

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA DE NERVIO Y MÚSCULO.

Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares
Sociedad Española de Neurología

www.sen.es

documento PDF creado para la web el 7 de Julio del 2004

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA DE NERVIOS Y MÚSCULO.

1.- CONSIDERACIONES GENERALES

- es un procedimiento diagnóstico invasivo, no exento de complicaciones menores, aunque en ocasiones permanente, por lo que no debe practicarse de forma rutinaria en el estudio de todos los pacientes con neuropatía.
- la información obtenida es muchas veces inespecífica, y común a neuropatías de causa distinta, por lo que sus indicaciones deben ser muy precisas.
- siempre debe ir precedida de una detallada evaluación clínica, árbol genealógico, estudio electrofisiológico, determinaciones analíticas en sangre y, en ocasiones, en LCR.
- el tejido más comúnmente utilizado procede de nervios sensitivos cutáneos, preferentemente nervio sural en la zona retromaleolar, peroneo superficial en el tercio inferior de la pierna, o rama cutánea del radial en el antebrazo.
- en casos muy determinados, se puede extraer una muestra de ganglios raquídeos dorsales, o bien una muestra para estudio de las terminales nerviosas en la piel y mucosas.

2.- EXTRACCION

- debe ser realizada por una persona con experiencia
- puede extraerse un fragmento que englobe la totalidad del nervio, o bien sólo algunos fascículos. En este último caso, los efectos indeseables son menores, pero pueden pasar desapercibidas alteraciones focales (ej. vasculitis).

3.- PROCESAMIENTO

- los cabos distales de la muestra deben ser desechados con el objeto de evitar artefactos por retracción.
- división de la muestra en tres o cuatro fragmentos (si la muestra es suficientemente grande) con ayuda de un bisturí fino, que serán procesadas para diferentes técnicas. De entre ellas, la inclusión en resinas y posteriores cortes semifinos debe practicarse de forma rutinaria.



4.- ALTERACIONES A VALORAR

4.1 LESIONES AXONALES:

- degeneración axonal activa: restos axonales en interior de células de Schwann o en macrófagos, ovoides axonales.
- pérdida de axones mielínicos y/o amielínicos:
- cuantificación
- pérdida uniforme o focal
- atrofia axonal
- axones gigantes
- regeneración axonal: figuras de *sprouting*

4.2 LESIONES MIELÍNICAS:

- relación diámetro axón/grosor mielina
- desmielinización primaria o secundaria a daño axonal
- mielinización anómala:
 - bulbos de cebolla
 - alteraciones en la periodicidad y compactación de la mielina
 - aumento o disminución del grosor de las vainas de mielina
 - formación de tomáculas.

4.3 INCLUSIONES ANOMALAS

TIPO	ENFERMEDAD	LOCALIZACION CELULAR
Osmofílicas con periodicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Leucodistrofia metacromática • Enf. Fabry • Tóxicos: <ul style="list-style-type: none"> ○ - amiodarona ○ - cloroquina 	<ul style="list-style-type: none"> • cels Schwann • macrófagos, axones. • vascular, perineural, cels Schwann amielínicas • vascular • perineural, céls. Schwann amielínicas
Otras inclusiones	<ul style="list-style-type: none"> • Leucodistrofia metacromática • Niemann-Pick • Enf. Fabry 	<ul style="list-style-type: none"> • células de Schwann • macrófagos • vascular, perineural
Estructuras espiculares	<ul style="list-style-type: none"> • Enf Krabbe • Adrenoleucodistrofia 	<ul style="list-style-type: none"> • céls. de Schwann, macrófagos

4.4 ALTERACIONES EN TEJIDO CONJUNTIVO:

- edema endoneural: en degeneración axonal aguda y en la neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.
- fibrosis endoneural: lesión inespecífica resultado de pérdida axonal

4.5 INFILTRADOS CELULARES

- neutrófilos: vasculitis necrotizante
- linfocitos: vasculopatías, enfermedades autoinmunes

- eosinófilos: vasculitis tipo Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener
- células espumosas: lepra lepromatosa, enfermedades por depósito (lipidosis, muy rara)
- granulomas: sarcoidosis, lepra tuberculoidea.
- células plasmáticas: discrasias sanguíneas, vasculitis
- infiltrados perineurales: perineuritis, lepra

4.6 DEPOSITO DE AMILOIDE: depósito endoneural o en relación a vasos endo-, y epineurales.

4.7 ACUMULO DE NEUROFILAMENTOS

- neuropatía axonal gigante
- intoxicación por hexacarbonos, acrilamida
- neuropatías de larga evolución

4.8 CUERPOS POLIGLUCOSANOS

- enfermedad por cuerpos poliglucosanos
- glucogenosis tipo IV
- enf. Lafora
- ancianidad

4.9 ALTERACIONES VASCULARES:

- infiltrados inflamatorios en paredes vasculares y tejido conjuntivo de la vecindad: vasculitis
- proliferación de células endoteliales de los capilares endoneurales con inclusiones lamelares en la enfermedad de Fabry

4.10 ALTERACIONES ESPECÍFICAS (enfermedades en las que la biopsia de nervio aporta datos "específicos", y por tanto es de alto valor para el diagnóstico)

- Neuropatías inflamatorias: neuritis, vasculitis, sarcoidosis.
- Neuropatías desmielinizantes: CIDP, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, otras leucodistrofias.
- Enfermedades hereditarias:
 - neuropatía axonal gigante
 - distrofia neuroaxonal

Enfermedad de Fabry	La biopsia de piel o de conjuntiva es una alternativa diagnóstica
Enfermedad de Krabbe	
Lleucodistrofia metacromática	

- HMSN (neuropatías sensitivo-motoras hereditarias)
- CADASIL
- Amiloidosis
- Infecciones: lepra
- Neuropatías tóxicas: amiodarona, n-hexanos

5. ESTRATEGIA DIAGNOSTICA FRENTE A UNA BIOPSIA DE NERVIO



Depósito anómalo	Amiloide.....	M. electrónica
Axones anómalos	Inmunohistoquímica para neurofilamentos.....	M. electrónica
desmielinización dismielinización deg. axonal activa inclusiones alteraciones células Schwann	M. electrónica

BIOPSIA MUSCULAR

1.- CONSIDERACIONES GENERALES

- es un un procedimiento diagnóstico de utilidad en el estudio de una gran parte de 6 enfermedades musculares.
- no suele ser útil en el diagnóstico de enfermedades de la placa motora (exceptuando los síndromes miasténicos congénitos), ni en las miotonías.
- en ocasiones, las alteraciones son inespecíficas y comunes a enfermedades distintas por lo que:
- siempre debe ir precedida de una detallada evaluación clínica, historia familiar, analítica sanguínea y estudio electrofisiológico
- en algunas enfermedades será necesario el estudio bioquímico y/o genético para confirmar el diagnóstico.

2.-INDICACIONES

- sospecha clínica y/o electrofisiológica de miopatía.
- diagnóstico de enfermedades sistémicas, en las que puede existir afectación muscular, muchas veces subclínica: vasculitis, sarcoidosis.
- en casos particulares en los que resulta difícil distinguir entre un proceso miopático o neurógeno (ej. atrofia muscular espinal, algunas miopatías).

3.-SELECCIÓN DEL MUSCULO A BIOPSIAR

- en enfermedades crónicas: músculo con debilidad moderada, no severa.
- en enfermedades agudas: músculo con debilidad moderada o severa.
- bíceps braquial, deltoides, gemelo, cuadriceps.
- en algunos casos puede ser útil el TC muscular o la RNM para seleccionar el músculo.

4.-EXTRACCIÓN Y PROCESAMIENTO

- bajo anestesia local, sin infiltrar el músculo.
- biopsia a cielo abierto.
- biopsia por punción: al ser la muestra pequeña dificulta su orientación al congelarla, y pueden pasar desapercibidas lesiones focales.
- la muestra debe ser envuelta en una gasa humedecida con suero salino y transportada inmediatamente al laboratorio.

- división de la muestra en varios fragmentos con ayuda de un bisturí fino que serán⁷ utilizadas para diferentes técnicas:



(*) No permite realizar tinciones histoquímicas ni bioquímicas

- Tinciones histológicas y reacciones histoquímicas y su utilidad (ver Tabla I)

6. METODOLOGIA DE LA MUESTRA PROCESADA POR CONGELACIÓN

CATEGORIA	METODO	UTILIDAD
MORFOLOGIA	Hematoxilina-eosina	Patología de las fibras musculares
	Tricrómico de Gomori	Fibras rojo rotas, tejido conjuntivo, cuerpos nemalínicos
	PAS	Depósitos de glucógeno y poliglucosaminoglicanos.
	Oil red O	Depósitos de lípidos simples
	Sudán negro	Depósitos de lípidos complejos

Tipos de fibras	ATPasa miosínica (pH 9.4, 4.6, 4.3)	Diferenciación tipos de fibras 8 Afectación selectiva tipos de fibras
Enzimas oxidativos	NADH-TR SDH Citocromo oxidasa (COX) Menadiona α -GPDH	Arquitectura fibras musculares Agregados tubulares, cuerpos centrales, fibras en diana. Alteraciones mitocondriales Alteraciones mitocondriales Cuerpos reductores
Enzimas glicolíticos	Fosforilasa Fosfofructocinasa	Déficit enzimático (glucogenosis V) Déficit enzimático (glucogenosis VII)
Otros enzimas	Fosfatasa ácida Esterasa no-específica Acetilcolinesterasa	Macrófagos, lisosomas Macrófagos, lisosomas, U Neuromuscular Unión neuromuscular

6.1.-ASPECTOS A VALORAR

- tamaño de las fibras: atrofia, hipertrofia
- forma: redondeadas, anguladas
- núcleos centrales (> 3% sugiere miopatía)
- fenómenos de necrosis, fagocitosis, regeneración
- fibrosis, infiltración grasa (en procesos crónicos)
- presencia de vacuolas
- depósitos anómalos: glucógeno, lípidos, amiloide
- infiltrados inflamatorios: tipo celular y localización
- trastornos arquitecturales con enzimas oxidativos: alteraciones mitocondriales, cuerpos centrales, fibras apolilladas ("moth-eaten"), fibras en diana, fibras borradas, fibras lobuladas, masas sarcoplásmicas, cuerpos citoplasmáticos
- patrón en mosaico: predominio de un tipo de fibras, afectación selectiva de un tipo de

6.2 DIFERENCIACION ENTRE PROCESO MIOPÁTICO O NEUROGÉNO

- **forma de las fibras:**

- redondeadas ----- miopático (excepción: atrofia selectiva tipo II, distrofia facio escápulo humeral, distrofia óculo-faríngea.)

- anguladas -----neurógeno (excepción : atrofia muscular espinal)

- **distribución de las fibras atroficas:**

- dispersas----- miopatía o atrofia por denervación aguda

- agrupadas:

- pertenientes a los 2 tipos----- miopatía (distrofias musculares)

- pertenecientes al mismo tipo----- atrofia por denervación con reinervación

- **distribución de los tipos de fibras:**

- agrupación por tipos ----- atrofia por denervación con reinervación

- predominio de fibras de tipo I ----- miopatía, especialmente miopatías congénitas

- atrofia selectiva:

- tipo I: algunas miopatías estructurales (congénitas), distrofia miotónica

- tipo II: miopatía por esteroides, desuso, caquexia

7 PATRONES "ESPECÍFICOS"

7.1 MIOPATIAS INFLAMATORIAS

- infiltrados perivasculares y perifasciculares, principalmente linfocitos B, junto a necrosis y regeneración, atrofia perifascicular y vacuolización de fibras con ATP asas:

DERMATOMIOSITIS

- infiltrados endomisiales formados por linfocitos T, macrófagos y polimorfonucleares , junto a necrosis y regeneración, vacuolización de fibras con ATPasa: **MIOSITIS**

- infiltrados endomisiales discretos formados principalmente por linfocitos T, inclusiones eosinófilas en el citoplasma, grupos de fibras atroficas, vacuolas festoneadas, fibras "rojo-rotas": **MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN.**

- presencia de granulomas:**sarcoidosis**, otras polimiositis granulomatosas.

7.2 MIOPATIAS DISMADURATIVAS Y ESTRUCTURALES

- Predominio y atrofia selectiva de fibras de tipo I en:
- cuerpos centrales: miopatía *central core*
- multi-cuerpos centrales: miopatía *minicore* o *multicore*
- nemalinas o bastoncillos: miopatía nemalínica
- núcleos centrales,únicos: miopatía centronuclear o miotubular
- hipertrofia de fibras de tipo II: desproporción congénita del tamaño de las fibras.

7.3 PATRON DISTROFICO (distrofinopatías, distrofia muscular congénita, distrofia muscular de Émery-Dreifuss, algunas distrofias de cinturas).

- fibras atróficas redondeadas a veces agrupadas, fibras hipertróficas.
- fenómenos de necrosis, miofagia y regeneración
- núcleos centrales
- pobre diferenciación por tipos
- fibrosis endomisial

7.4 ALTERACIONES MITOCONDRIALES

- presencia de fibras rojo-rotas
- alteraciones patrón oxidativo (aumento de la actividad oxidativa con NADH y SDH, aumento o disminución de la actividad de COX).

7.5 GLUCOGENOSIS

- presencia de vacuolas en el citoplasma de las fibras
- acúmulos de glucógeno
- la ausencia aparente de acúmulos de glucógeno con la tinción de PAS no descarta algunas glucogenosis (ej. enfermedad de McArdle y glucogenosis tipo IV)

7.6 MIOPATIAS LIPÍDICAS

- presencia de gotas lipídicas en fibras tipo I.

7.7 ENFERMEDADES DE LA PLACA MOTORA

- requiere el estudio electrofisiológico "in situ" para obtener la biopsia de una zona con

- para valorar las alteraciones morfológicas se requiere estudio especializado con microscopía electrónica.

7.8 OTROS PATRONES

- fibras atroficas anguladas, con aumento de actividad oxidativa, vacuolas festoneadas, acúmulos de filamentos intranucleares (ME): **distrofia óculo-faríngea.**
- focos de destrucción de miofibrillas (depósitos de material amorfo rojo-azulado con tricómico) y inclusiones citoplasmáticas formadas por restos de miofibrillas (estructuras hialinas), vacuolas festoneadas: **miopatía miofibrilar con acúmulos de desmina.**