

ALGORITMOS DIAGNOSTICOS EN LAS MIOPATIAS HEREDITARIAS

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

ALGORITMOS DIAGNOSTICOS EN LAS MIOPATIAS HEREDITARIAS

INDICE

1. [INTRODUCCION](#)
2. [CLASIFICACION](#) ACTUALIZADA DE LAS MIOPATIAS HEREDITARIAS
3. ALGORITMO DIAGNOSTICO (Ver esquema general al final del documento)

* [Escalón diagnóstico I](#)

1. Edad de comienzo y evolutividad
2. Sintomatología y signos clínicos
3. Rasgos clínicos especiales
4. Antecedentes familiares, etnicidad y patrón de herencia

* [Escalón diagnóstico II](#)

1. Estudio enzimático
2. Estudio neurofisiológico
3. Estudios especiales
4. Estudio bioquímico y/o metabólico
5. Biopsia muscular

* [Escalón diagnóstico](#)

[III](#)

1. Estudios
moleculares

INTRODUCCION

El descubrimiento de las causas genéticas de las miopatías hereditarias ha puesto de manifiesto las limitaciones de las clasificaciones basadas exclusivamente en los rasgos clínicos, dando paso a clasificaciones aún provisionales que conjugan la clínica con los hallazgos moleculares. Como consecuencia de ello se han multiplicado el número de entidades nosológicas englobadas anteriormente bajo nombres genéricos, lo que complica la racionalización de las pruebas diagnósticas.

El diagnóstico molecular tiene como objetivo final el establecer un pronóstico, elaborar un consejo genético y servir de punto de partida de nuevas investigaciones sobre la fisiopatología de estos procesos y eventualmente para ensayos terapéuticos. Debe de orientarse desde la clínica dada la gran cantidad de genes implicados y su complejidad estructural, lo que hace inviable un estudio pormenorizado “a ciegas” de cada uno de ellos en la asistencia ordinaria.

En este trabajo, nos proponemos dar una serie de pautas basadas en un conocimiento actualizado de estos procesos que permitan al clínico individualizar el algoritmo de diagnóstico molecular en base a los rasgos clínicos y paraclínicos de cada caso. Para ello presentaremos en primer lugar una visión actualizada de la clasificación de estas entidades y posteriormente una propuesta de escalonamiento de las pruebas diagnósticas de forma jerarquizada previas al diagnóstico molecular en sí mismo.

CLASIFICACION DE LAS MIOPATIAS HEREDITARIAS

En pocos años se ha pasado de una clasificación basada en los rasgos histopatológicos y clínicos a otra en la que los rasgos moleculares son los que articulan la organización de los diferentes grupos, siendo la clínica la que permite establecer subgrupos dentro de un grupo con un trastorno genético común. Esta clasificación incluye los grupos que se desglosan a continuación (**tabla 1, al final del documento**).

1. *Distrofinopatías*

Dentro de este grupo se incluyen dos formas alélicas que se diferencian por su gravedad y edad de aparición y que se conocen como forma de *Duchenne (DMD)* y de *Becker (DMB)*. La primera debuta precozmente (antes de los 5 años) con debilidad muscular progresiva que comienza afectando a la cintura pélvica, afectando posteriormente la musculatura axial y finalmente la distal de los miembros, respetando la musculatura facial. En la segunda, la capacidad de deambulación se mantiene con frecuencia hasta la 6ª década. Existen formas intermedias y otras formas clínicas mucho más excepcionales en

forma de cardiomiopatías aisladas, cuadros de intolerancia al ejercicio o miopatías restringidas al cuádriceps. En todas ellas es bastante característica la *pseudohipertrofia gemelar* que es un rasgo fenotípico no exclusivo de este grupo pero sí muy orientativo. Un tercio de pacientes con DMD presentan un retraso mental moderado y no progresivo. La evolución de la debilidad varía de unas formas a otras en función del defecto molecular subyacente.

Los estudios complementarios muestran una gran elevación de la tasa sérica de CK sérica (entre 20 y 100 veces el valor normal) aunque decae con el tiempo. El electromiograma muestra un patrón miopático difuso e inespecífico y el examen histológico del músculo muestra un patrón de desestructuración de la arquitectura miofibrilar con cambios degenerativos, fenómenos de regeneración y una ausencia completa de distrofina puesta de manifiesto mediante una tinción con anticuerpos frente a diferentes dominios de la proteína. En las formas de Becker la cantidad de distrofina puede ser normal pero el Western-Blot pone de manifiesto la anomalía de su estructura.

El defecto molecular subyacente afecta a la [distrofina](#), codificada por un gen localizado en el cromosoma [Xp21](#) (**tabla 2 al final del documento**) y cuya ausencia o déficit funcional aumenta la susceptibilidad de la fibra muscular a la destrucción por causas de tipo mecánico. Se trata de una condición transmitida con una herencia recesiva con penetrancia completa y el espectro mutacional en ambas formas se compone mayoritariamente por *deleciones* en este gen que afectan a 2/3 de los casos correspondiendo el resto a *duplicaciones y mutaciones puntuales*. La diferente expresión fenotípica de una mutación que afecta un mismo gen se debe tanto a las características de la propia deleción como a la localización de la misma dentro de la estructura del gen de la distrofina. Aproximadamente 1/3 de los casos son neomutaciones sin antecedentes familiares. El diagnóstico molecular que puede ser **directo**, examinando la presencia de deleciones en los exones del gen de la distrofina, o cuando ello no es posible (no hay afecto vivo o no se trata de deleciones) o **indirecto**, examinando los haplotipos confeccionados con marcadores tanto extragénicos como intragénicos que permiten efectuar un consejo genético fiable en la mayoría de casos.

2. Distrofia de cinturas

Este es el grupo que ha experimentado mayores cambios en los últimos años y en el que la adecuada jerarquización de los datos clínicos y paraclínicos debe ser evaluada rigurosamente antes de planificar el diagnóstico molecular pues son más de 8 grupos con herencia recesiva y otros cinco con herencia dominante los incluidos en este apartado (**tablas 3 y 4 al final del documento**), algunos de ellos con manifestaciones diferentes por variación alélica. El término de "*distrofia de cinturas*" se usaba para designar a toda distrofia muscular que cursando con debilidad y atrofia de distribución proximal afectase por igual a

hombres y mujeres. Un gran número de miopatías e incluso enfermedades ⁵ no primariamente musculares pueden presentarse con este perfil clínico-topográfico que incluye una debilidad progresiva de la musculatura de ambas cinturas con relativa preservación hasta estadíos finales de la musculatura facial y distal en manos.

En términos generales, se puede decir que las formas recesivas que suelen debutar en la primera infancia tardía (entre los 9 y 12 años) o inmediatamente después son las más frecuentes en nuestro medio y se deben mayoritariamente a mutaciones en el gen de la [calpaína 3](#) (LGMD2A). Las formas de inicio más precoz y que recuerdan a las distrofinopatías más graves (DMD) suelen ser debidas a mutaciones en alguna de las 4 subunidades del complejo [sarcoglicano](#), que es un conjunto de proteínas de membrana relacionadas con la distrofina, cada una de ellas codificada por un gen diferente (**figura 1** al final del documento). Hay formas clínicas de sarcoglicanopatías con un perfil, clínico más benigno que son superponibles a las calpainopatías. Existen otras formas de distrofia de cinturas no debidas a alteraciones en genes estructurales con expresión fenotípica muy variable aún dentro de la misma familia afectando la musculatura proximal, la distal o ambas ([LGMD2B](#)). Las formas de distrofia de cinturas con herencia dominante son mucho menos frecuentes y entre ellas cabe destacar las asociadas a miocardiopatía y contracturas articulares conocidas como formas de [Emery-Dreyfuss](#) dominante que se deben a mutaciones en el gen de la lamina A/C aunque sub espectro fenotípico no está totalmente esclarecido. En las **tablas 5** y **6** se adjunta un resumen de las características clínicas de este grupo de distrofias.

El diagnóstico clínico se apoya en los hallazgos de la biopsia que muestra hallazgos inespecíficos de naturaleza distrófica e intensidad variable siendo de gran utilidad el comportamiento tincional con los anticuerpos frente a las diferentes subunidades del complejo sarcoglicano, la calpaína y la disferlina que sirven para orientar el diagnóstico molecular de confirmación.

3. Distrofia facioescapulohumeral y síndromes relacionados

Se trata sin duda de la distrofia que presenta una mayor versatilidad clínica y donde los hallazgos moleculares no han permitido establecer aún una verdadera clasificación y las correspondientes correlaciones fenotípicas por lo que nos referiremos de forma general al síndrome facioescapulohumeral (SFEH) dentro del cual se puede individualizar una forma nosológica con un correlato molecular bastante bien definido y otras formas de causa desconocida que ilustran la heterogeneidad genética del síndrome. El SFEH se caracteriza por la presencia de debilidad más o menos progresiva que afecta a la musculatura facial y escapular y que puede tener un origen miopático o neurógeno. Dentro

de él, la causa más frecuente es la *distrofia facioescapulohumeral* que es una⁶ miopatía de base genética transmitida habitualmente con un patrón de herencia autosómico dominante aunque puede haber casos esporádicos debidos a mutaciones *de novo*.

Esta distrofia no tiene un patrón clínico uniforme, aunque la clínica de las formas más típicas se inicia de forma insidiosa a partir de la 2ª década de la vida, comenzando por la musculatura facial que da el característico aspecto inexpresivo a estos pacientes que son incapaces de esbozar siquiera una sonrisa o cerrar completamente los ojos. Posteriormente se afecta la musculatura que fija la escápula, dando lugar a una **escápula alata**, alcanzando finalmente los miembros inferiores. Un 20% de los afectados está confinado a una silla de ruedas en la edad intermedia de la vida y se corresponden con las formas de inicio infantil precoz. En el otro extremo fenotípico se encuentran individuos portadores con una agenesia o hipodesarrollo de algún músculo como única manifestación de la enfermedad. Una de las características más llamativas de la enfermedad es su carácter asimétrico. Existen casos esporádicos aunque para asegurar esta condición, debe excluirse cuidadosamente la presencia de signos miopáticos mínimos en los padres.

El diagnóstico es clínico. La CPK es normal o moderadamente elevada y el patrón EMG es muchas veces de tipo mixto miopático-denervativo. La biopsia muscular muestra un patrón distrófico de intensidad variable que a veces no se corresponden con la gravedad de la clínica.

Se ha localizado el gen responsable de la mayoría de casos con herencia dominante y algunos esporádicos en la región [q35 del cromosoma 4](#), presentando una deleción cuyo tamaño variable se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. No existe un consenso universal sobre cual es el límite superior dentro del rango patológico. Existen otros genes en otros locus cromosómicos aún desconocidos implicados en cuadros similares de naturaleza miopática.

4. Distrofias congénitas

Bajo este término se engloban un grupo de entidades anatomoclínicas, de genética heterogénea y cuyo rasgo común es la asociación de debilidad muscular e hipotonía desde la infancia temprana, o artrogriposis con hallazgos miopáticos en la biopsia muscular no característicos de ninguna otra miopatía reconocible.

Desde el punto de vista clínico se dividen en **cuadros con y sin participación del SNC que se transmiten de forma autosómica recesiva y cuadros con herencia dominante**. Dentro de los cuadros sin participación cerebral existen variedades más o menos graves, dependiendo de la edad de

comienzo y de la gravedad de las alteraciones esqueléticas asociadas. Se ⁷ distingue una *forma miopática pura* y otra que es posible sea una variante de la anterior *con pequeñas alteraciones estructurales del SNC* visibles en la RNM debidas probablemente a un retraso de la mielinización (en ocasiones puede haber una franca afectación de sustancia blanca) y que presentan una inteligencia normal aunque a veces tienen crisis epilépticas. En este grupo un rasgo fenotípico esencial para el diagnóstico, es la presencia de contracturas articulares y rigidez espinal que plantea el diagnóstico diferencial con la distrofia de [Emery-Dreyfuss](#) y la miopatía de [Bethlem](#).

5. Distrofia oculofaríngea

Se trata de una miopatía que se transmite con una herencia dominante y penetrancia casi completa que debuta por encima de los 50 años en forma de ptosis bilateral, con oftalmoparesia, debilidad leve de ambas cinturas y disfagia progresiva que condiciona trastornos alimentarios en el paciente. La evolución es muy lenta y apenas ocasiona incapacidad en otros músculos. La biopsia muestra un músculo de características distróficas con vacuolización y filamentos intranucleares. El cuadro se debe a mutaciones en forma de expansión de un triplete GCG en el gen [PABP2](#) del cromosoma 14. Existen fenocopias de este cuadro debidas a alteraciones de tipo mitocondrial y formas oculofaringodistales descritas en Japón cuyo enclave nosológico no ha sido determinado aún.

6. Distrofia de Emery-Dreyfuss

Esta distrofia se transmite con herencia recesiva ligada al [cromosoma X](#) y se caracteriza clínicamente por la presencia de contracturas precoces de la articulación del codo, del tendón de Aquiles y de la musculatura cervical posterior, antes de desarrollar debilidad muscular. Esta es moderada, de distribución húmero-peroneal y muy lentamente progresiva. Es característico de esta distrofia la presencia de un trastorno de la conducción cardíaca que puede provocar la muerte súbita y que puede evitarse con la implantación de un marcapasos.

El diagnóstico se puede hacer estudiando la presencia de emerina en linfocitos de sangre periférica o en el propio músculo antes de comenzar el diagnóstico molecular ya que el gen de la emerina es muy grande y su estudio completo muy laborioso.

7. Distrofias distales

Existen distrofias caracterizadas por una afectación preferentemente distal y a veces de manera casi exclusiva. Pueden afectar de manera

predominante al compartimento anterior, al posterior o a ambos. Existen 4⁸ formas no alélicas transmitidas con herencia dominante (dos con inicio precoz, una con inicio tardío y otra debilidad de cuerdas vocales y faríngea asociada) y otras dos con herencia recesiva (**tabla 7**).

Síndromes miotónicos

Se trata de un conjunto de trastornos de etiología muy heterogénea agrupados en base a la presencia en todos ellos de miotonía clínica o eléctrica. La miotonía se define clínicamente como la dificultad para la relajación muscular post-contracción. Su correlato electromiográfico se caracteriza por la presencia de descargas de elevada frecuencia, derivadas de una excesiva irritabilidad de la membrana muscular. Se pueden distinguir dos grupos: el primero constituido por la *distrofia miotónica* y la *miopatía proximal con miotonía* y el segundo en el que se incluyen las *parálisis periódicas*, la *paramiotonía congénita*, la *miotonia congénita* en sus variantes dominante o recesiva. Existen otros síndromes miotónicos con anomalías dismórficas como la *condrodistrofia miotónica* de la que sólo mencionaremos los principales rasgos ya que es muy rara y no entra habitualmente en el diagnóstico diferencial.

1. *Distrofia miotónica o enfermedad de Steinert*

La distrofia miotónica (DM) es una enfermedad multisistémica, cuyas manifestaciones neuromusculares más prominentes son la debilidad progresiva, la atrofia y la miotonía. Se trata de la miopatía del adulto más frecuente transmitida con una herencia autosómico dominante con penetrancia variable y varios fenotipos clínicos dependientes de la edad de comienzo.

La forma **clásica** se caracteriza por la presencia de debilidad y atrofia progresiva, que afecta a la musculatura facial, cervical y distal en miembros con un intenso y característico fenómeno miotónico. Existen otros dos fenotipos clínicos: la forma **neonatal** que cursa con hipotonía intensa y retraso psicomotor moderado a grave en los supervivientes, y la forma **tardía**, también llamada *síndrome parcial*, en la que hay cataratas y escasa o nula participación neuromuscular. A la afectación muscular se suelen asociar trastornos de tipo endocrinológico (diabetes, hipogonadismo,...), neuropsicológico (bradipsiquia), cardiológico (trastornos de la conducción) o signos más inespecíficos como la calvicie precoz, cuya presencia se incrementa en relación inversa a la edad de aparición de la clínica.

El trastorno molecular subyacente en la DM lo constituye la presencia de un fragmento de ADN inestable en la región no codificante de un gen localizado en la región [p13.2 del cromosoma 19](#) que regula la síntesis de una protein-quinasa cuyo sustrato se desconoce. Existe un segundo gen localizado en el cromosoma 3 responsable de un número muy pequeño de pacientes. Existe una correlación entre la clínica y el tamaño del fragmento expandido así como un

fenómeno de *anticipación genética*, definido como el inicio progresivamente más precoz de los síntomas en las generaciones siguientes. El curso evolutivo de la enfermedad es muy lento y lleva a la incapacidad motriz severa (silla de ruedas) a alrededor del 10% de los casos, que corresponden a las formas de inicio infantil o juvenil y de manera más acusada en mujeres que en hombres.

2. Miopatía miotónica proximal (PROMM)

Se trata de una enfermedad multisistémica transmitida con herencia autosómico dominante que guarda algunas similitudes clínicas con la distrofia miotónica y que se ha denominado con el acrónimo [PROMM](#). Los enfermos presentan una miopatía de distribución predominantemente proximal que respeta la musculatura facial y que se acompaña de miotonía clínica de carácter inconstante. El cuadro clínico se inicia en la edad adulta y no parecen existir ni fenómeno de anticipación ni formas congénitas. Los pacientes presentan además cataratas y arritmias cardíacas con frecuencia, pero a diferencia con la distrofia miotónica no existen alteraciones cerebrales ni hipersomnias. Desde el punto de vista genético se ha establecido un locus para esta entidad en el cromosoma 3, pero existe heterogeneidad genética.

3. Miotonías no distróficas

Se trata de un grupo de miopatías no evolutivas caracterizadas por la propensión a la descarga repetitiva y espontánea de grupos de fibras musculares dando lugar al fenómeno miotónico. A diferencia de la enfermedad de Steinert, no se produce destrucción importante de tejido muscular. Casi todas ellas se transmiten como un rasgo dominante. La clasificación de estas miopatías ha sufrido grandes cambios con la aportación de la genética molecular que ha permitido establecer que la mayoría de ellas se deben a alteraciones de los genes que codifican subunidades de canales iónicos. Dentro de este grupo se incluyen los siguientes trastornos:

3.1 Parálisis periódicas familiares

Las parálisis periódicas se caracterizan por un rasgo clínico común que es la **debilidad episódica de las extremidades**, habitualmente durante el período de descanso tras un ejercicio. Esta debilidad puede ser asimétrica y durar horas o incluso días afectando a la musculatura proximal y de miembros inferiores antes que a la distal o a los miembros superiores. Se distinguen formas [hipercaliémicas](#), [hipocaliémicas](#) o [normocaliémicas](#) dependiendo de los niveles de K⁺ sérico durante los ataques. Las crisis se desencadenan según los casos por la ingesta de alimentos ricos en K⁺ o carbohidratos, el ayuno, el ejercicio tras un período de descanso prolongado, el stress, o el frío.

La mayoría de estas entidades salvo la variante hipocaliémica se deben a mutaciones diferentes en el gen que codifica la subunidad alfa del canal del sodio localizado en la porción larga del cromosoma 17, aunque existen otros genes implicados. El gen relacionado con la variante hipocaliémica se localiza en la región [q31-32 del cromosoma 1](#) y codifica la síntesis de la subunidad alfa-1 del canal del calcio sensible a la dihidropiridina ([CACNL1A3](#)).

3.2 Miotonías congénitas

Se trata de miopatías caracterizadas por la presencia constante de miotonía acompañada de un desarrollo muscular pseudohipertrófico y de una miopatía escasamente progresiva. La miotonía se desencadena con el ejercicio y mejora a lo largo de éste. La fuerza puede estar algo disminuída. Son trastornos poco frecuentes con una incidencia de 1-2 casos cada 100.000 habitantes. Existe una variedad dominante ([forma de Thomsen](#)), que aparece en la infancia precoz y que no provoca grandes trastornos y una forma recesiva ([forma de Becker](#)), de aparición un poco más tardía con mayor presencia de pseudohipertrofia muscular y con una evolución respecto a la debilidad algo menos favorable. La CPK sérica puede estar ligeramente elevada especialmente en los casos recesivos. No existen trastornos electrocardiográficos.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se establece con los otros trastornos miotónicos no distróficos. La biopsia muscular puede mostrar una hipertrofia de fibras con otros cambios miopáticos inespecíficos. No está indicado un tratamiento en las formas leves. En los casos más intensos pueden usarse fármacos antimiotónicos como la fenitoína, la quinina, la procainamida o el mexiletine sin olvidar posibles efectos de estos fármacos sobre la conducción atrioventricular. Ambas formas se deben a mutaciones en el gen que codifica los [canales musculares del Cloro](#), localizado en la porción larga del cromosoma 7.

3.3 Condrodistrofia miotónica

La *condrodistrofia miotónica* o *síndrome de [Schwartz-Jampel](#)*, *síndrome de Aberfeld* o *síndrome de Catel* es un raro trastorno genético transmitido de forma autosómica recesiva y que combina síntomas como la miotonía (en realidad una pseudomiotonía), la pseudohipertrofia muscular y rasgos dismórficos, enanismo, alteraciones esqueléticas y en ocasiones retraso mental. Las manifestaciones clínicas aparecen precozmente tras el nacimiento y se pueden detectar ecográficamente en la etapa neonatal. El gen implicado se ha localizado en la región p34-36.1 del cromosoma 1.

Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos neuromusculares caracterizados por su inicio clínico neonatal con debilidad e hipotonía y una escasa progresividad frente a las miopatías de naturaleza distrófica. Vienen definidas por las características histopatológicas, aunque en algunas entidades ya se ha descifrado el sustrato genético responsable. También se ha demostrado su participación en miopatías de aparición en la adolescencia o en la edad adulta. El cuadro clínico característico es del un neonato hipotónico (*floppy infant*) con debilidad, consistencia muscular anormal, reflejos osteotendinosos ausentes o apagados junto con una facies miopática y otras anomalías asociadas (pectum excavatum, paladar ojival, entre otras). Los enzimas musculares son normales y la EMG puede presentar un patrón neuropático o mixto. El diagnóstico del tipo de miopatía no puede hacerse de acuerdo a las características clínicas y ha de acudir a la biopsia para definir el cuadro, distinguiéndose entre otras las *miopatías central core*, las *miopatías dismaturativas* o las *miopatías nemalínicas* (**tabla 8**)

Miopatías metabólicas

En este grupo se incluyen todas aquellas miopatías secundarias a alteraciones del metabolismo energético de la fibra muscular. Se pueden clasificar en tres grandes grupos:

1. Glucogenosis musculares

Se deben a fallos enzimáticos en el proceso de almacenamiento o degradación del glucógeno celular. Existen más de 15 glucogenosis y prácticamente todas ellas menos la tipo I (deficit de glucosa 6-fosfatasa) y la tipo VI (deficit de fosforilasa hepática) presentan participación muscular siendo las más características la *tipo II* o [*enfermedad de Pompe*](#) y la *tipo V* o [*enfermedad de McArdle*](#). La primera, secundaria al déficit de maltasa ácida muscular, se puede presentar de forma **neonatal** con miotonía, debilidad muscular, macroglosia y visceromegalias, sobreviniendo la muerte antes del año de vida, **infantil** en forma de una miopatía que afecta a ambas cinturas y tronco, que recuerda en algunos niños a la distrofia de Duchenne o **adulta**, que se presenta como una miopatía lentamente progresiva que suele diagnosticarse como una distrofia de cinturas o una polimiositis. La biopsia muscular muestra vacuolas cargadas de glucógeno en las tres formas, aunque son más difíciles de apreciar en las formas del adulto. Las tres formas clínicas son variantes alélicas secundarias a mutaciones en el gen que codifica la síntesis de la maltasa ácida y que se ha localizado en el cromosoma 17.

La enfermedad de McArdle es estrictamente muscular y debida a un déficit de fosforilasa. Cursa con calambres y contracturas en relación con el ejercicio físico, con elevación importante de la CPK y mioglobinuria. En algunos pacientes se manifiesta en forma de cansancio y fatigabilidad fácil sin

contracturas. El gen responsable está en el cromosoma 11.

2. Miopatías lipídicas

Los lípidos constituyen uno de los principales combustibles musculares especialmente durante el reposo, en los períodos de ayuno y durante los ejercicios de baja intensidad y larga duración. De los depósitos citoplasmáticos, pasan al interior de la mitocondria donde son finalmente degradados. La ausencia de carnitina, imprescindible para el paso de los ácidos grasos de cadena larga (palmítico y oleíco) o de alguna de las dos enzimas que intervienen en el proceso, *carnitina palmitiltransferasa (CPT tipo I y II)*, da lugar a las llamadas miopatías lipídicas.

El déficit exclusivamente muscular de carnitina produce una miopatía proximal y axial lentamente progresiva que afecta a individuos jóvenes con una transmisión autosómico recesiva. Pueden presentarse anomalías electrocardiográficas e incluso una miocardiopatía fatal. La CPK está moderadamente incrementada en la mayoría de pacientes y en el músculo se pueden observar acúmulos de lípidos no recubiertos por membranas y adyacentes a las mitocondrias que presentan inclusiones en su matriz. La carnitina sérica puede estar normal o algo disminuída y la muscular está reducida hasta un 70-80%. Es una de las pocas miopatías reversibles mediante la administración de L-carnitina oral (2-6 g/día) o L-acetilcarnitina.

La forma sistémica se caracteriza clínicamente por las crisis recurrentes de encefalopatía hepática y acidosis metabólica y una miopatía asociada de aparición más tardía. La tasa de carnitina sérica esta muy disminuída y prácticamente ausente del músculo. A pesar del tratamiento con carnitina oral, hasta un 50% de los pacientes descritos fallecen en una de las crisis, antes de llegar a la adolescencia. Existen déficits secundarios de carnitina sistémica en pacientes con hepatopatías crónicas, malnutrición, enfermedad renal crónica o bajo tratamiento con ácido valproico o azidovudina.

Los déficits de carnitina palmitiltransferasa (CPT I y II), cursan con un cuadro estereotipado de mialgias e intolerancia al ejercicio, con debilidad y mioglobinuria recurrentes, siendo la causa más frecuente de ésta última. Este cuadro se desencadena también por el ayuno o el frío ambiental, la falta de sueño o una infección intercurrente. Al contrario que en las glucogenosis musculares, la mioglobinuria no va precedida de una clínica miálgica de alerta y se afectan músculos no directamente implicados en el ejercicio. El músculo puede tener una apariencia normal por lo que es preciso realizar un estudio bioquímico del músculo para llegar al diagnóstico. El diagnóstico diferencial con las glucogenosis puede ser difícil, pero en este déficit, no existen contracturas en el test de isquemia-ejercicio ni mejoría secundaria post-ejercicio. Aunque no existe un tratamiento específico, una dieta rica en carbohidratos y baja en

grasas junto con una restricción de los ejercicios físicos prolongados parece¹³ reducir el número de episodios de mioglobinuria.

3. Miopatías mitocondriales

Las [mitocondrias](#) son las organelas encargadas de suministrar la energía necesaria para el funcionamiento celular interviniendo en los procesos de desdoblamiento y síntesis de carbohidratos, grasas y aminoácidos. En su espacio interno o matriz tienen lugar los procesos de beta-oxidación de los ácidos grasos, el ciclo de Krebs, la fosforilación oxidativa y el transporte electrónico a través de la cadena respiratoria (**figura 3**).

Cada mitocondria posee su propio [ADN que codifica](#) 13 proteínas estructurales de la cadena respiratoria, 2 ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia (**figura 4**). El resto de enzimas que intervienen en el metabolismo mitocondrial se codifican en el ADN nuclear. La llamada **herencia mitocondrial o materna**, característica de aquellos trastornos secundarios a una mutación del ADN mitocondrial, se debe a la aportación exclusiva de mitocondrias por parte del gameto femenino al cigoto, lo que posibilita la afectación de todos los descendientes de una madre afectada, con imposibilidad de los varones para transmitir un trastorno de esta clase a su descendencia.

Los trastornos mitocondriales son o puramente musculares o multisistémicos. En ambos casos un gran número de pacientes presentan como rasgo histológico característico muscular las **fibras rojo rotas** o **ragged-red fibers** en la tinción con *tricroómico de Gomori* (su ausencia no excluye la naturaleza mitocondrial del proceso).

Las miopatías mitocondriales son clínicamente heterogéneas; varían en cuanto a la edad de comienzo, al curso clínico o la distribución de la debilidad. Pueden cursar con o sin oftalmoplejia progresiva y la debilidad puede ser constante y progresiva o relacionada con el ejercicio. Las encefalomiopatías mitocondriales son trastornos multisistémicos con combinaciones de síntomas musculares, del SNC, cardíacos y oculares principalmente, aunque pueden afectar a cualquier órgano o sistema. Se deben a mutaciones específicas y puntuales del ADN mitocondrial, que se transmiten con herencia materna, aunque existen encefalomiopatías debidas a mutaciones en genes nucleares que se transmiten con herencia recisva (Leigh o MNGIE).

En el grupo de trastornos por mutación en el ADN mitocondrial, no existe paralelismo entre el fenotipo bioquímico y el genotipo, debido al fenómeno de *heteroplasmia* que condiciona una gran variabilidad en la repercusión de la mutación sobre los diferentes tejidos. Otro fenómeno característico de este tipo de herencia, es el *efecto umbral*, que delimita la aparición de clínica a partir de una cierta cantidad de ADN mitocondrial mutado. Dentro de este grupo se

distinguen diferentes síndromes clínicos cuyo diagnóstico clínico es complicado,¹⁴ pues hay síntomas que se solapan entre los diferentes síndromes, destacando como entidades nosológicas bien caracterizadas el MELAS, MERRF, el NARP y la MCM. No existe un sustrato molecular específico para cada uno de estos síndromes pero si hay mutaciones más frecuentemente asociadas con algunos de ellos (**tabla 9**).

ALGORITMO DIAGNOSTICO

* Escalón diagnóstico I

1. Edad de comienzo y evolutividad

La edad de comienzo y la evolutividad del cuadro hasta la primera evaluación del paciente son claves para comenzar a orientar el diagnóstico clínico del paciente. *Por debajo de los 10 años*, se deberán considerar las **distrofinopatías graves y las sarcoglicanopatías** como diagnósticos de probabilidad y por encima de esa edad las **distrofias por deficit de calpaína, las distrofinopatías más leves y sarcoglicanopatías** serían las entidades más frecuentes en nuestro medio. *Por encima de los 30 años*, las distrofias más frecuentes son las de herencia dominante, existen algunos casos muy benignos de distrofinopatías y es la edad de aparición de algunos tipos especiales de **distrofias distales o las oculofaríngeas**.

2. Síntomatología y signos clínicos

La mayoría de procesos miopáticos tienen en común el síntoma de la **debilidad**, generalmente progresiva y de predominio proximal, aunque también se afecta la musculatura axial, facial y/o distal en mayor o menor grado dependiendo de las entidades. Junto a la debilidad, la mayoría de miopatías presentan **atrofia** del tejido muscular con pérdida de volumen y alteración de la consistencia, pudiendo llegar a la total sustitución de las fibras musculares por tejido graso. Los **reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o ausentes** cuando la debilidad es muy marcada. Esta sintomatología es en unas miopatías, constante y progresiva (distrofias y la mayoría de miopatías estructurales), mientras en otras los síntomas se presentan de forma episódica en relación con diferentes estímulos generalmente relacionados con situaciones de mayor demanda energética del tejido muscular (miopatías metabólicas), aunque también en éstas pueden existir síntomas constantes y una evolución progresiva. Conviene indagar sobre la existencia de determinadas manifestaciones neurológicas o extramusculares en familiares directos que sugieran un trastorno multisistémico. La exploración clínica debe incluir una valoración de los déficits motores excluyendo otros rasgos (fasciculaciones,

trastornos sensitivos, etc..) que sugieran una naturaleza no primariamente ¹⁵ miopática del proceso.

3. Rasgos clínicos especiales

La **miotonía** aunque es una característica de varias miopatías, lo es fundamentalmente de la distrofia miotónica. La **pseudohipertrofia gemelar** sugiere una distrofinopatía o una sarcoglicanopatía, pero puede verse en una distrofia por deficit de calpaína e incluso en procesos neurógenos. Las **contracturas articulares o la espina rígida** pueden sugerir los diagnósticos de una distrofia de Emery-Dreyfuss o una congénita. La **afectación oculomotora** puede darse en procesos distróficos como la oculofaríngea y en cuadros de origen mitocondrial. Cuando las manifestaciones extramusculares son muy floridas, alcanzando todos los órganos de la economía, debemos pensar en la posibilidad de una encefalomiopatía mitocondrial o en una distrofia congénita con participación del SNC en algunos casos. La **afectación miocárdica** puede ser predominante en algunas distrofinopatías incluso muy leves, en las distrofias por deficit de lamina A/C, en algunas desminopatías, en la distrofia miotónica, en la distrofia de Emery-Dreyfuss y en miopatías metabólicas (glucogenosis y mitocondriales) o inflamatorias.

4. Antecedentes familiares, etnicidad y patrón de herencia

La anamnesis debe prestar atención a los antecedentes familiares de consanguinidad o de historia familiar de procesos similares. Hay que recordar que en determinadas regiones o en pacientes de grupos étnicos bien diferenciados existen tipos de distrofias sobrerrepresentados, muchas veces con una única mutación predominante que debería ser investigada de forma prioritaria (mutación 2362 AG->TCATCT en el gen de la calpaína entre vascos o mutación C283Y en el gen gamma-sarcoglicano entre gitanos).

* Escalón diagnóstico II

1. Estudio enzimático

Una práctica clínica simple y muy útil es la **determinación de la tasa sérica de las enzimas musculares**. Las transaminasas GOT y GPT no son enzimas específicamente musculares, pero pueden elevarse en procesos miopáticos. Ante toda sospecha de de hepatitis anictérica hay que contemplar la posibilidad de que se trate de una miopatía y realizar la determinación de creatín-kinasa (CK), que es un enzima fundamentalmente muscular, por lo que su elevación sugiere destrucción de fibras musculares. Su normalidad no excluye la presencia de una miopatía.

2. Estudio neurofisiológico

La electromiografía (EMG) consiste en recoger los potenciales de acción muscular mediante un electrodo bipolar de aguja insertado en el músculo. Su utilización combinada con la electroneurografía permite establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos no primariamente miopáticos (p.ej., neuropatías, enfermedad de motoneurona, síndromes de la unión neuromuscular), cuya sintomatología incluye la debilidad muscular. Un patrón EMG se define como miopático, cuando incluye rasgos como la ausencia de actividad espontánea en reposo o de incrementos significativos de la actividad insercional, la aparición de un patrón interferencial al mínimo esfuerzo, o de potenciales de unidad motora de pequeña amplitud y duración, frecuentemente polifásicos. Algunas miopatías presentan un patrón EMG con rasgos más típicos de los procesos neurogénicos, o mixto, por lo que el valor de esta técnica aislada es a veces limitado.

2. Estudios especiales

El TAC o la RNM muscular pueden ser muy útiles para analizar el patrón de afectación topográfica sobre todo en los estadios iniciales. No existe un patrón específico para todas y cada una de las entidades pero en las distrofias de cinturas por déficit de calpaína existe una afectación predominante del compartimento posterior en muslos y piernas mientras que las distrofinopatías la afectación predominante es anterior en muslos. En las distrofias distales el TAC puede ayudar a la exploración clínica para delimitar los grupos más afectados. Es importante recalcar que estas exploraciones deben ser realizadas en fases precoces si se quiere que tengan valor de cara al diagnóstico diferencial.

4. Estudio bioquímico y/o metabólico

Los estudios bioquímicos han contribuido de manera decisiva al conocimiento de los mecanismos de obtención de energía de la fibra muscular, en la actualidad su valor diagnóstico ha quedado un poco devaluado por su inespecificidad. Existen algunos tests funcionales como la **prueba de ejercicio en situación de isquemia**, o el **test de provocación con infusión de iones** que tratan de provocar la sintomatología característica de algunas miopatías metabólicas.

5. Biopsia muscular

La biopsia muscular consiste en la obtención de una muestra de tejido muscular y puede realizarse a cielo abierto con anestesia local a través de una pequeña incisión en la piel o mediante una aguja especial con un trocar. La sencillez de esta última técnica se ve contrarrestada por la inferior calidad de la muestra conseguida. Los músculos más frecuentemente biopsiados son el biceps braquial, el deltoides y el cuadriceps femoral (deben evitarse los músculos más afectados clínicamente). El procesamiento de la biopsia muscular debe ser cuidadoso, asegurándose que la congelación se haga correctamente evitando artefactos que comprometan su utilidad

diagnóstica. El músculo así obtenido, se puede someter a diversas tinciones para microscopia óptica y electrónica o estudios de tipo inmunohistoenzimático permitiendo llegar al diagnóstico definitivo de una gran cantidad de procesos. Las características histológicas que sugieren un proceso primario de músculo incluyen la *variabilidad del tamaño de las fibras musculares, la centralización de los núcleos, los fenómenos de degeneración-regeneración, la necrosis o división de las fibras, la presencia de infiltrados inflamatorios o de material de depósito y las anomalías de las organelas celulares*. En algunas miopatías la afectación histológica es selectiva para un tipo de fibras o patognomónica de una determinada entidad nosológica, pero en la mayoría de procesos las tinciones selectivas o la determinación de proteínas por procedimientos inmunológicos (Western-Blot) son necesarias para llegar a un diagnóstico que debe ser confirmado mediante estudios moleculares.

* Escalón diagnóstico III

1. Estudios moleculares

El análisis genético que constituye la prueba diagnóstica de certidumbre, puede ser de tipo **indirecto** o **directo**. Con el primero se estudian los haplotipos contruidos con diferentes marcadores genómicos que segreguen con la enfermedad en una determinada familia, mientras que con el segundo se buscan las diferentes mutaciones directamente por lo que es de mayor certidumbre. Cuando se trata de buscar una mutación puntual la técnica más utilizada fuera de del estudio de mutaciones concretas en grupos humanos concretos es la de screening de variaciones en la conformación de las secuencias (SCCP, DGE o similares). En estas técnicas se analiza el gen exón por exón lo que dependiendo de la cantidad de exones de cada gen supone una gran carga de trabajo. Con ello no están detectadas todas las mutaciones pues la técnica tiene hasta un 20% de falsos negativos y no detecta las alteraciones en los intrones. Entre los falsos positivos están todas las variantes polimórficas de la secuencia que no son responsables de la patología por lo que después de esta técnica hay que confirmar la mutación mediante secuenciación directa. En el caso de las miopatías y encefalomiopatías mitocondriales el estudio molecular debe realizarse en los tejidos de mayor afectación. Así la presencia de deleciones del ADN mitocondrial asociadas a los cuadros de oftalmoplejia externa progresiva debe realizarse en músculo ya que no suele ser muy rentable en sangre periférica. Sin embargo los cuadros de encefalomiopatías mitocondriales asociados a mutaciones puntuales del ADN mitocondrial pueden estudiarse en ADN procedente de linfocitos de sangre periférica. En el algoritmo del final del documento se muestra un algoritmo diagnóstico que incluye los escalones aquí comentados.

BIBLIOGRAFIA

Beckmann JS, Brown RH, Muntini F, Urtizberea A, Bonnemann C, Bushby KMD. Workshop report: the

66th/67th ENMC sponsored workshop-the limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromusc Disorders* 1999; (in press) ¹⁸

Emery AEH (ed). *Neuromuscular disorders: clinical and molecular genetics*. John Wiley & Sons, Chichester, 1998.

Barohn RJ, Amato AA, Griggs RC. Overview of distal myopathies: from the clinical to the molecular. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 309-316.

Bushby KMD. Making sense of the limb-girdle muscular dystrophies. *Brain* 1999; 122: 1403-1420.

Bushby KMD. The limb-girdle muscular dystrophies-multiple genes, multiple mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1875-1882.

Dubowitz V. *Muscle disorders in childhood*. 2 Edition. W. Saunders Company, London, pp 134-176.

Di Mauro S, Tonin P, Servidei S. Metabolic myopathies. En *Handbook of Clinical Neurology Vol 18 (62) Myopathies*. Edited by LP. Rowland and S. Di Mauro, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1992, pp 479-526

Lehmann-Horn F, Rüdell R. Hereditary nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 402-410.

Moreira ES, Wiltshire TJ, Faulkner G, Nilforoushan A, Vainzof M, Suzuki OT, et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin. *Nat Genet* 2000; 24: 163-166.

Nonaka I. Distal myopathies. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 493-499.

Voit T. Congenital muscular dystrophies: 1997 update. *Brain Dev* 1998; 20: 65-74.

World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular diseases. Classification of Neuromuscular disorders. *J Neurol Sci* 1994; 124 (suppl): 109-130.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS PRINCIPALES MIOPATÍAS HEREDITARIAS**1. Distrofias**

1.1 Distrofinopatías

1.2 Distrofia de cinturas

- * Autosómica dominante

- * Autosómica recesiva

- Sarcoglicanopatías

- Calpainopatías

- Disferlinopatías

1.3 Distrofia facioescapulohumeral

1.4 Distrofia oculofaríngea

1.5 Distrofias congénitas

- * Sin afectación SNC

- * Con afectación SNC

1.6 Otras distrofias

- * Emery-Dreyfuss

- * Distales

2. Miotonias

2.1 Distrofia miotónica

2.2 Miopatía miotónica proximal

2.3 Miotonías no distróficas

* Parálisis periódicas

* Hipercaliémica/paramiotonia congénita

* Normocaliémica

* Hipocaliémica

* Miotonía congénita

* Dominante (Thomsen)

* Recesiva (Becker)

* Condrodistrofia miotónica (Schwartz-Jampel)

3. Congénitas

3.1 Central Core/ Hipertermia maligna

3.2 Dismadurativas

3.3 Nemalínica

4. Metabólicas

4.1 Glucogenosis

4.2 Miopatías lipídicas

4.3 Miopatías mitocondriales

TABLA 2: DISTROFIAS LIGADAS AL CROMOSOMA X

| Grupo | Cromosoma | Gen | Tamaño gen (nº exones) | Tamaño proteína (nº de aa) | Localización | Función/ relación |
|----------------|-----------|------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------|---|
| Emery-Dreyfuss | Xq28 | Emerina (EMD) | > 1,7 Kb (6 exones) | 28 kDa 254aa | Membrana nuclear | Posible función de anclaje al citoesqueleto. Asociada a lamina. |
| DMD/DMB | Xp21.2 | Distrofina (DMD) | 2,3 Mb (79 exones) | 427 kDa (3685 aa) | Citoesqueleto | Estabilización de la membrana en la contracción muscular. |

TABLA 3: DISTROFIAS DE CINTURAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

| Grupo | Cromosoma | Gen | Tamaño gen (nº exones) | Tamaño proteína (nº de aa) | Localización | Función/ relación |
|--------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|
| LGMD1A | 5q | ? | ? | ? | ? | ? |
| LGMD1B Emery-Dreyfuss | 1q21-2 | Lamina A/ C (LMNA) | 24 Kb 12 exones | 70 kDa 664 aa/572 aa | Envoltura nuclear | Interacción con cromatina |
| LGMD1C | 3p25 | Caveolina 3 (CAV3) | 1,5 Kb (2 exones) | 17 kDa 150 aa | Caveolas | Asociada a distrofina |
| LGMD1D | 6q22 | ? | ? | ? | ? | ? |
| LGMD1E | 7q | ? | ? | ? | ? | ? |

TABLA 4: DISTROFIAS DE CINTURAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS ²³

| Grupo | Cromosoma | Gen | Tamaño gen (nº exones) | Tamaño proteína (nº de aa) | Localización | Función/ relación |
|---------------|------------------|----------------------------|------------------------------------|--|-------------------------|------------------------------|
| LGMD2A | 15q15.1 | Calpaína 3 (CANP3) | >40 Kb (24 exones) | 95 kDa (821aa) | ? | Proteasa de cisteína |
| LGMD2B | 2p12-16 | Disferlina (DYSF) | >150 Kb 55 exones | 237 kDa (2080 aa) | Sarcolema | ? |
| LGMD2C | 13q12 | g - sarcoglicano (SGCC) | >100Kb (8 exones) | 35 kDa (291 aa) | Sarcolema transmembrana | Conexión a distrofina |
| LGMD2D | 17q12-q21.33 | a - sarcoglicano (SGCA) | 10 Kb (10 exones) | 50 kDa (387 aa) | Sarcolema transmembrana | Conexión a distrofina |
| LGMD2E | 4q12 | b - sarcoglicano (SGCB) | 13.5 Kb (6 exones) | 43 kDa (318 aa) | Sarcolema transmembrana | Conexión a distrofina |
| LGMD2F | 5q33-34 | d - sarcoglicano (SGCD) | 100 Kb (8 exones) | 43 kDa (290 aa) | Sarcolema transmembrana | Conexión a distrofina |
| LGMD2G | 17q11-12 | Telethonina (TCAP) | > 1,7 Kb (2 exones) | 19kDa (167 aa) | Sarcómero (discos Z) | Sustrato de la titina |
| LGMD2H | 9q31-33 | ? | ? | ? | ? | ? |

TABLA 5. CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS DISTROFIAS DE CINTURAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES.

| | LGMD1A | VPDMD | LGMD1B | ADEDMD | LGMD1C (CAV3) | LGMD1D (FDC-CDM) | LGMD1E |
|---------------------------------|---|---|---|--|---|---|---|
| Frecuencia | 1 gran familia en USA | 1 gran familia de USA. | Descrita en familias Holandesas. | Familias Inglesas, Francesas, otras. | 2 familias | 1 gran familia (25 afectos) | 2 familias |
| Localización cromosómica | Ligamiento con 5q | Sobrecruzamiento con la región candidata de LGMD1A. No comparte haplotipo | Sobrecruzamiento con la región candidata de ADEDMD (lamina A/C), en cromosoma 1. | Mutaciones en el gen de la lamina A/C, cromosoma 1. | Mutaciones en el gen de la caveolina 3 (cav3) en 3q25. Heterocigota en 3 familias, homocigota en 1. | Localizado en un espacio de 3 cm en el cromosoma 6q22 | Ligamiento en una región de 9cM del cromosoma 7q |
| Edad inicio | Adulto | >35 | 4-38a | Infancia/edad adulta | Juventud | Presentación precoz en hombres-al final de la 2ª década-. Aproximadamente 10 años después en mujeres. | Adulto joven |
| Modo de presentación. | Generalmente cintura escapular. Puede iniciarse en cintura pelviana. Rara afectación distal | Miopatía distal en miembros inferiores. Afectación ocasional de deltoides | Musculatura proximal de miembros inferiores. Puede ser dolorosa. Discretas contracturas en codo. Musculatura de miembros superiores menos afectadas. TAC muscular confirma la afectación selectiva, respetando recto interno y recto anterior | Los criterios diagnósticos incluyen contracturas precoces en tendón de Aquiles, codos y columna y debilidad húmero-peroneal. Puede presentarse con síntomas cardíacos aislados | Debilidad muscular proximal. Hipertrofia de pantorrillas | Debilidad muscular proximal. Son frecuentes la miocardiopatía dilatada y los trastornos de conducción | Debilidad de musculatura esquelética |
| Desarrollo inicial | Normal | Normal | Normal | Puede presentarse con contracturas precoces | Desconocido | Desconocido | Contracturas tardías. |
| Velocidad de Progresión | Lenta. No conduce al uso de silla de ruedas | Lenta. No conduce al uso de silla de ruedas | La progresión de la debilidad es normalmente lenta. | Variable | Desconocida | Lenta. No conduce al uso de silla de ruedas | Lenta, especialmente en varones. No conduce al uso de silla de ruedas |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|--|--|--|--|--|---|
| Hipertrofia | Ninguna | Ninguna | Ninguna | Puede haber hipertrofia de pedio | En 2 familias se ha encontrado hipertrofia de pantorrillas | No | Desconocido |
| Contracturas | Puede haber contractura aquilea | Desconocido | Discretas contracturas en codo no representativas de la enfermedad. No rigidez espinal | Contracturas muy prominentes | Desconocido | No | Desconocido |
| Afectación cardiaca | No | Desconocida | Defectos en la conducción AV-dependiente de la edad: 100% penetrancia los 45 años. Menos frecuente miocardiomiopatía dilatada. | Defectos en la conducción AV transmitidos de forma dominante. Puede ser el único signo en algunos miembros de la familia | Desconocida | Trastornos en la conducción precediendo a fallo cardíaco congestivo. Muerte súbita en algunos miembros de la familia | |
| Otras características | Voz nasal en el 50%. Descrito fenómeno de anticipación. | Voz nasal de inicio o más tardíamente. Riesgo de aspiración al progresar . | Leve debilidad facial en una minoría | Desconocidas | Desconocidas | Varones más afectados tanto en musculatura esquelética como cardiaca | Desconocidas |
| CPK (edad) | No más de 3-4 veces el límite superior del valor normal | Normal o entre 2 y 8 veces el límite superior del valor normal | Normal a 6 veces el límite superior del valor normal | Desconocida | Desconocida | Entre 1,5 y 3 veces el límite superior del valor normal. Más elevado en varones | Normal o menos de 4 veces el límite superior del valor normal |
| Características histológicas | Desconocidas | Vacuolas ribeteadas y núcleos centrales | Inespecífica | Desconocida | Desconocida | Miopática/ Distrófica | Cambios distróficos |

TABLA 6. CLASIFICACIÓN DE LAS DISTROFIAS DE CINTURAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS.

| | Calpainopatía LGMD2A (CAPN3) | Disferlinopatía LGMD2B/ MM | Sarcoglicanopatía LGMD2C-2F | LGMD2G | LGMD2H |
|---------------------|--|---|--|--------------------|---|
| Distribución | Difusa en todo el mundo. Agrupaciones regionales (La Reunión, Amish, País Vasco). | Difusa en todo el mundo. Efecto fundador en la población judía libia y otras. | Difusa, en todo el mundo. Diferencias regionales según subtipos. | Brasil | Población Huterita de Manitoba |
| Diagnóstico | Detección de la proteína Estudio de mutaciones | Detección de la proteína Estudio de mutaciones | Detección de la proteína Estudio de mutaciones (puede no ser fácil en algunos pacientes) | Ligamiento con 17q | Ligamiento con 9q31-33 |
| Proteína | Deficiencia de calpaína 3 detectable mediante Ac monoclonales en homogeneizados | Deficiencia de disferlina detectable en secciones y homogeneizados | 1. La distrofina puede ser moderadamente anormal. 2. Reducciones selectivas de g y a . sarcoglicanos 3. Deplección de d y b en prácticamente todas. | Desconocida | Desconocida |
| Mutación | Ampliamente distribuidas. Pocas recurrentes. Aunque se han detectado todos los tipos de mutación, las deleciones grandes son raras. Puede haber polimorfismos no patogénicos. Salvo en homocigotos, es difícil correlacionar un tipo de mutación con velocidad de progresión | Ampliamente distribuidas. Muy pocas recurrentes | 1. -a-R77C en 42% de los cromosomas. 2. -Dos tipos de mutaciones predominantes en g -sarcoglicanos, una en norafricanos y otra en gitanos. En el resto de poblaciones las mutaciones son muy heterogéneas. 3. -Mutaciones sin sentido en dominios extracelulares | Desconocidas | Desconocidas |
| Edad inicio | 8-15 años. Puede iniciarse en la infancia o edad adulta | Habitualmente hacia los 20 (± 5 años). No se inicia en la primera década | a muy variable, desde la infancia a la edad adulta. g, b y d tienden a ser más graves. La mayoría de los casos se inician en la primera década | Infancia | 8-27 años. Habitualmente en la mitad de la tercera década |

| | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| Modo presentación. Músculos afectos | Afectación selectiva de compartimento posterior de muslos, respetando los abductores de la cadera, con escápula alata. | Variable, generalmente comienza por miembros inferiores. Puede ser exclusivamente proximal, mixta proximal y distal, o distal de predominio posterior, aunque puede ser anterior | Marcha sobre las puntas de los pies. Los dolores musculares y calambres son típicos en la presentación. La afectación escapular es más importante que en la DMD. Los isquiotibiales se afectan más que el cuádriceps. Lordosis prominente. Pie caído en algunos casos antes de la debilidad generalizada | Puede haber afectación distal al inicio, con pie caído. | Afectación proximal. Puede presentarse con dolor lumbar, fatiga y marcha anadeante |
| Desarrollo inicial | Adquisición de habilidades motoras es normal. El rendimiento físico de los niños afectos puede ser menor que el de sus compañeros | Normal. Pueden ser buenos atletas en la infancia | Adquisición de habilidades motoras menos retrasada que en la DMD, aunque a la larga el cuadro sea más grave. | Desconocido | Adquisición de habilidades motoras normal |
| Grado progresión | Puede no ser lineal. Puede verse una evolución rápida, no relacionada con el sexo del paciente. Edad de fallecimiento hacia los 60 años | Generalmente lenta. Hay casos rápidamente progresivos con edad de inicio similar a los más lentos. Esperanza de vida normal | Variable. No hay correlación entre la edad de inicio y la velocidad de progresión. Puede haber grandes variaciones ínter e intrafamiliares. Incluso los casos más severos sobreviven a los 30 años | Se detecta al final de la segunda década o inicio de la tercera | Lenta |
| Edad de confinamiento en silla de ruedas | Entre los 20 y 30 años. | Típicamente después de los 30 años | En los primeros 9 años. Gran variabilidad en los casos más leves. Puede haber portadores asintomáticos en la edad adulta (especialmente a sarcoglicanos) | 4 casos confinados en silla de ruedas entre los 31 y 39 años | 3 casos confinados en silla de ruedas en la quinta década |
| Atrofia | Compartimento posterior de muslo. Gran dorsal | Típicamente distal en miembros inferiores y bíceps. Puede ser muy selectiva. | Compartimento anterior y posterior de muslos y de cintura escapular | Difusa | En algunos casos atrofia proximal |
| Hipertrofia | A veces hipertrofia de pantorrillas, aunque no es frecuente | Muy rara. En algunos casos hipertrofia de pantorrillas al inicio, que puede ser dolorosa | Frecuente en pantorrillas, y también en otros músculos. Puede haber macroglosia | Una nueva familia con un trastorno que podría estar ligado al cromosoma 17q presenta hipertrofia de pantorrillas | No evidente |
| Contracturas | Frecuentes contracturas aquélicas. Ocasionalmente más difusas | No | Contracturas aquélicas, lordosis, contracturas en flexión de cadera. La escoliosis es menos frecuente que en la DMD, incluso en pacientes confinados en silla de ruedas | No | No |

| | | | | | |
|--------------------------------|--|--|---|---|---|
| Afectación facial | Rara vez se aprecia una mínima debilidad facial. Muy ocasionalmente se aprecia macroglosia | No debilidad facial | No debilidad facial. Puede haber macroglosia. En estadios avanzados es típica una sonrisa horizontal | Desconocida | No se aprecia importante debilidad facial (aunque había sido descrita en este grupo) |
| Afectación cardiaca | No | No | En a generalmente no (descrita en un paciente holandés). En g, b y d puede ser importante | No | No |
| Afectación respiratoria | Algunos pacientes pueden presentar importante déficit respiratorio | No | Frecuente, aunque más tardía que en la DMD | Desconocida | No |
| Desarrollo intelectual | Normal | Normal | Normal | Desconocido | Normal |
| CPK | Entre 10 y 100 veces el límite superior del valor normal | Puede ser baja o mínimamente elevado en individuos jóvenes presintomáticos, elevándose enormemente al inicio de la segunda década. Muy alta en la fase activa de la enfermedad, disminuyendo con la edad | Entre 10 y 100 veces el límite superior del valor normal | 7,5 veces el límite superior del valor normal | Entre 250 y 4280. Los valores más bajos se dan en los pacientes con enfermedad más avanzada |
| Biopsia muscular | Distrofia | Distrofia e inflamación, que puede ser perivascular o difusa | Distrofia | Vacuolas ribeteadas | Cambios distróficos |
| Otros | Las técnicas de imagen muscular confirman la gran selectividad en el patrón de afectación muscular | Las técnicas de imagen muscular pueden mostrar alteraciones en músculos proximales asintomáticos en los casos de inicio distal y viceversa. Existe variabilidad fenotípica en individuos con la misma mutación, e incluso dentro | Existe correlación genotipo-fenotipo. En los a las mutaciones nulas tienden a ser más graves. En los b las deleciones son muy graves, mientras que las mutaciones sin sentido presentan gran variación fenotípica. La mayoría de las mutaciones en los g son deleciones. Las mutaciones d | Desconocida | Desconocida |

| | | | | | |
|-------------|---|---|--|-------------|-------------|
| | | de la misma fratria | hasta ahora son raras | | |
| Nota | Los pacientes homocigotos con distrofia muscular tibial anterior fina pueden mostrar una reducción de calpaína en los homogeneizados musculares | Puede haber casos diagnosticados erróneamente de polimiositis o miopatía distal | El diagnóstico diferencial principal se plantea con las distrofinopatías. Sin embargo, ocasionalmente, puede parecerse a calpainopatías. No hay criterios clínicos claramente definidos para distinguir entre los subgrupos, aunque las formas más leves corresponden más frecuentemente a a -sarcoglicanopatías. | Desconocida | Desconocida |

TABLA 7. DISTROFIAS DISTALES: CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-GENÉTICAS

| | Adulta | | | Adulta tardía | | |
|---------------------------|---|--|--|---|---|--|
| | Temprana | | | | | |
| | TIPO 1 Nonaka (MCI familiar) ¹ . | TIPO 2 Miyoshi (LGMD 2B) ² . | TIPO 3 Laing | TIPO 1 Welander | TIPO 2 Makesbery-Griggs-Udd (Tibial muscular dystrophy) | TIPO 3 Feit (Faringodistal con afectación de cuerda vocal) |
| Herencia | Autosómica recesiva | Autosómica recesiva | Autosómica dominante | Autosómica dominante | Autosómica dominante | Autosómica dominante |
| Localización cromosómica. | 9p1-q1 | 2p12-13 | 14q11 | 2p | 2q:31-33 | 5q31 |
| Modo de presentación. | Piernas: compartimento anterior | Piernas: compartimento posterior | Piernas: compartimento anterior, flexores de cuello | Manos:dedos/ musculatura extensora. | Piernas: compartimento anterior | Piernas: compartimento anterior |
| CPK | N ó < 5 x valor normal | Entre 10-150 x valor normal | < 3 x valor normal | N ó discretamente elevada | N ó discretamente elevada | Normal o discretamente elevada |
| Biopsia. | Miopatía con vacuolas ribeteadas sin rasgos distróficos | Con rasgos distróficos claros y algunan vacuolas | Moderados cambios distróficos sin vacuolas | Miopatía con vacuolas ribeteadas sin rasgos distróficos | Miopatía vacuolar con escasos rasgos distróficos | Miopatía con vacuolas ribeteadas sin rasgos distróficos |

1 Miopatía por cuerpos de inclusión familiar, autosómica recesiva, genéticamente ligada con esta.

2 Misma localización.

Tabla 8: Distrofias congénitas (Tomada de Aicardi, 1997)

| Miopatía | Rasgos clínicos más característicos |
|---|--|
| Central core | Deformidades esqueléticas |
| Nemalínica | Formas graves |
| Desproporción congénita tipo fibra | Variable |
| Centronuclear | Variable |
| Multicore (minicore) | Debilidad no progresiva, debilidad del cuello |
| Zebra-body | Ninguno en especial |
| Fingerprint | Temblor, debilidad, retraso mental |
| Reducing body | Ninguno en especial |
| Cytoplasmic body (spheroid body) | Heterogeneo, formas infantiles graves; casos tardíos graves |
| Sarcotubular | Ninguno en especial |
| Agregados tubulares | Calambres, dolor muscular, debilidad. |
| Trilaminar | Rigidez neonatal que disminuye con la edad. |
| Hipertrofia fibras tipo I | Ptosis, facies miopática |

| | |
|--------------------------------|--|
| Espirales cilíndricos | Calambres, miotonía |
| Fibras uniformes tipo I | No progresividad |
| Vacuolas autofágicas | Ligadas al X, cardiomiopatía + retraso mental |
| Cambios mínimos | Variable |

TABLA 9. PRINCIPALES SINDROMES MITOCONDRIALES

| Clínica | SKS | MERRF | MELAS | NARP | MCM |
|---------------------------------|-----|-------|-------|------|-----|
| Oftalmoplejía | + | - | - | | |
| Retinitis | + | - | - | + | |
| Bloqueo AV | + | - | - | | +/- |
| Aumento Proteínas LCR | + | - | - | | |
| Mioclónías | - | + | - | | |
| Ataxia | + | + | - | + | +/- |
| Debilidad | + | + | + | + | |
| Crisis | - | + | + | + | |
| Demencia | + | + | + | + | |
| Talla baja | + | + | + | + | |
| Vómitos | - | - | + | | |
| Ceguera cortical | - | - | + | | |
| Cuadros pseudoictales | - | - | + | | |
| Sordera neurosensorial | + | + | + | | |
| Neuropatía sensitiva | | | | + | |
| Acidosis láctica | + | + | + | | |
| Historia familiar | - | + | + | | |
| Fibras rojo-rotas | + | + | + | - | + |
| Degeneración cerebral esponjosa | + | + | + | | |

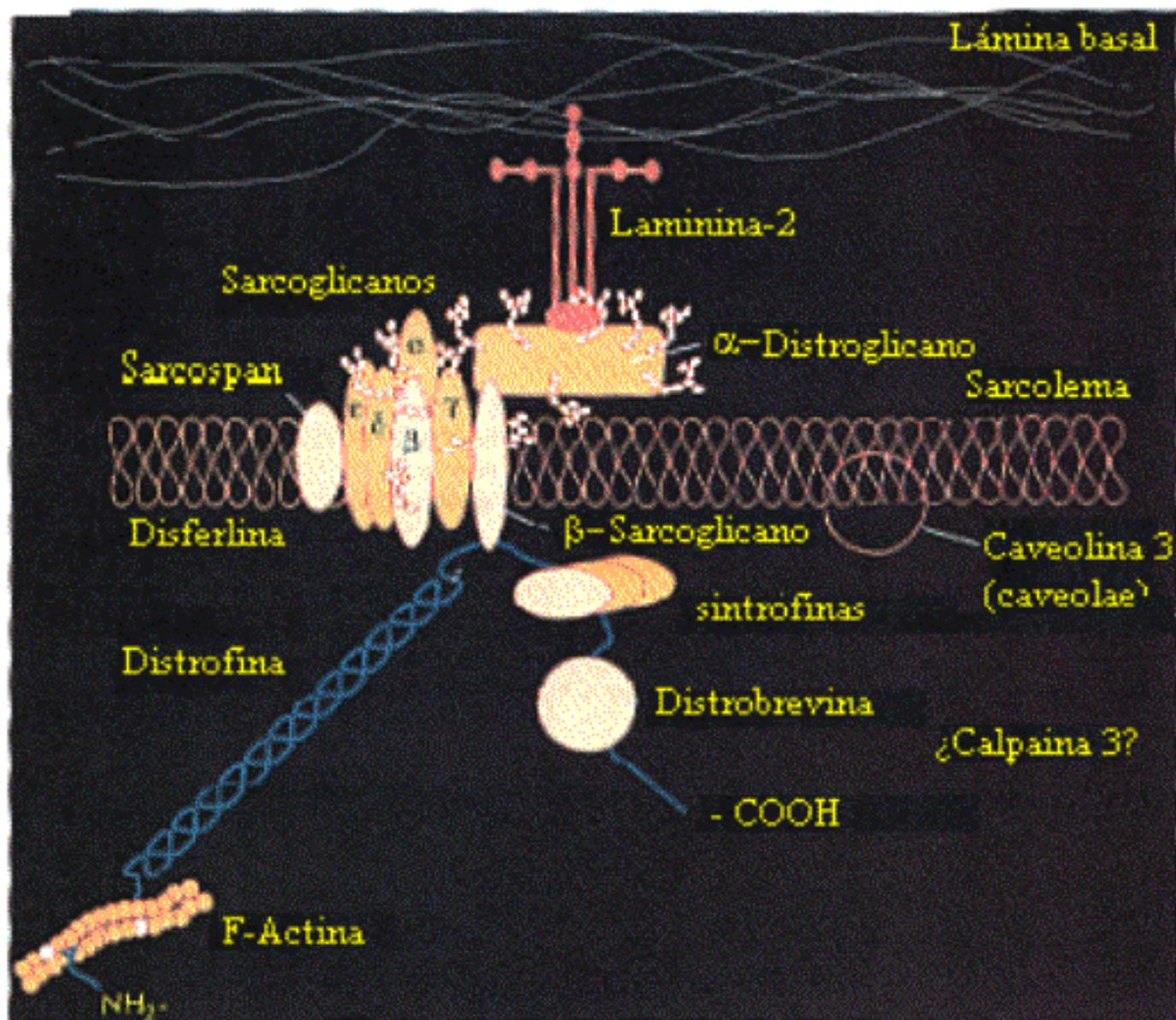


Figura 1

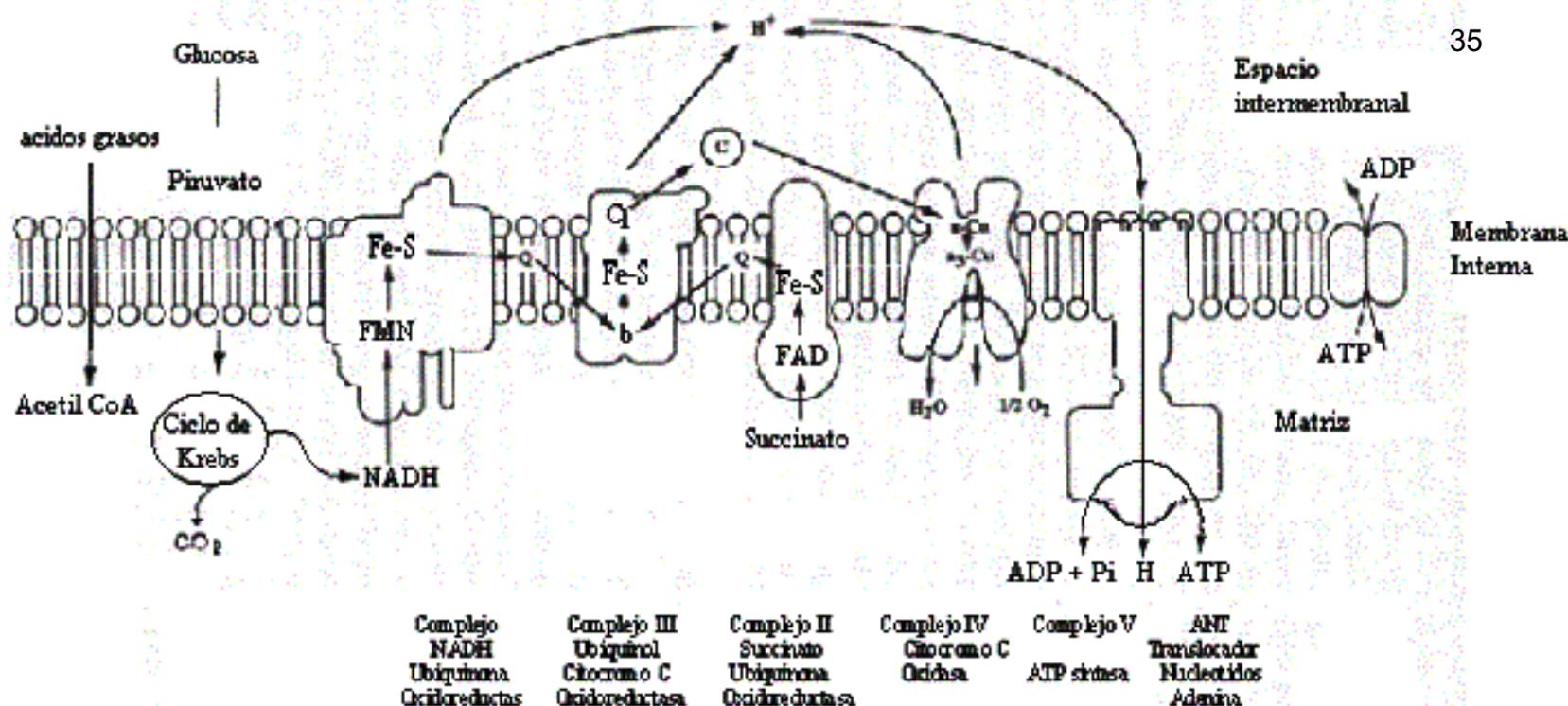
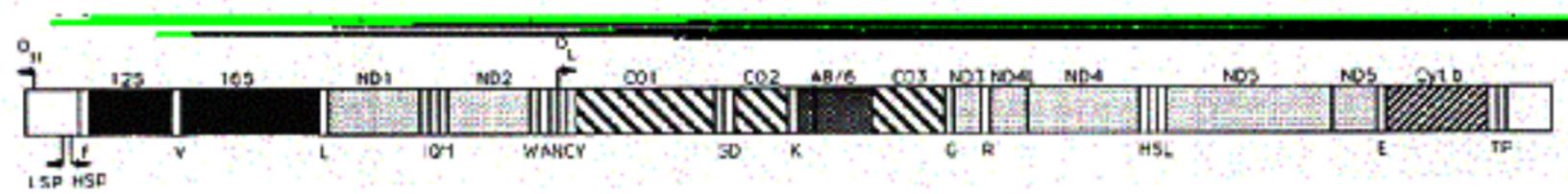
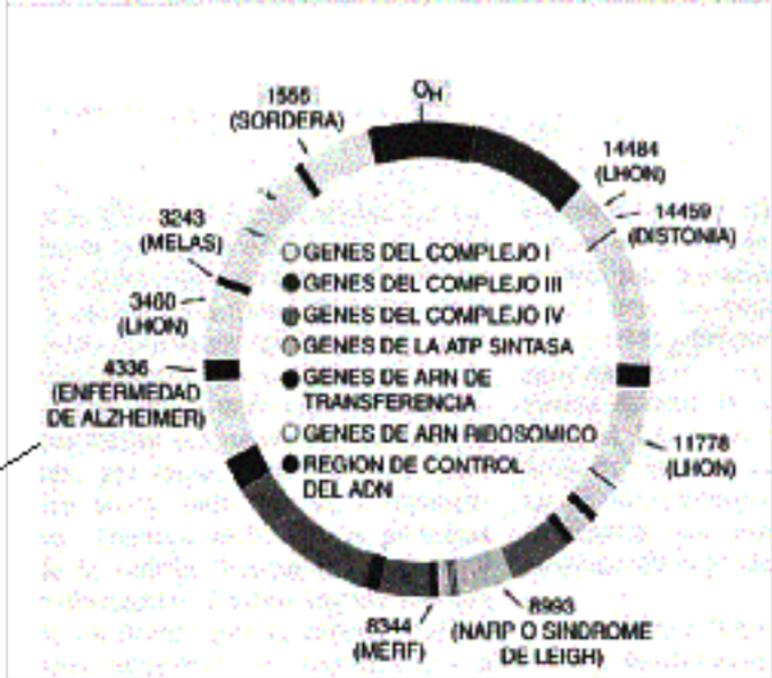


Figura 3.

ado de Wallace et al. *Ann Rev Biochem* 1992.

Figura 4³⁶



PACIENTE CON SOSPECHA MIOPATÍA

Utilice las flechas del teclado para desplazar el gráfico

