Hospital Universitario 12 de Octubre

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

Miopatías congénitas: correlación clínico-patológica genética

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

Miopatías congénitas

- Caracterizadas clínicamente por hipotonia, hiporeflexia y debilidad, generalmente proximal.
- Edad de comienzo: generalmente desde el nacimiento, curso estático o lentamente progresivo ("niño hipotónico").
- Cierta variabilidad edad comienzo y severidad (formas severas con afectación respiratoria)

Miopatías congénitas

- Afectación facial, “facies miopática” (paladar ojival y facies alargada)
- Ptosis con o sin oftalmoparesia.
- Pectus carinatum, escoliosis, deformidad de pie.

K.N. North et al. / Neuromuscular Disorders 24 (2014) 97–116

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

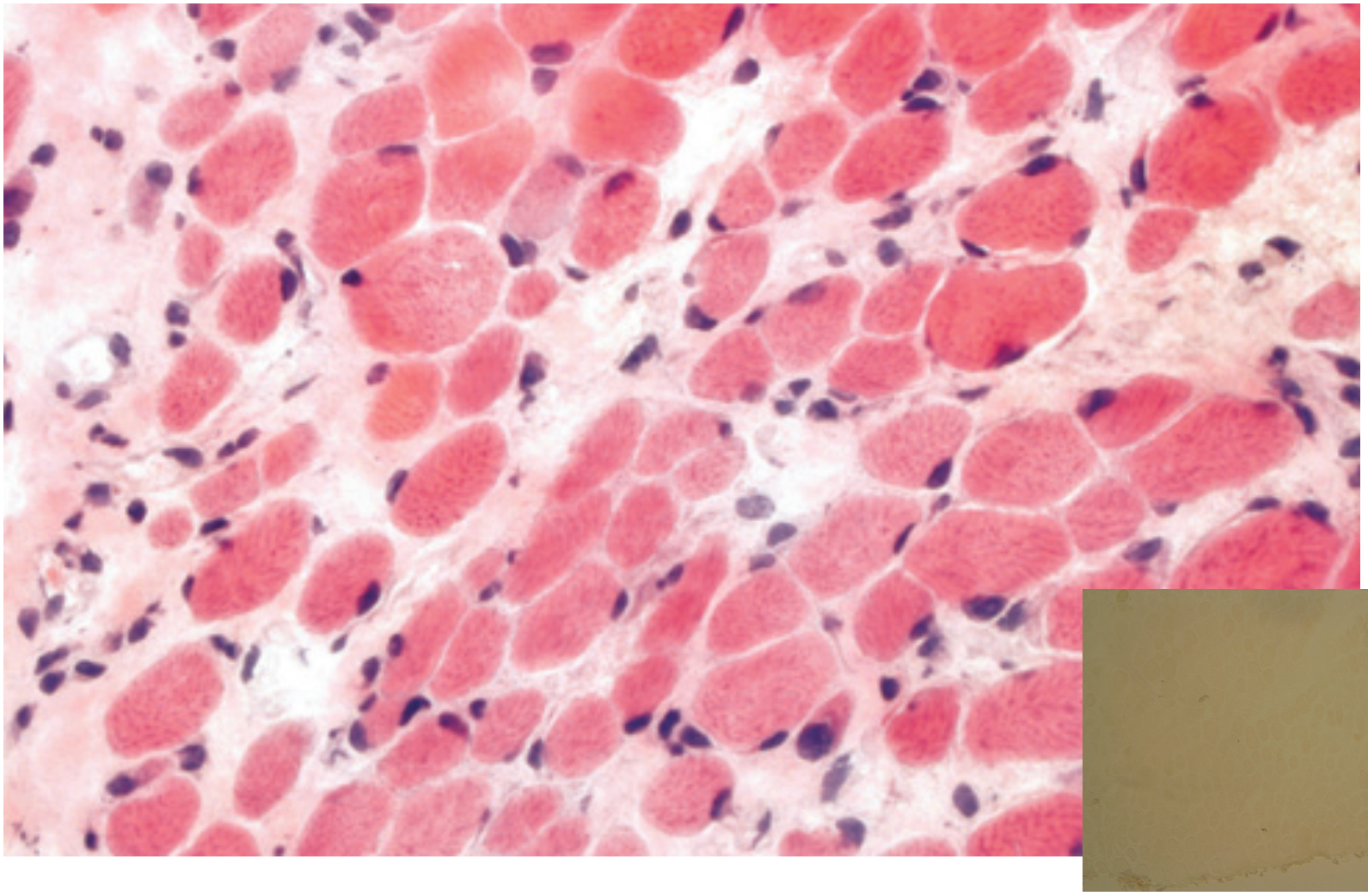
Pistas Diagnóstico Diferencial

- No fasciculaciones (lengua). No hiper-reflexia.
- No alteración cognitiva. No Epilepsia.
- No malformación SNC u ojo.
- CPK normal.
- Ausencia alteraciones metabolicas (acidosis.)
- EMG normal o miopático (denervación AME y estimulación repetitiva en sd. miasténicos)
- RM (patrón afectación muscular)

Pistas Diagnóstico Diferencial: Distrofia muscular congénita

- Laxitud distal (colágeno VI)
- Hipertrofia pantorrillas (alfa - distroglicanopatías)
- CK elevada.
- RM craneal: hiperintensidad T2 (merosina), defectos de migración neuronal (alfa - distroglicanopatías)
- Biopsia muscular con cambios distróficos.

Distrofia Muscular Congénita

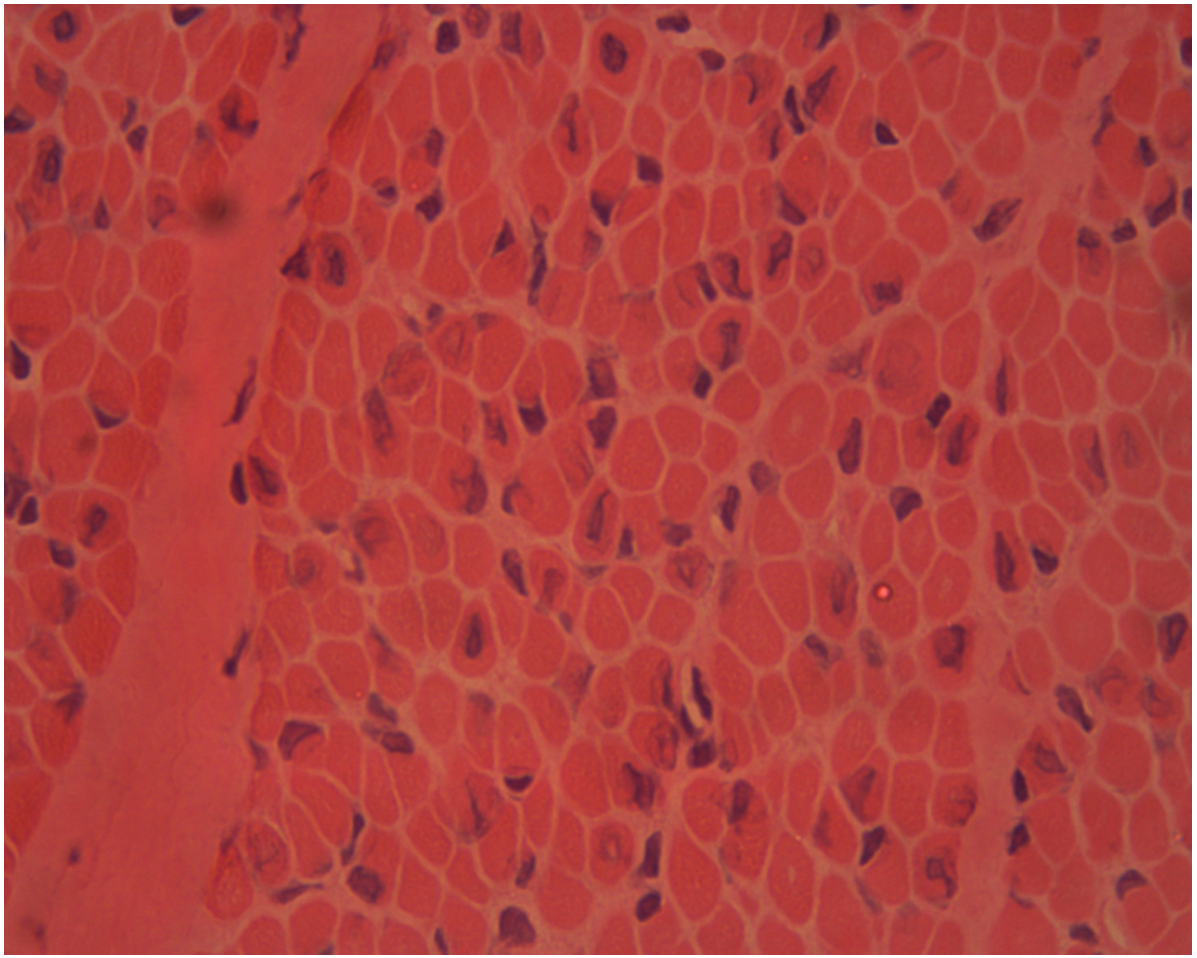


IHQ merosina

Pistas Diagnóstico Diferencial: Distrofia miotónica congénita

- Madres afectadas pueden ser clínicamente asintomáticas (examinar madre clínicamente y EMG para la miotonía).
- Debilidad facial
- Biopsia: núcleos centrales
- Estudio Genético: DM1

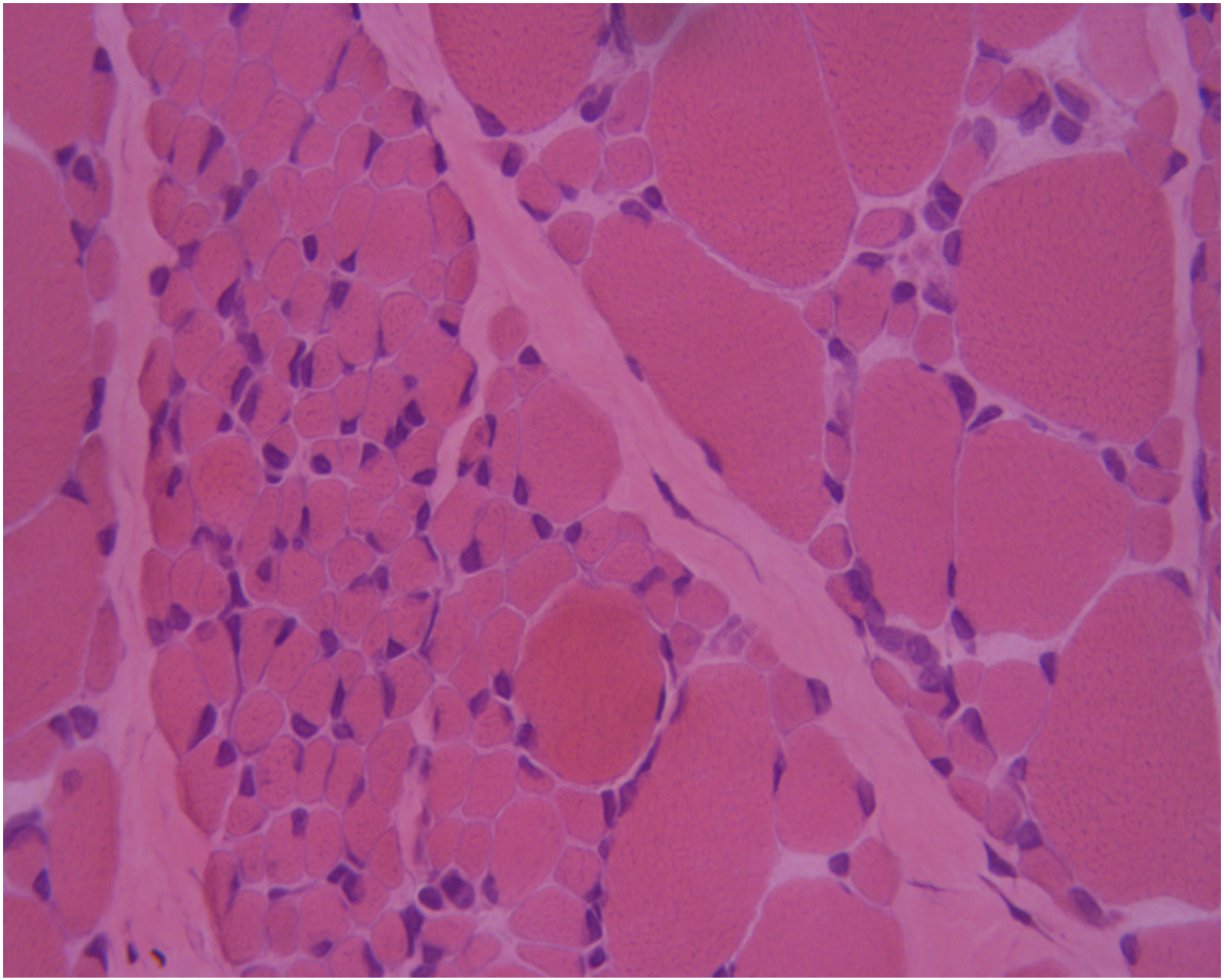
Distrofia miotónica congénita



Pistas Diagnóstico Diferencial: Atrofia Muscular Espinal

- Fasciculaciones en la lengua.
- No afectación facial.
- Denervación en EMG.
- Estudio genético: gen *SMN1*.

AME



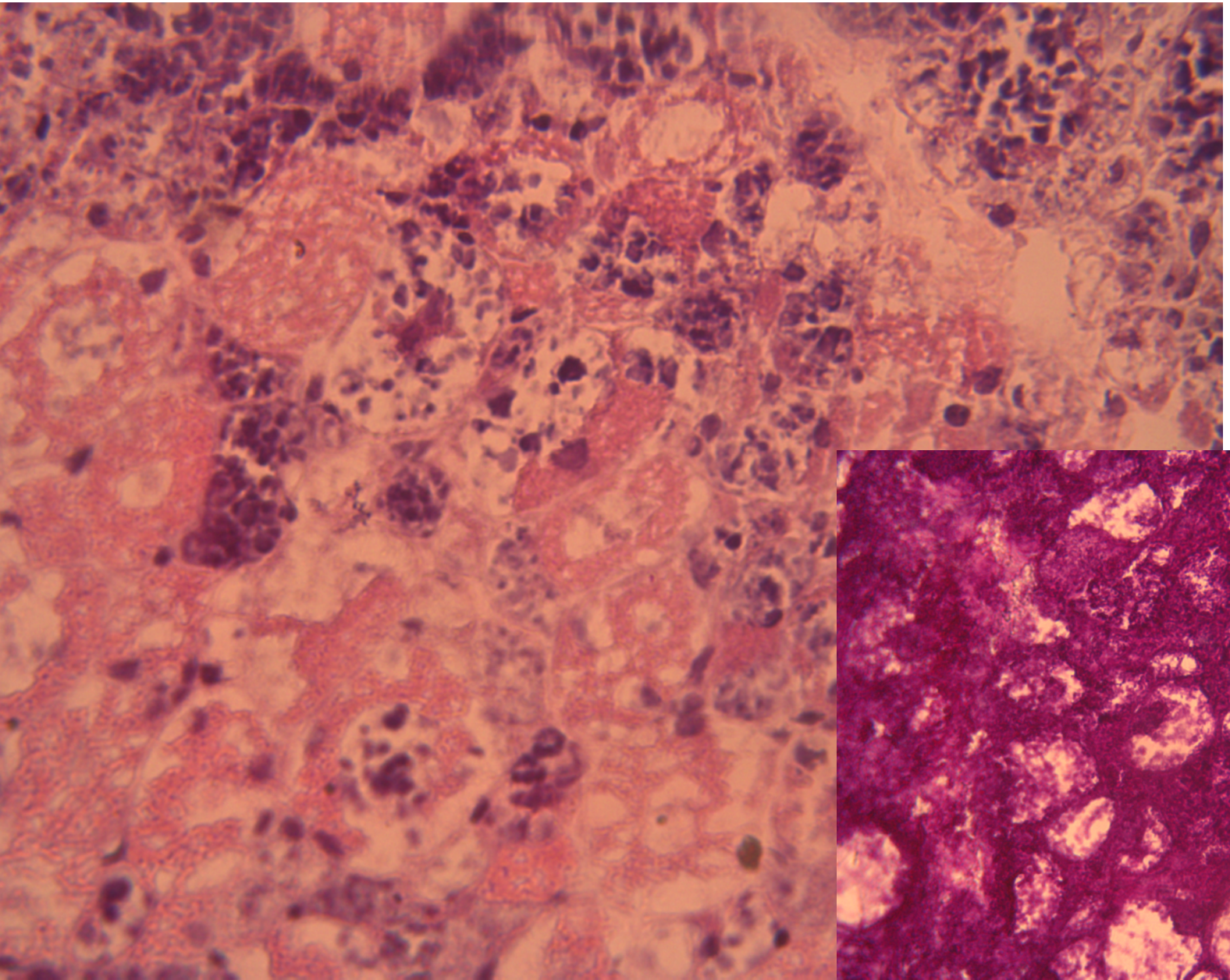
Pistas Diagnóstico Diferencial: Miastenia congénita

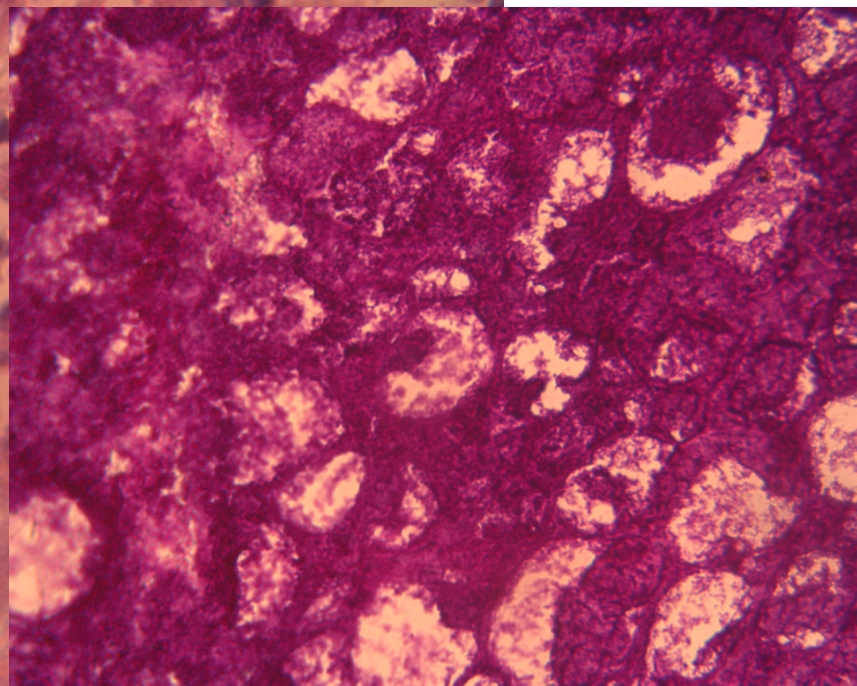
- Debilidad facial, ptosis, oftalmoplejía y afectación bulbar.
- EMG jitter y estimulación repetitiva.
- Anticuerpos

Pistas Diagnóstico Diferencial: Miopatías metabólicas

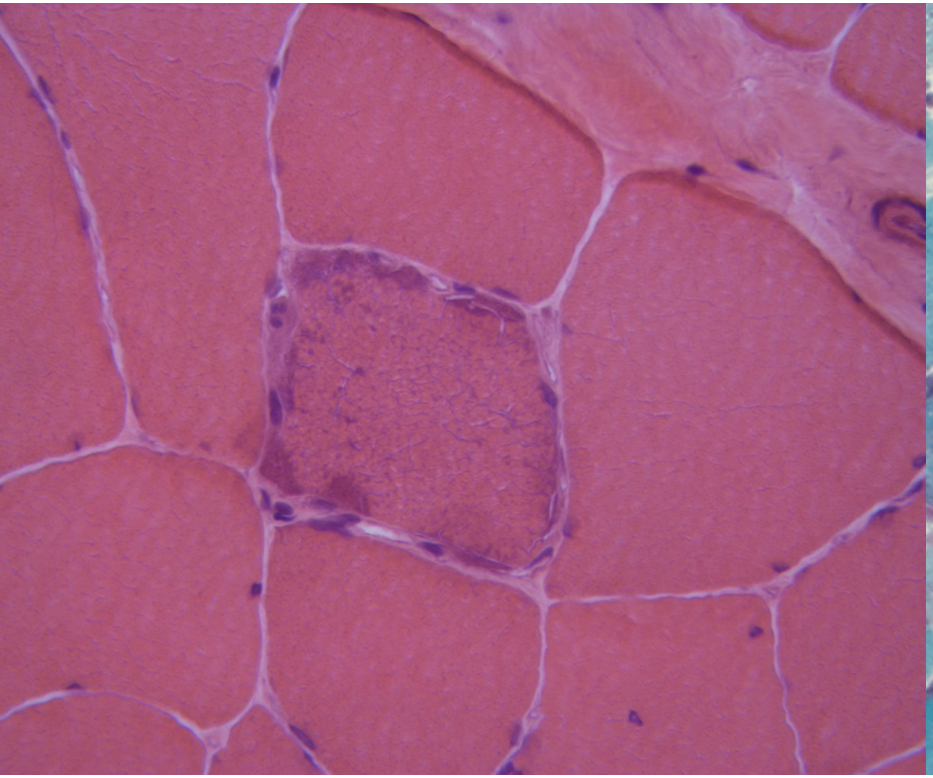
- Pompe: Organomegalia (hígado y corazón).
- Elevación lactato sérica o LCR.
- Acúmulo glucógeno o lípidos o fibras rojo-rotas en biopsia de músculo
- Afectación del SNC clínica o en RM craneal.

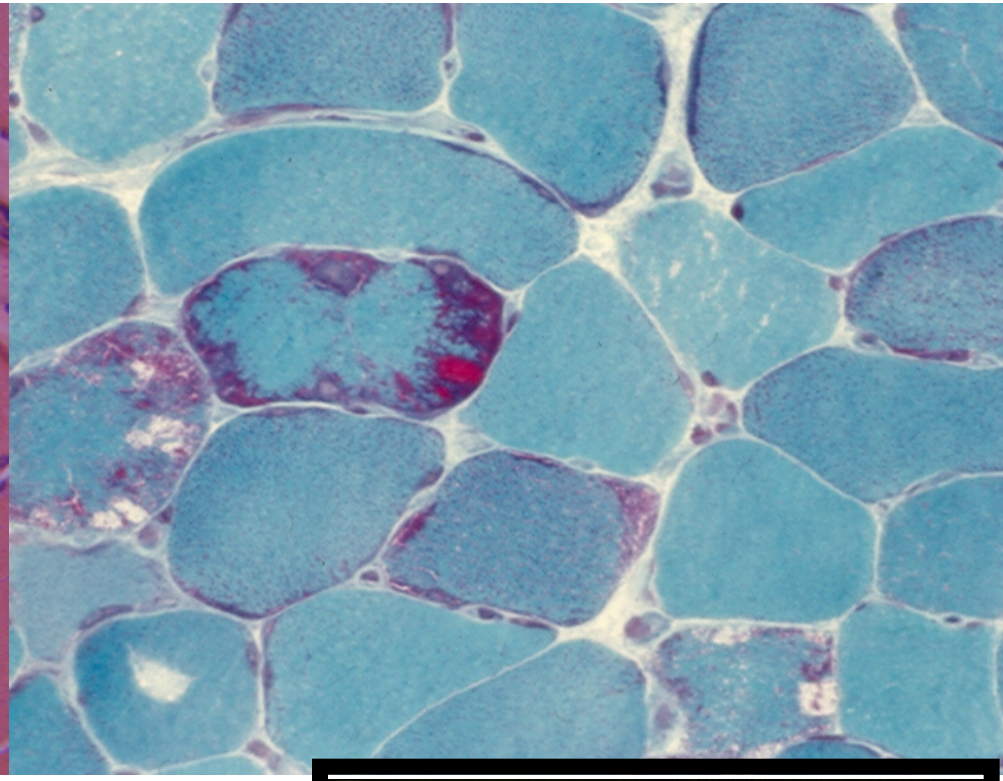
Maltasa Acida: Pompe

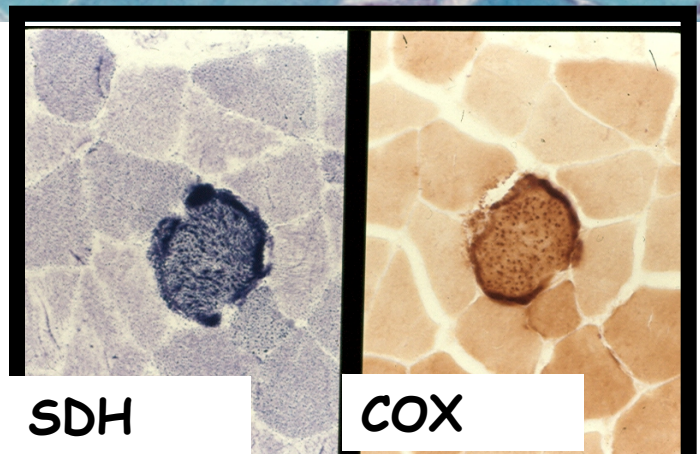




Enfermedad mitocondrial







Fibras rojo-rotas

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.

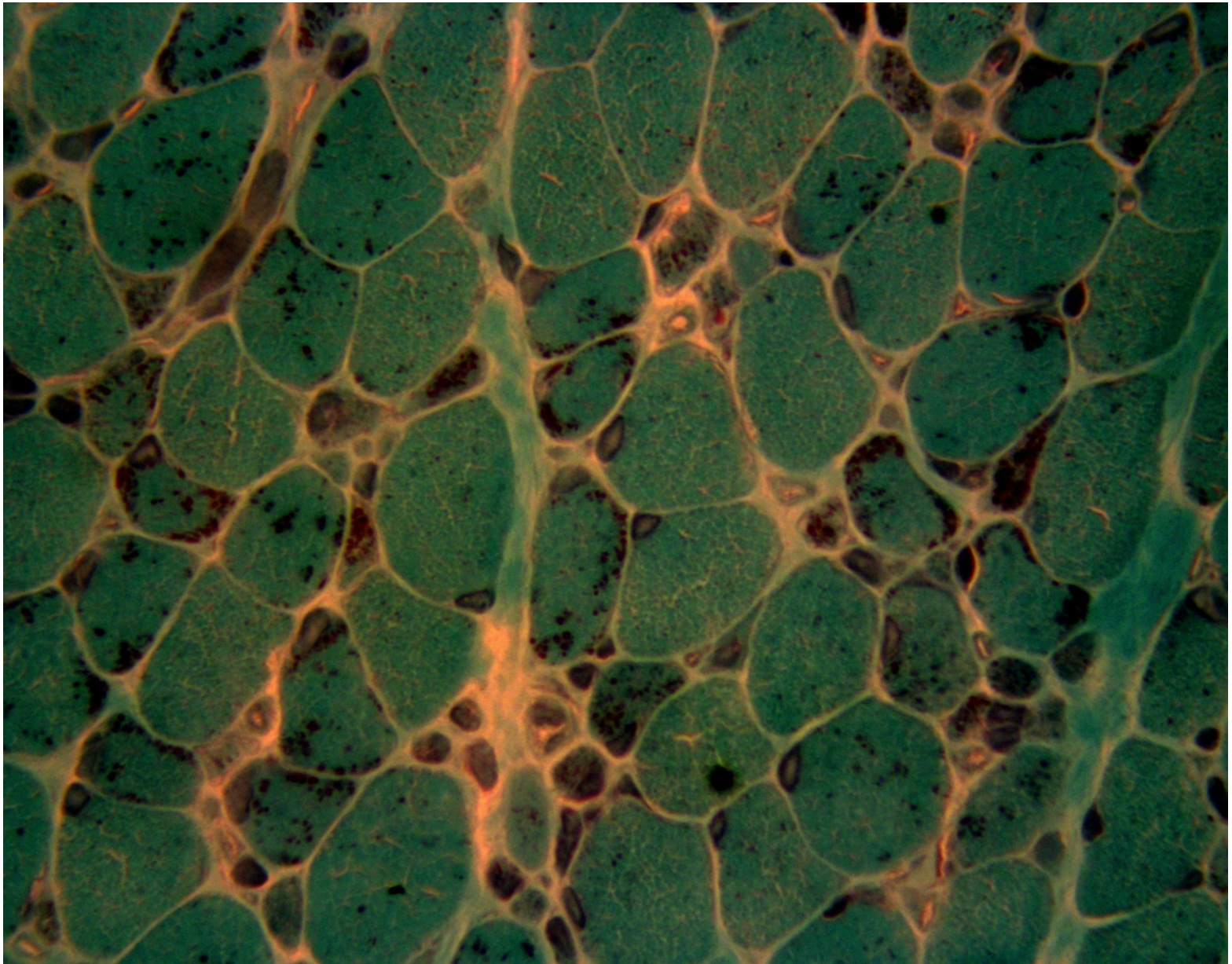
- Históricamente las miopatías congénitas se han clasificado en base a rasgos histológicos de la biopsia muscular:
  - "rods" (miopatía nemalínica),
  - "cores" (central core y multiminicore)
  - núcleos centrales (centronuclear /miopatía miotubular)
  - hipotrofia selectiva de fibras tipo I (desproporción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

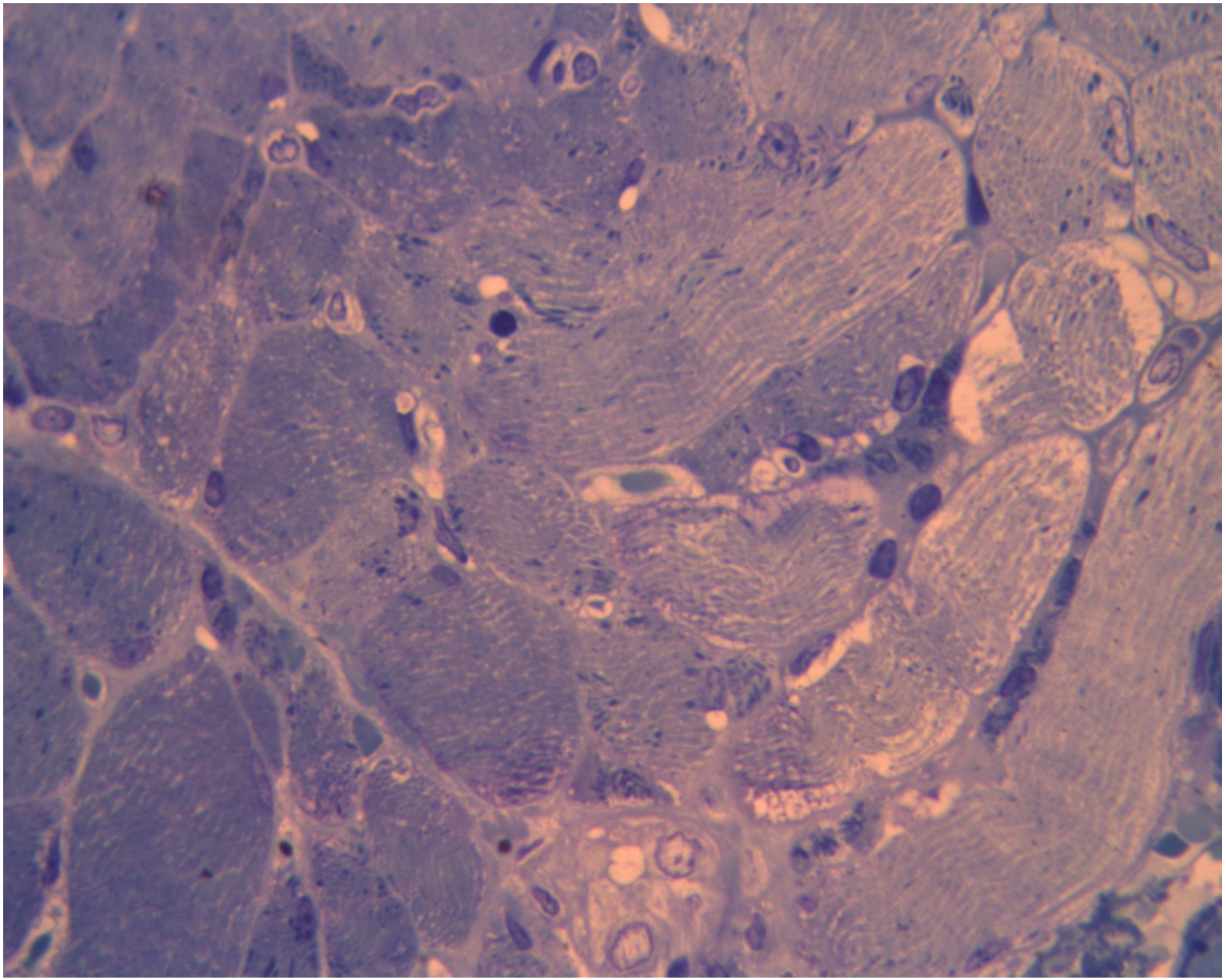
- Heterogeneidad genética: Mismo tipo de miopatía congénita causada por mutaciones en más de un gen. 10 loci genéticos conocidos para la miopatía nemalínica.
- Mismo gen diferentes patologías musculares. Mutaciones
  alfa-actina: miopatía nemalínica, desproporción congénita de fibras..
- Misma mutación 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

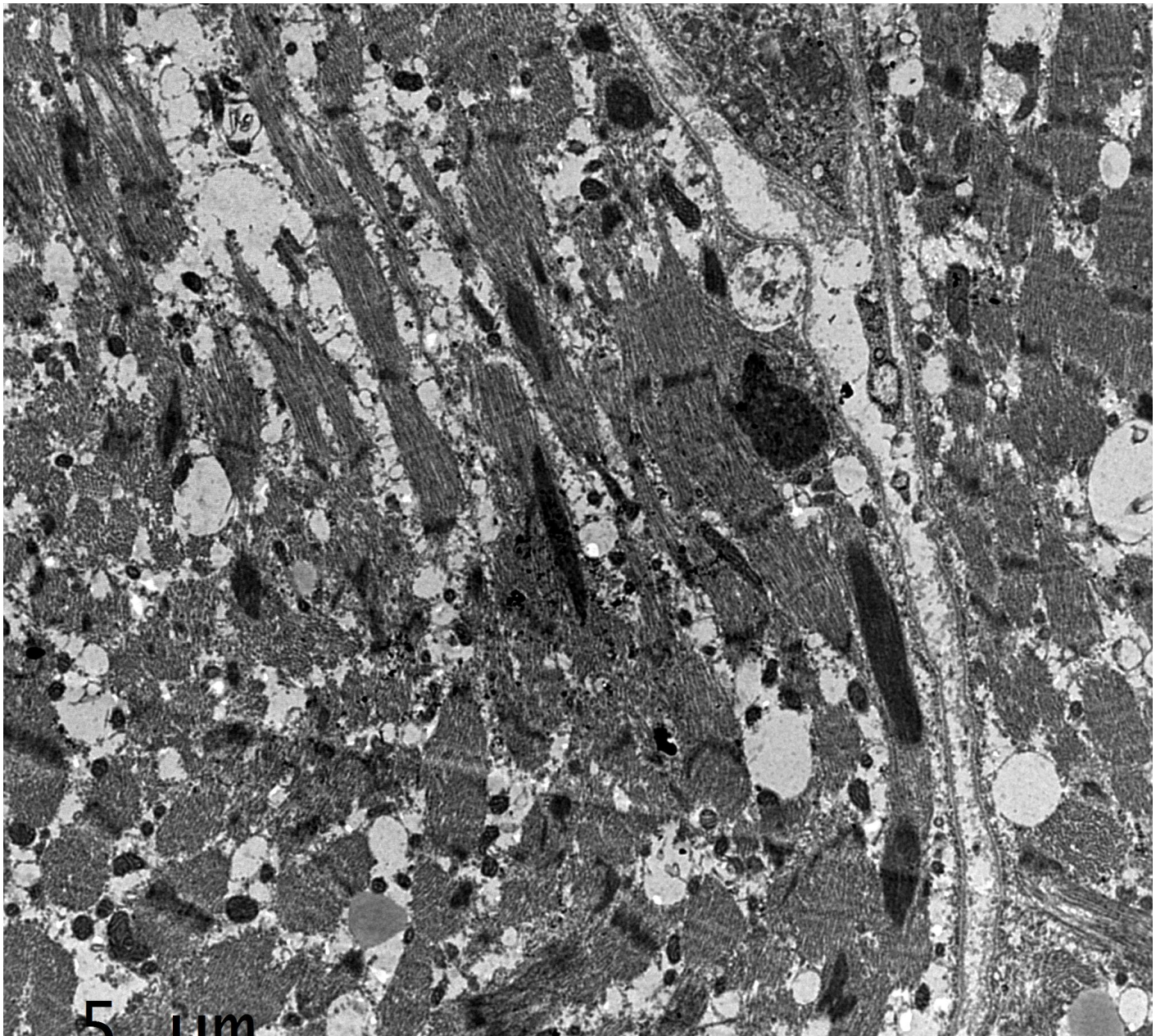
Miopatía Nemalínica



Miopatía Nemalínica



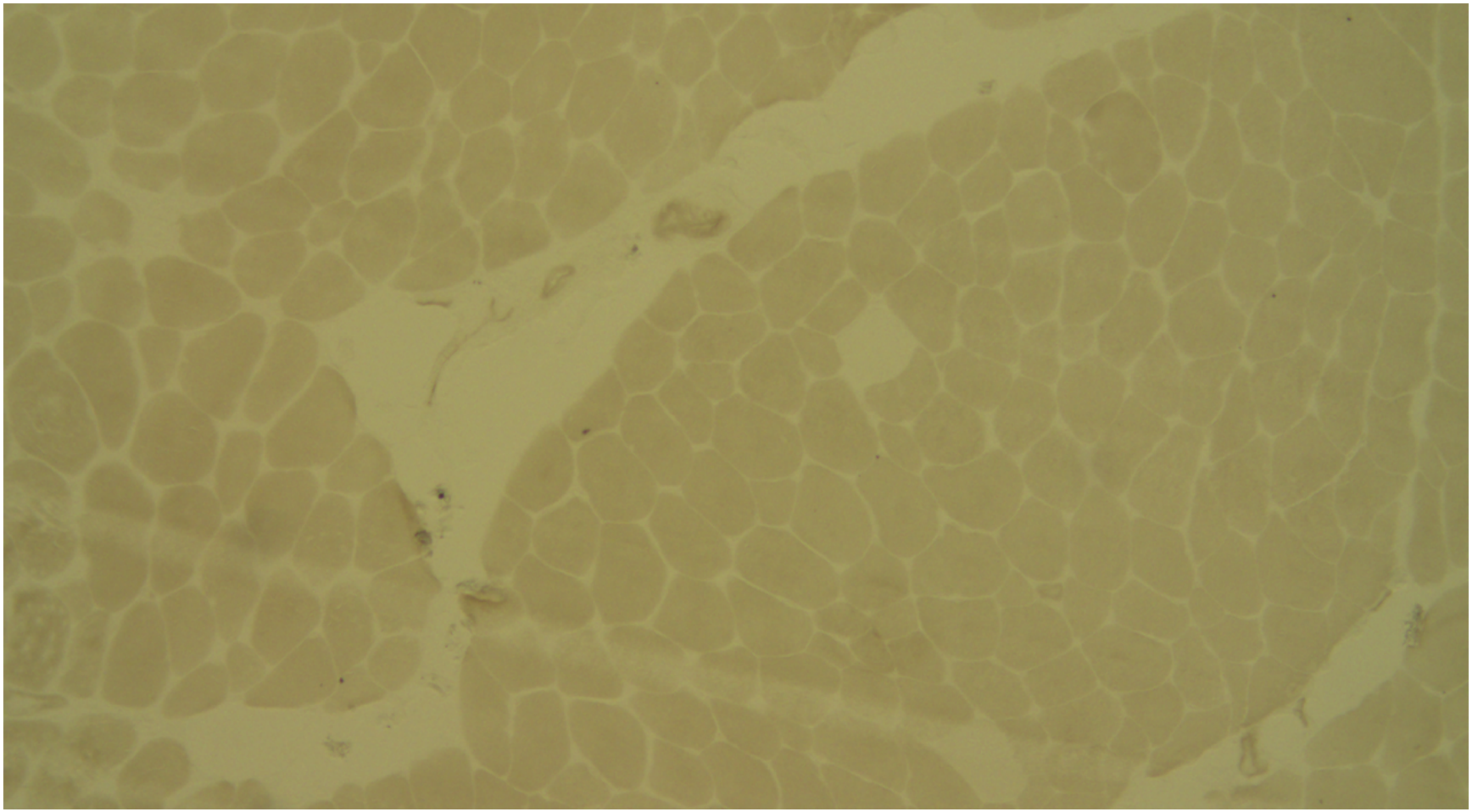
Miopatía Nemalínica



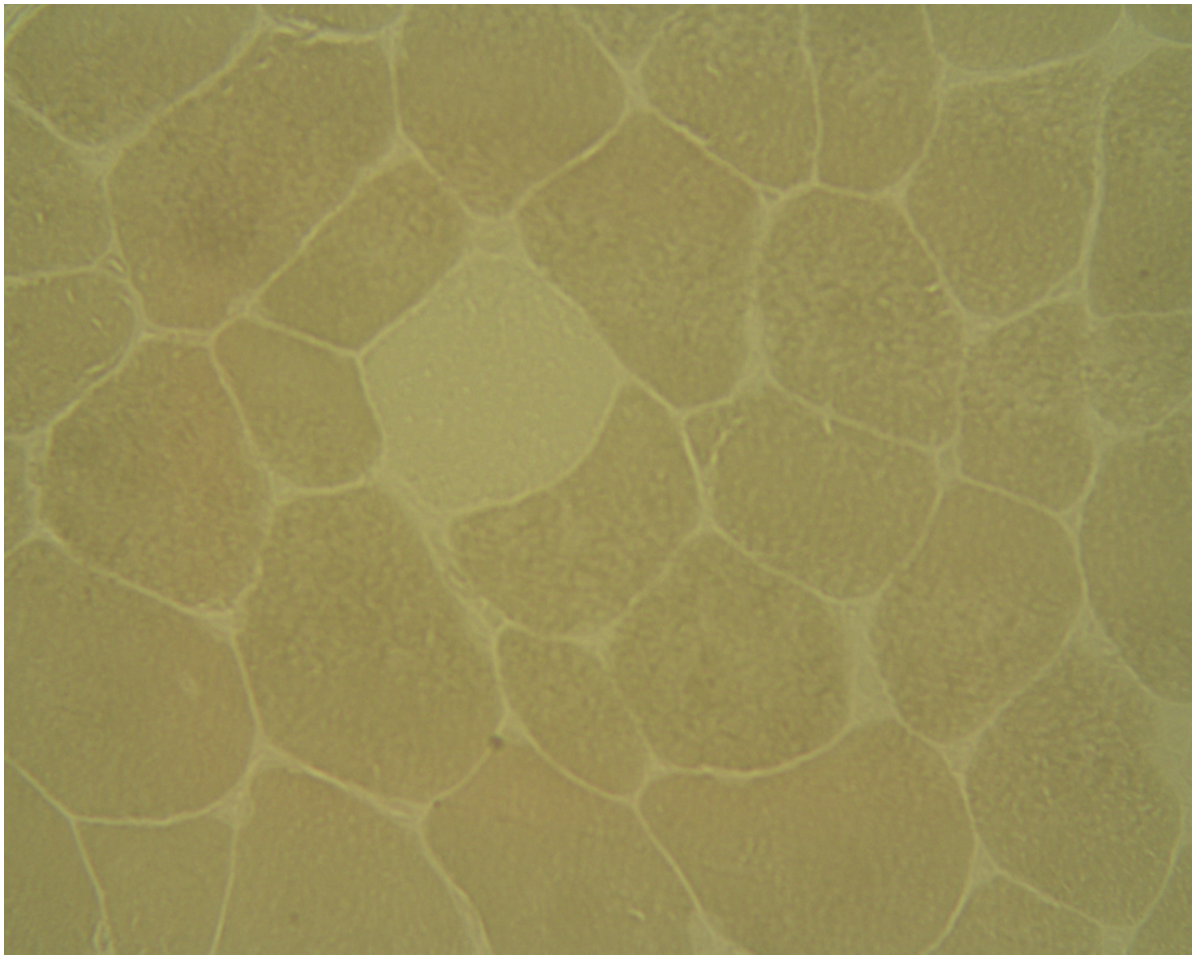
MIOPATÍA NEMALÍNICA

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		
KBTBD13:		lentitud movimientos
KLHL40:	Múltiples rods	Recesiv, severa, prenatal, contracturas (apr. 30%)

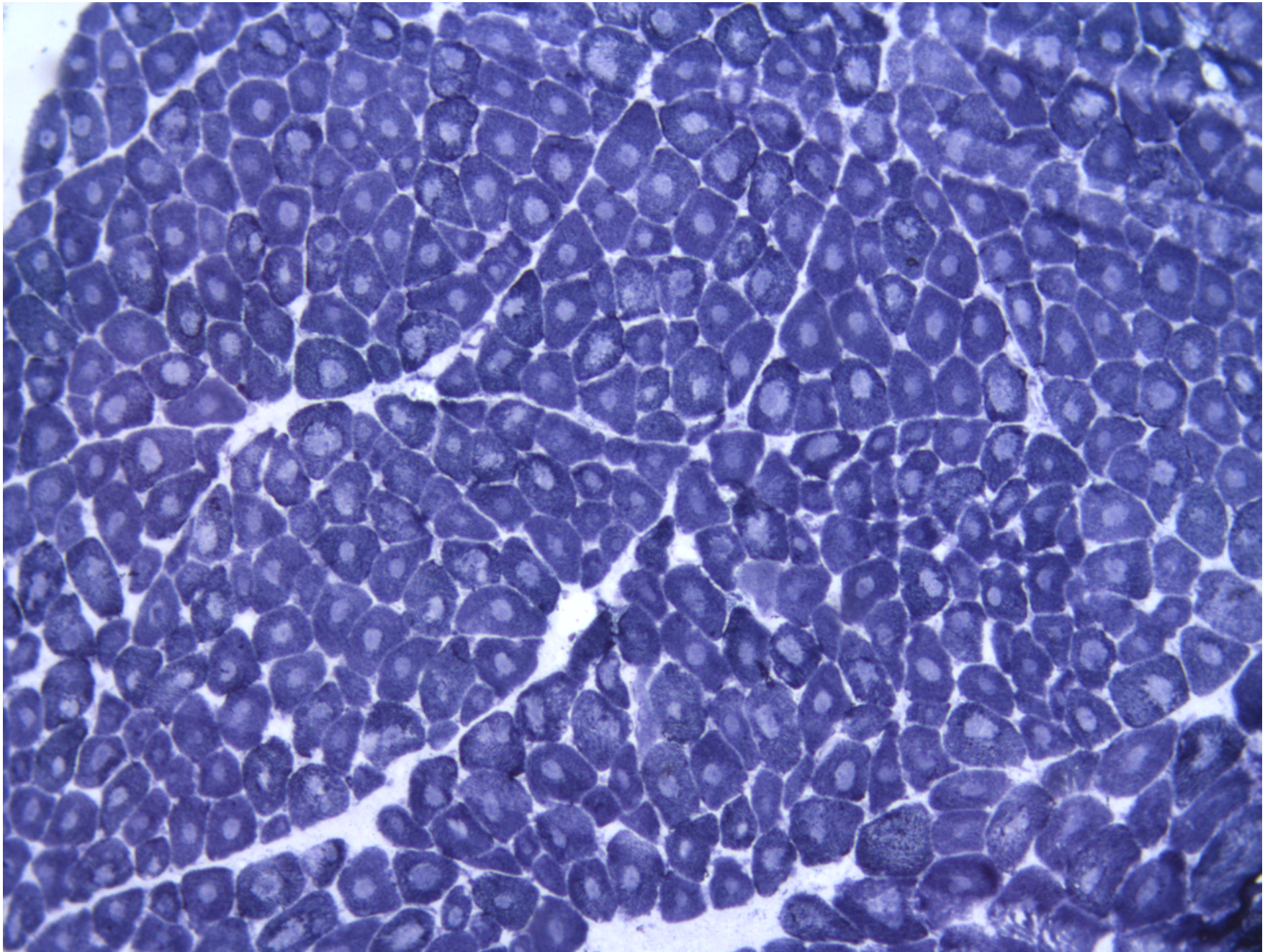
Cores centrales
ATP 4,6



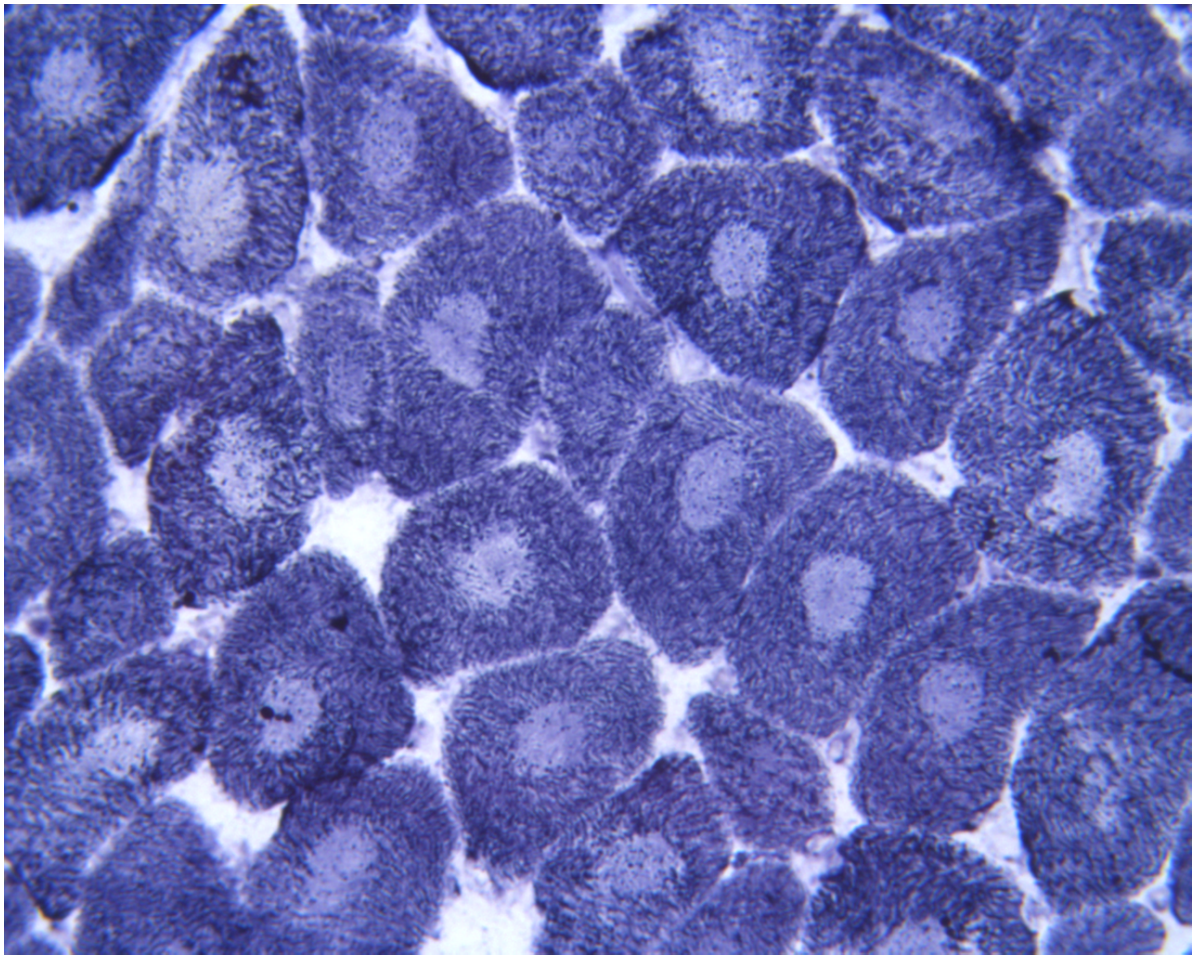
Cores centrales
ATP 4,6



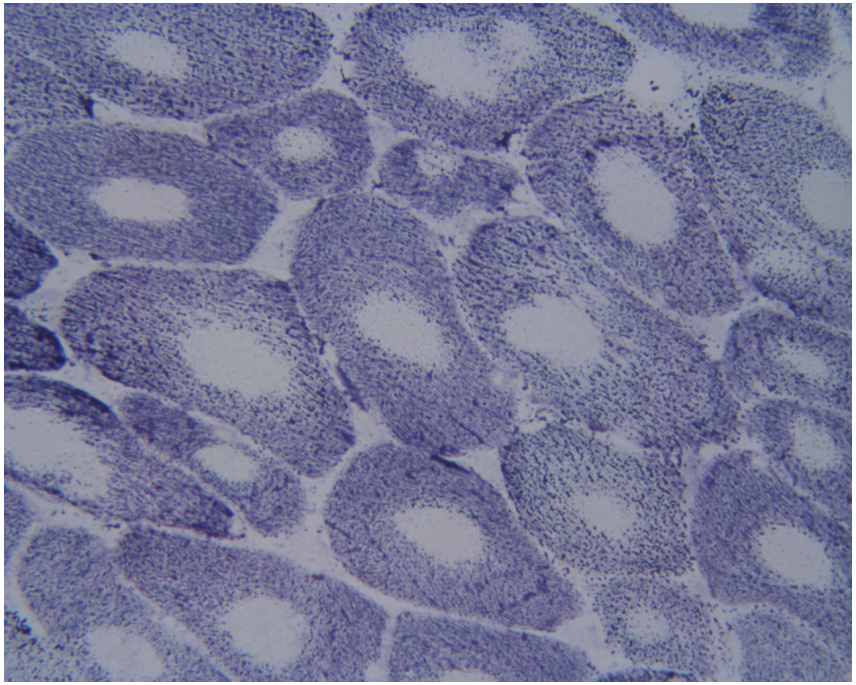
Cores centrales: NADH

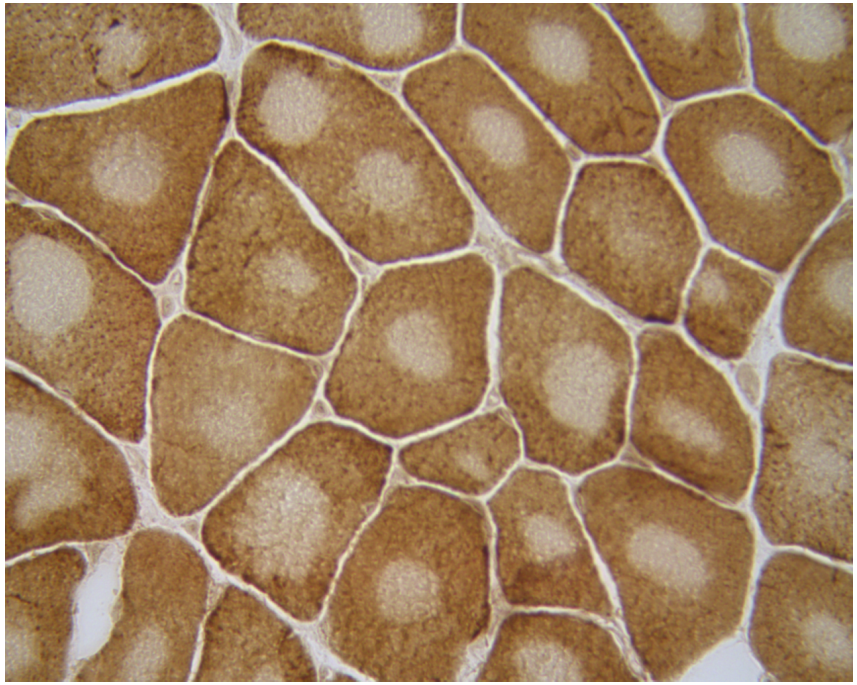


Cores centrales
NADH

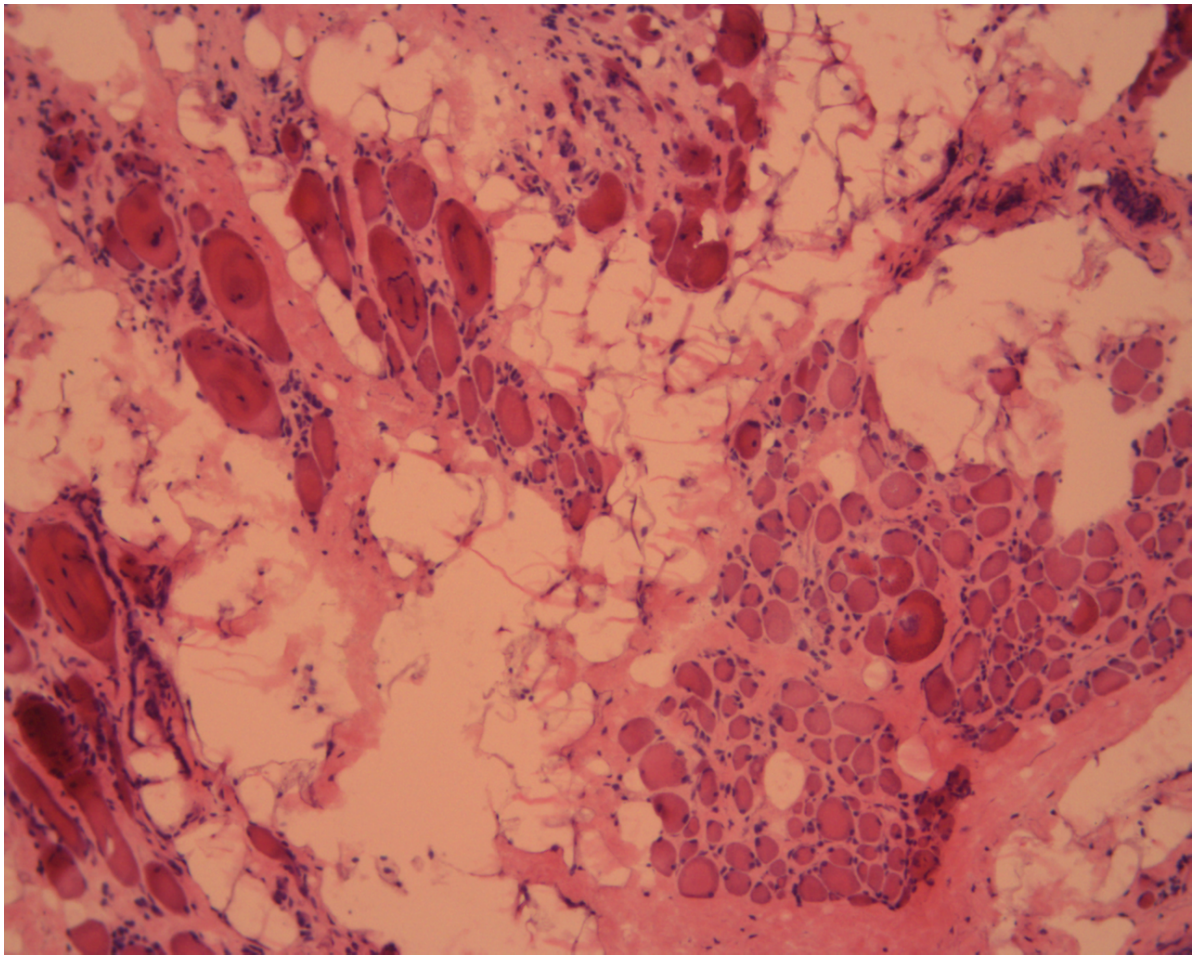


Cores centrales
SDH y COX

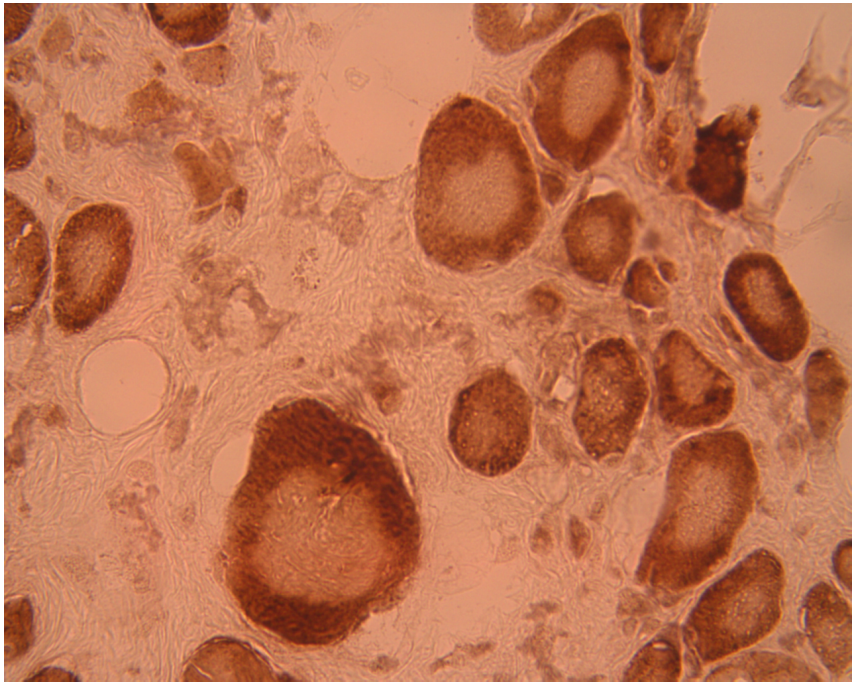


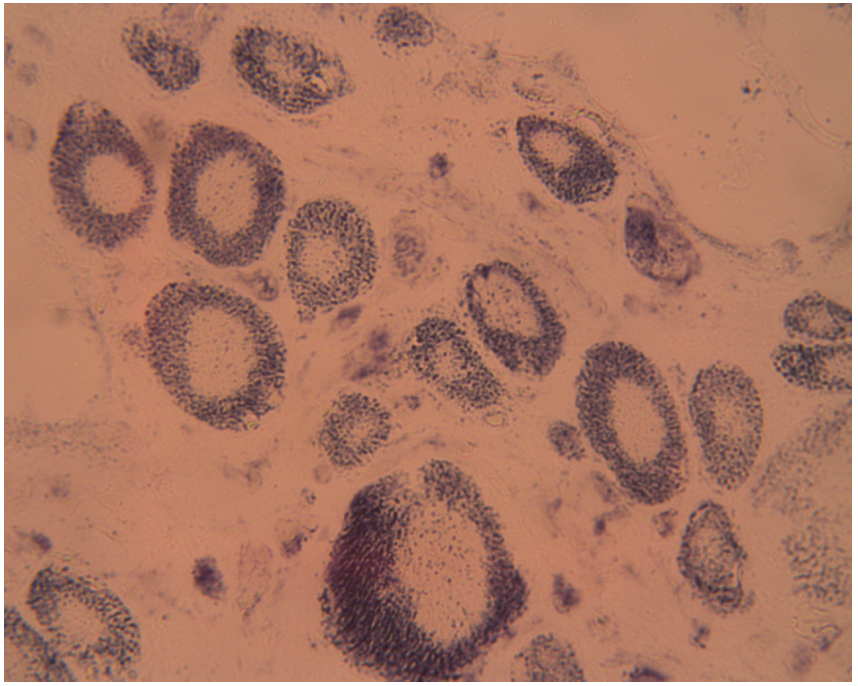


Cores centrales
Alteración pseudo-distrófica

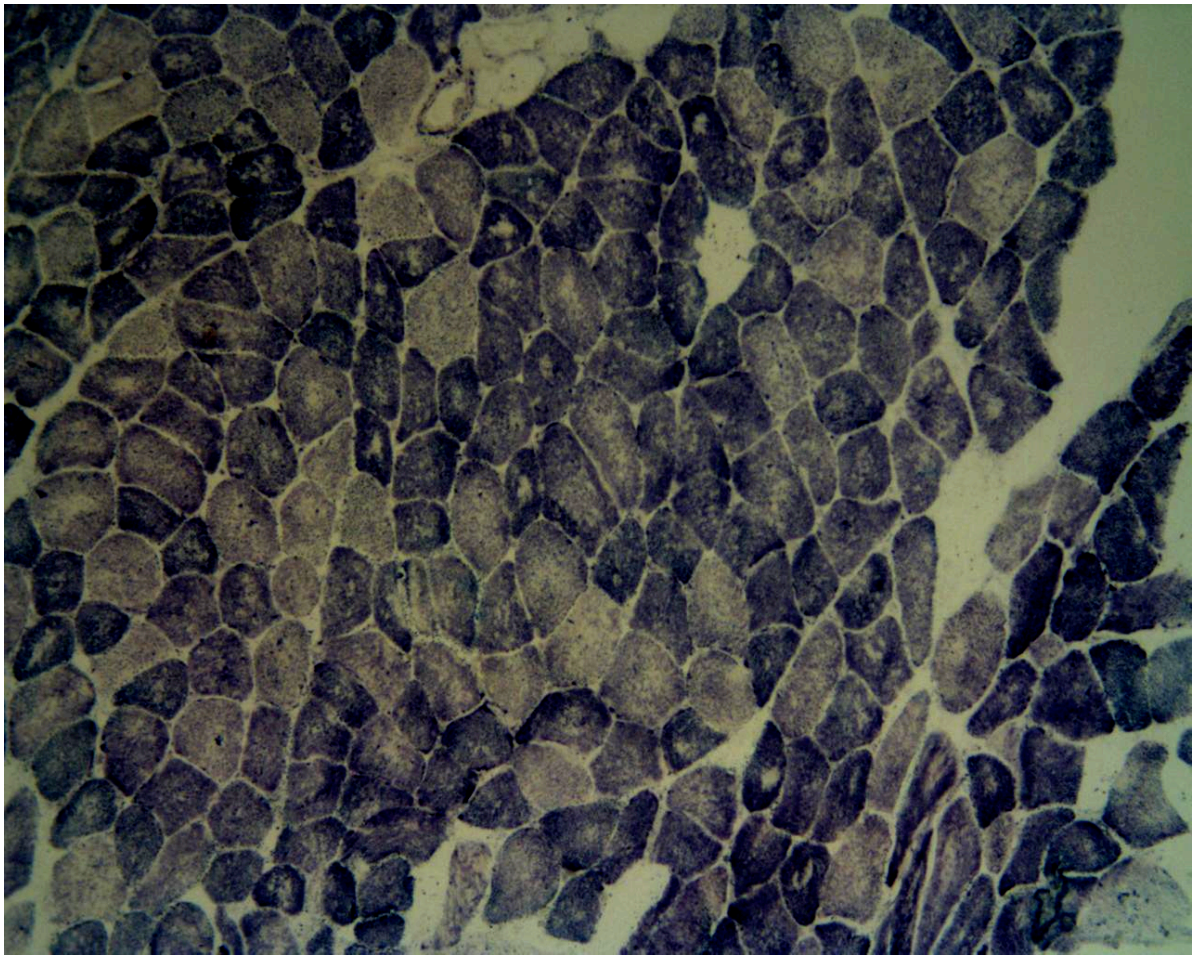


Cores centrales
COX y SDH

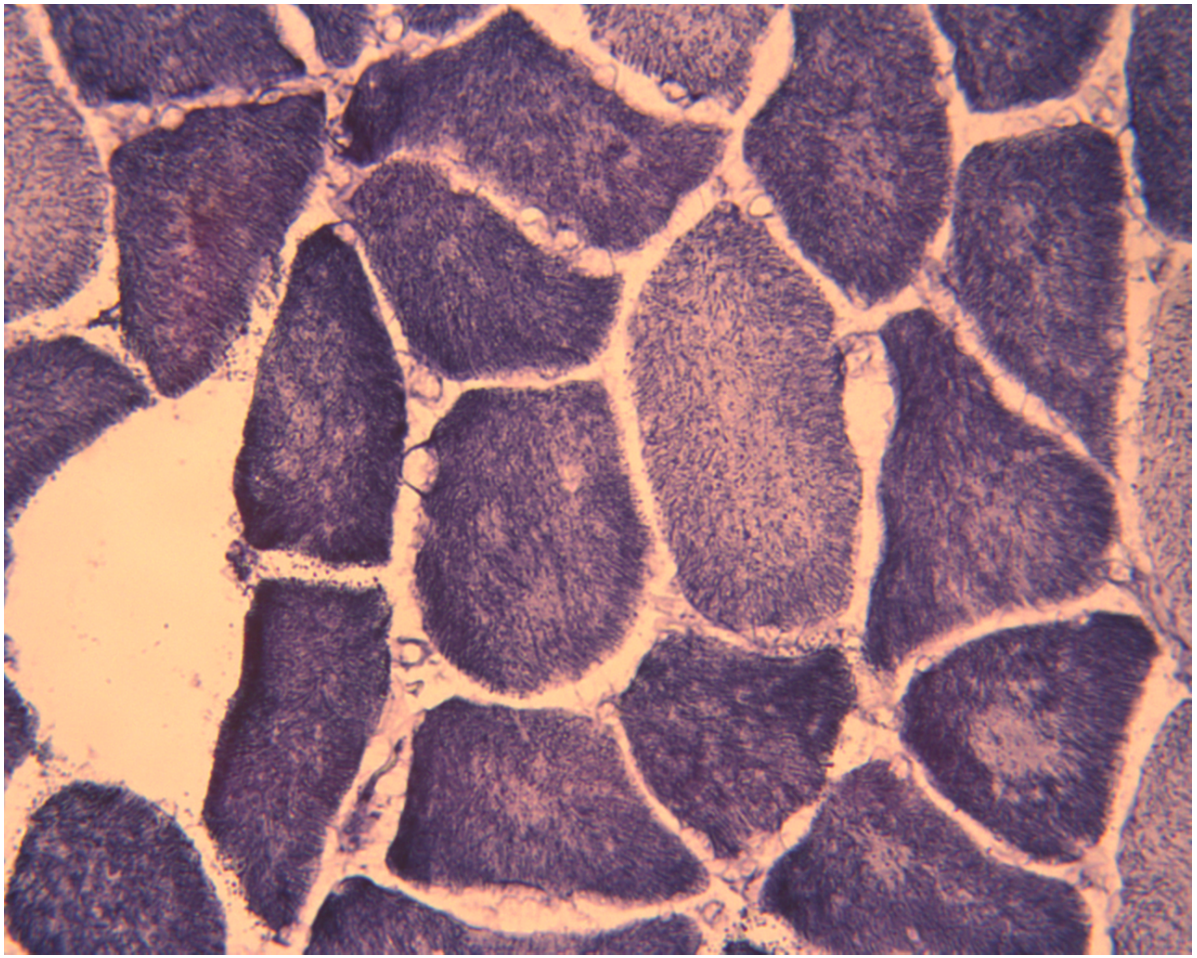


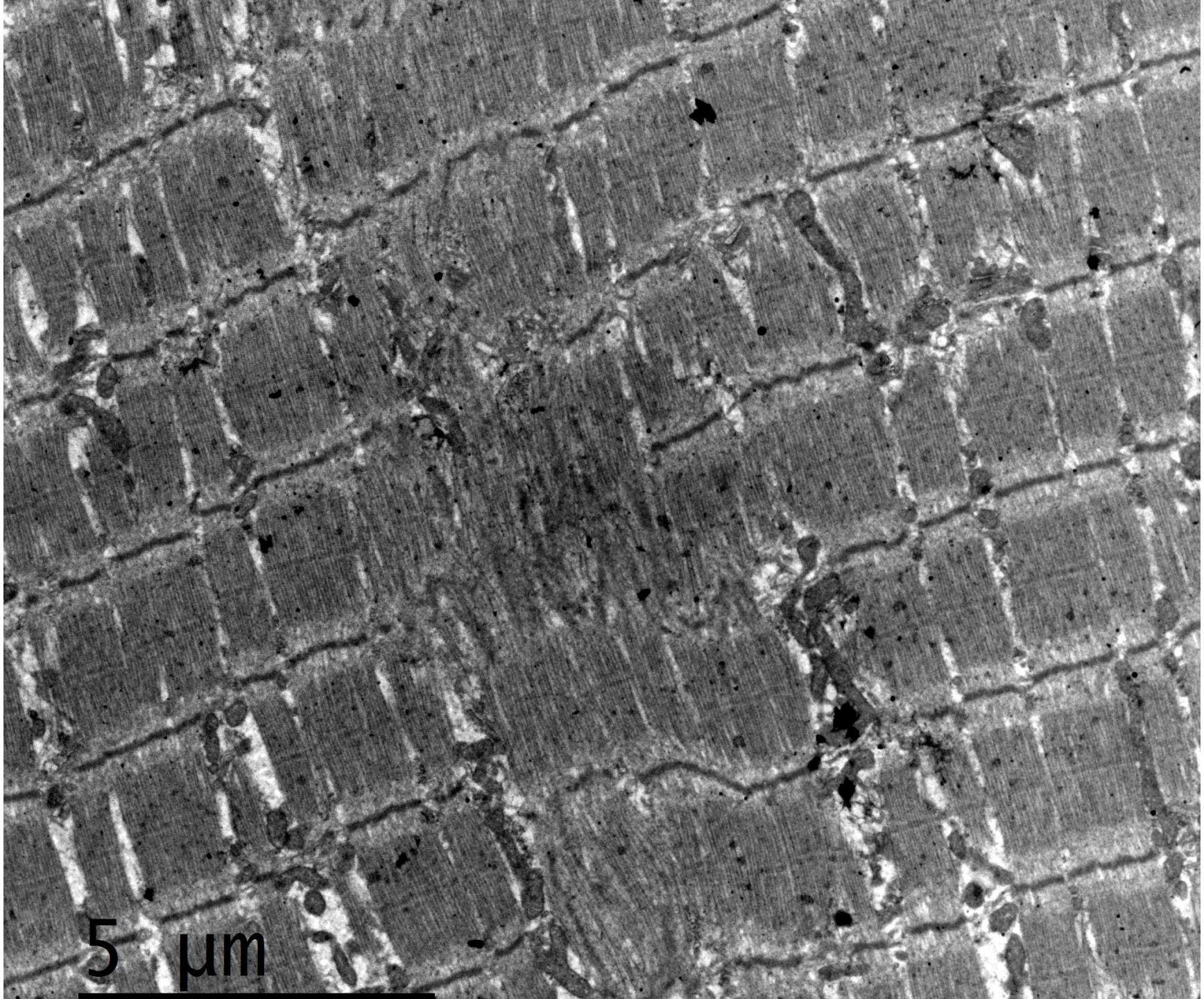


Minicores



Minicores

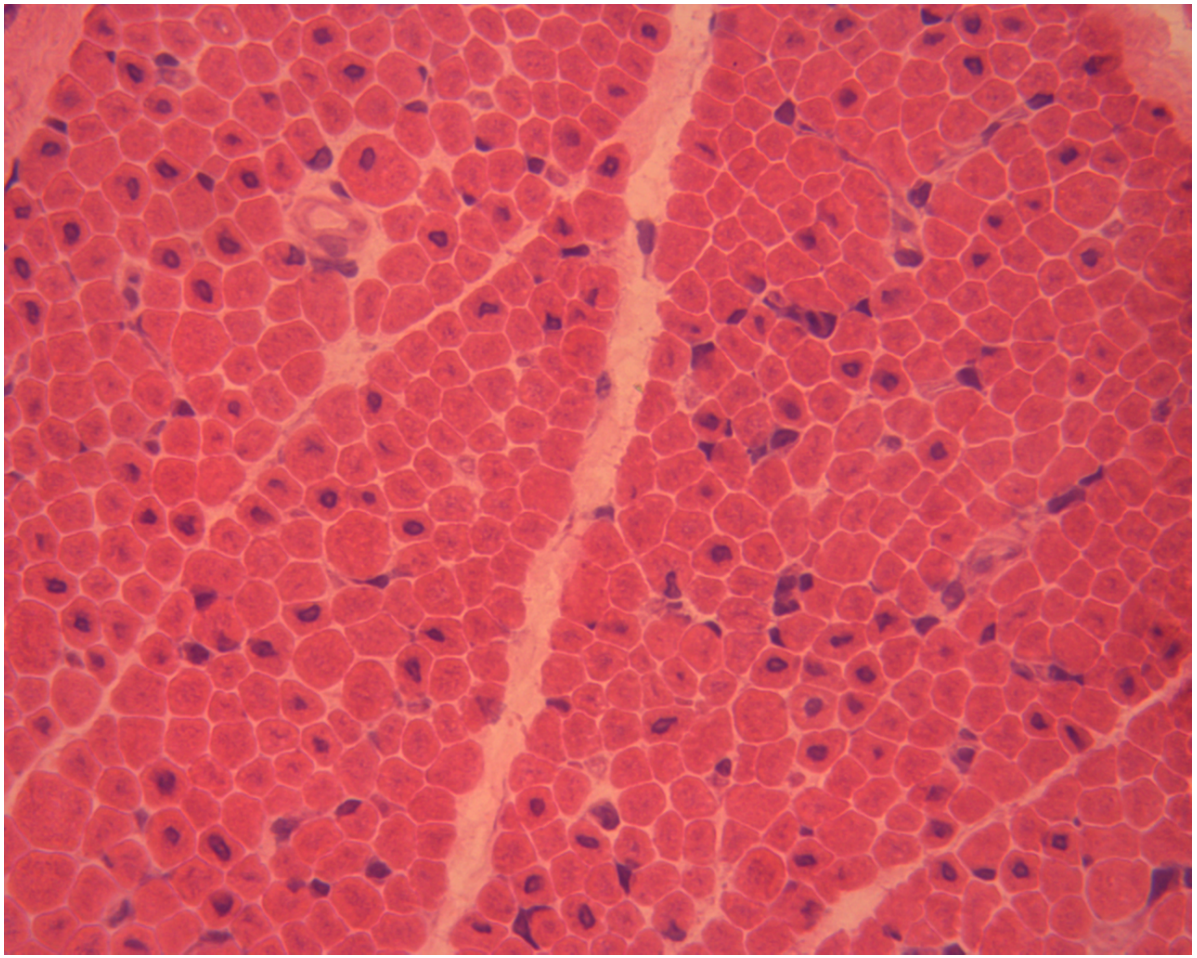


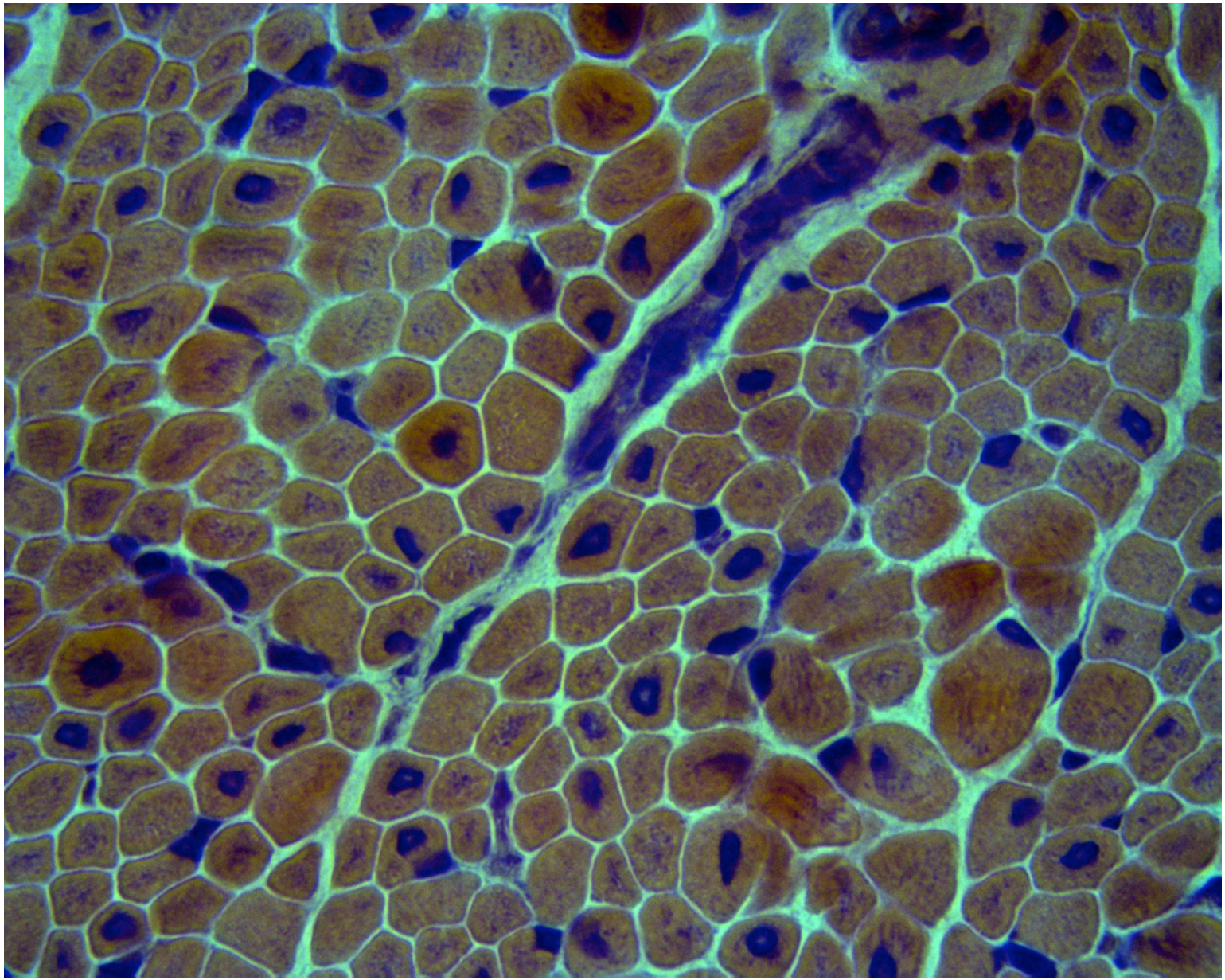

5 µm

MIOPATÍA POR CORES

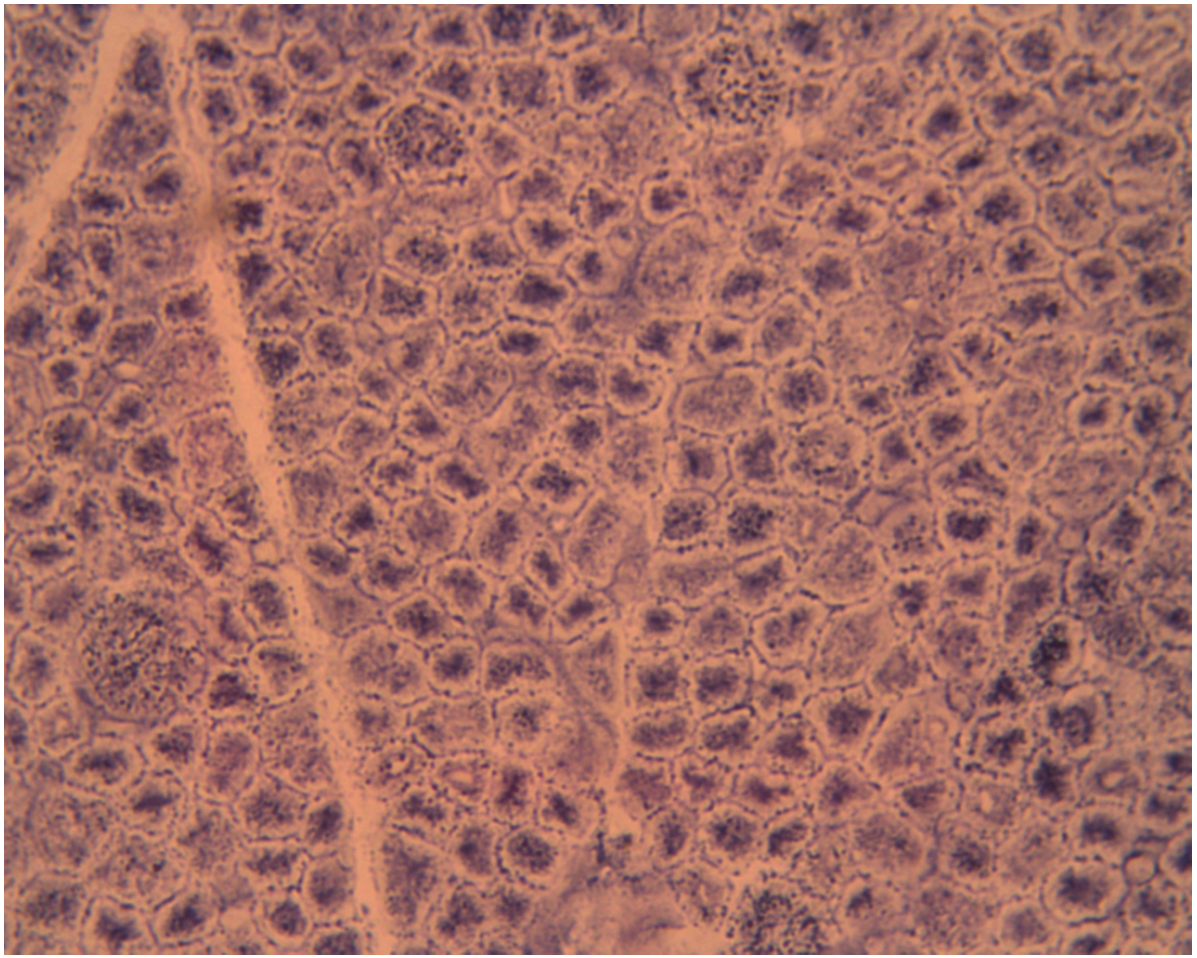
RYR1:	Uniformidad fibras tipo 1 o marcada predominancia Cores grandes y bien definidos (a veces con edad), Cores st en fibras tipo 1 Minicores o alt. enzimas oxidativas (mas en recesivas) Núcleos internalizados Adiposo y conectivo prominente (DD distrofia cong) Algunos rods	(en mas de 70% CCD típicos, st Dominante) Ptosis, 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

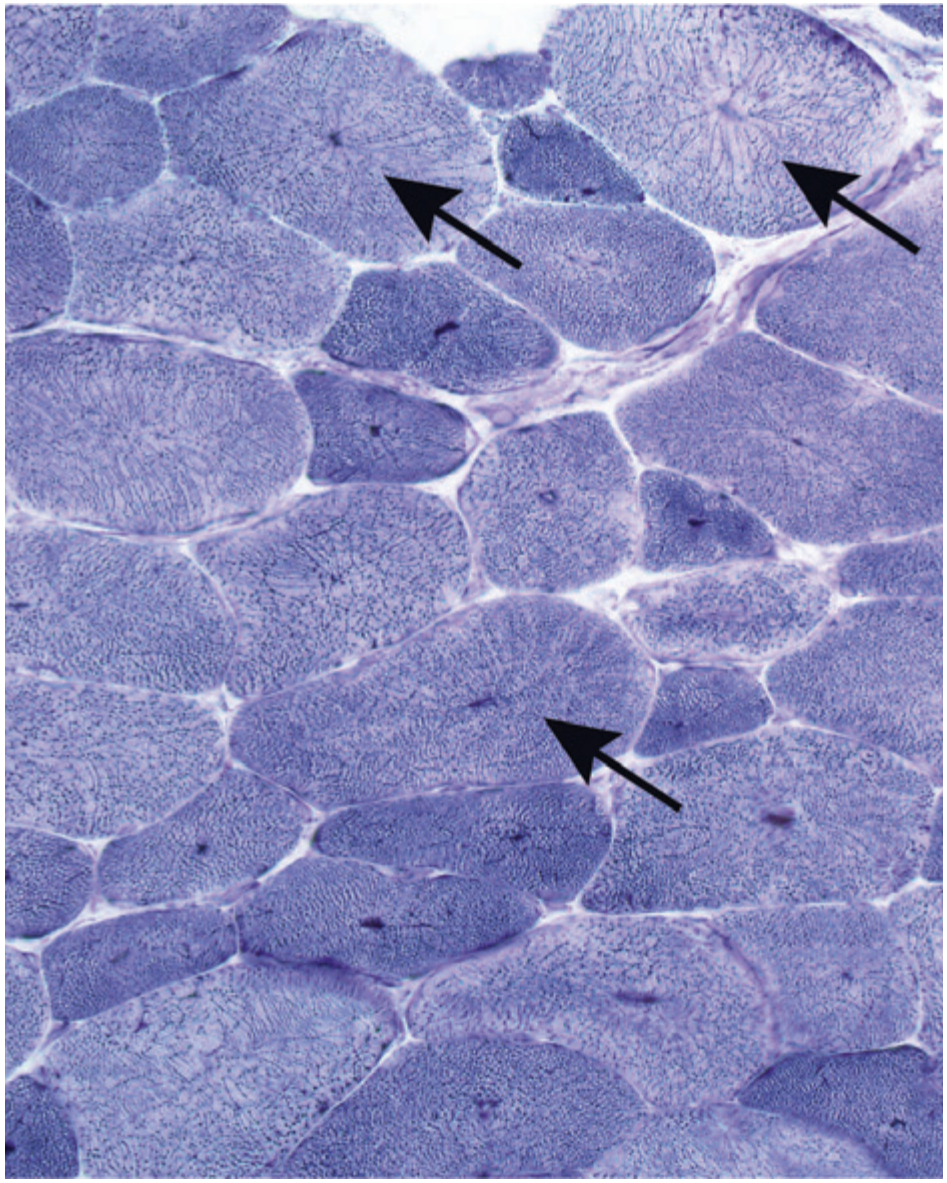




NADH



Centronuclear “patrón radial”

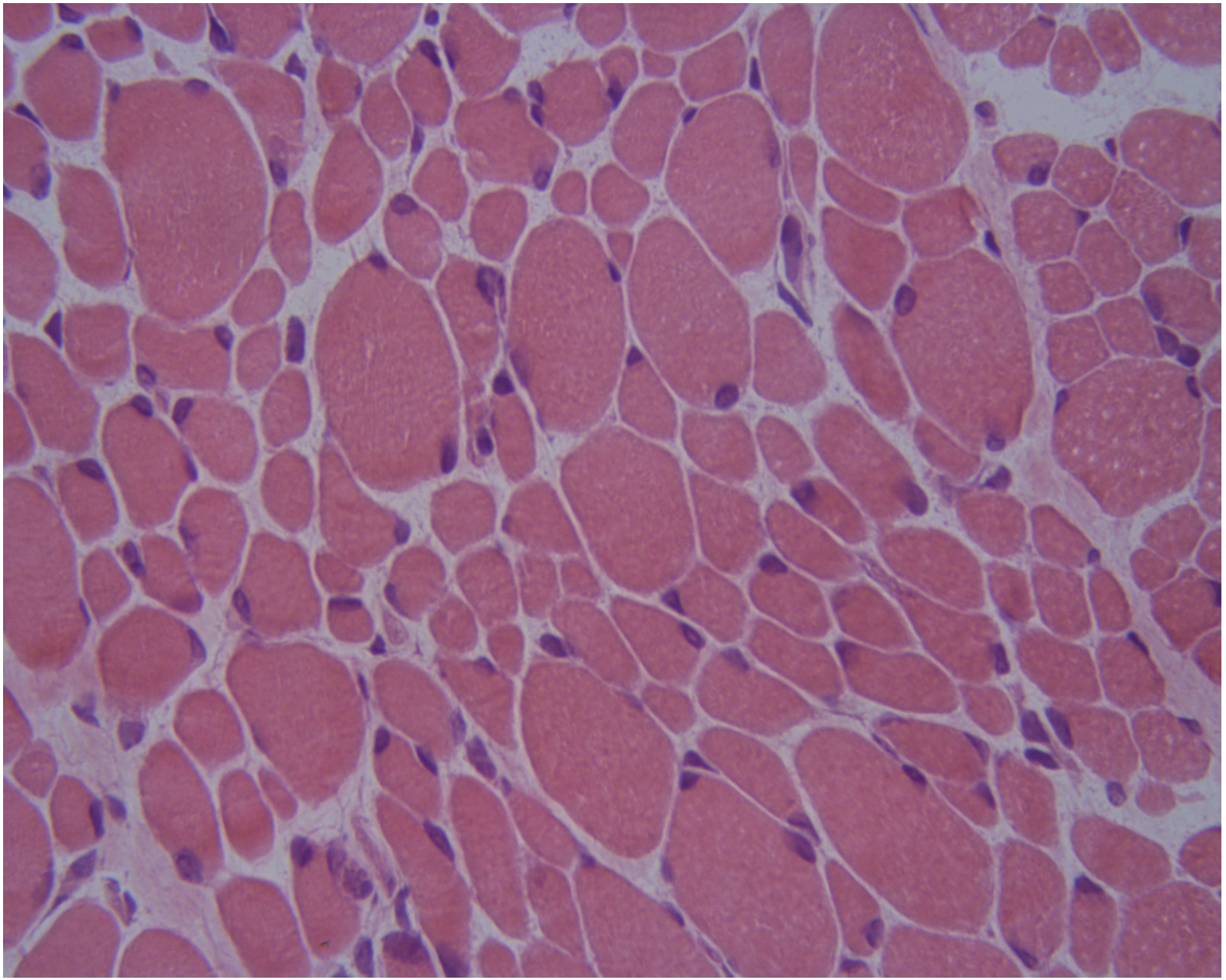


Muscle Biopsy: A Practical Approach, *4th* Edition. Victor *Dubowitz*

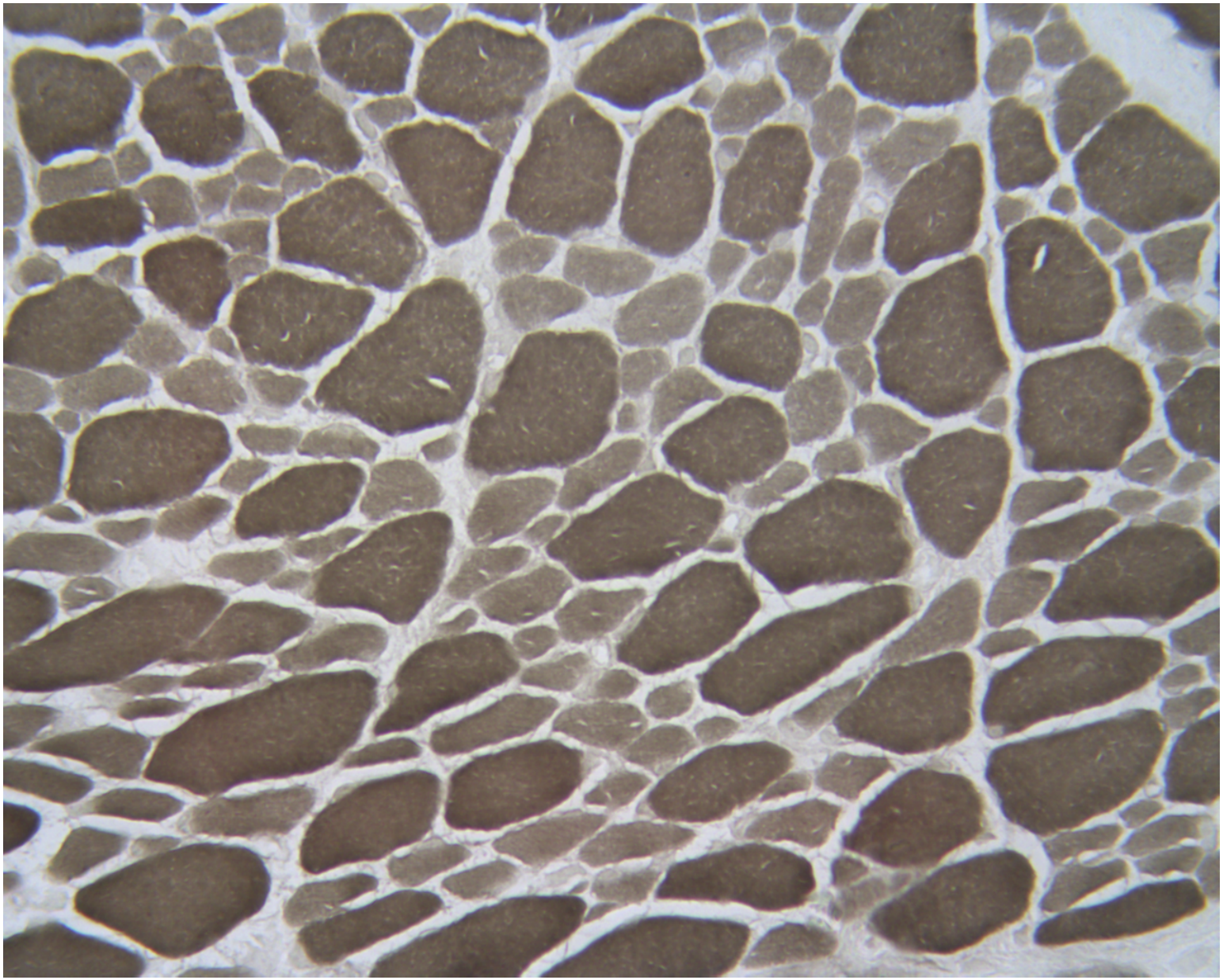
MIOPATÍA CENTRONUCLEAR/MIOTUBULAR

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 Ptosis, 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 caido. RM afect. Distal pierna
BIN1	Muchos nucleos centrales Aumento NADH perinuclear	
RYR1		
(DM1)		

Desproporción por tipos



ATPasa 9,4



DESPROPORCIÓN CONGÉNITA DE TIPOS

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

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

Hospital Universitario
12 de Octubre

Madrid