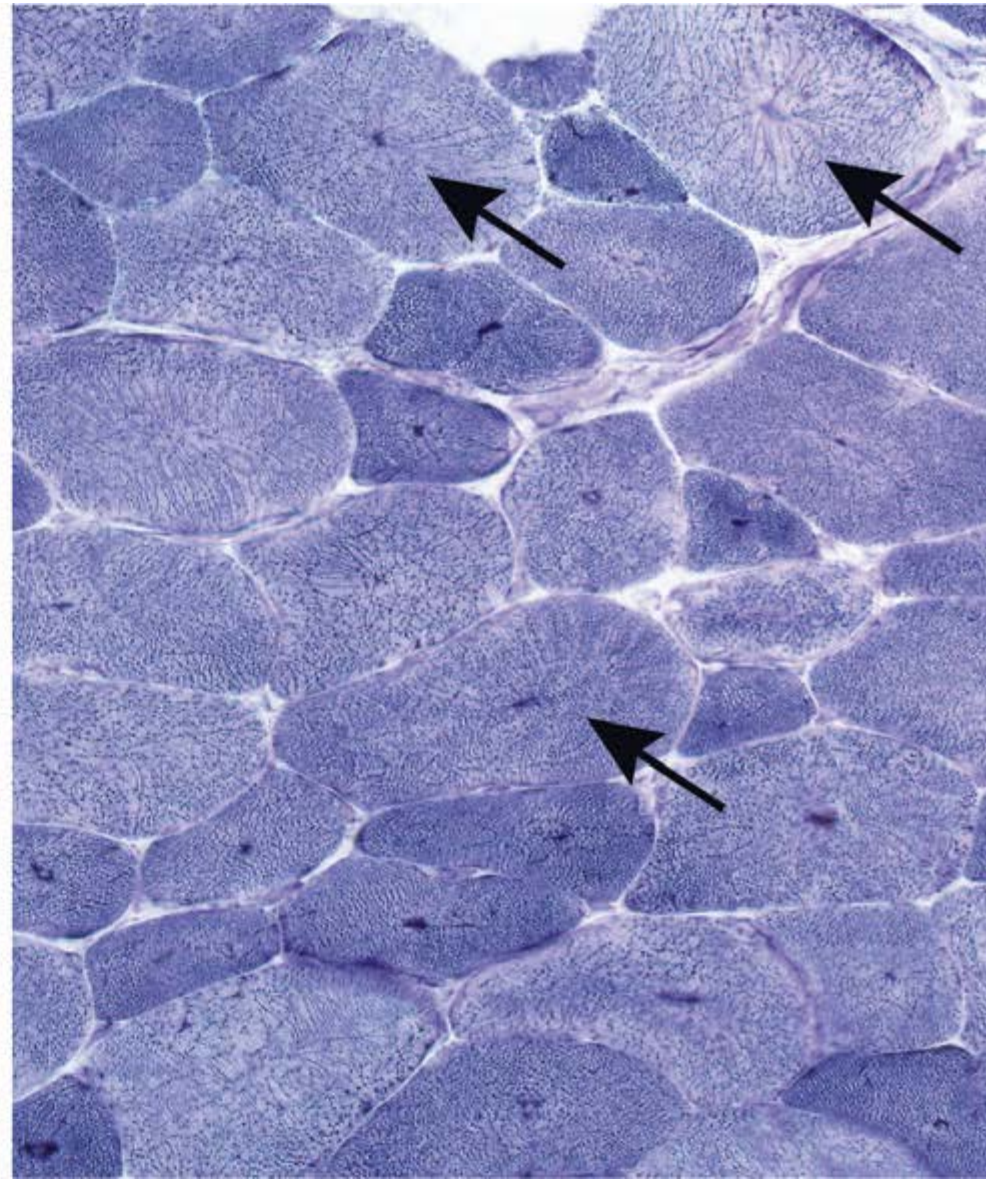
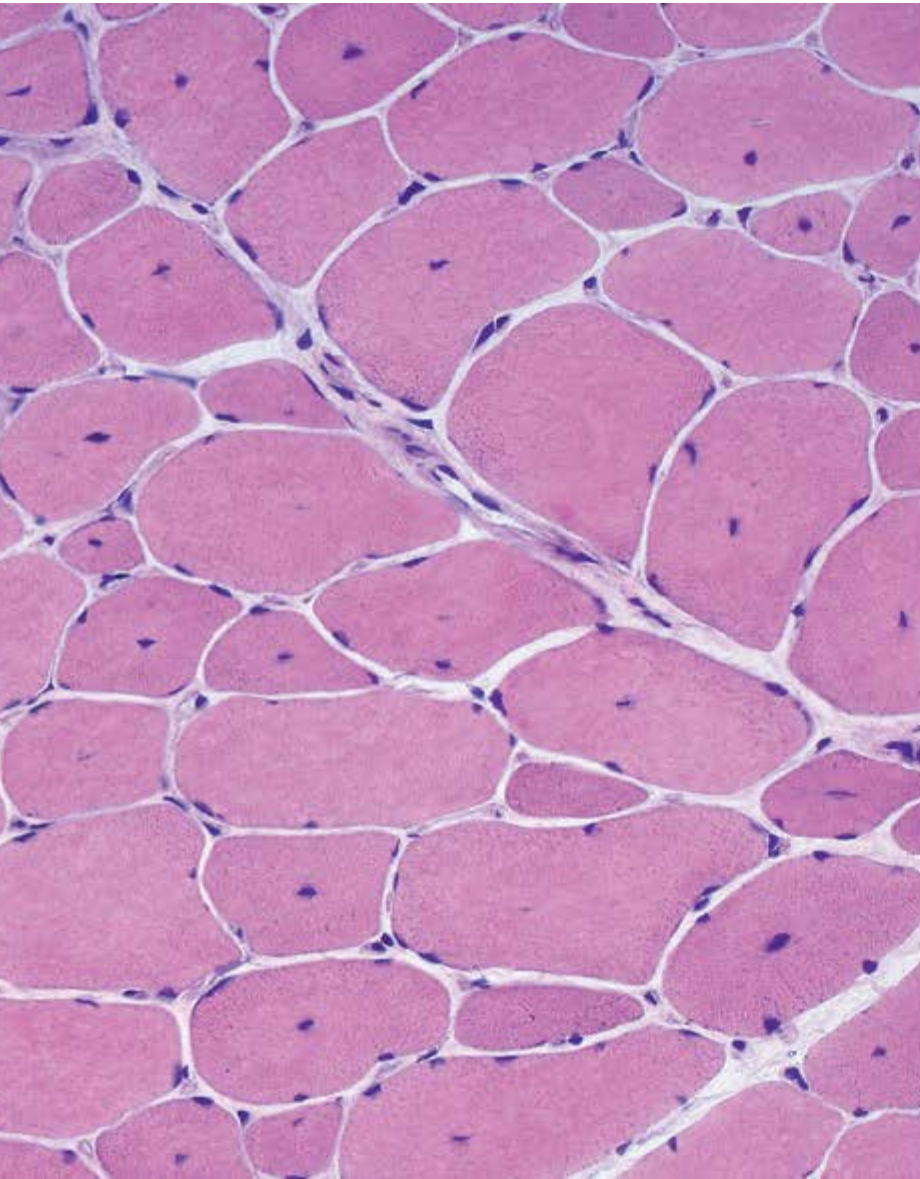
COX



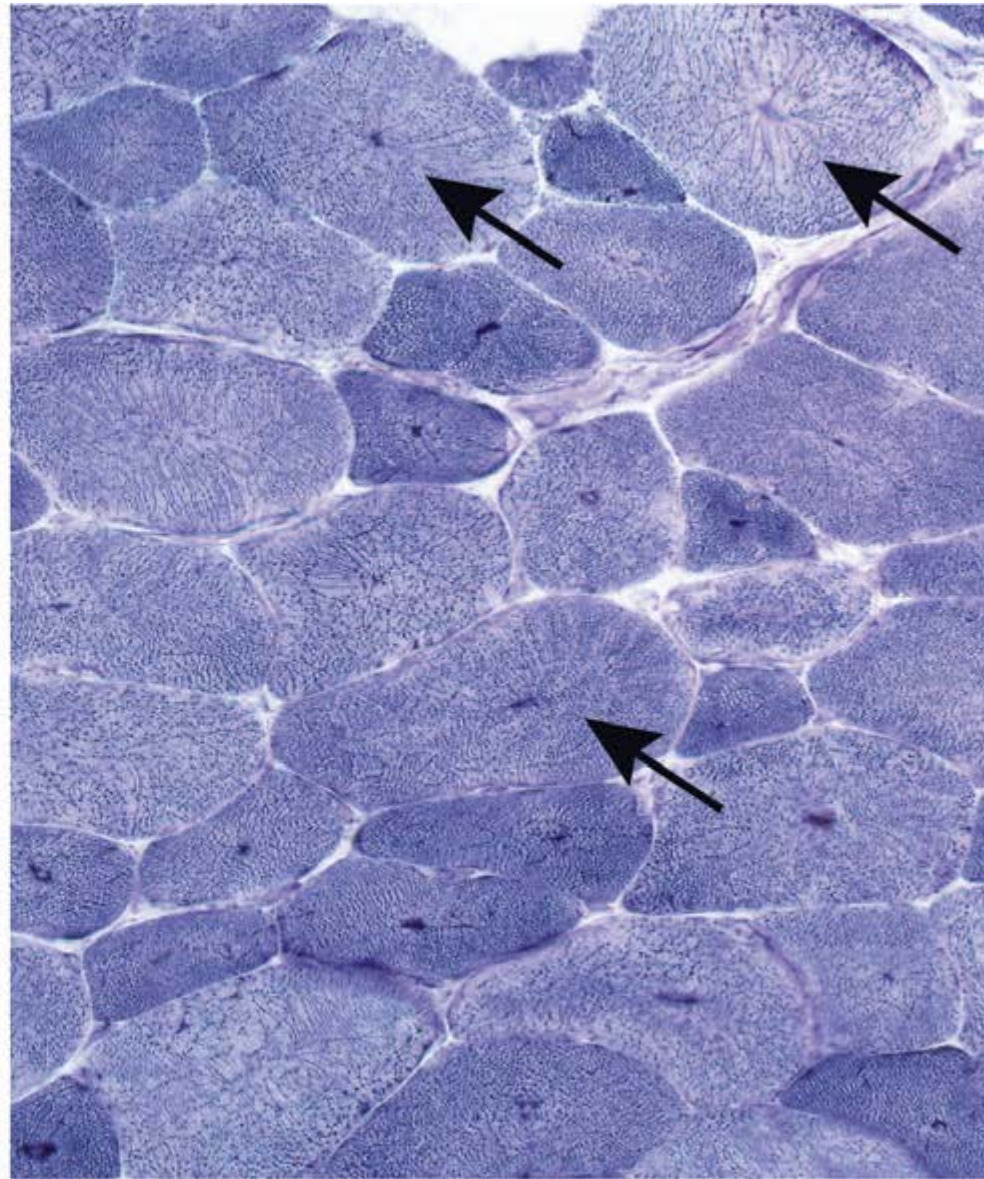
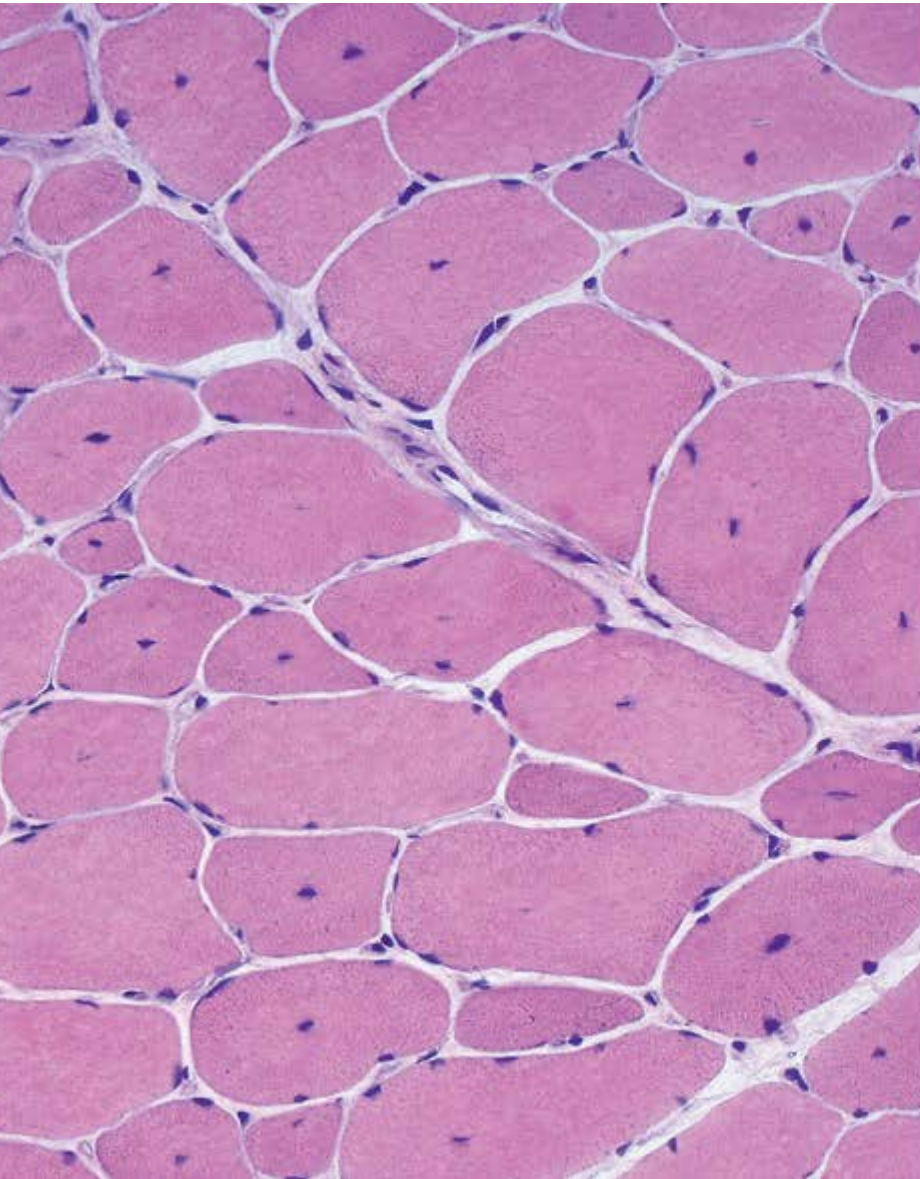




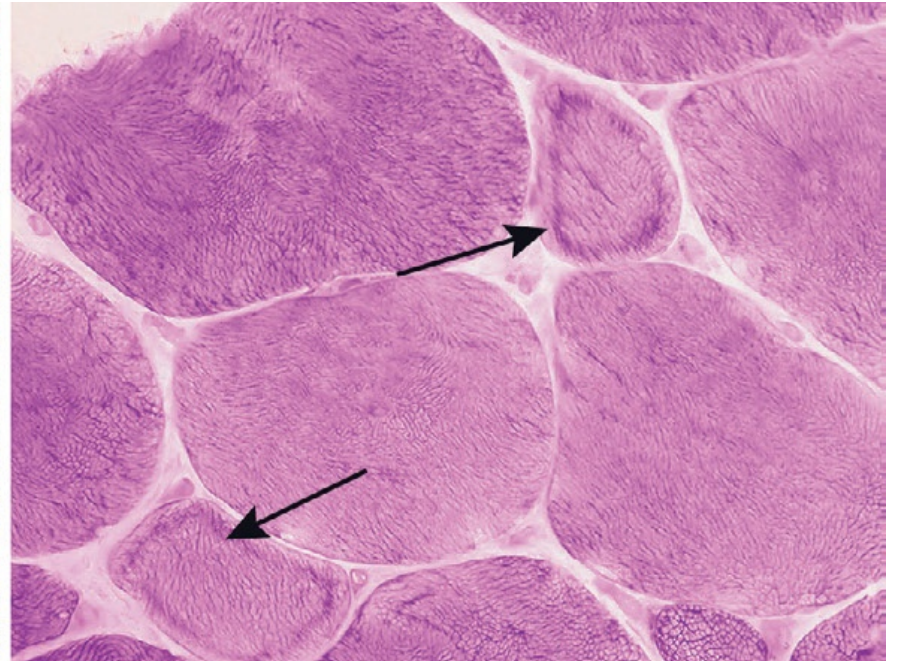
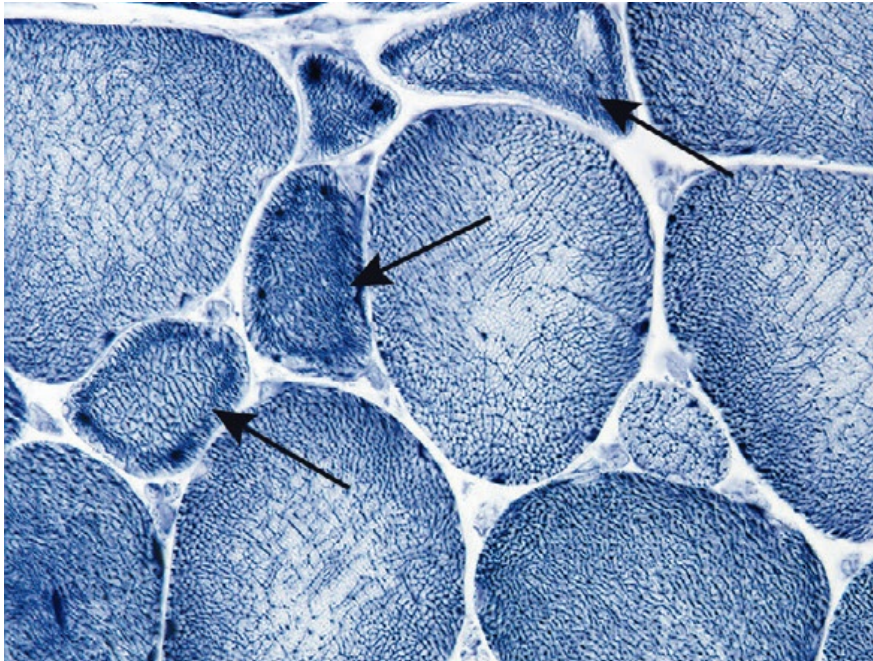
AD. Fibras radiadas



Centronuclear “patrón radial”



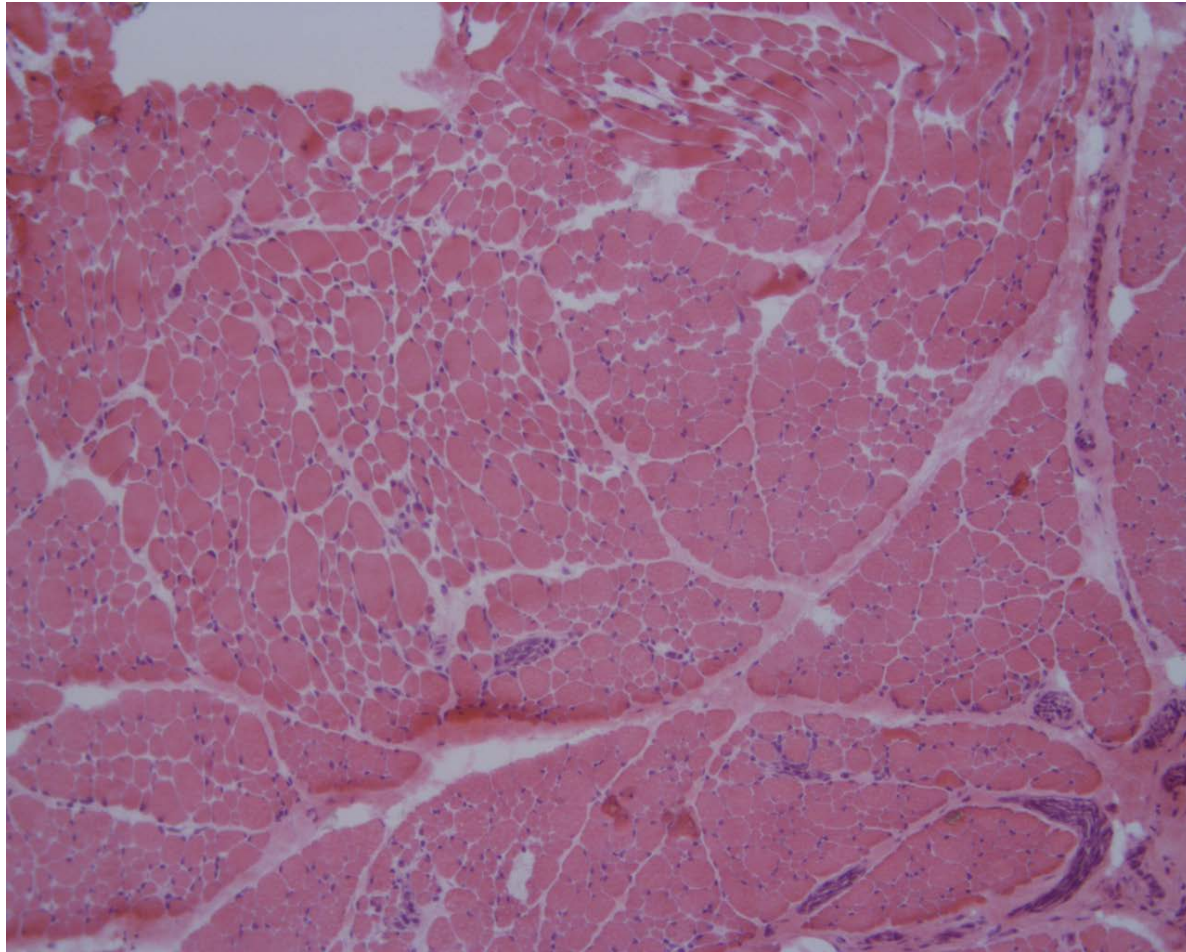
Centronuclear “necklace”



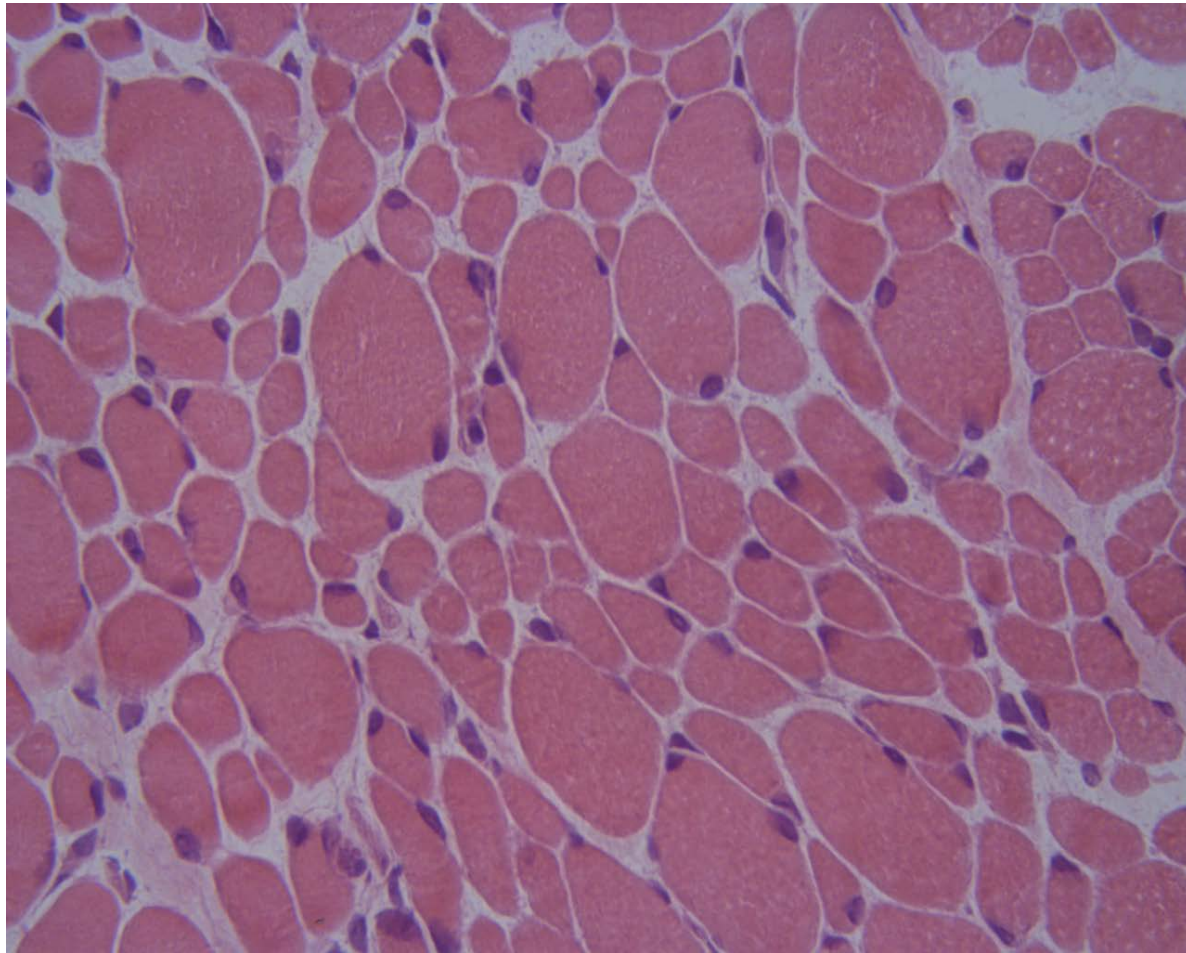
MIOPATÍA CENTRONUCLEAR/MIOTUBULAR

MTM1:	Muy frecuentes Núcleos centrales Areas centrales sin tinción en todas técnicas Area central oxidativa con halo claro periférico DD dist miotónica congénita	Formas severas, afect. respirat/varones lig X Ptois, diplegia facial, , contracturas, percentil altura >90%, pectum carinatum, micrognatia macrocefalia
DNM2:	Nucleos centrales, internalizados y sarcolémicos Patrón radial NAHD “Necklace” fibras	Dominantes. Flexión cuello, ptosis, oftalmoplegia, pie caído. RM afect. Distal pierna
BIN1	Muchos nucleos centrales Aumento NADH perinuclear	
RYR1		
(DM1)		

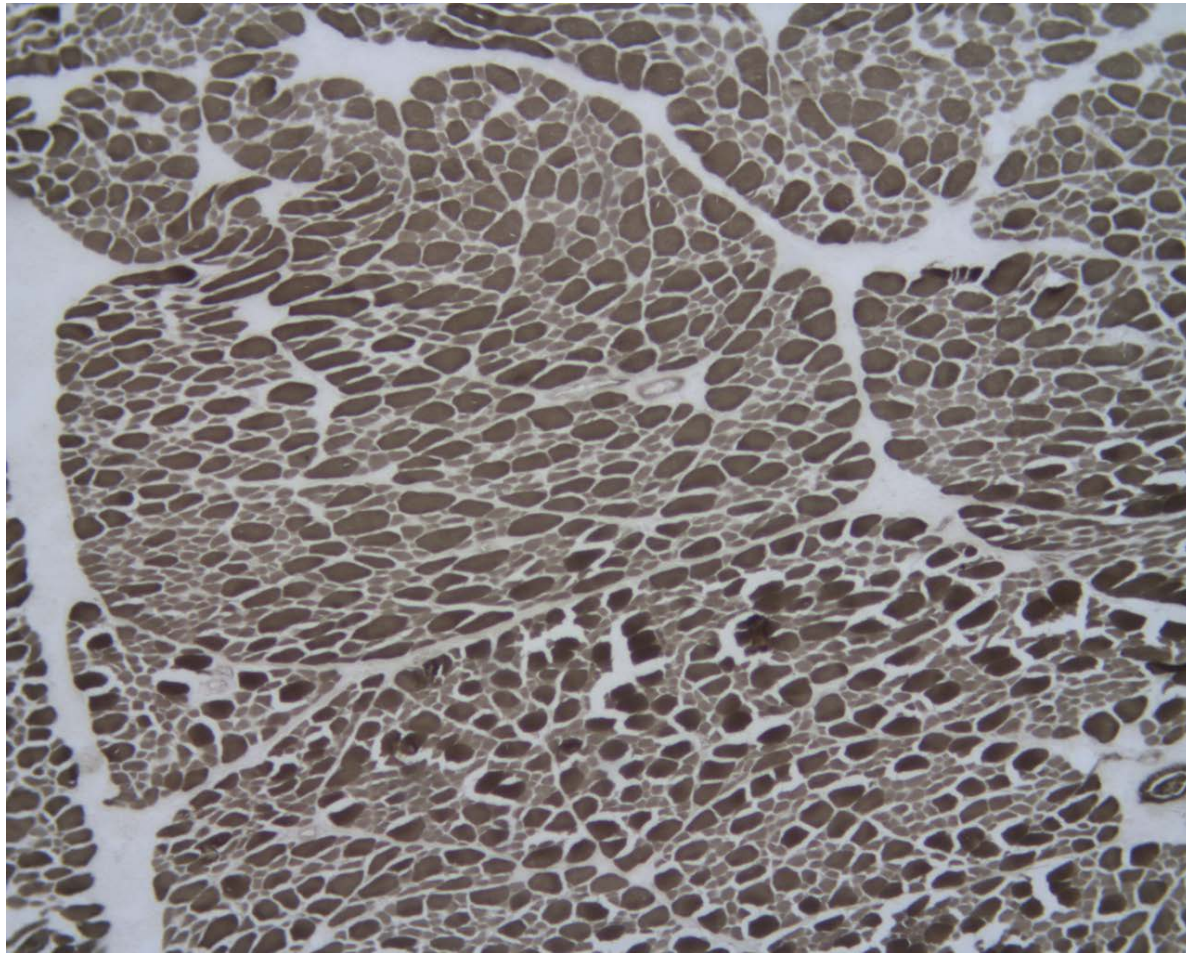
Desproporción por tipos



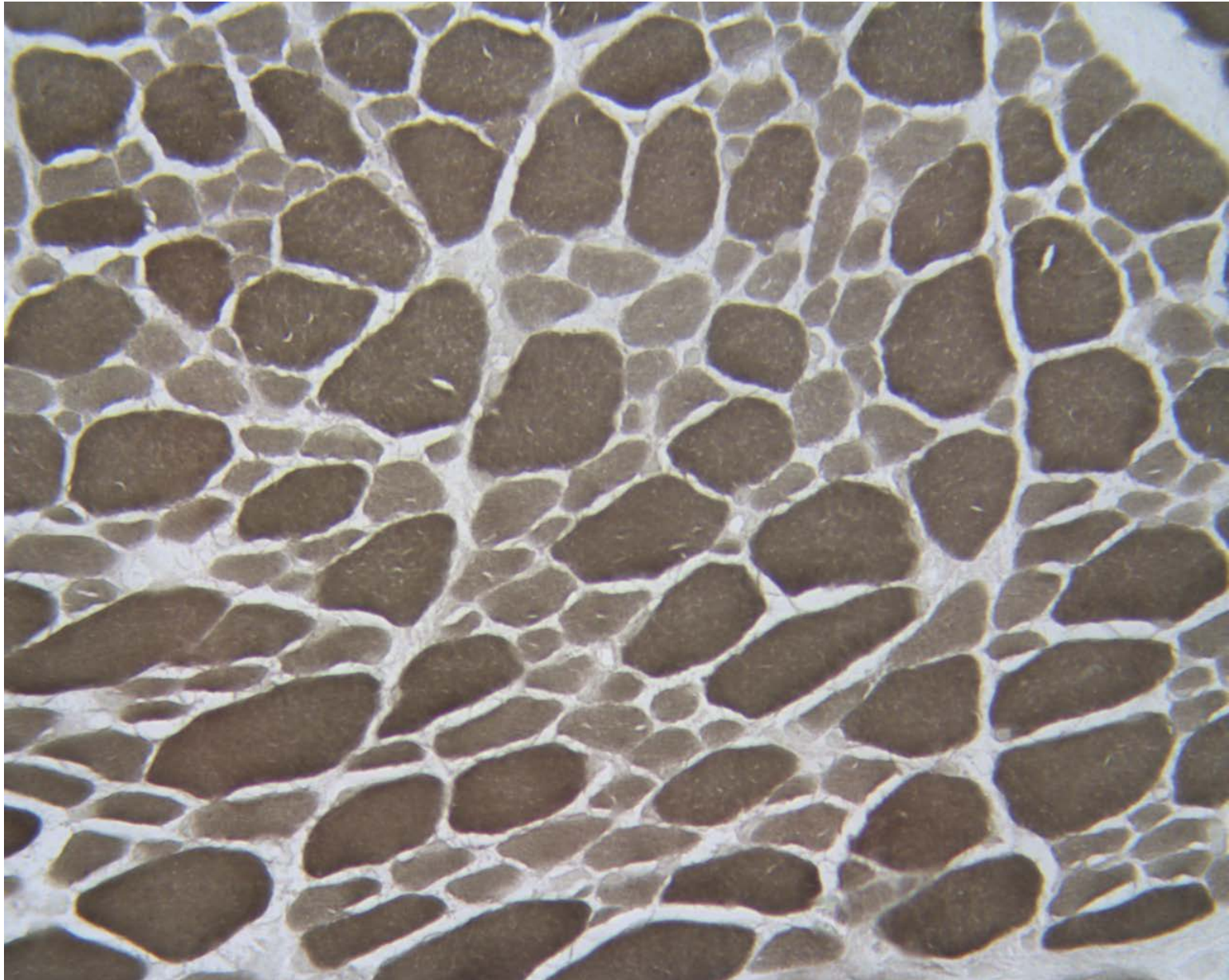
Desproporción por tipos



ATPasa 9,4



ATPasa 9,4



DESPROPORCIÓN CONGÉNITA DE TIPOS

TPM3		(mas frec, 25-40%, st dominante). Formas mas leves
RYR1		(20%)
ACTA1		
TPM2		
SEPN1		