



Hospital Universitario
12 de Octubre

 Comunidad de Madrid



Miopatías Congénitas: Aspectos Histopatológicos

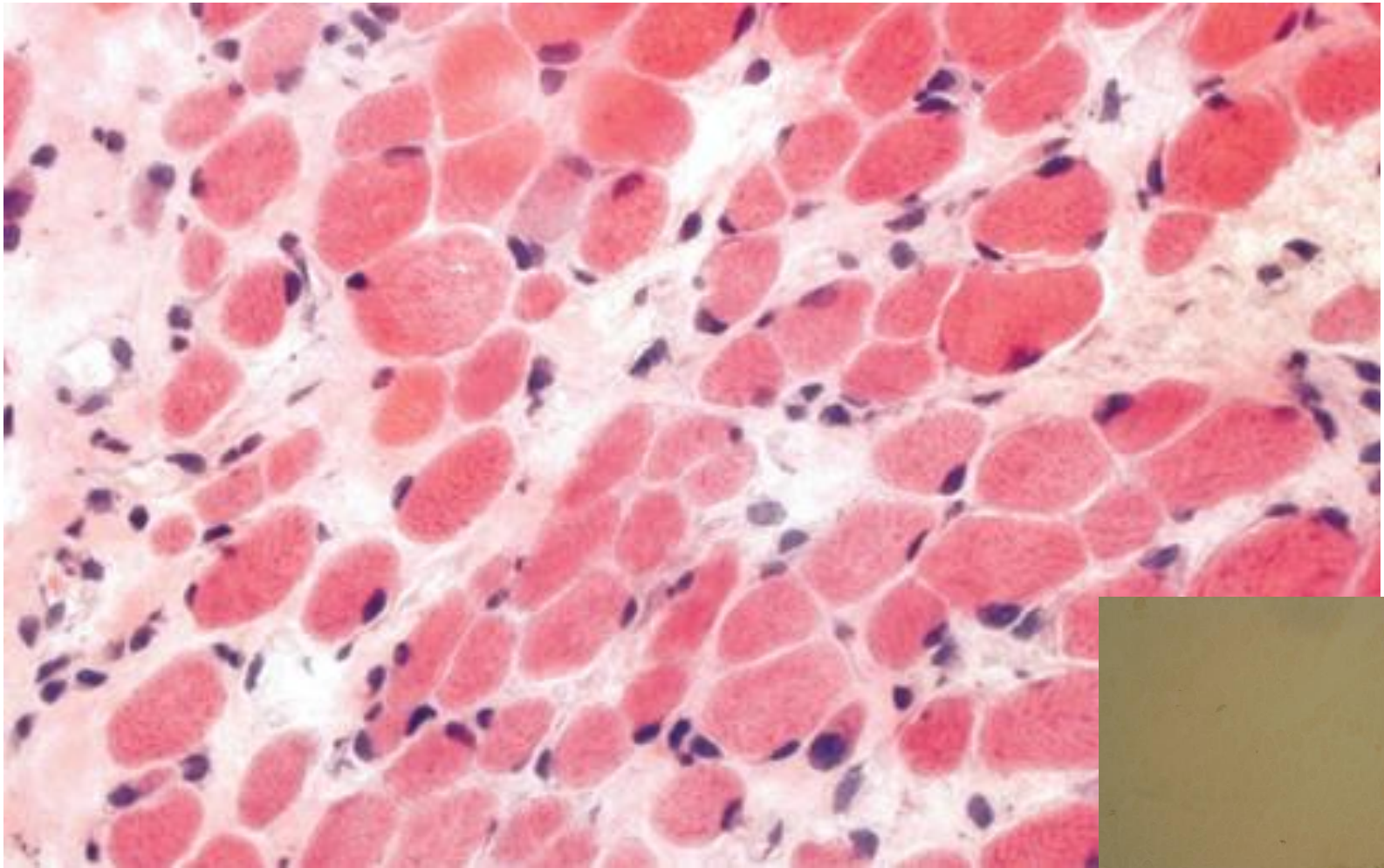
Dr. Aurelio Hernández Laín
Neuropatología
Servicio Anatomía Patológica
Hospital Universitario 12 de Octubre

Diagnóstico Diferencial

“niño hipotónico”

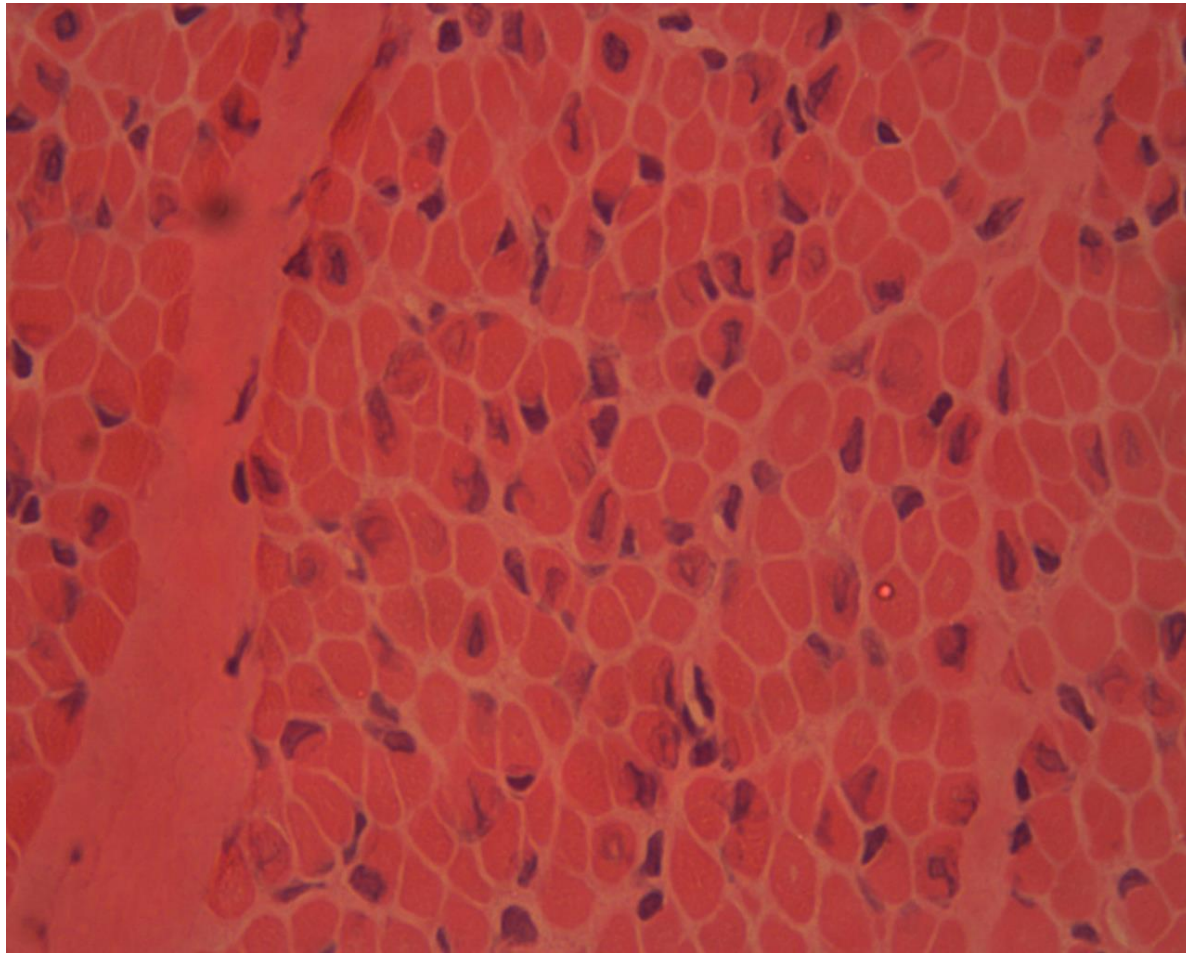
- Puede haber solapamiento clínico entre miopatías congénitas y otros trastornos neuromusculares:
 - Distrofias musculares congénitas
 - Distrofia miotónica congénita
 - Síndromes miasténicos congénitos
 - Miopatías metabólicas, incluyendo la enfermedad de Pompe
 - Atrofia muscular espinal

Distrofia Muscular Congénita

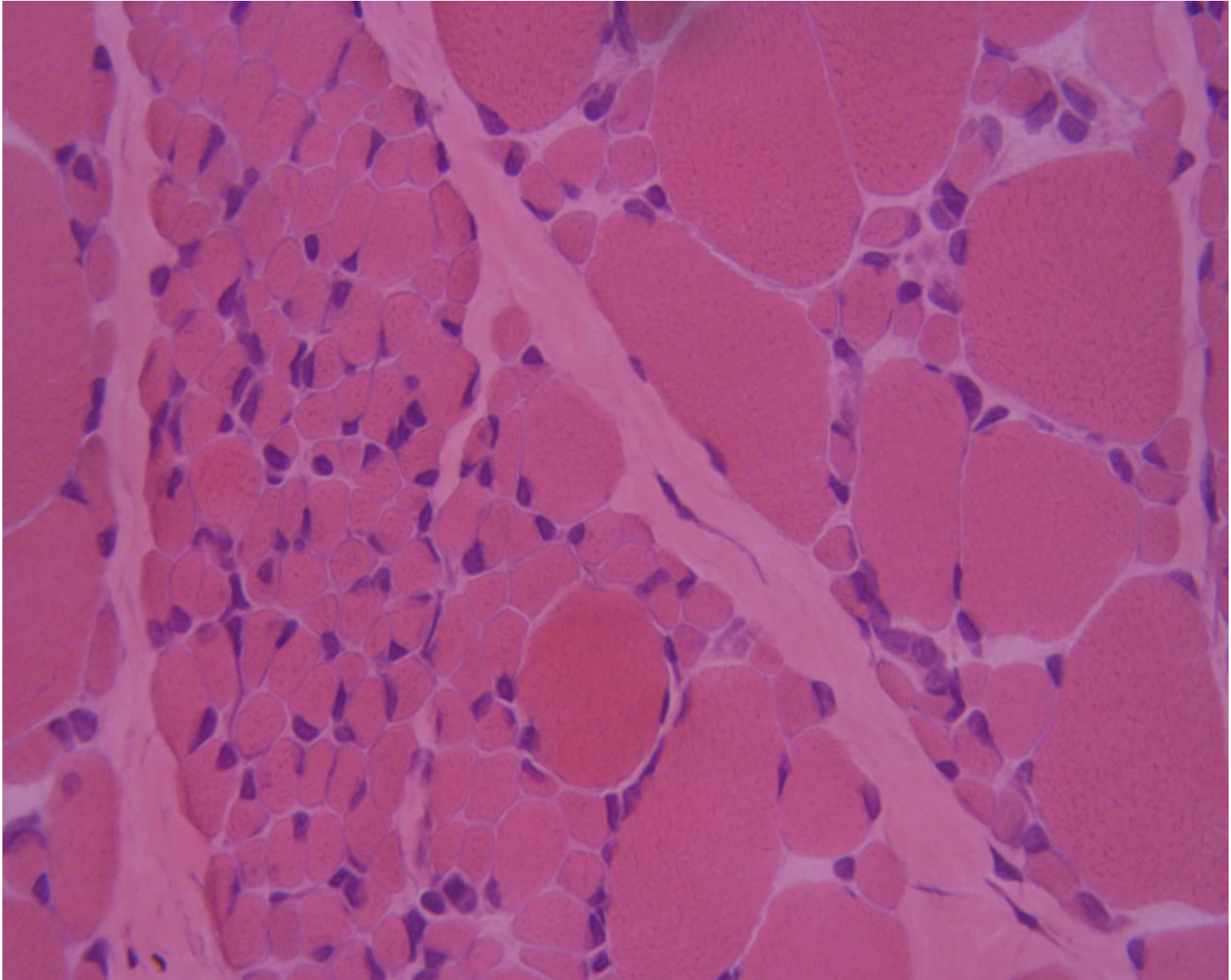


IHQ merosina

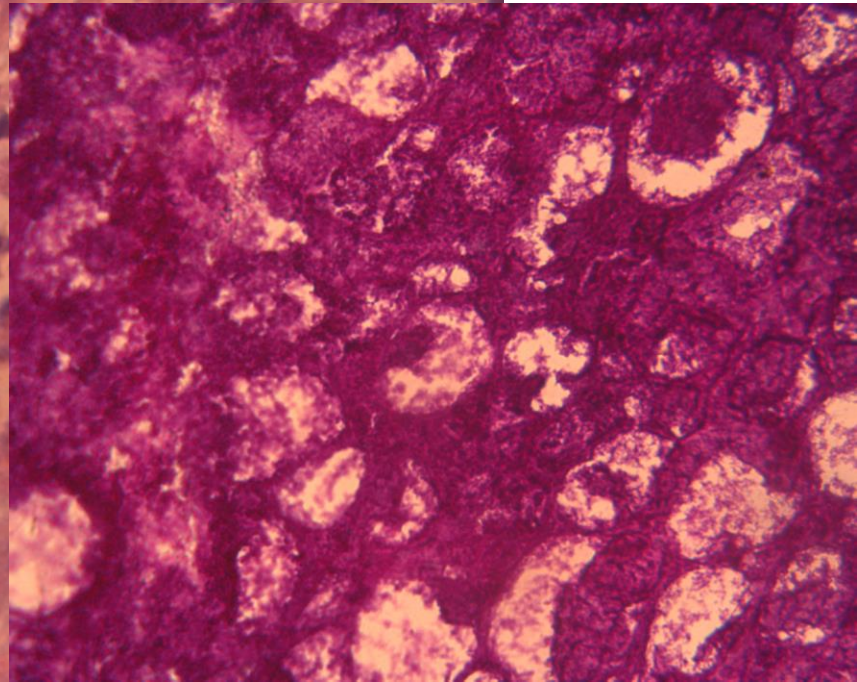
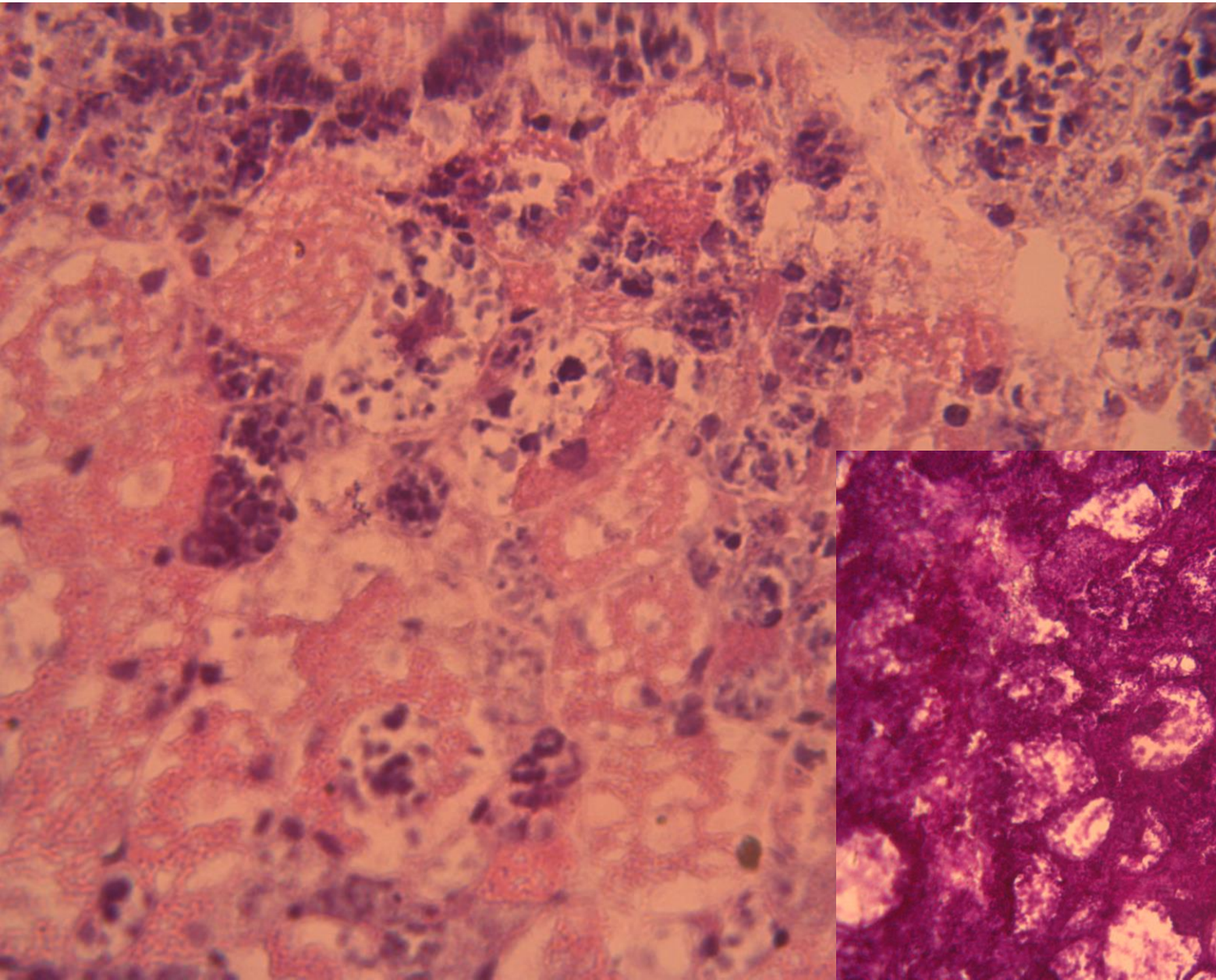
Distrofia miotónica congénita



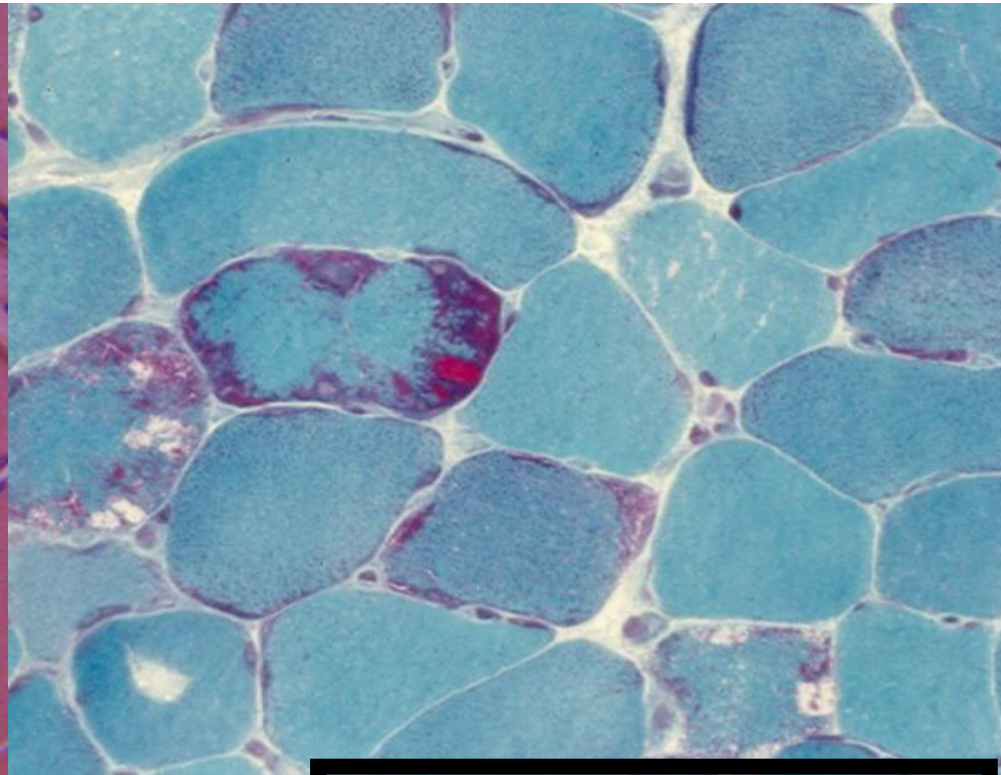
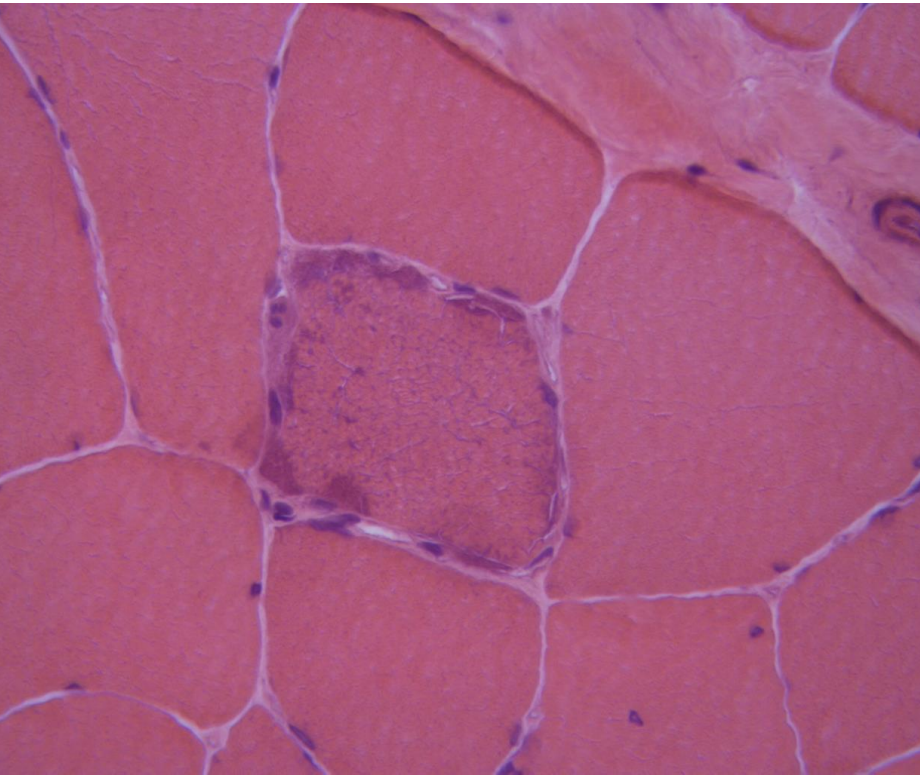
AME



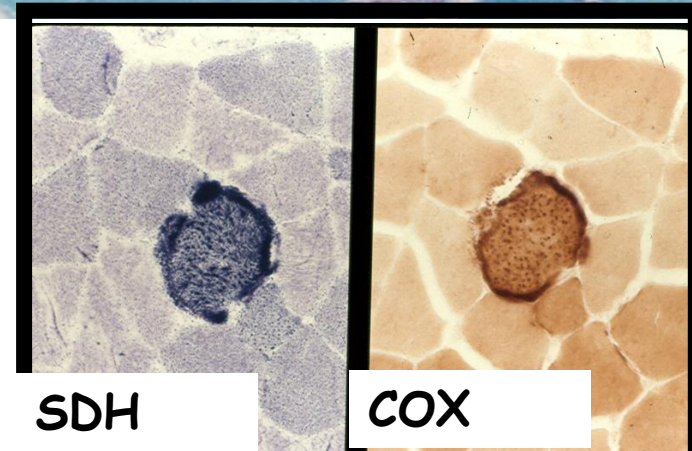
Maltasa Acida: Pompe



Enfermedad mitocondrial



Fibras rojo-rotas



SDH

COX

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..)
- Ausencia de depósito de glucógeno o lípidos o alteración mitocondrial.

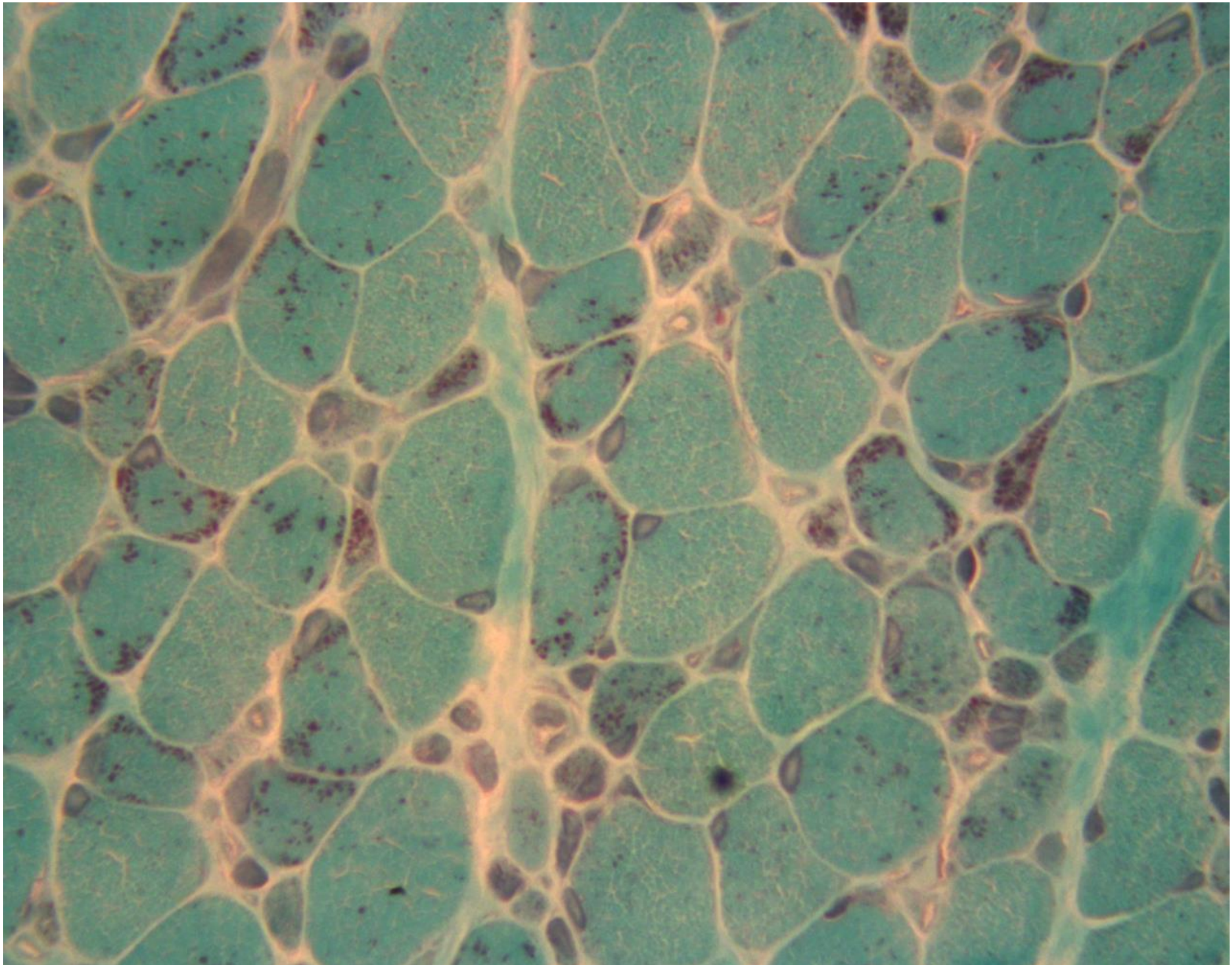
- Históricamente las miopatías congénitas se han clasificado en base a rasgos histológicos de la biopsia muscular:
 - “rods” (miopatía nemalínica),
 - “cores” (central core y multiminicore)
 - núcleos centrales (centronuclear /miopatía miotubular)
 - hipotrofia selectiva de fibras tipo I (desproporción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

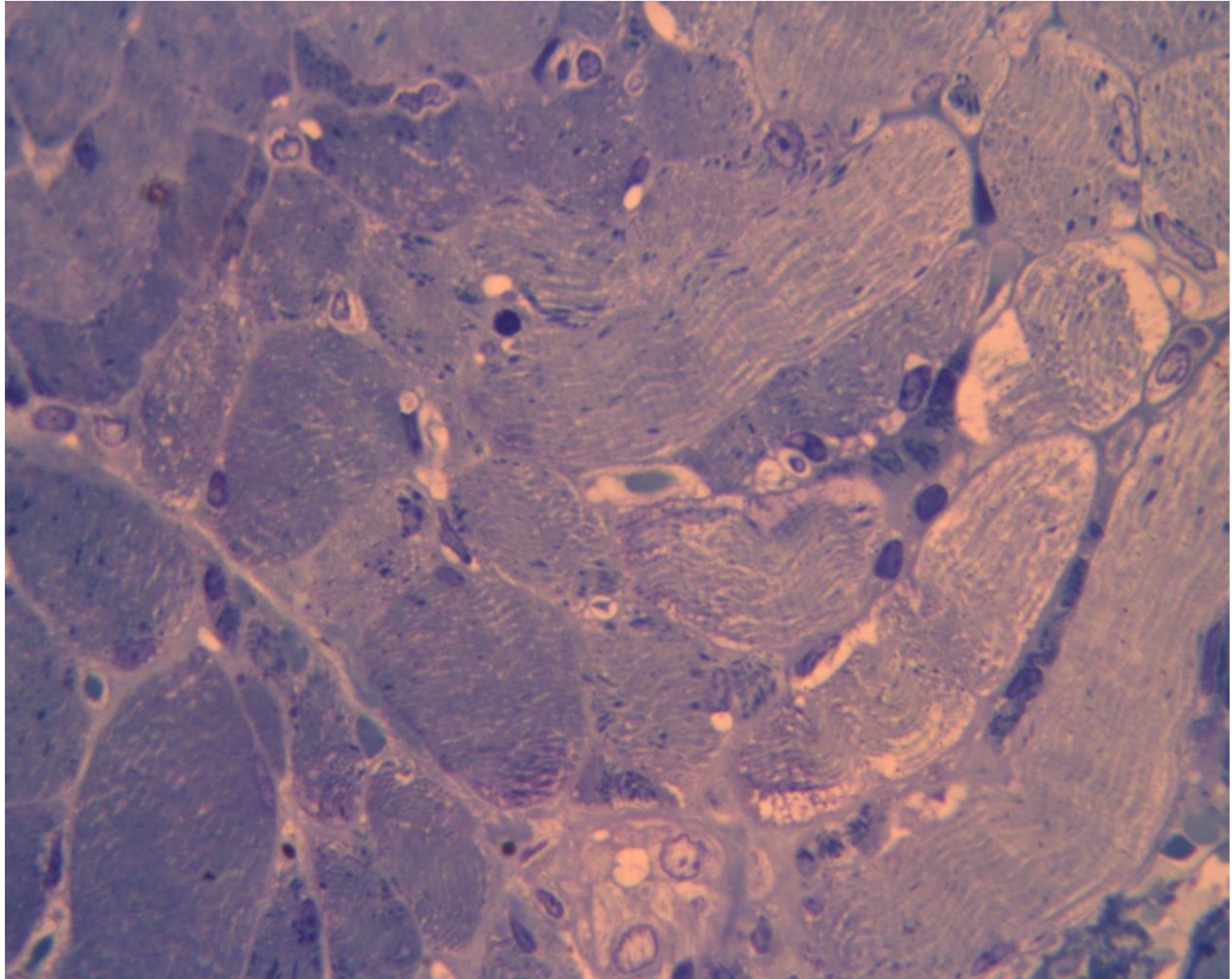
- Heterogeneidad genética: Mismo tipo de miopatía congénita causada por mutaciones en más de un gen. 10 loci genéticos conocidos para la miopatía nemalínica.
- Mismo gen: diferentes patologías musculares.
Mutaciones
alfa-actina: miopatía nemalínica,
desproporción congénita de fibras..
- Misma mutación genética: diferentes características patológicas en miembros de la misma familia o en el mismo individuo en diferentes edades. Mutaciones en RYR1

Tipos Histológicos
Miopatías Congénitas:
Miopatía Nemalínica

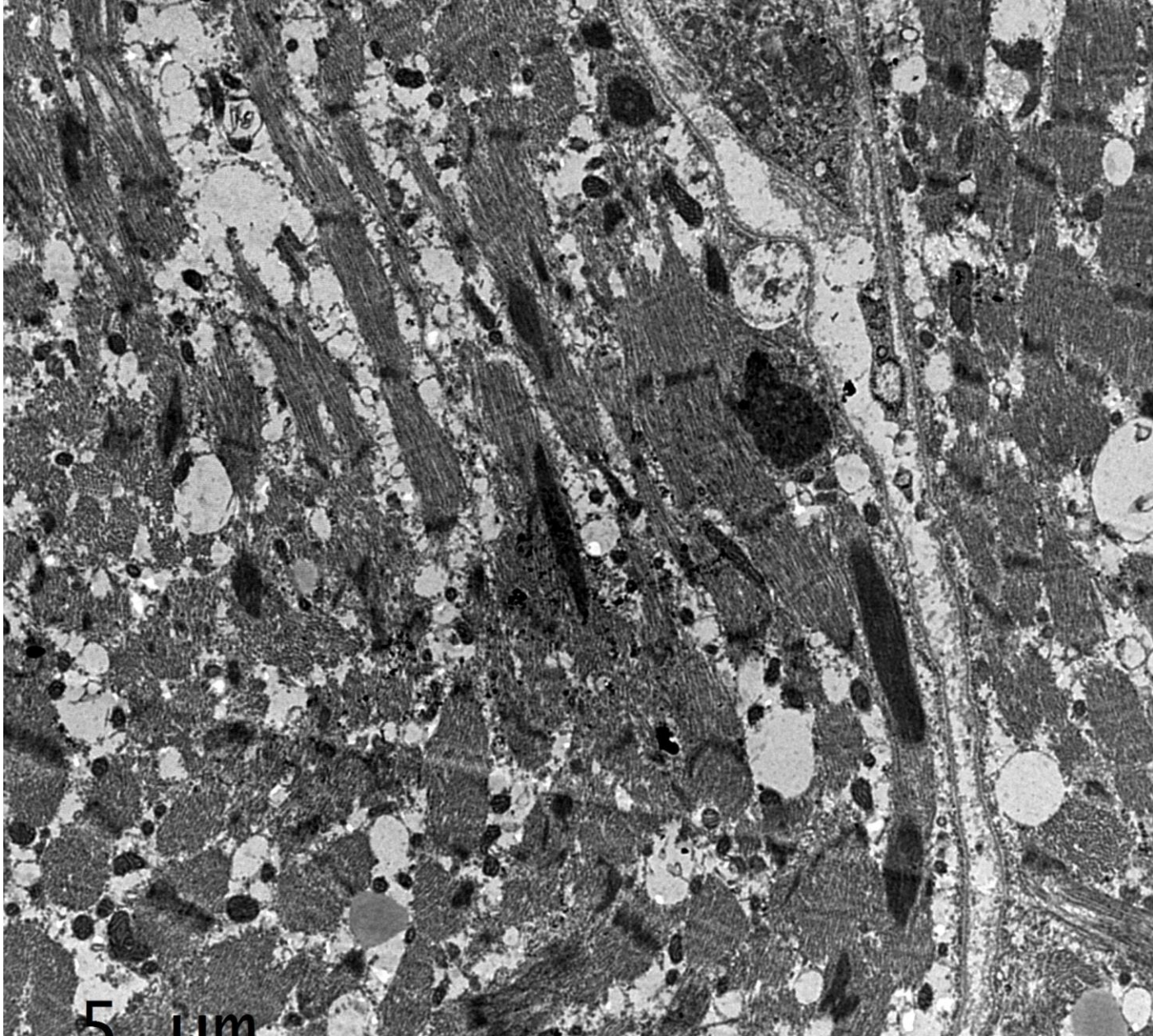
Miopatía Nemalínica



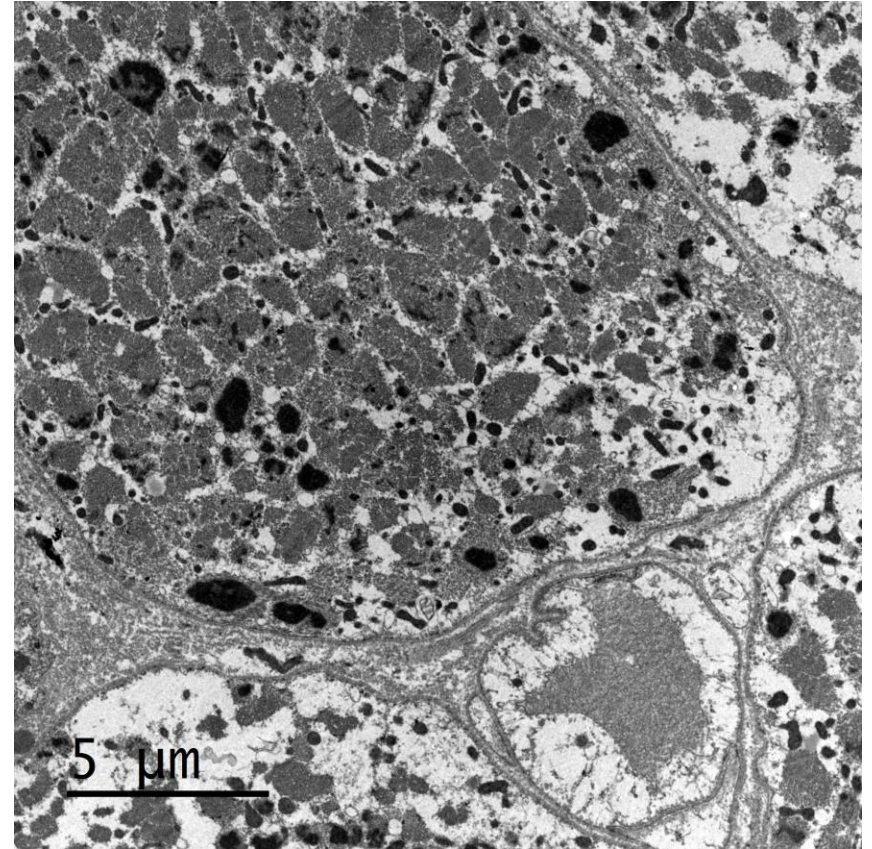
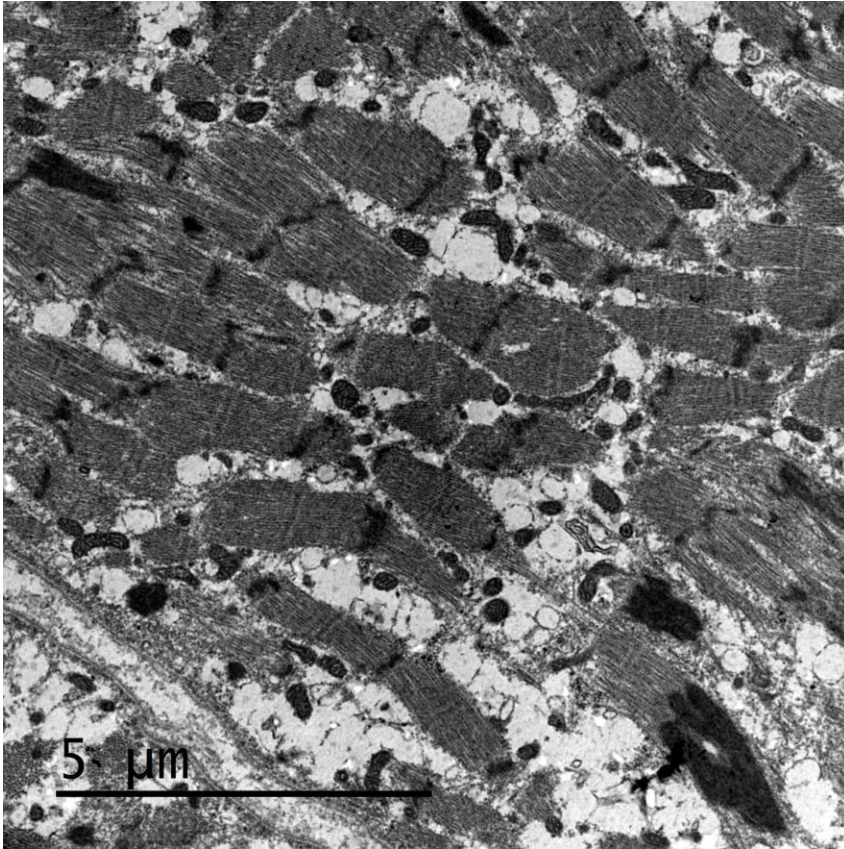
Miopatía Nemalínica



Miopatía Nemalínica



Nemalínica



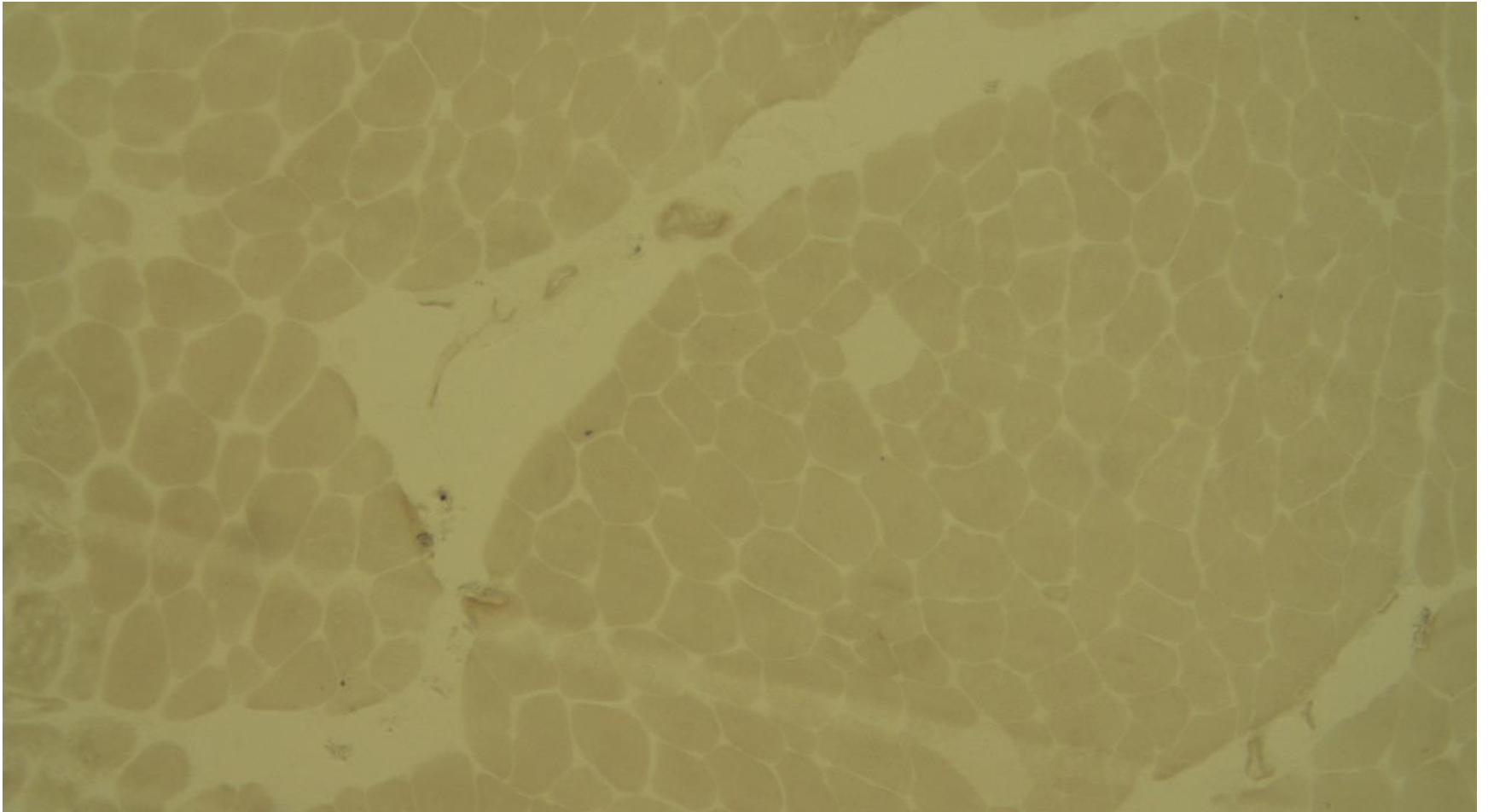
MIOPATÍA NEMALÍNICA

<i>NEB:</i>	Predominancia fibras tipo II Raramente rods-cores
<i>ACTA1</i>	“Rods” intranucleares, Inclusiones de actina, cores Desproporción de tipos solamente
<i>TPM2</i>	Caps Desproporción de tipos
<i>TPM3</i>	Desproporción de tipos Rods solo en fibras tipo 1 Caps
<i>TNNT1</i>	Fibrosis
<i>CFL2</i>	Cores, Inclusiones actina
<i>KBTBD13:</i>	cores
<i>KLHL40:</i>	Múltiples rods, “rectangulares”
<i>KLHL41:</i>	
<i>LMOD3</i>	Rods rectangulares

Tipos Histológicos
Miopatías Congénitas:
Miopatía con Cores

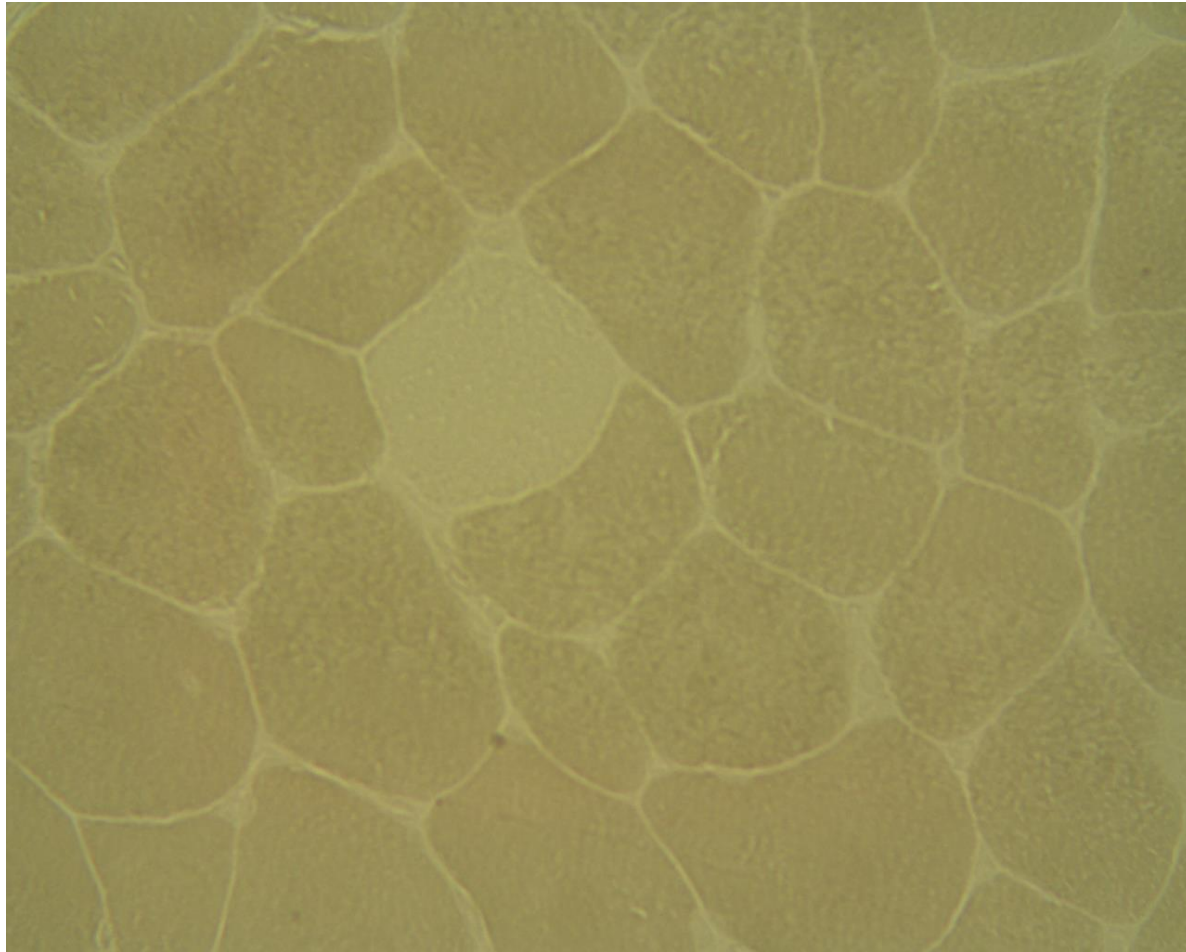
Cores centrales

ATP 4,6

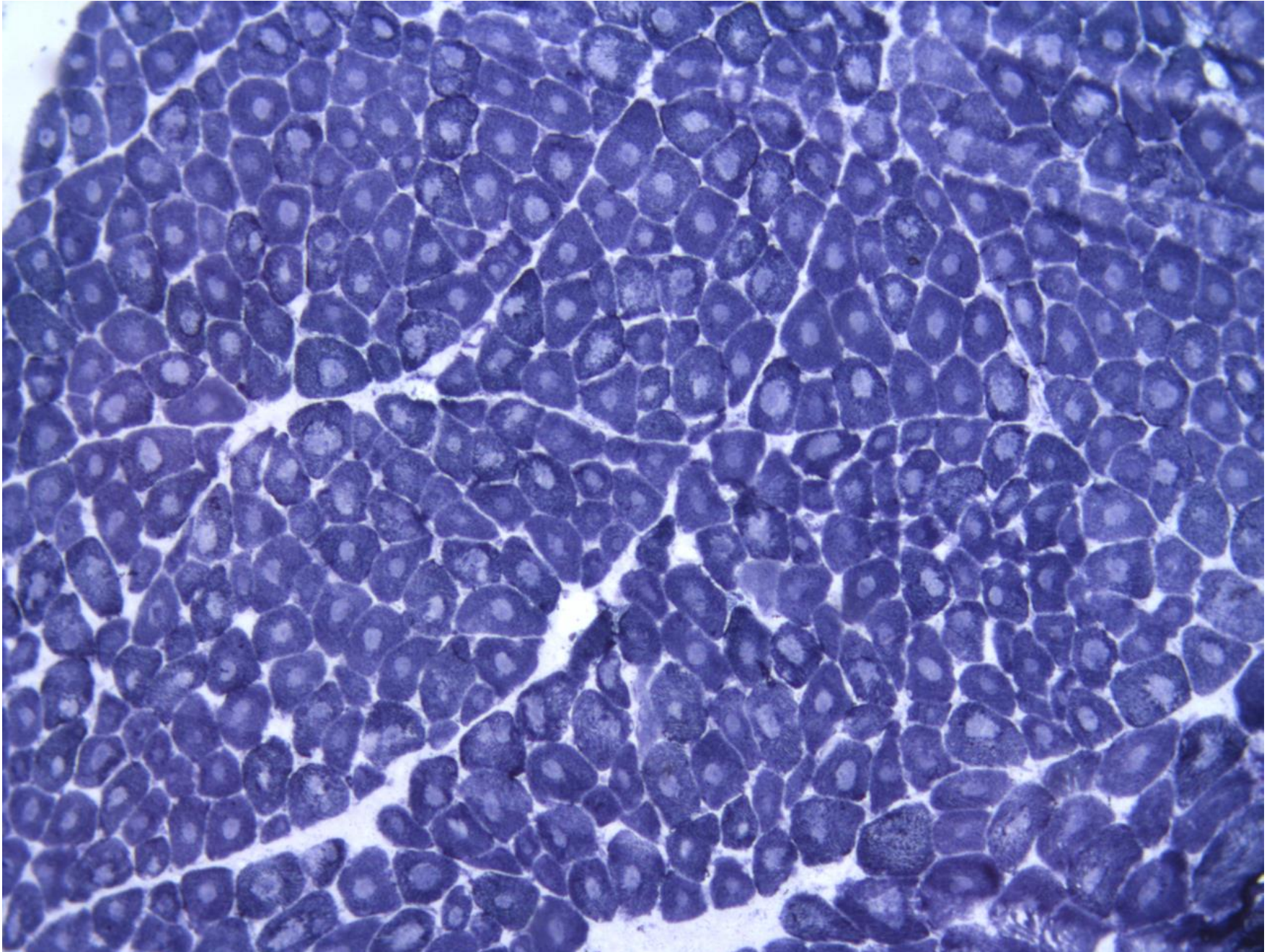


Cores centrales

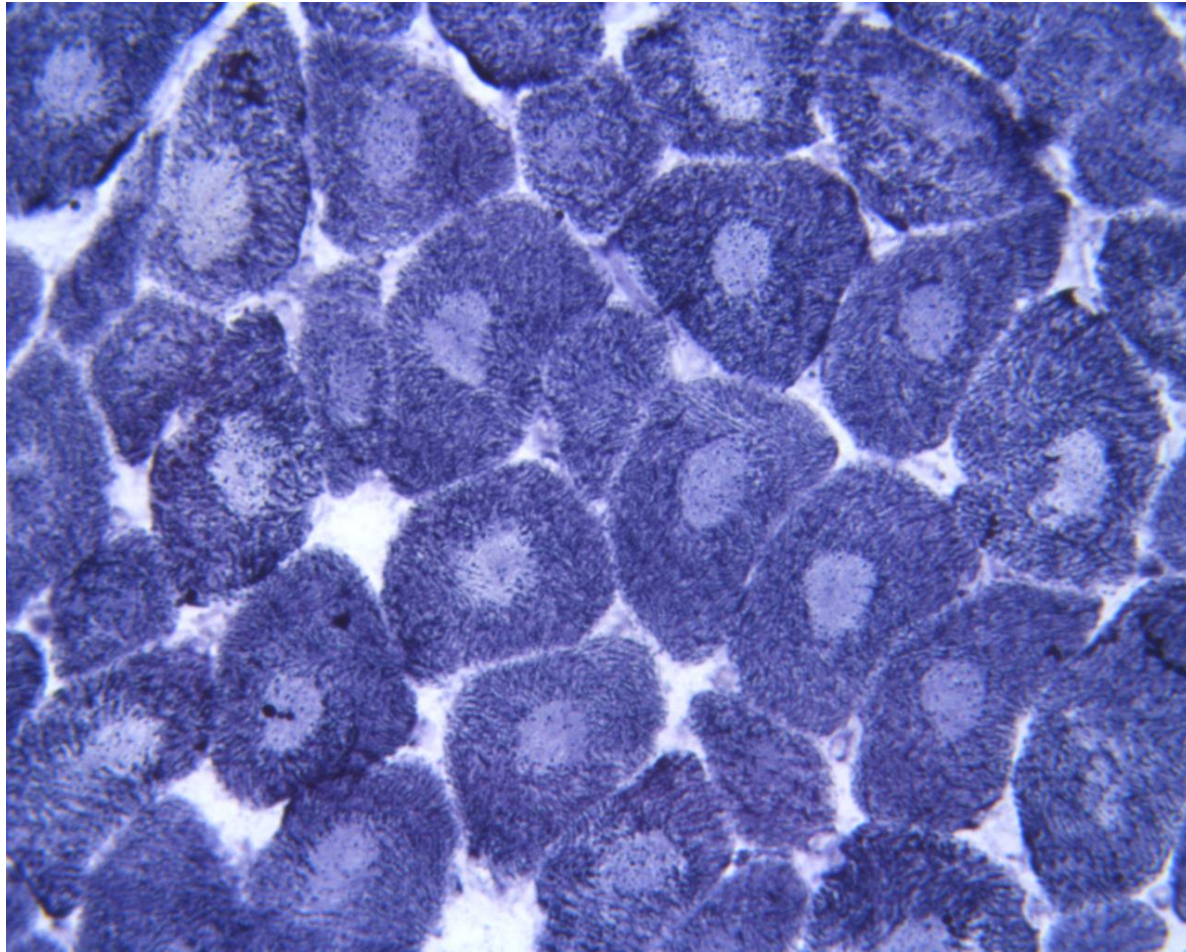
ATP 4,6



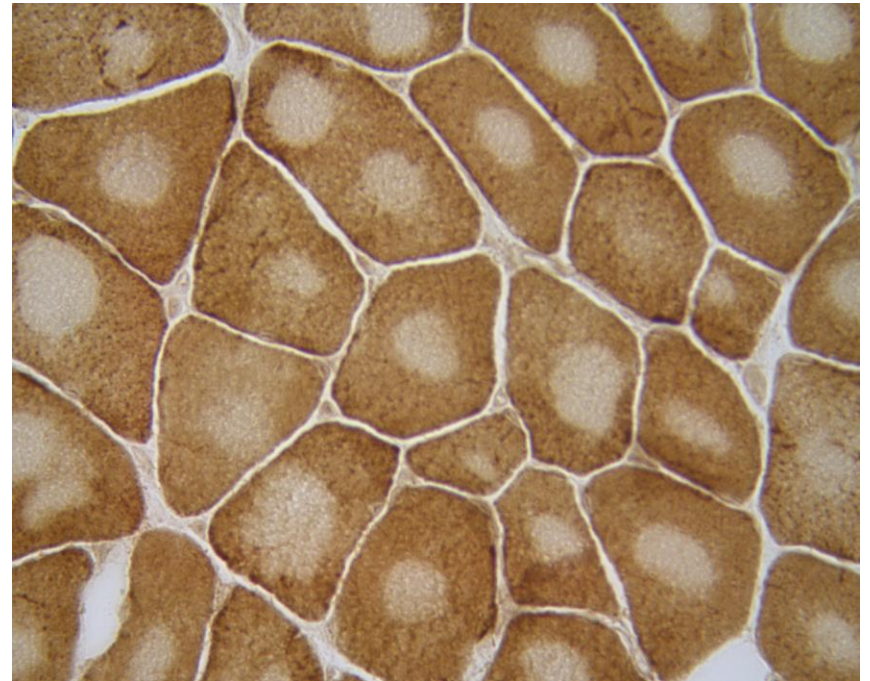
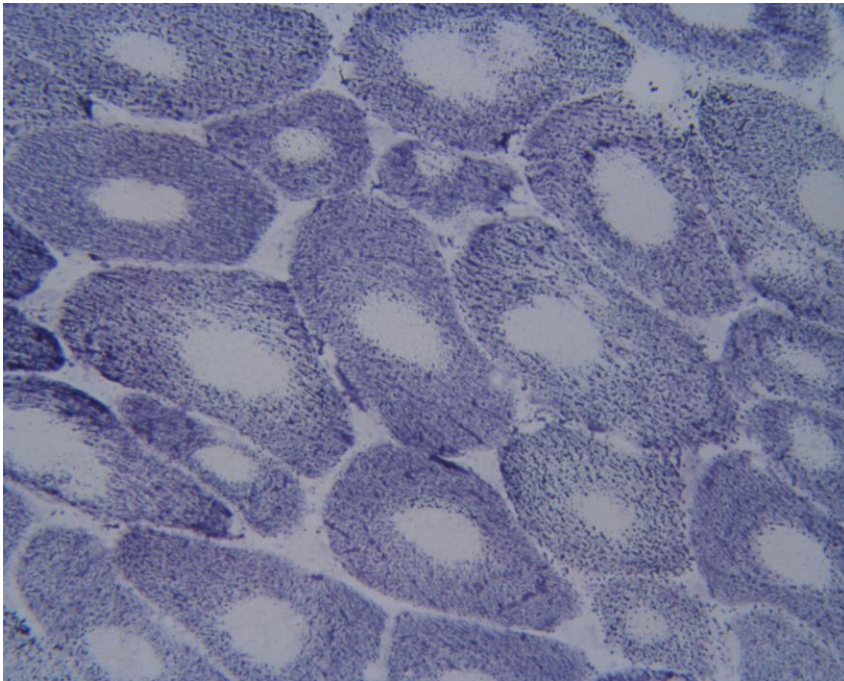
Cores centrales: NADH



Cores centrales NADH

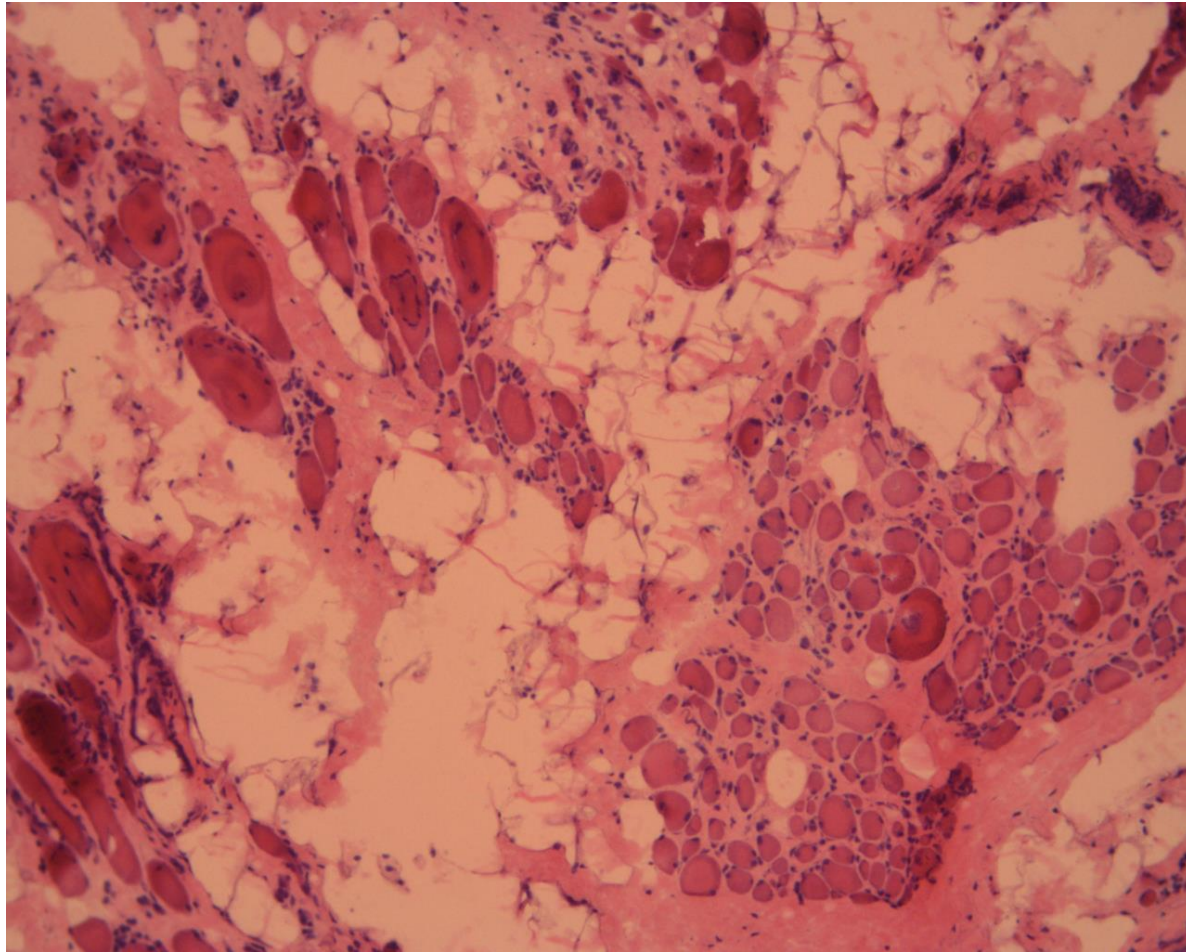


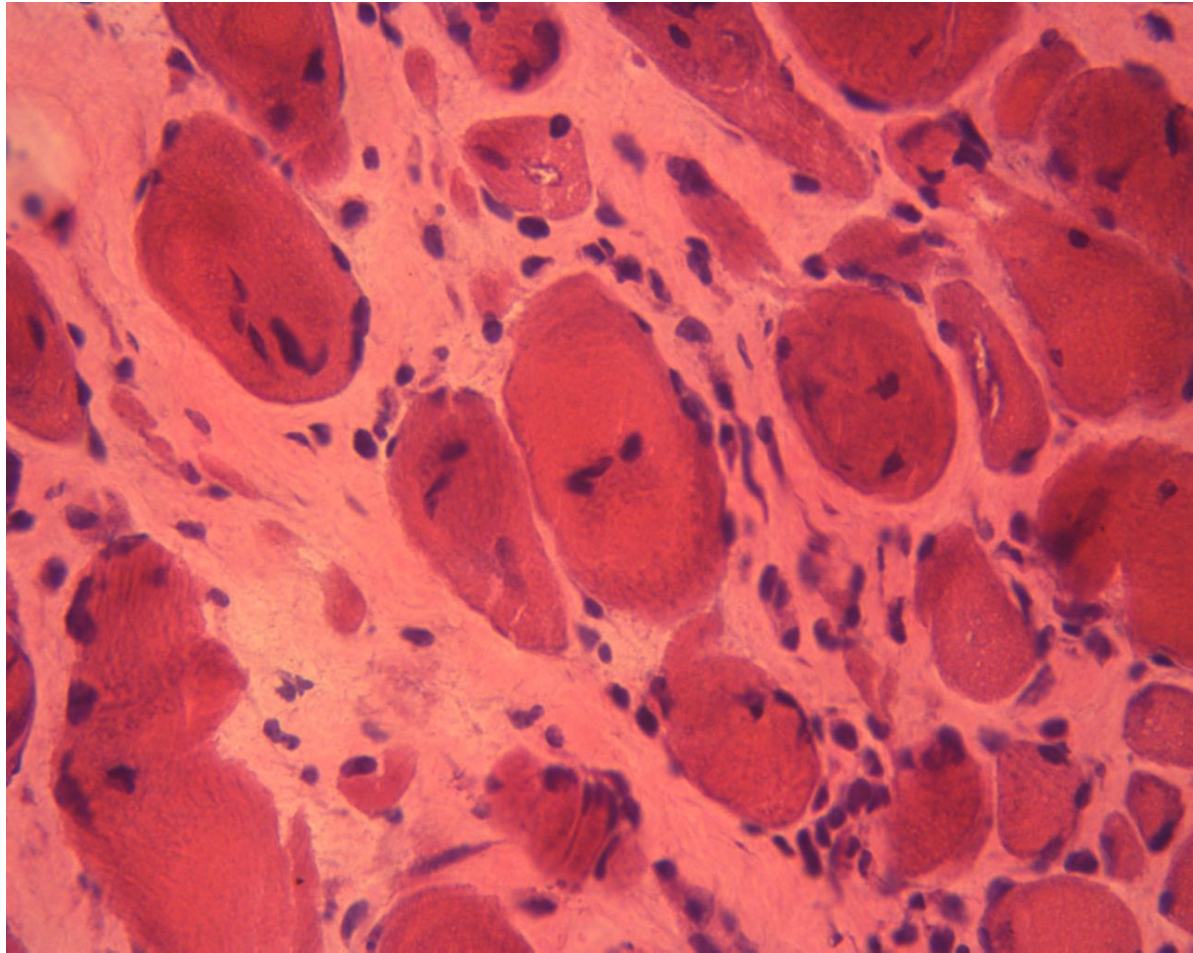
Cores centrales SDH y COX



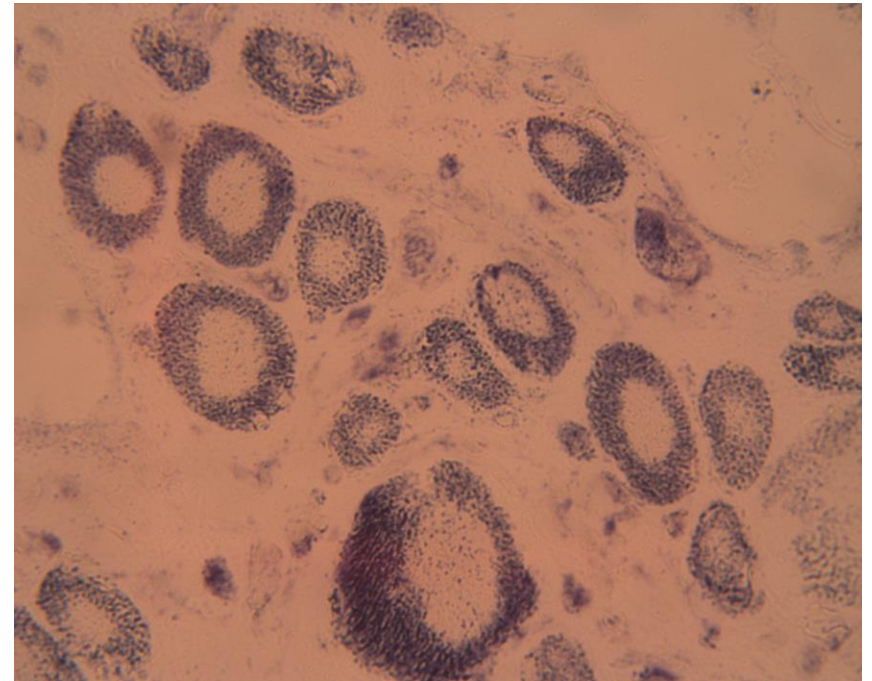
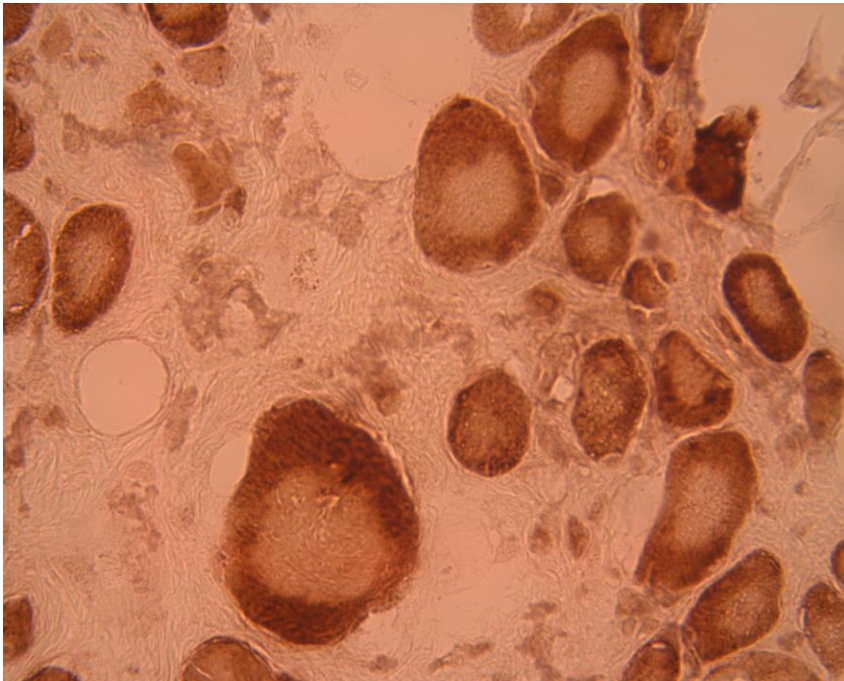
Cores centrales

Alteración pseudo-distrófica

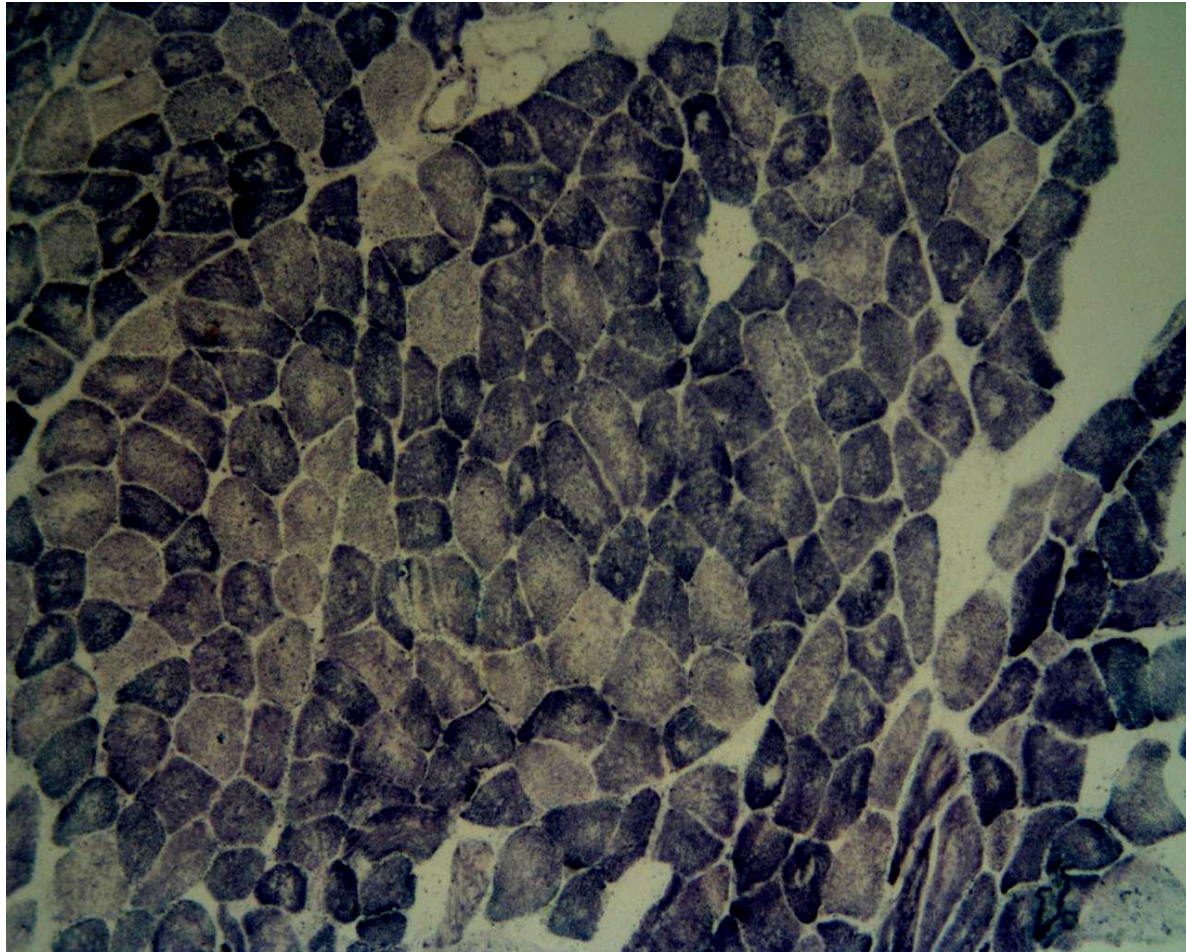




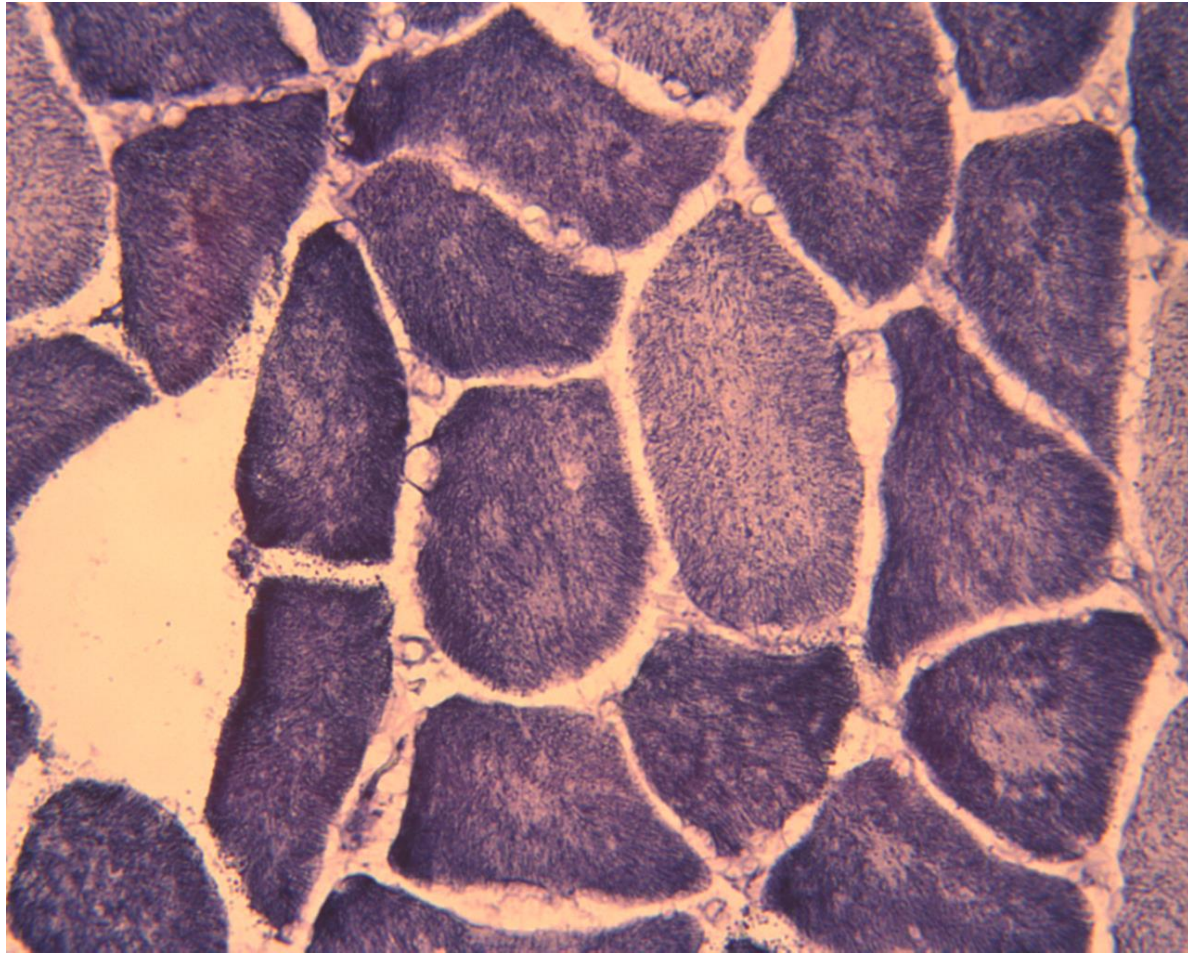
Cores centrales COX y SDH

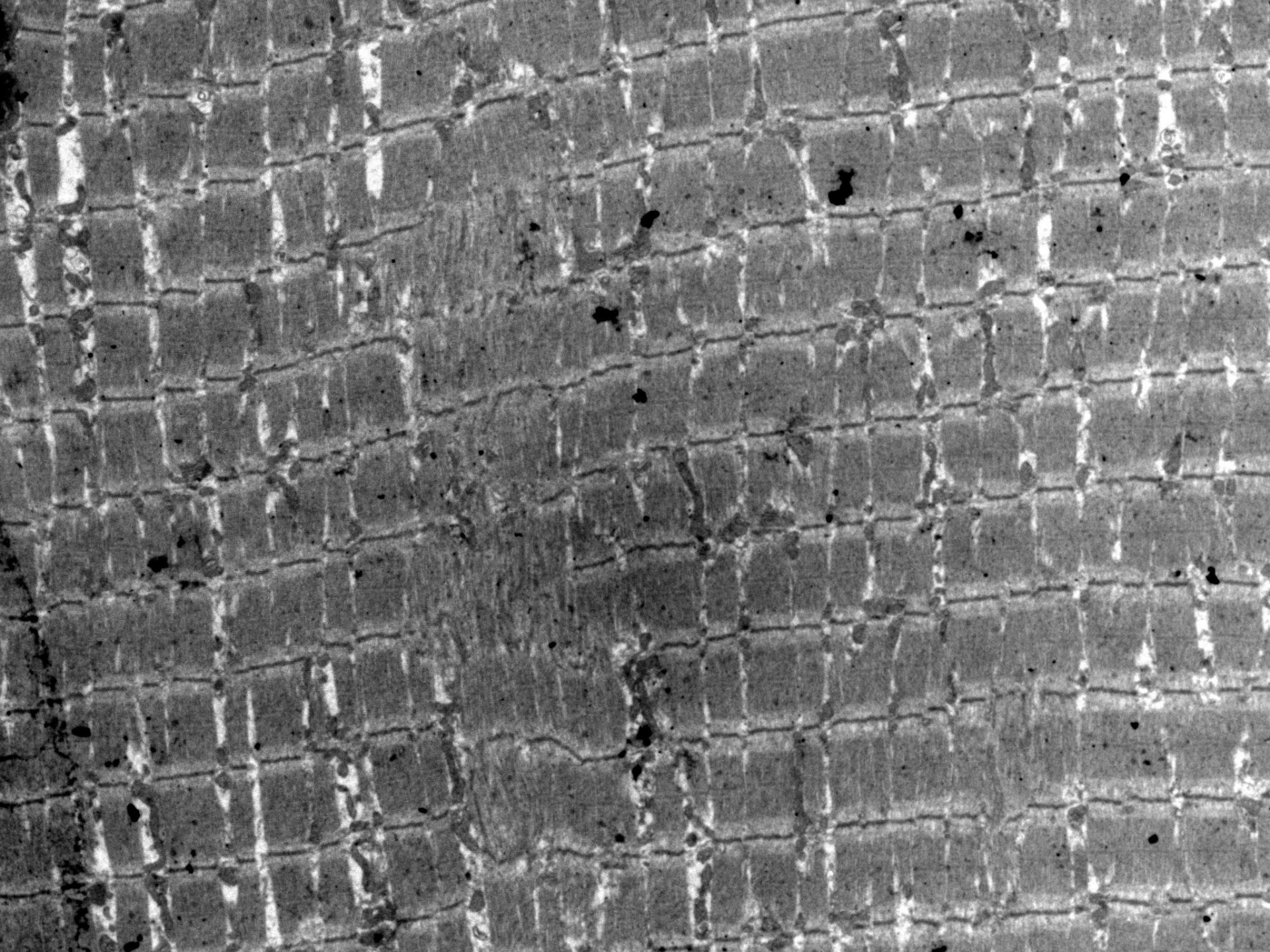


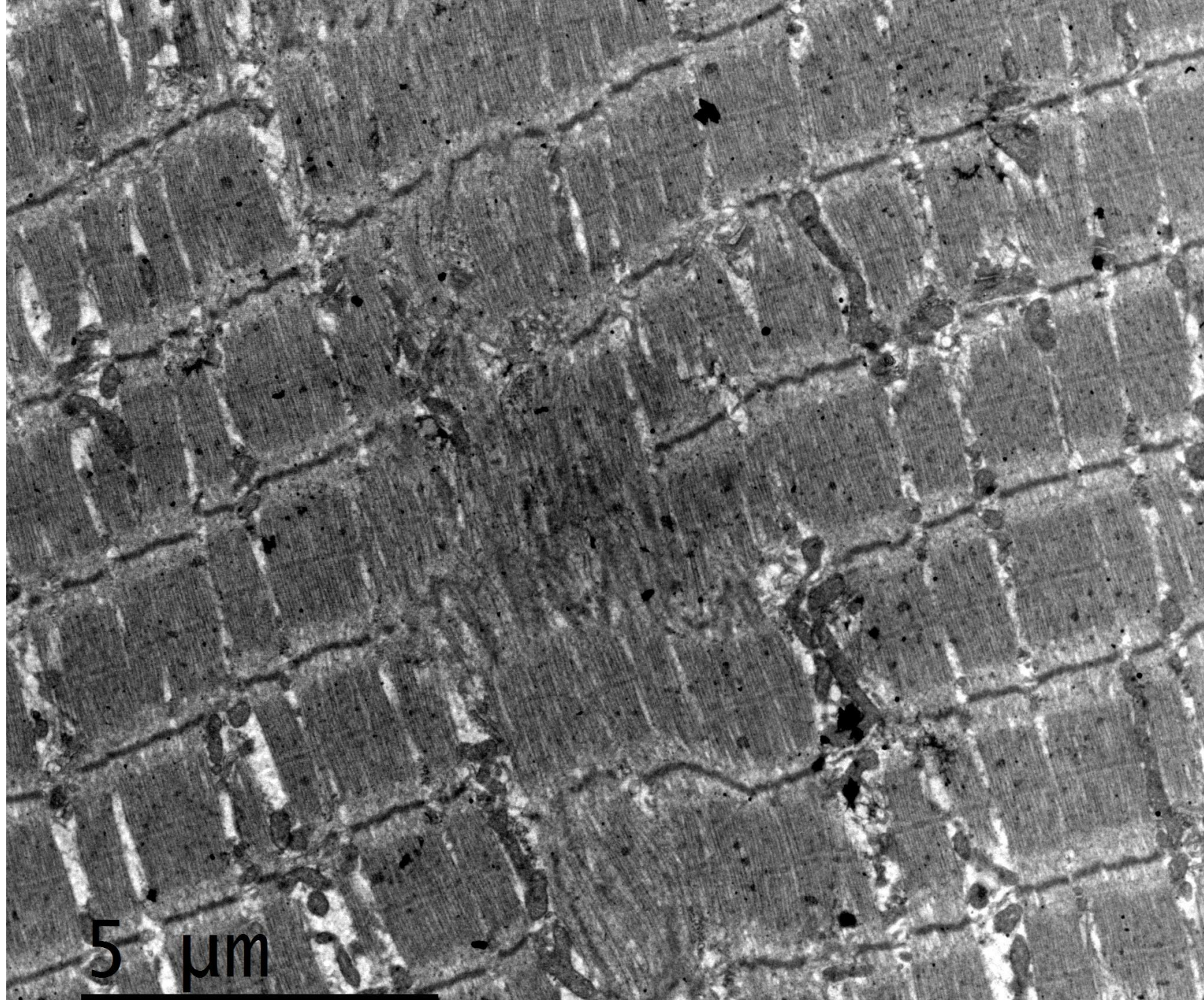
Minicores



Minicores







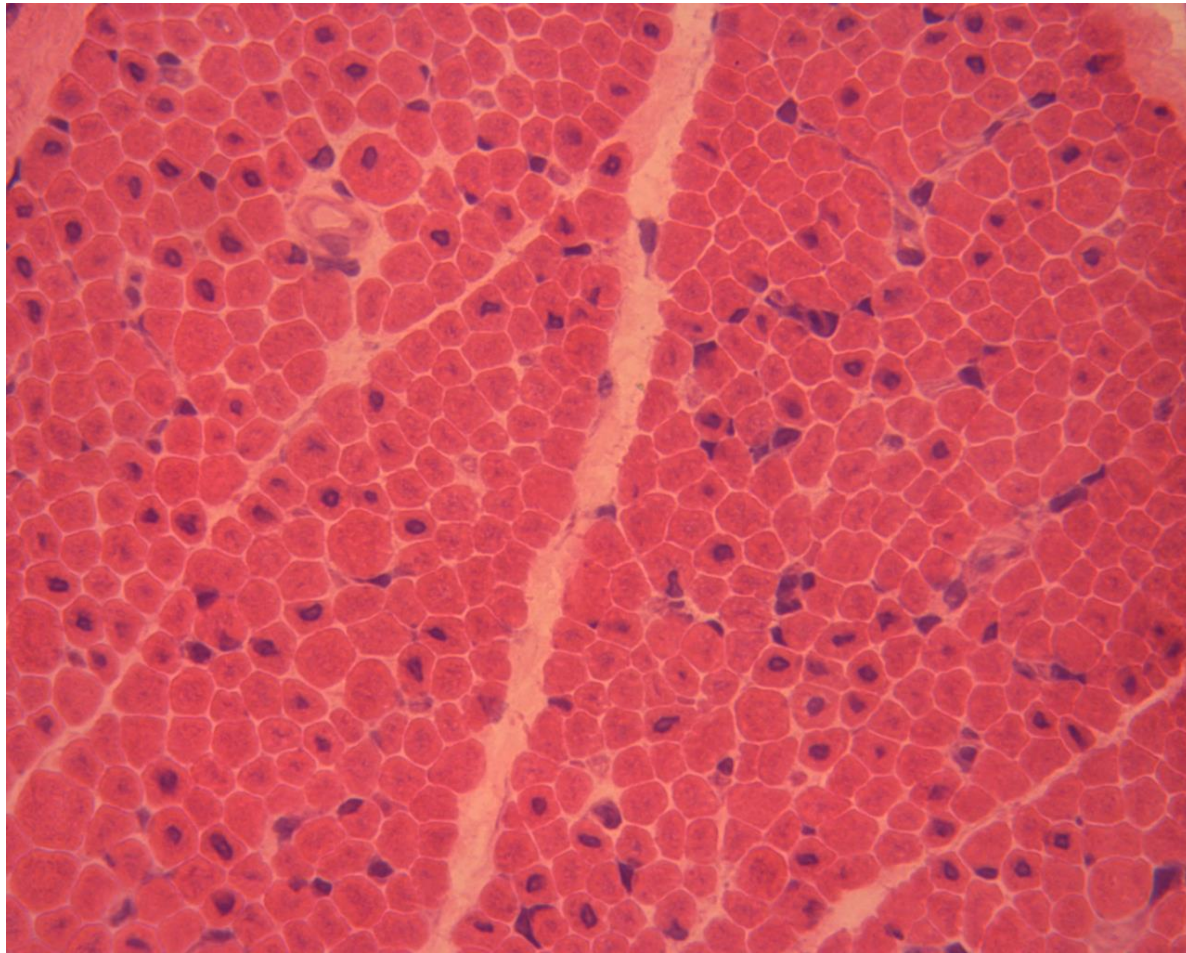
MIOPATÍA POR CORES

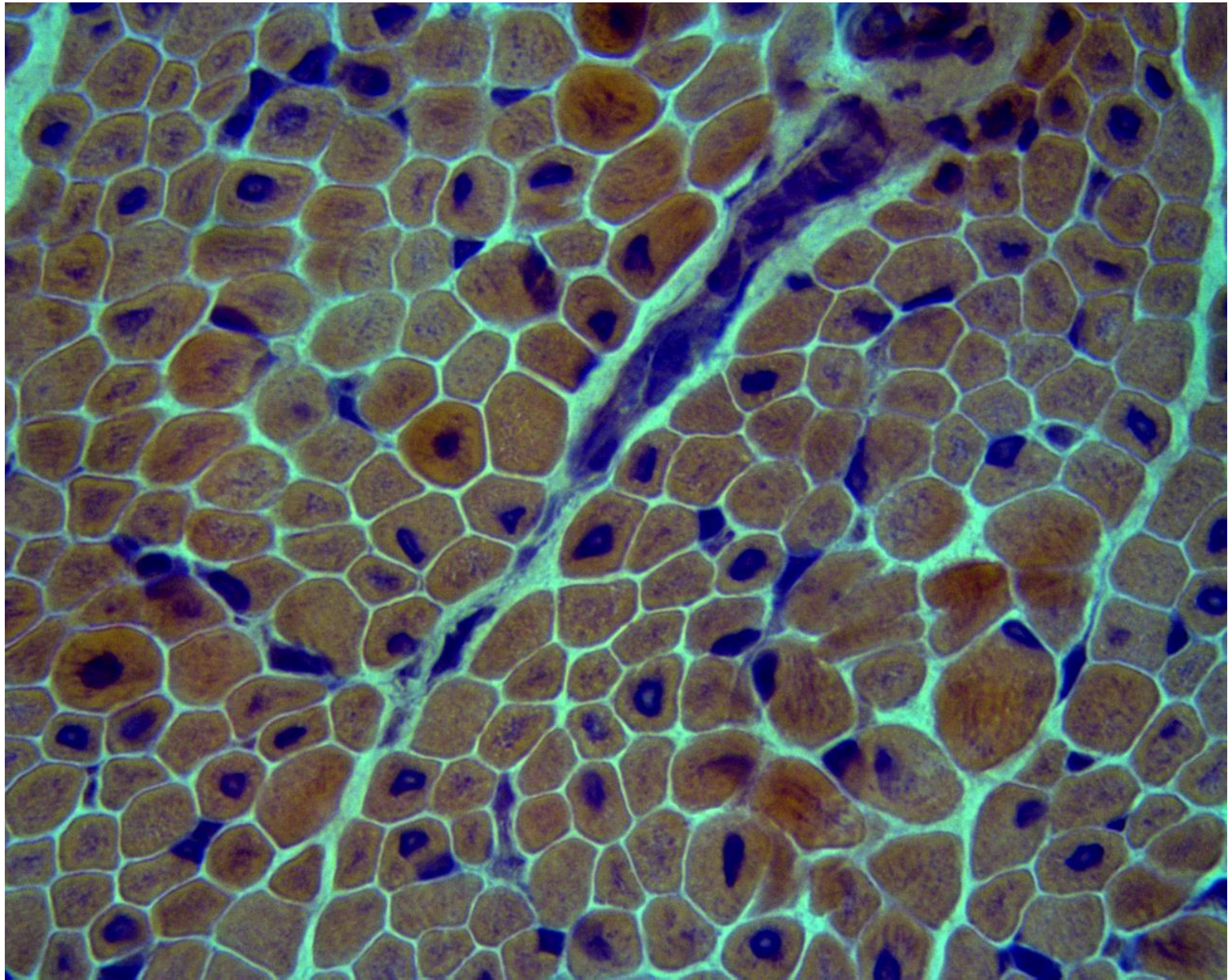
<i>RYR1:</i>	Uniformidad fibras tipo 1 o marcada predominancia Cores grandes y bien definidos (a veces con edad), st en mutaicones C-terminal Cores st en fibras tipo 1 Minicores o alt. enzimas oxidativas (mas en recesivas) Núcleos internalizados Adiposo y conectivo prominente (DD distrofia cong) Algunos rods
<i>SEPN1:</i>	Minicores o alt. enzimas oxidativas. Minicores en ambos tipos. Aumento de conectivo y adiposo. Leve Desproporción de tipos
<i>ACTA1</i>	
<i>DNM2</i>	
<i>TTN</i>	Nucleos internalizados. Areas “core”-like
<i>CFL2</i>	
<i>MYH2</i>	Minicores, rimmed vacuolas
<i>MYH7</i>	Minicores, rimmed vacuolas, fibras “A ausentes o atroficas

Tipos Histológicos
Miopatías Congénitas:

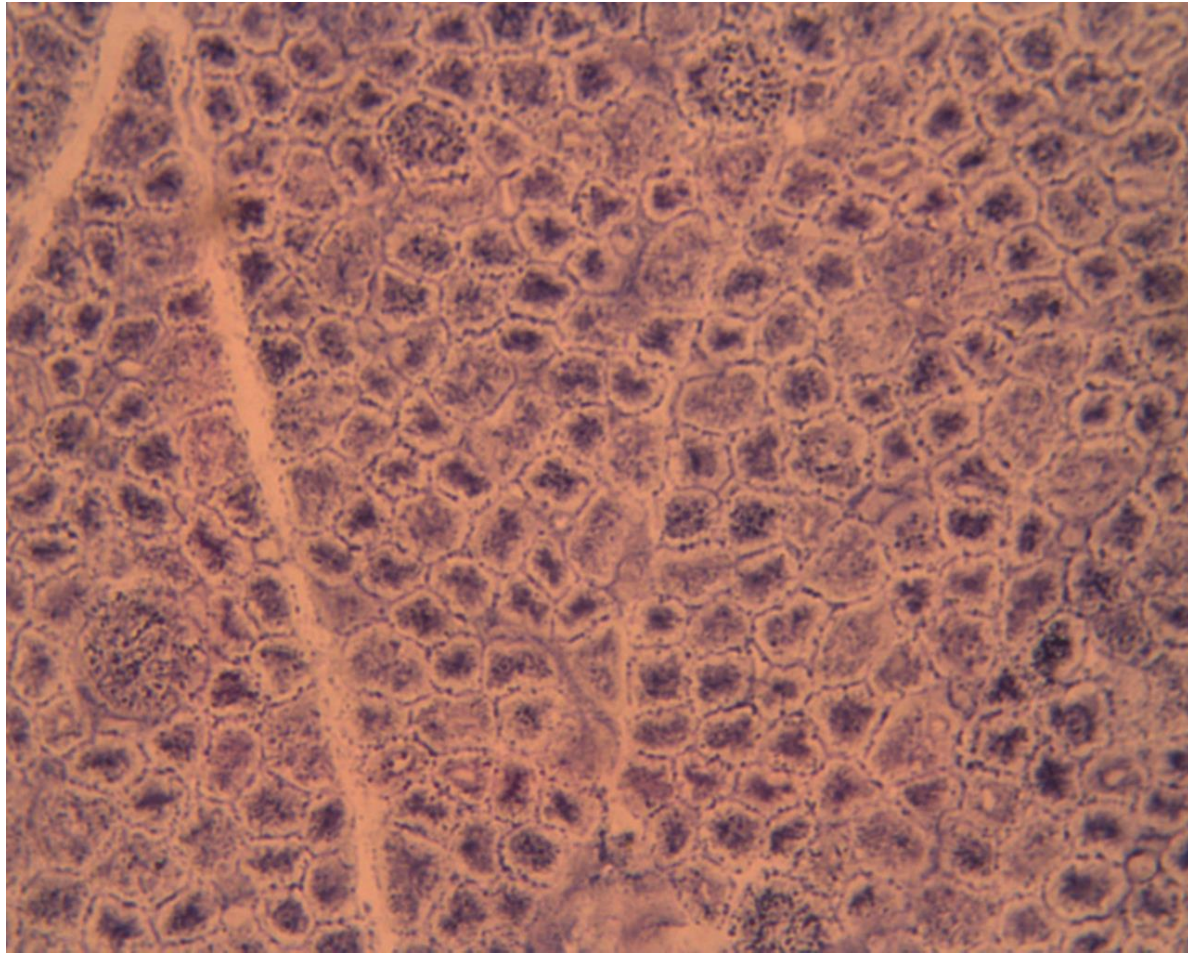
**Miopatía Centronucleares/
Miotubular**

Centronuclear/Miotubular

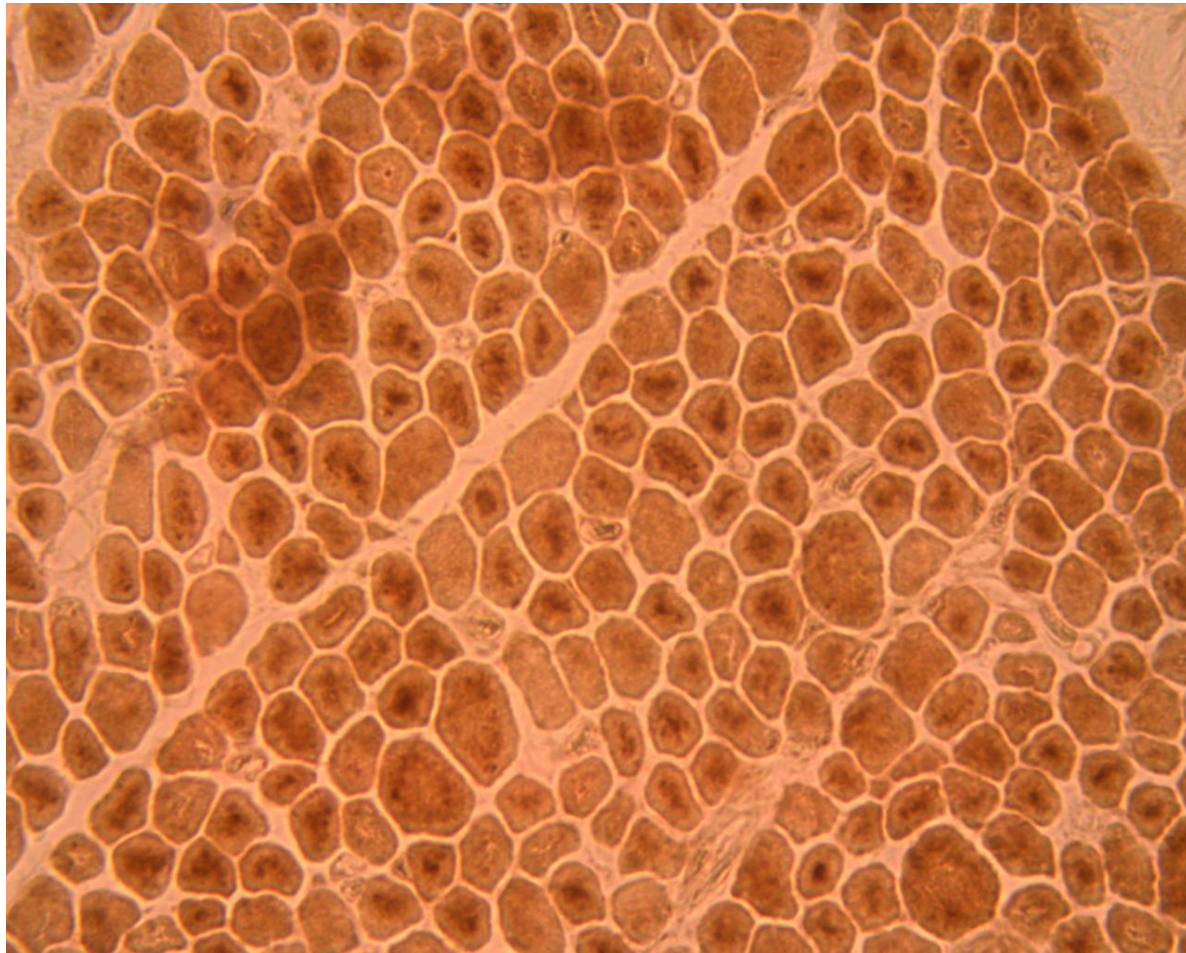


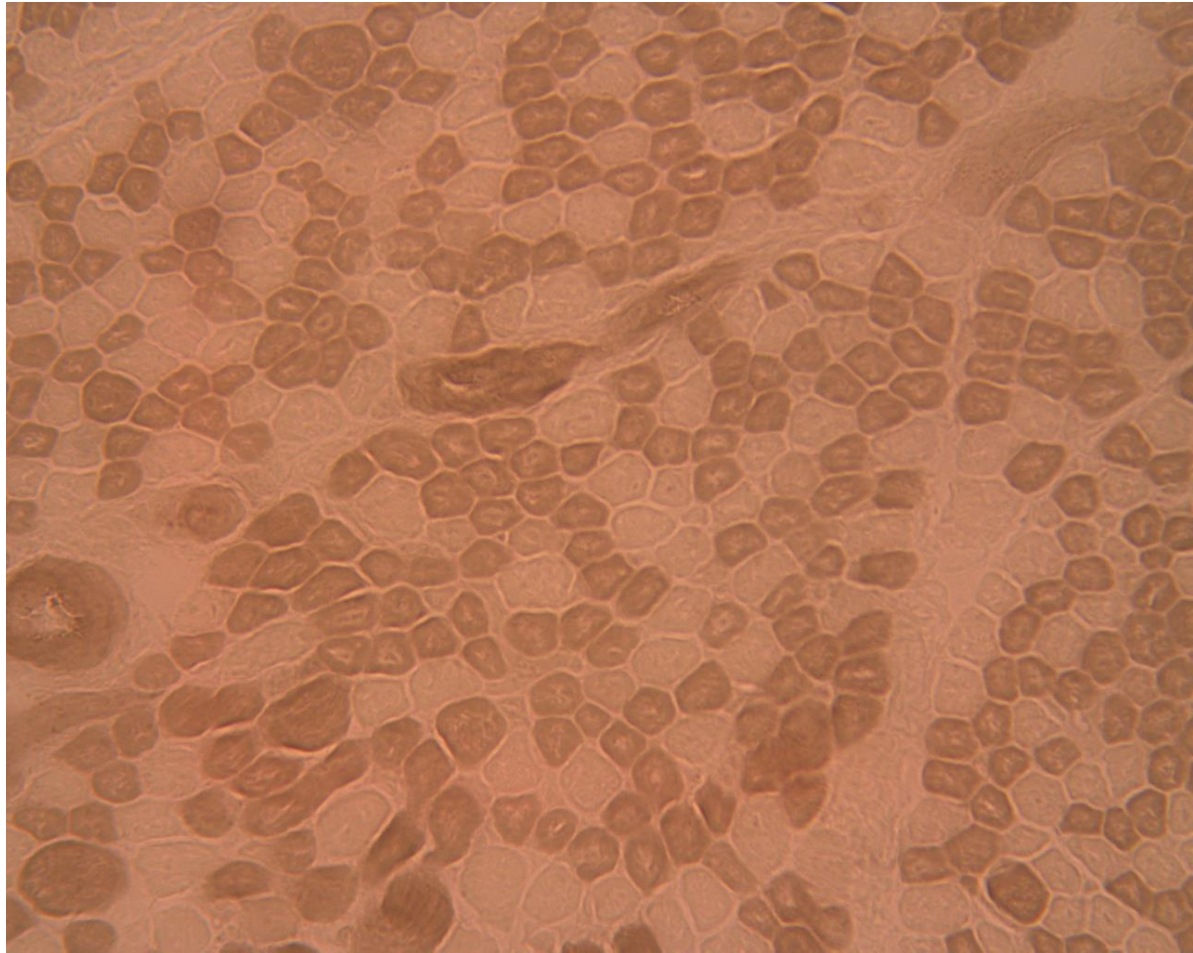


NADH

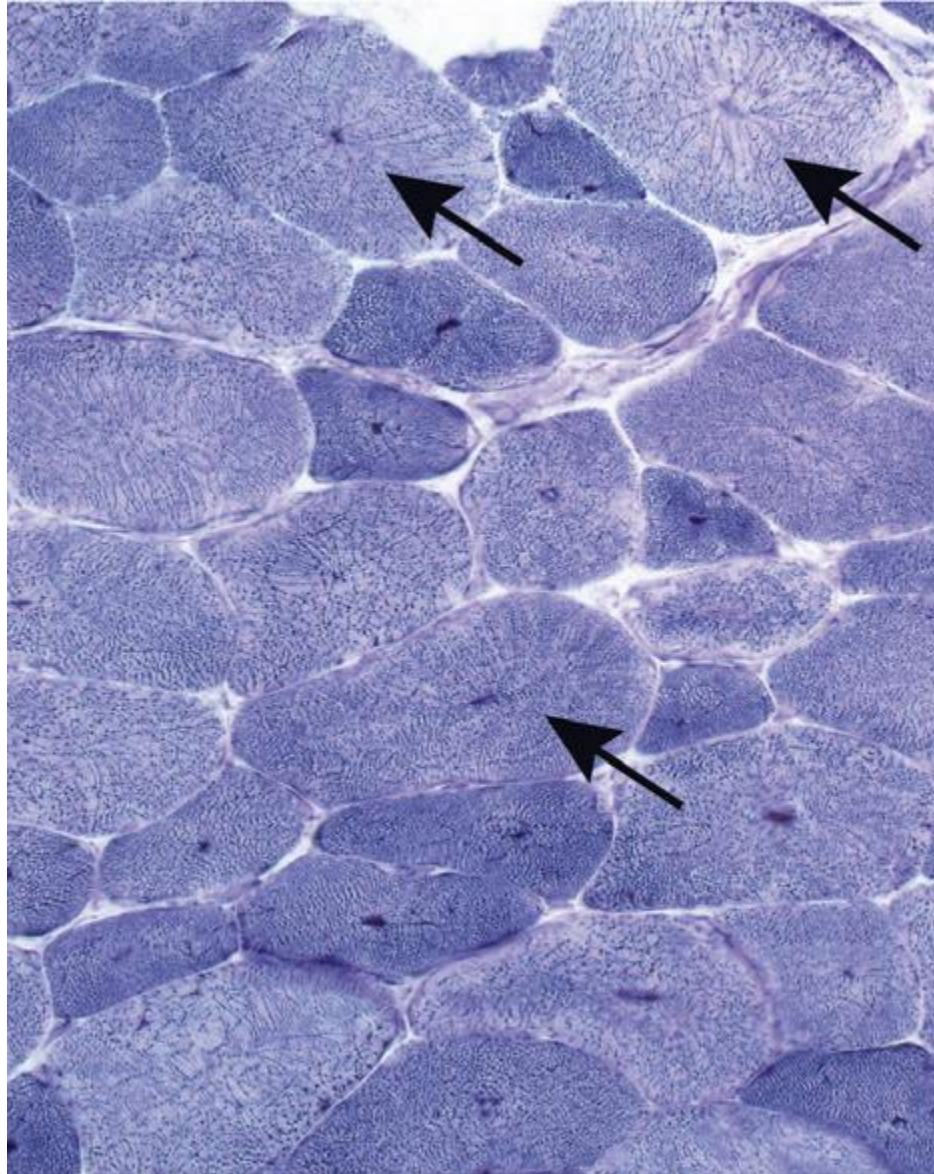


COX





Centronuclear “patrón radial”



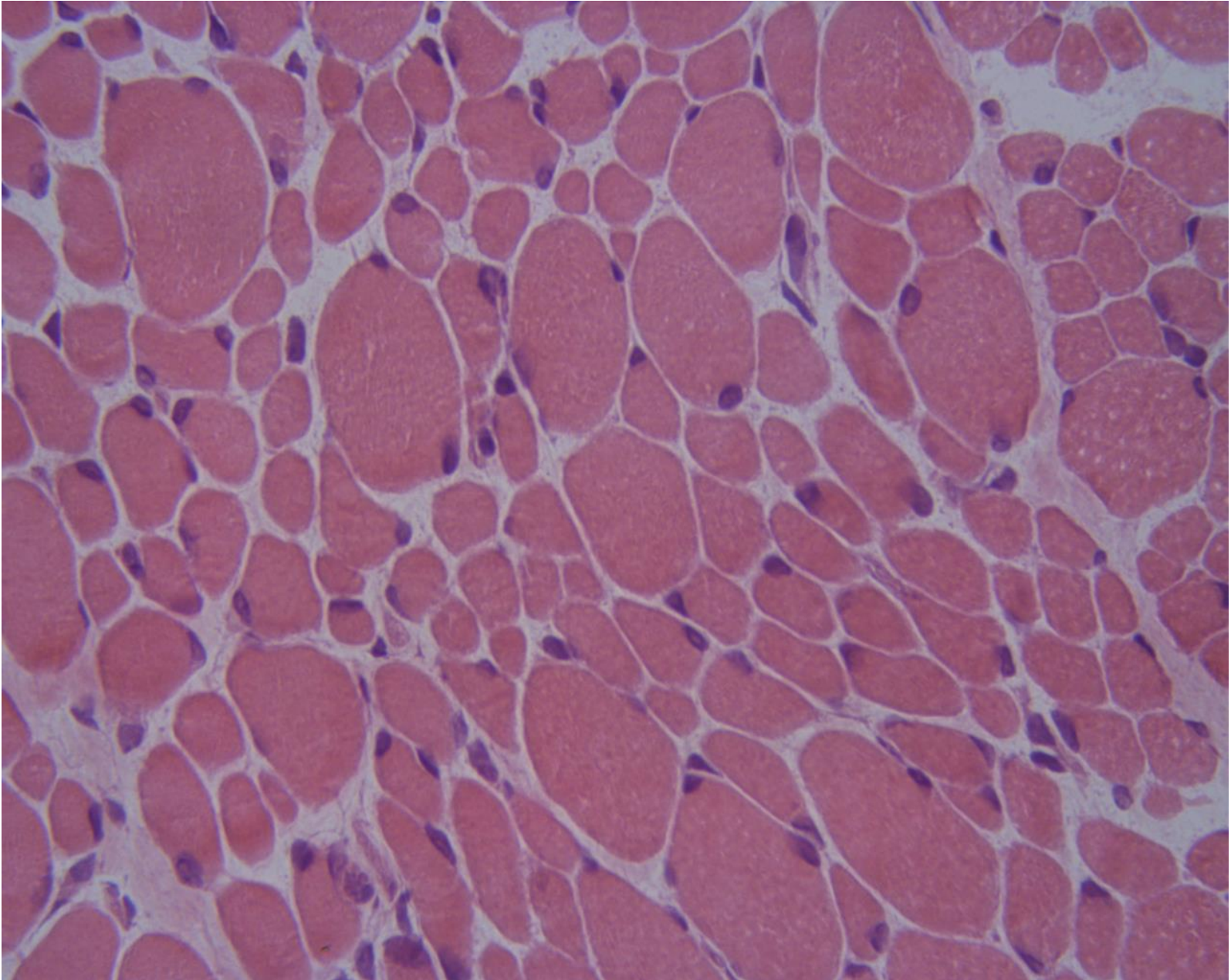
MIOPATÍA CENTRONUCLEAR/MIOTUBULAR

<i>MTM1:</i> . (DM1)	Muy frecuentes Núcleos centrales Áreas centrales sin tinción en todas técnicas Área central oxidativa con halo claro periférico DD dist miotónica congénita
<i>DNM2:</i>	Cadenas de núcleos centrales, internalizados y sarcolemas Patrón “radial” NADH y PAS “Necklace” fibras, cadena nucleares
<i>BIN1</i>	Muchos núcleos centrales “clusters” Aumento NADH perinuclear, vacuolas subsarcolemas
<i>RYR1</i>	Cores, múltiples núcleos centrales
<i>CCDC78</i>	
<i>SPEG</i>	
<i>TTN</i>	Cores, conectivo

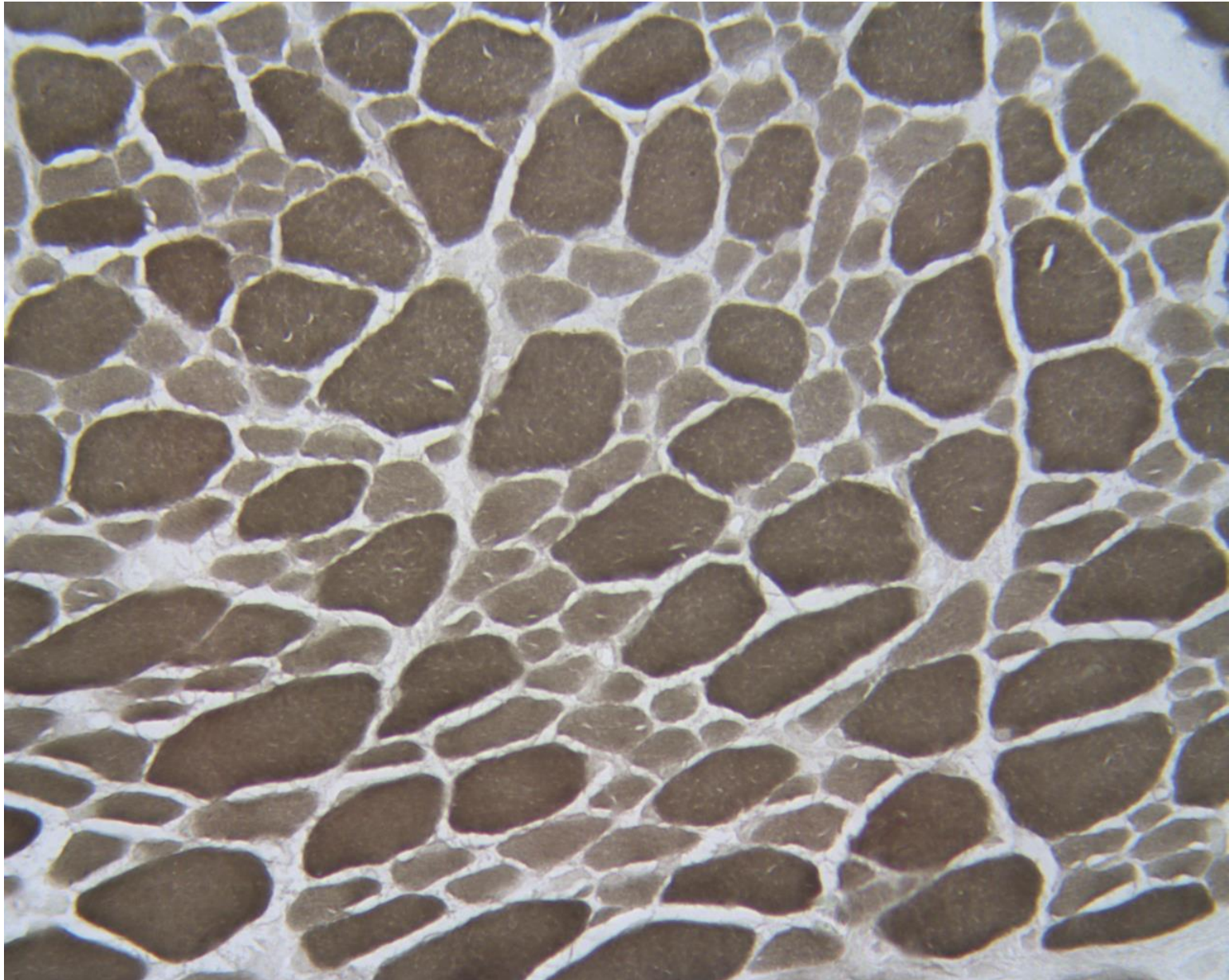
Tipos Histológicos
Miopatías Congénitas:

**Desproporción por Tipos
de fibras**

Desproporción por tipos



ATPasa 9,4



DESPROPORCIÓN CONGÉNITA DE TIPOS

TPM3		(mas frec, 25-40%, 3 ^{ta} dominante). Formas mas leves
RYR1		(20%)
ACTA1		
TPM2		
SEPN1		

Table 2 | Features associated with different genetic backgrounds in congenital myopathies

Feature	<i>RYR1</i> autosomal dominant	<i>RYR1</i> autosomal recessive	<i>SEPN1</i>	<i>TTN</i>	<i>MTM1</i>	<i>DNM2</i>	<i>NEB</i>	<i>ACTA1</i>	<i>KLHL40</i>
<i>Epidemiology</i>									
Frequency of mutations	+++	+++	++	++	++	+	++	++	+
<i>Onset</i>									
Infancy	++	+++	+	+++	+++	+	+++	++	+++
Childhood	+++	++	+++	+	+	+	+	++	+
Adulthood	++	+	–	–	–	+++	–	–	–
<i>Clinical features</i>									
Extraocular muscle involvement	+	+++	–	–	+++	+++	–	–	++
Bulbar involvement	+	+++	++	++	+++	++	++	++	+++
Distal involvement	–	+	–	++	+	+++	++	+	+
Respiratory involvement	+	++	+++	++	+++	+	++	++	+++
Cardiac involvement	–	+	+ ^a	+++ ^b	–	–	–	+	–
Contractures	+	+	+	+++	+++	++	++	++	+++
<i>Histopathology</i>									
Cores	+++	+++	+++	++	–	+	+	+	–
Central nuclei	++	++	–	+++	+++	+++	–	–	–
Nemaline rods	+	+	–	+	–	–	+++	+++	+++
Fibre type disproportion	+	+++	+	+	+	–	–	+	–
Connective tissue and/or fat infiltration	++	++	++	+++	–	+	–	–	–
<i>Imaging</i>									
Muscle MRI (specificity for genetic defect)	+++	++	++	–	+	+++	+++	+	–

Key: –, not reported; +, infrequent; ++, common; +++, very common. ^aRight ventricular impairment secondary to respiratory involvement. ^bIncludes both congenital cardiac defects and acquired cardiomyopathies.

Pistas clínicas:

Afectación respiratoria, facial y bulbar severa

- Generalmente asociada con forma congénita grave:
 - Nemalina (*ACTA1* y *NEB*)
 - las formas graves de centronuclear/miotubular (*MTM1*, *DNM2*, y *RYR1*).
- DD: distrofia miotónica congénita y miastenia congénita

Pistas clínicas:

Oftalmoparesia/Ptosis

- Miopatías Centronuclear (MTM1, DNM2, RYR1),
- DD: miastenia congénita

Afectación distal (pie caído y pie cavo)

- NEB, TPM3, MHY7, y DNM2.
- DD: neuropatía periférica

Pistas clínicas:

Complicaciones ortopédicas (escoliosis, contracturas)

- Especialmente comunes en Nemalínicas y miopatías relacionadas con RYR1 (luxación de cadera).
- SEPN1 Escoliosis y espina rígida
- DD: Colágeno VI

Pistas clínicas:

Acinesia fetal y artrogriposis

ACTA1, NEB, RYR1 severo y KLHL40

Cardiopatía

Titina (TTN) y (MYH7).

Raramente ACTA1

DD: Pompe

Hipertermia Maligna

RYR1



Muchas Gracias