

DISTROFIAS MUSCULARES CONGENITAS: FISIOPATOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Jaime Campos Castelló

S. De Neurología Pediátrica

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**ENFERMEDADES MUSCULARES EN LA INFANCIA Y
ADOLESCENCIA (IX Curso)**

Madrid 22 y 23 de marzo de 2012

CONCEPTOS PRELIMINARES

- MIOPATIAS CONGENITAS EXPRESIVAS EN EL R.N.
- LA MAYOR PARTE SON PROCESOS DE ORIGEN GENETICO
- CLASIFICACION PROBLEMÁTICA POR SU VARIACION FENOTIPICA. MAS DE 40 PROCESOS IDENTIFICADOS
- EL SINTOMA CLINICO GUIA ES LA HIPOTONIA
- DESDE 1987 EL DIAGNOSTICO SE APOYA EN LAS TECNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR
- PORTADORES, CONSEJO GENETICO Y Dº PRENATAL
- TRATAMIENTO; SINTOMATICO ACTUALMENTE, HA MEJORADO LA CALIDAD DE VIDA
- TERAPIA GENICA

LA HIPOTONIA NEONATAL

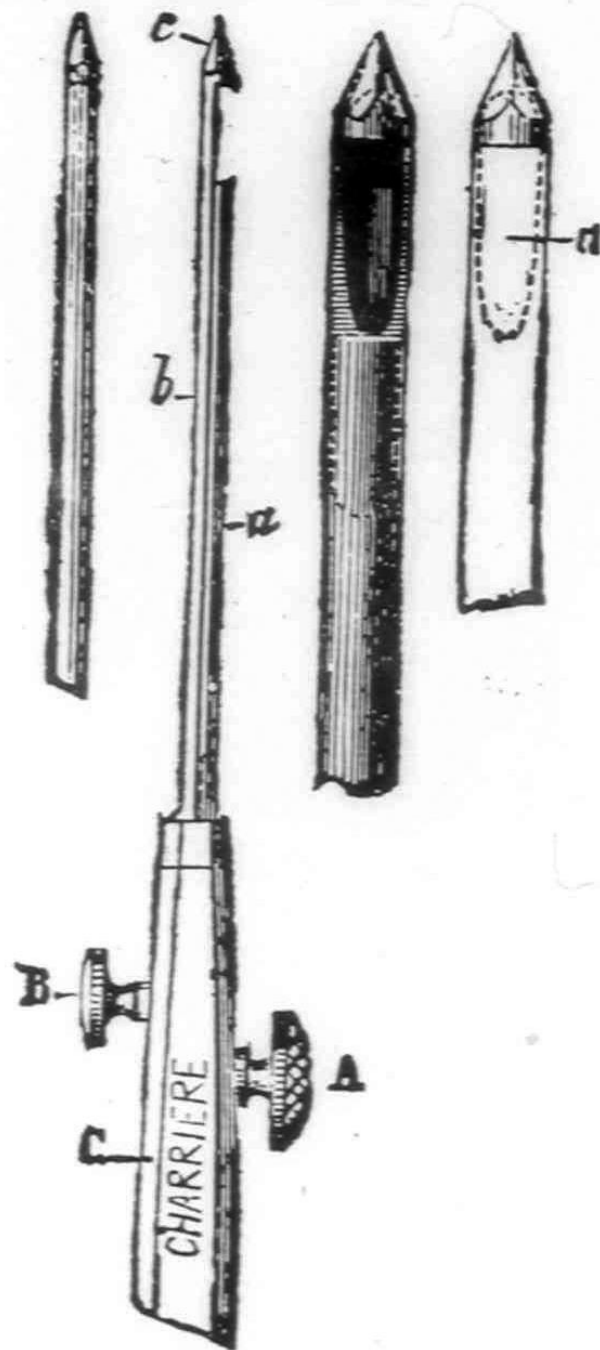
- ES EL HECHO MOTOR MAS FRECUENTE EN EL PERIODO NEONATAL
- DE LA (A)MYATONIA CONGENITA de Oppenheim al “FLOPPY INFANT”
- EL TONO MUSCULAR SEGÚN DIFERENTES ESCUELAS:
 - Anglosajona: Tono pasivo o fásico
 - Francesa: Tono activo y pasivo

LA IMPORTANCIA DE SINTOMAS ASOCIADOS

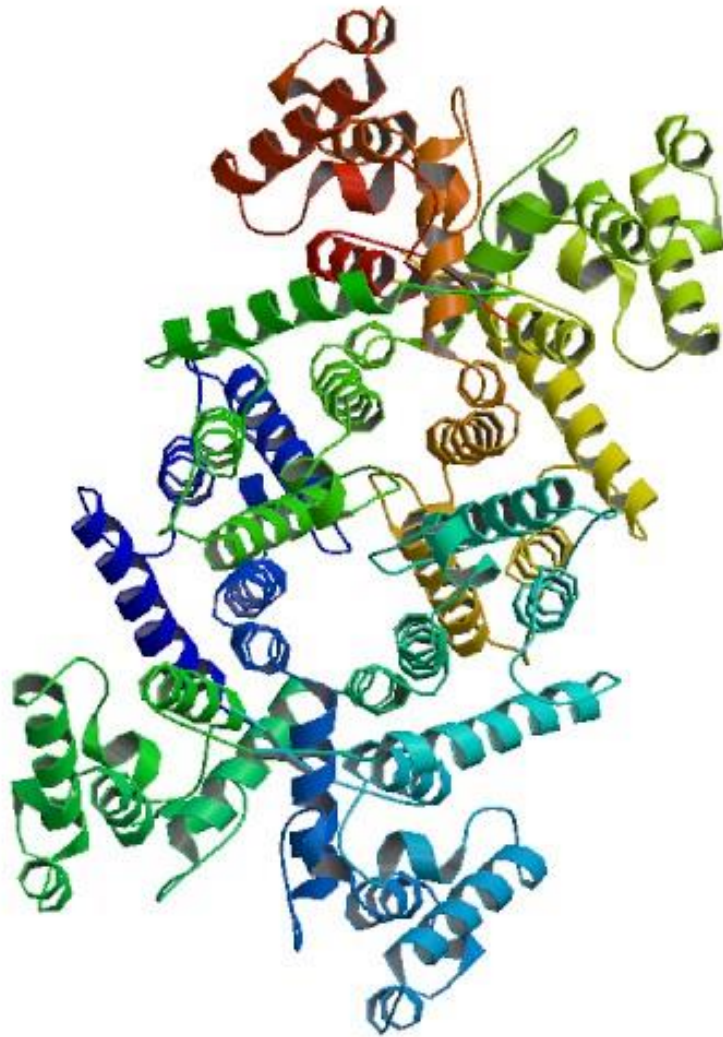
METODOLOGIA DIAGNOSTICA

- MORFOLOGIA E HISTOQUIMICA
 - Diferenciación de miógeno/neurógeno
 - Gravedad: fibrosis endomisial/sustitución adiposa
 - Inflamación vs. Degeneración
 - Tipos de fibras y otras estructuras (mitocondrias, agregados tubulares, cores, bastones, glucógeno)
- INMUNOHISTOQUIMICA
 - Determinación de la proteína deficiente y alélicas
 - Diagnostico diferencial con m. inflamatorias
- MICROSCOPIA ELECTRONICA
 - Permite comprender la fisiopatología de la miopatía
 - Identifica marcadores no visibles en m. óptica
 - Caracteriza las alteraciones de la m. óptica

F. 24. F. 25. F. 26. F. 27.



DISTROFINA



ESTADIOS DE LA MIOGENESIS

- ESTADIO
 - Premioblástico
 - Mioblástico
 - Miotubular
 - Formación miocítica
 - Diferenciación precoz histoquímica
 - Diferenciación histoquímica
 - Miocito maduro
- EDAD GESTACIONAL
 - 0 – 5 semanas
 - 5 – 8 semanas
 - 8 – 15 semanas
 - 15 – 20 semanas
 - 20 – 24 semanas
 - 24 – 28 semanas
 - A partir de la 28 semana

PROTEINAS IMPLICADAS

- **SARCOLEMA**
 - Distrofina asociada a otras proteínas (distroglicanes, distrobrevina, sintrofina)
 - Sarcoglicanos
 - Disferlina
 - Caveolina - 3
- **MIOFIBRILLA (cohesión desmina)**

– Actina	Estabilidad del sarcómero
– Tropomiosina	.teletonina .titina
– Troponina	.miotilina .nebulina
– Miosina	.desmina
- **MATRIZ EXTRACELULAR**
 - Laminina alfa 2 o merosina
 - Colágeno VI
- **APARATO DE GOLGI:** Fukutina, FKR, POMGnT1, POMT 1 y 2, LARGE
- **RETICULO ENDOPLASMICO:** Selenoproteína
- **MEMBRANA NUCLEAR:** emerina y láminas A/C

MIOPATIAS CONGENITAS (I)

- CON ALTERACION DE LA MADURACION MUSCULAR
 - Miopatíamiotubular
 - Desproporción congénita de tipos de fibras
- CON ANORMALIDADES NUCLEARES
 - Miopatías centronucleares
- CON ALTERACIONES DE LAS PROTEINAS MIOFIBRILARES Y CITOESQUELETICAS
 - A. Miopatías con cores
 - Enfermedad con cores centrales
 - Enfermedad con multiminicores
 - B. Miopatía nemalínica

TABLA II

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS MIOPATIAS EN EL PERIODO NEONATAL

- Hipotonía congénita proximal. Masa normal o disminuida, no hipertrofias.
- Evolución relativamente benigna. Retraso en control postural.
- Hiporreflexia osteotendinosa o abolición de reflejos.
- Malformaciones asociadas (pie cavo, cifoescoliosis, luxación cadera y otras no relacionadas con el sistema musculoesquelético)
- EMG normal o rasgos "miopáticos" leves
- CPK normal o algo elevada
- Esporádicos o familiares, dominantes, recesivos o ligados al X
- Biopsia muscular discriminativa pero no específica

CLASIFICACION DE LAS MIOPATIAS EXPRESIVAS EN EL PERIODO NEONATAL

MIOPATIAS PRIMARIAS

I. Distrofias musculares congénitas poco progresivas

1. Clásica, congénita pura, occidental, tipo I, AR, 6q22-23, merosina
2. Tipo Fukuyama, japonesa, tipo II, AR, 9q31-q33
3. Tipo Walker-Warburg y síndrome "músculo-ojo-cerebro" de Santavuori, tipo III, AR

Muy poco frecuentes se asocian a malformaciones del SNC

Continuum fenotípico

Alfa-distroglicanopatías primarias o secundarias a un defecto de la glicosilación

Retraso mental variable



Artrogriposis DMC

CLASIFICACION DE LAS MIOPATIAS EXPRESIVAS EN EL PERIODO NEONATAL

MIOPATIAS PRIMARIAS

II. Distrofias musculares congénitas progresivas RLX, Xp21.2 (distrofina)

Hipotonía / CPK alta / Biopsia: músculo distrófico

Estudios actuales: Anticuerpos específicos de las proteínas de la matriz extracelulas (merosina, colageno VI y alfa-distroglicano)

MRI en especial anomalías de la sustancia blanca

Dº molecular: DMC1A (LAMA 2, merosina), DMC1B (merosina parcial)

DMC1C (gen FRKP), DMC con déficit de integrina alfa-7,

Síndrome de Ullrich y síndrome “rigid spine” (gen SEPN1)

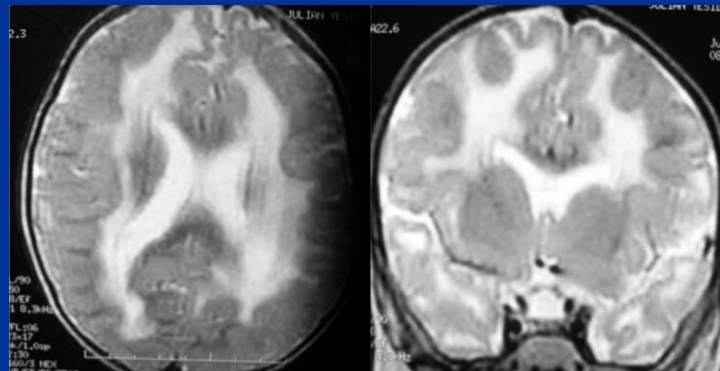
Las DMC sin RM son la 2ª causa de hipotonía de origen muscular neonatal

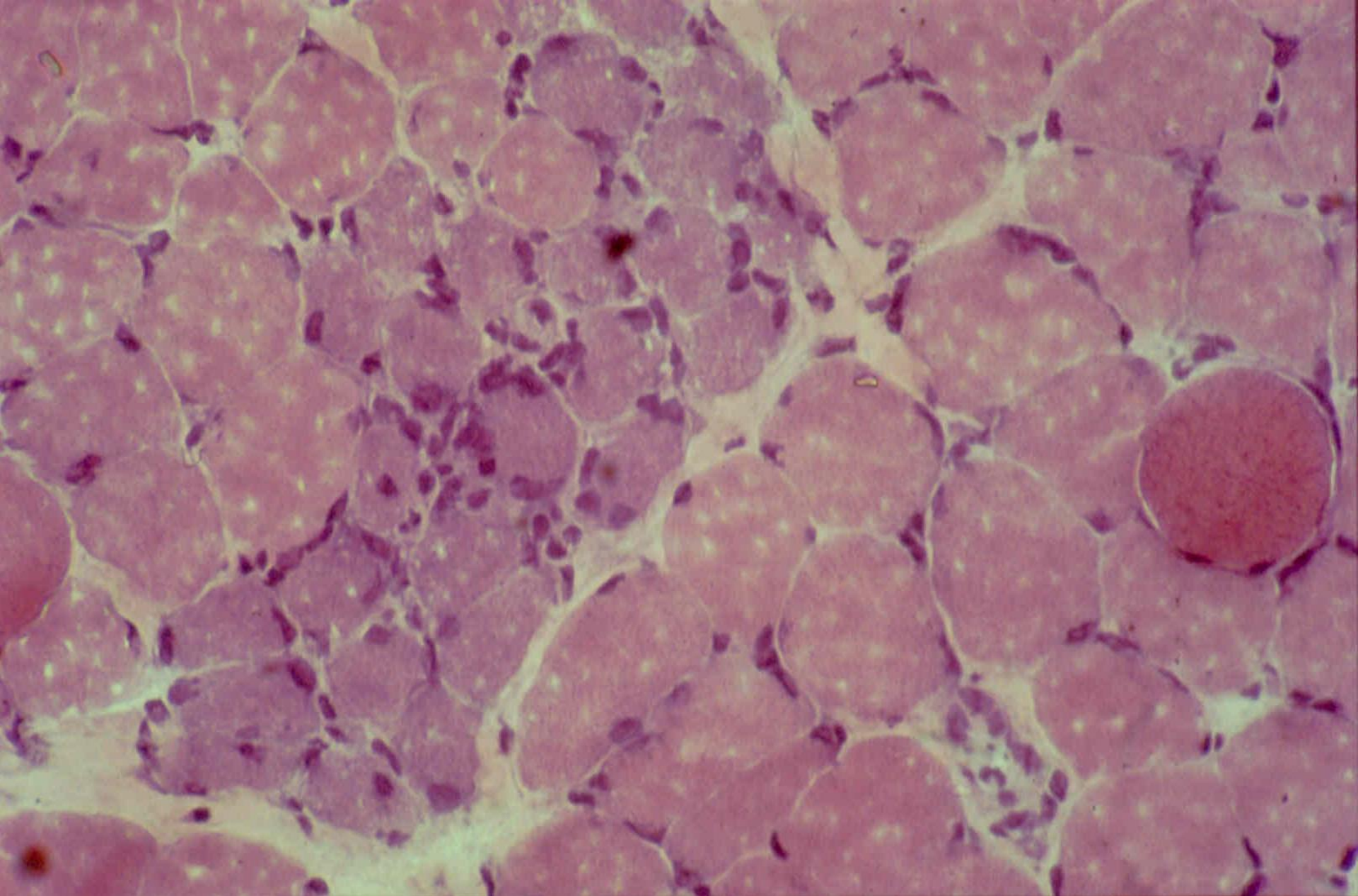
Las



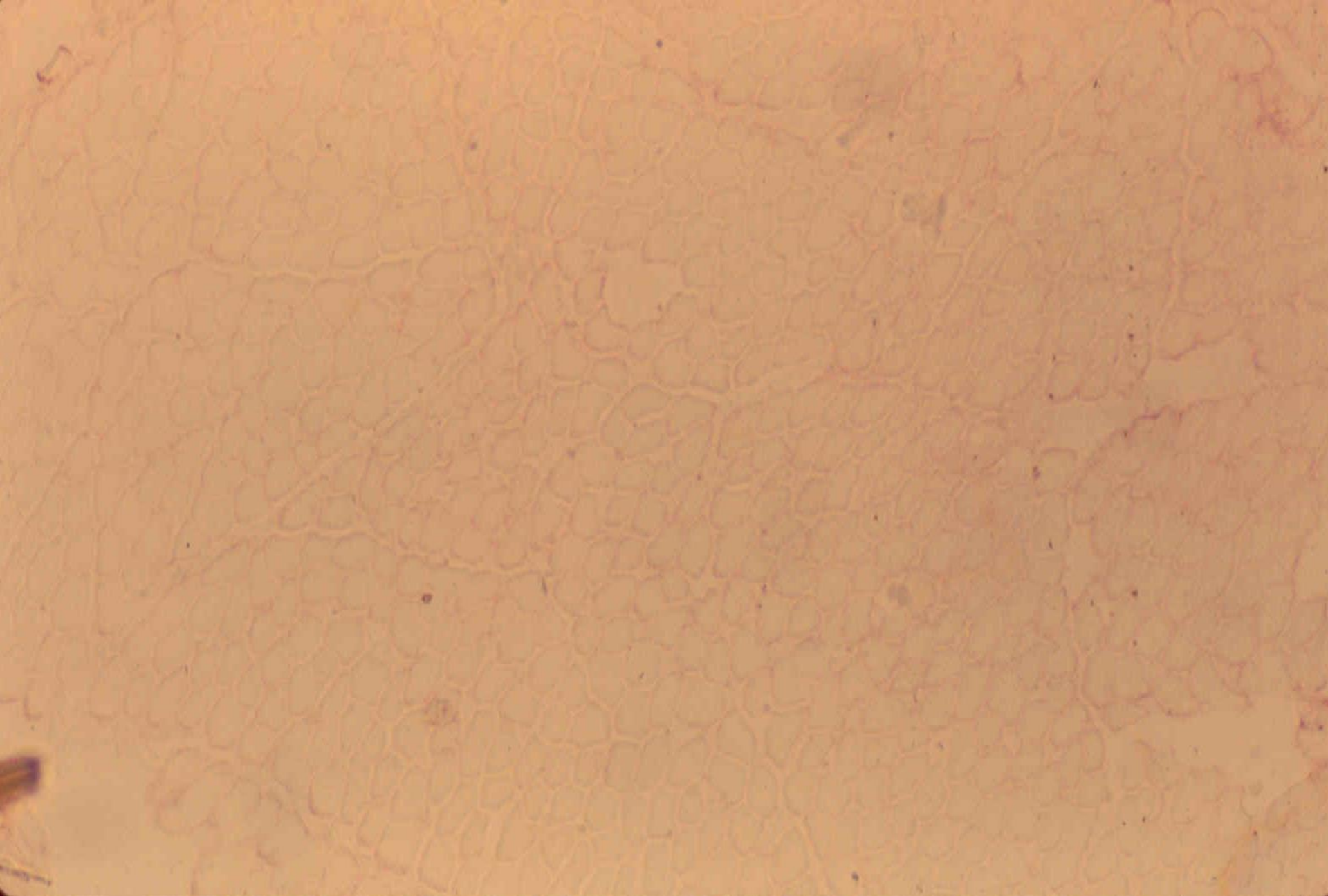
DMC Merosine

MRI EN DISTROFIA MUSCULAR CONGENITA DEFICIENCIA DE MEROSINA

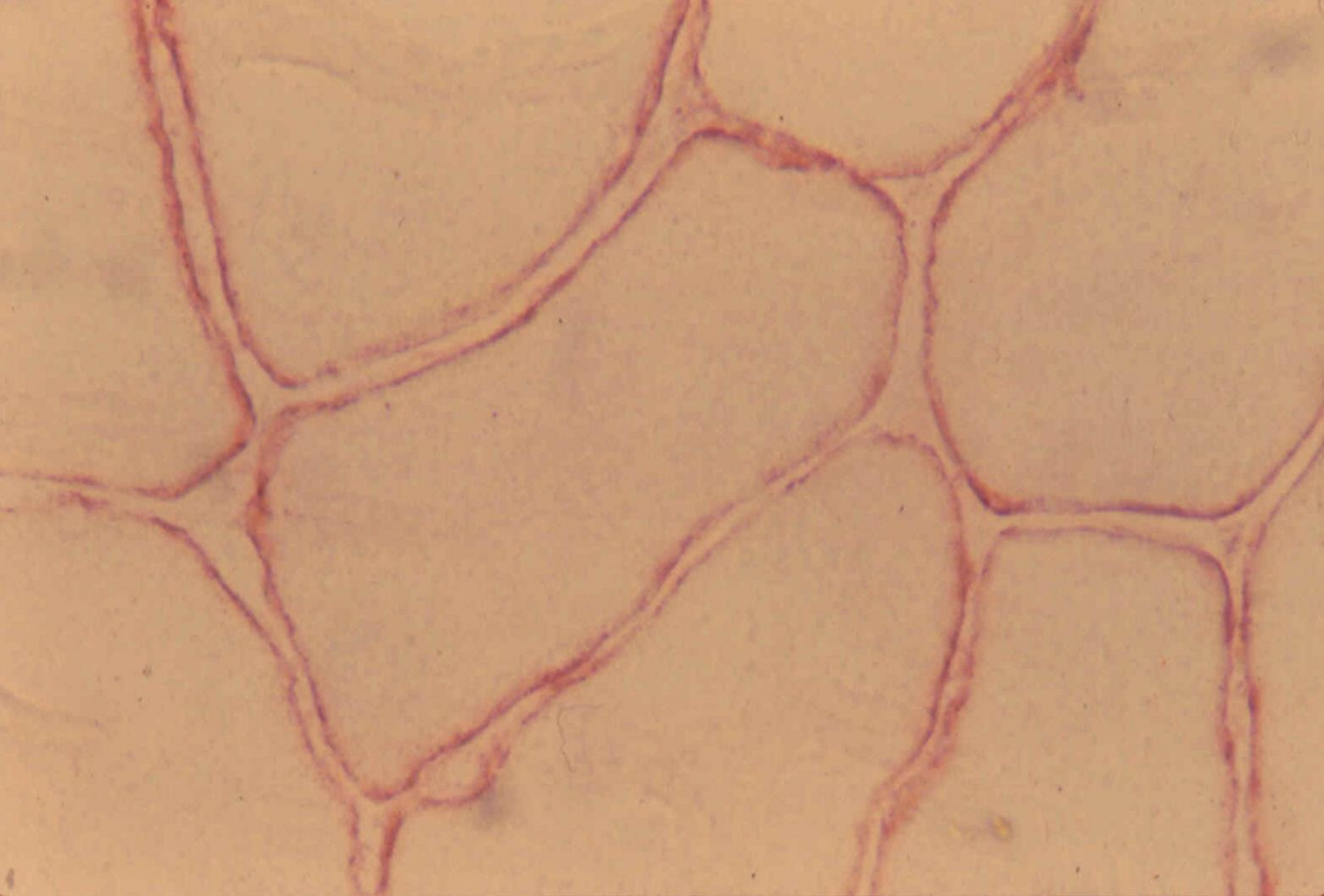




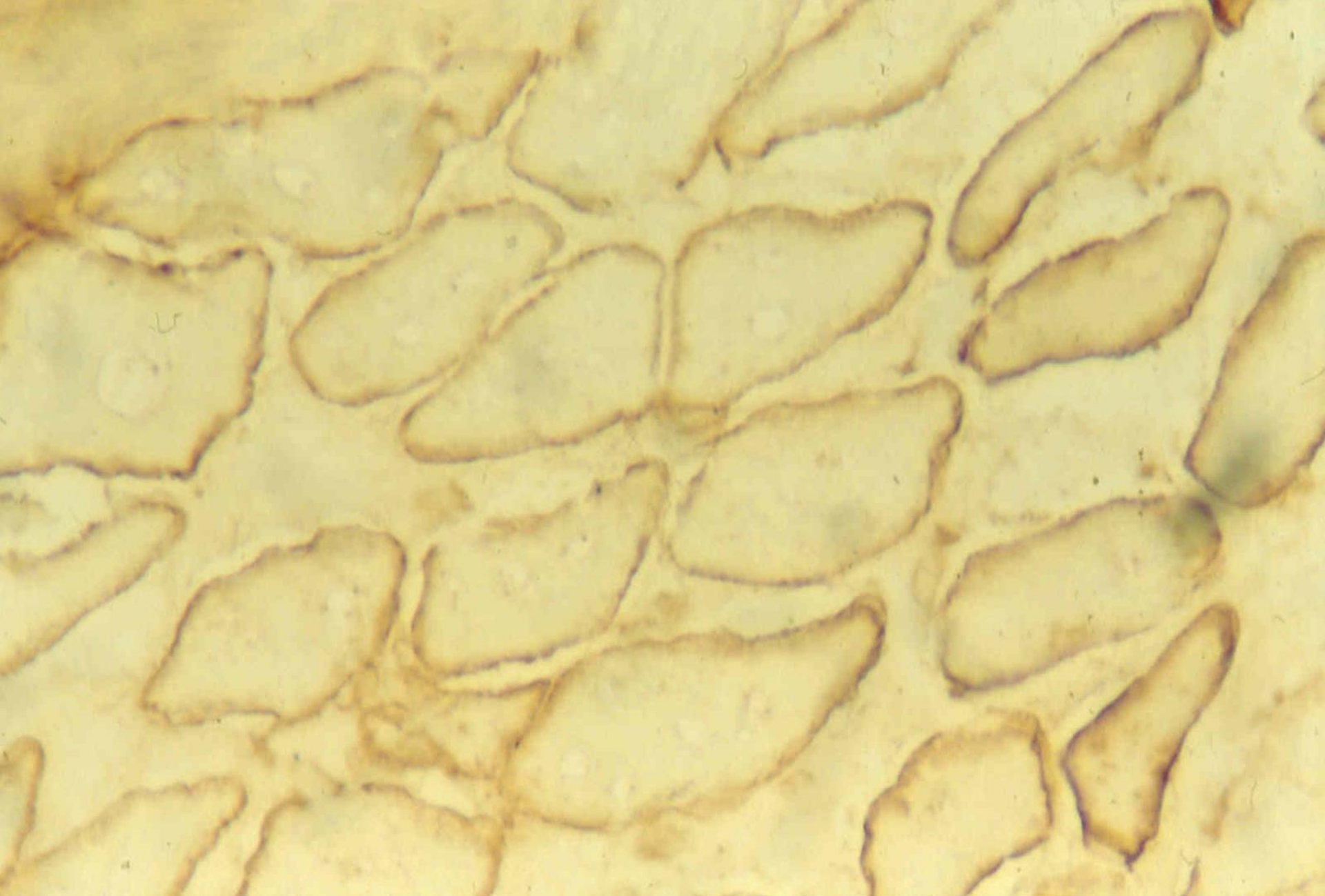
Duchenne. Regeneración



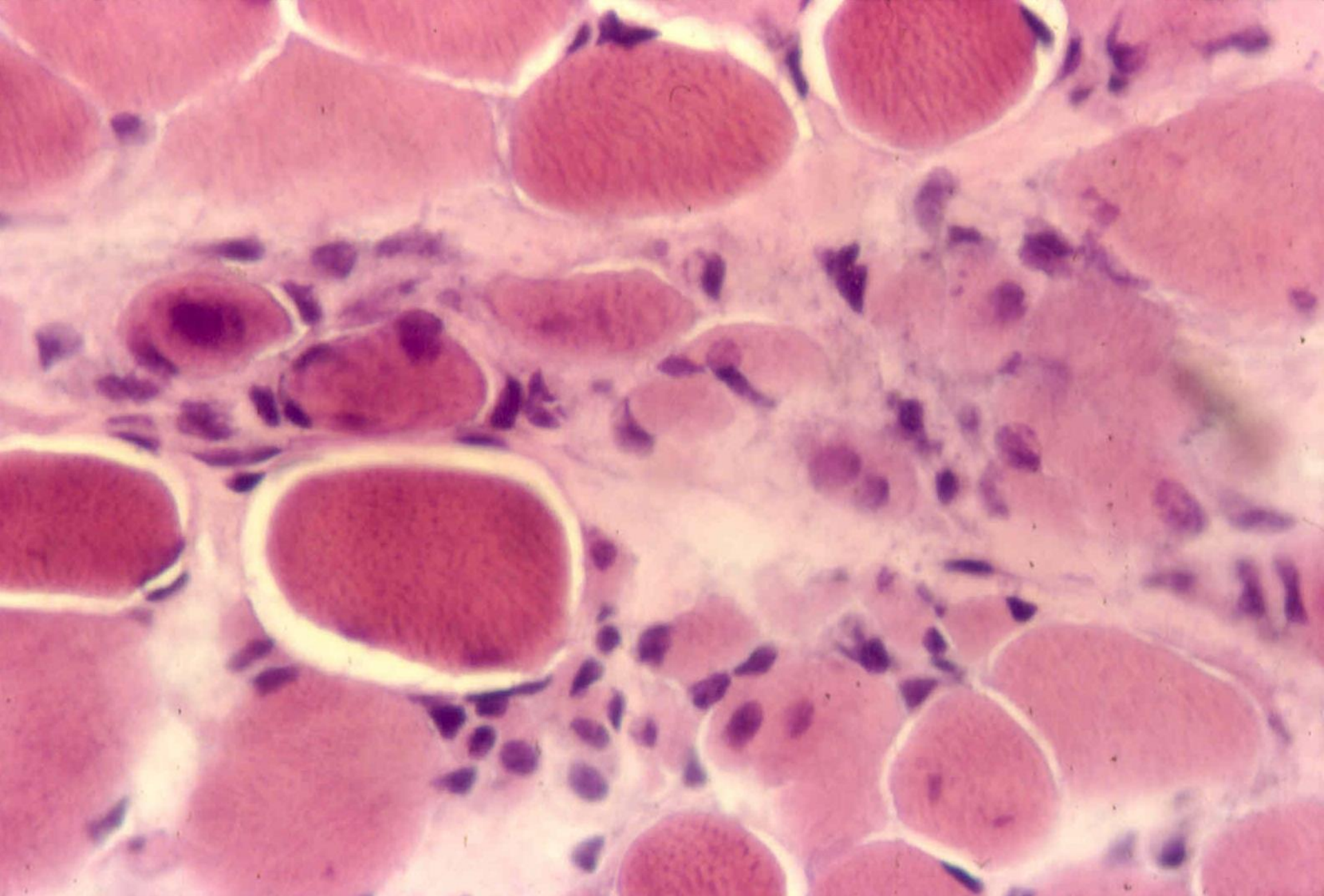
Distrofina Duchenne



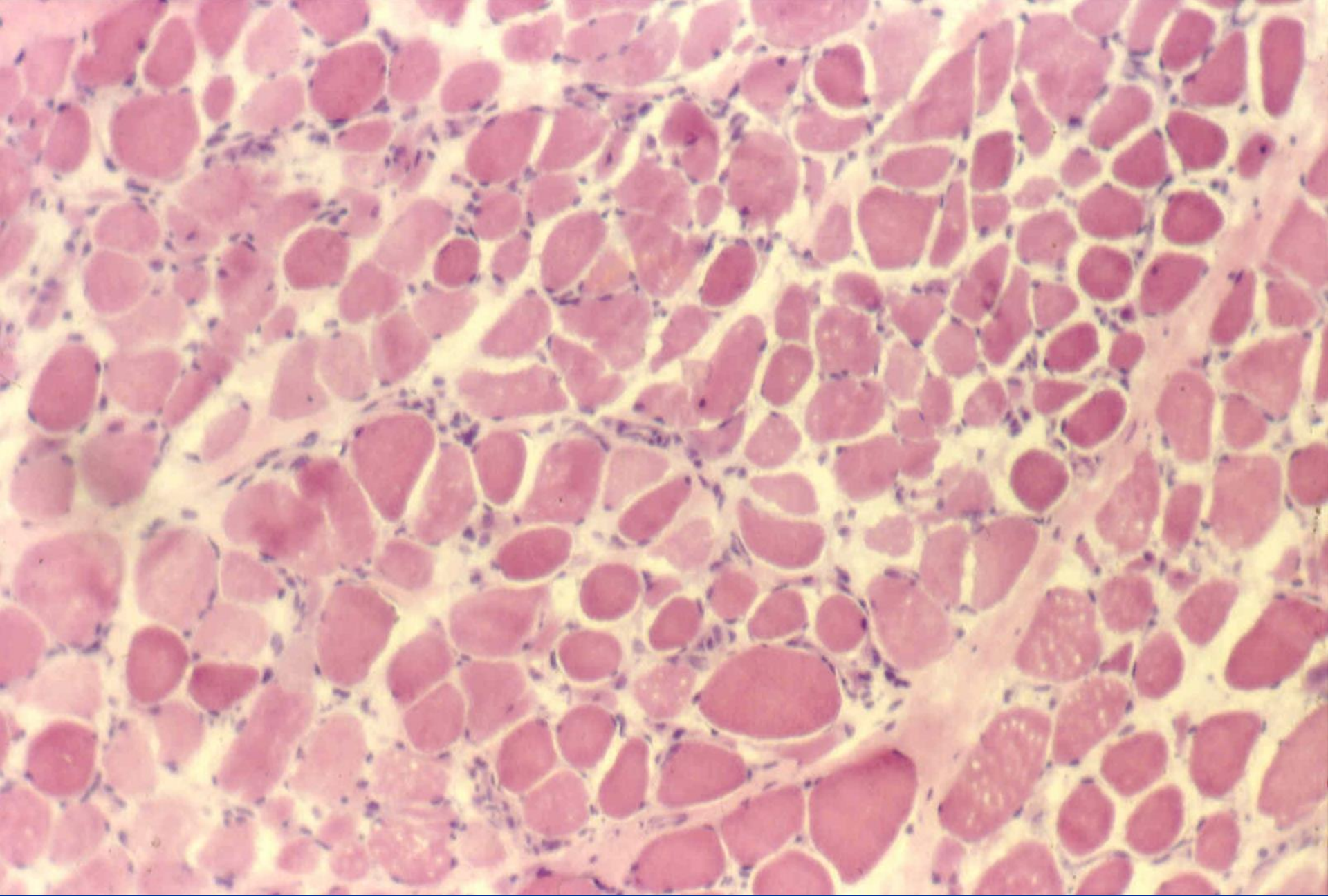
Control Distrofina



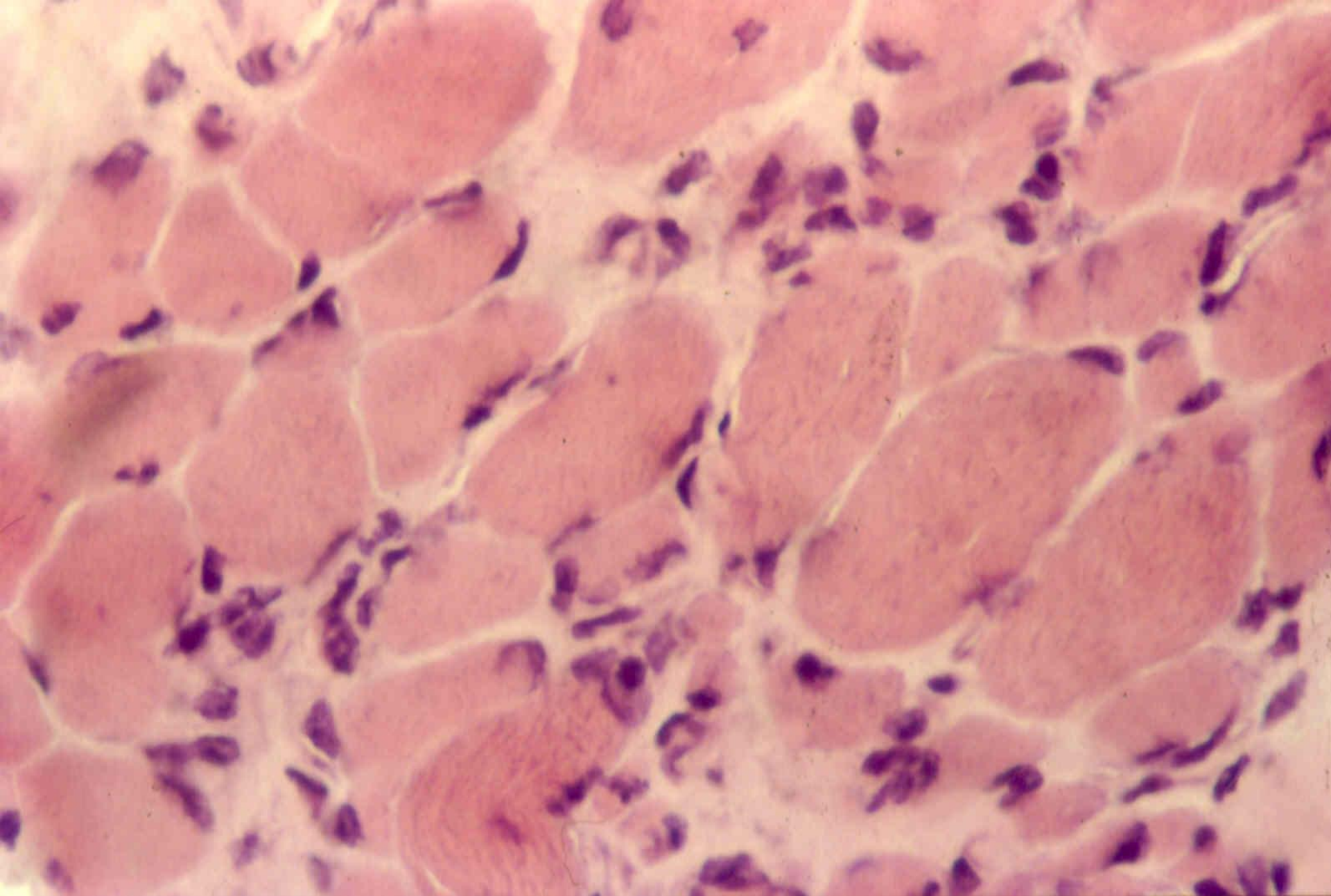
DMC. Espectrina



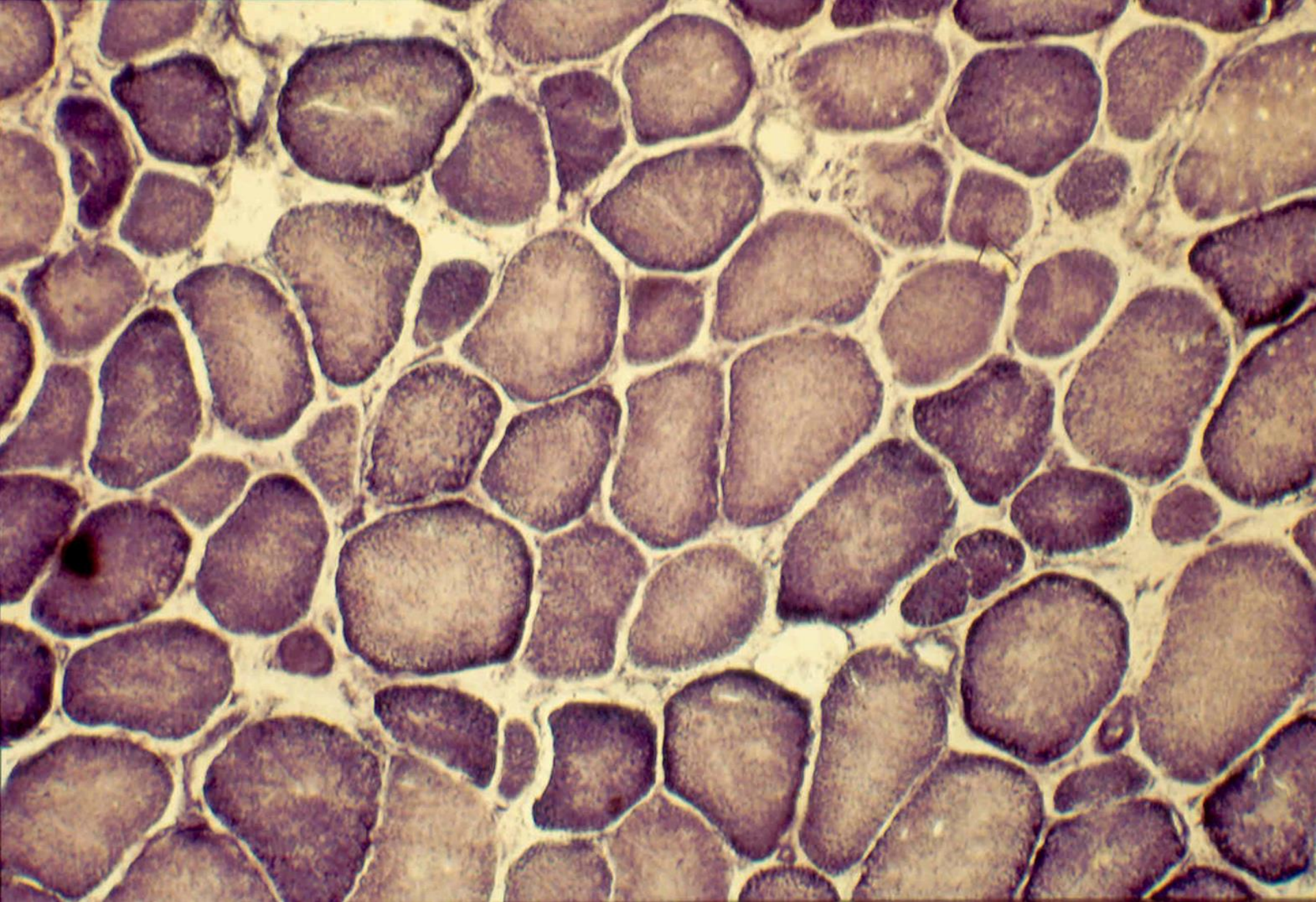
DMC



DMC

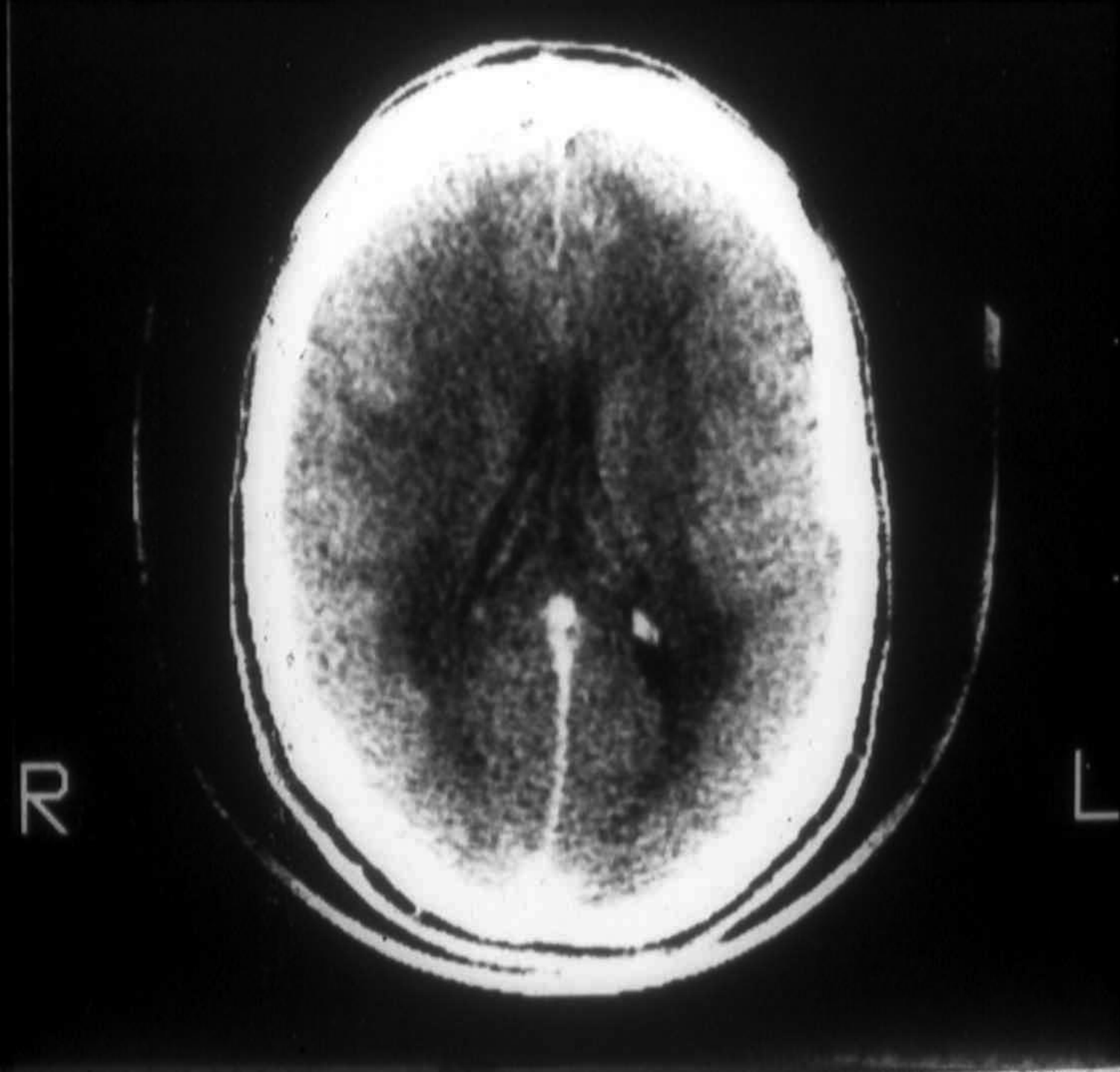


DMC



DMC-DPNH

D.M.C.
TAC



CLASIFICACION DE LAS MIOPATIAS EXPRESIVAS EN EL PERIODO NEONATAL

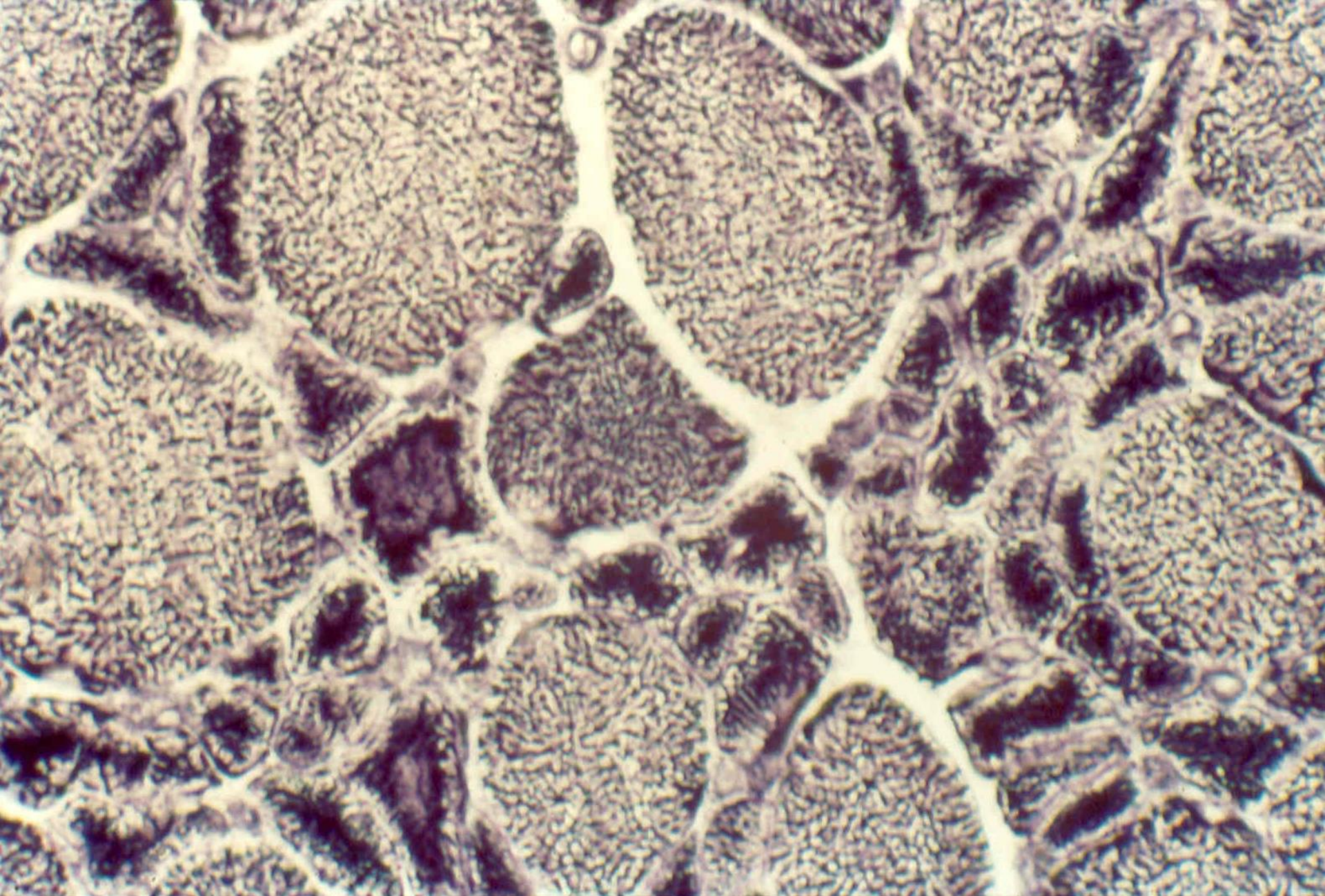
MIOPATIAS PRIMARIAS

III. Miopatías congénitas no progresivas (o lentamente progresivas)

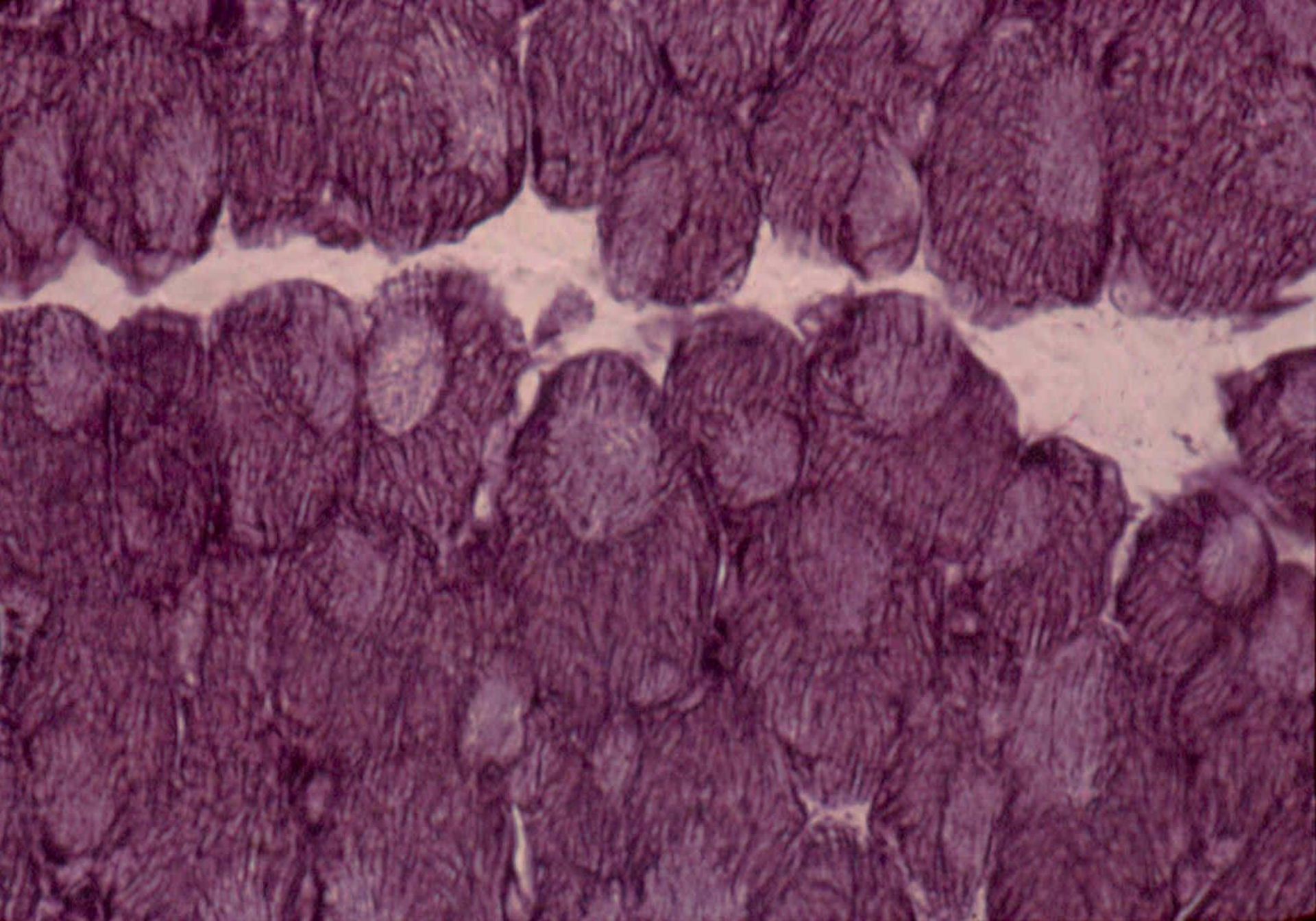
- 1. Miopatía con "core" central, AD, 19q13.1, receptor rianodina**
- 2. Miopatía nemalínica, AD, 1q21-q23, α -tropomiosina**
- 3. Miopatía centronuclear, AD ó E**
- 4. Miopatía "multicore", AR y multicore**
- 5. Miopatía miotubular, RLX**
- 6. Miopatías dismadurativas**

No hay fenómeno de necrosis tisular ni regeneración

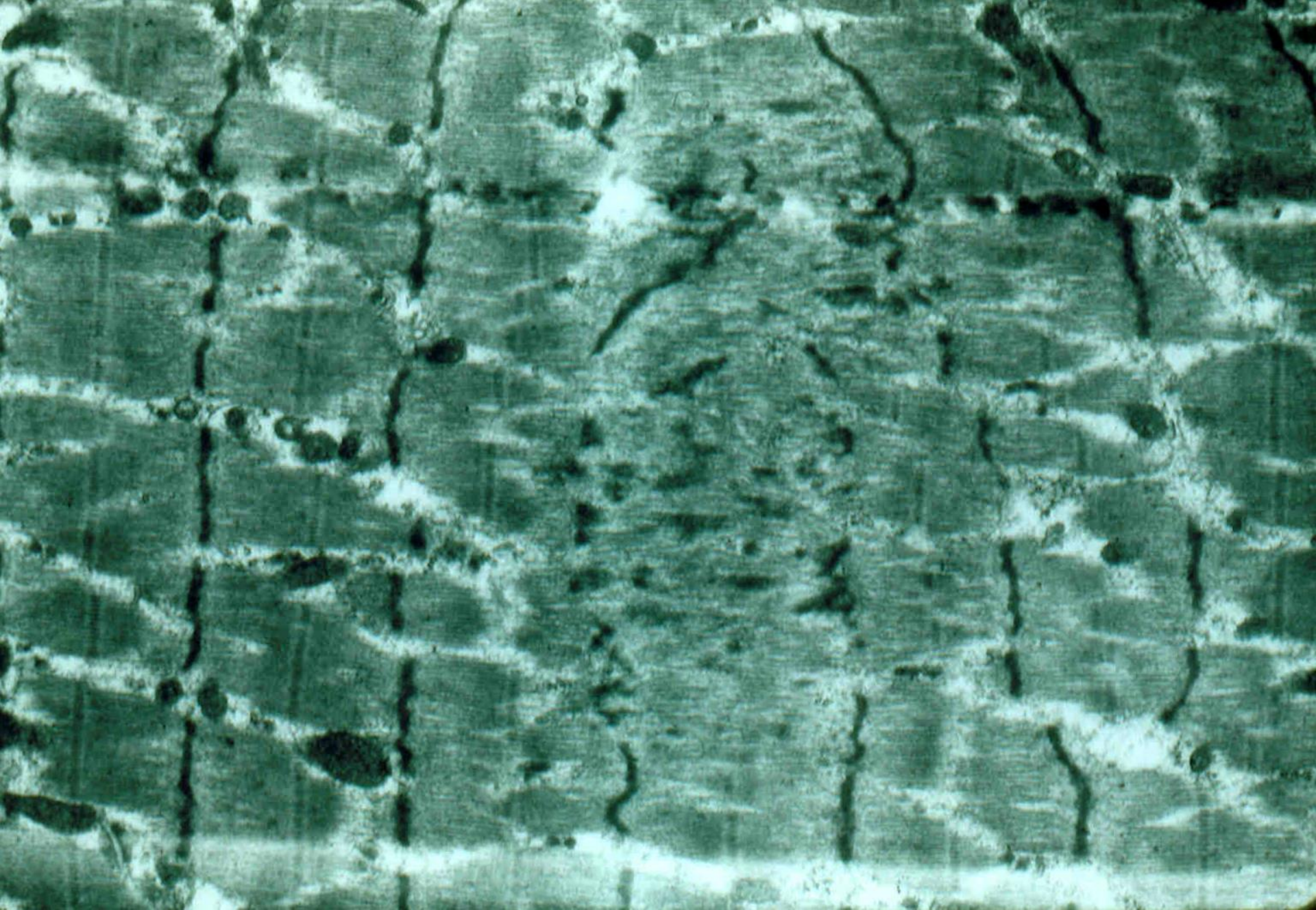
El trastorno es del citoesqueleto



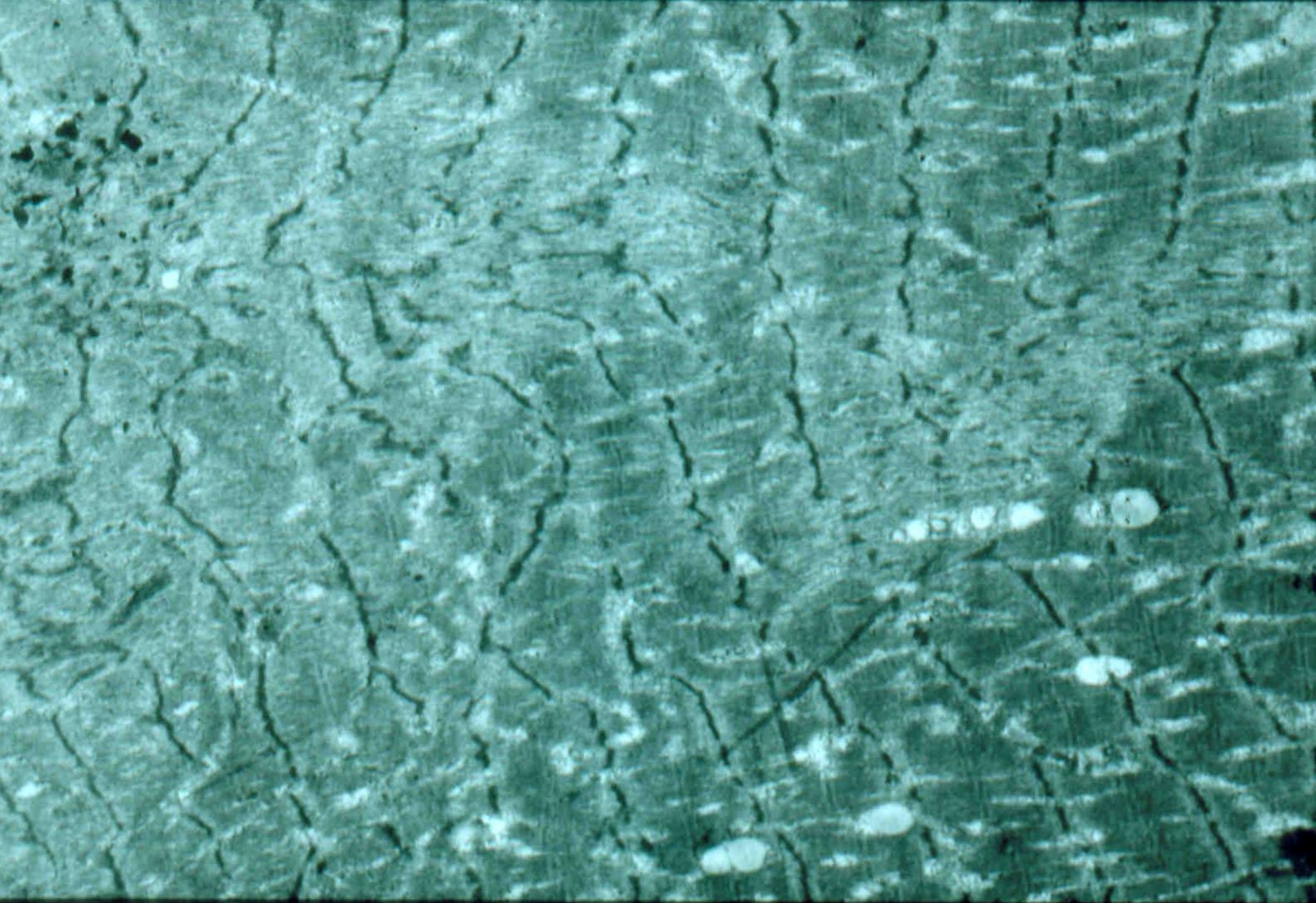
Central core



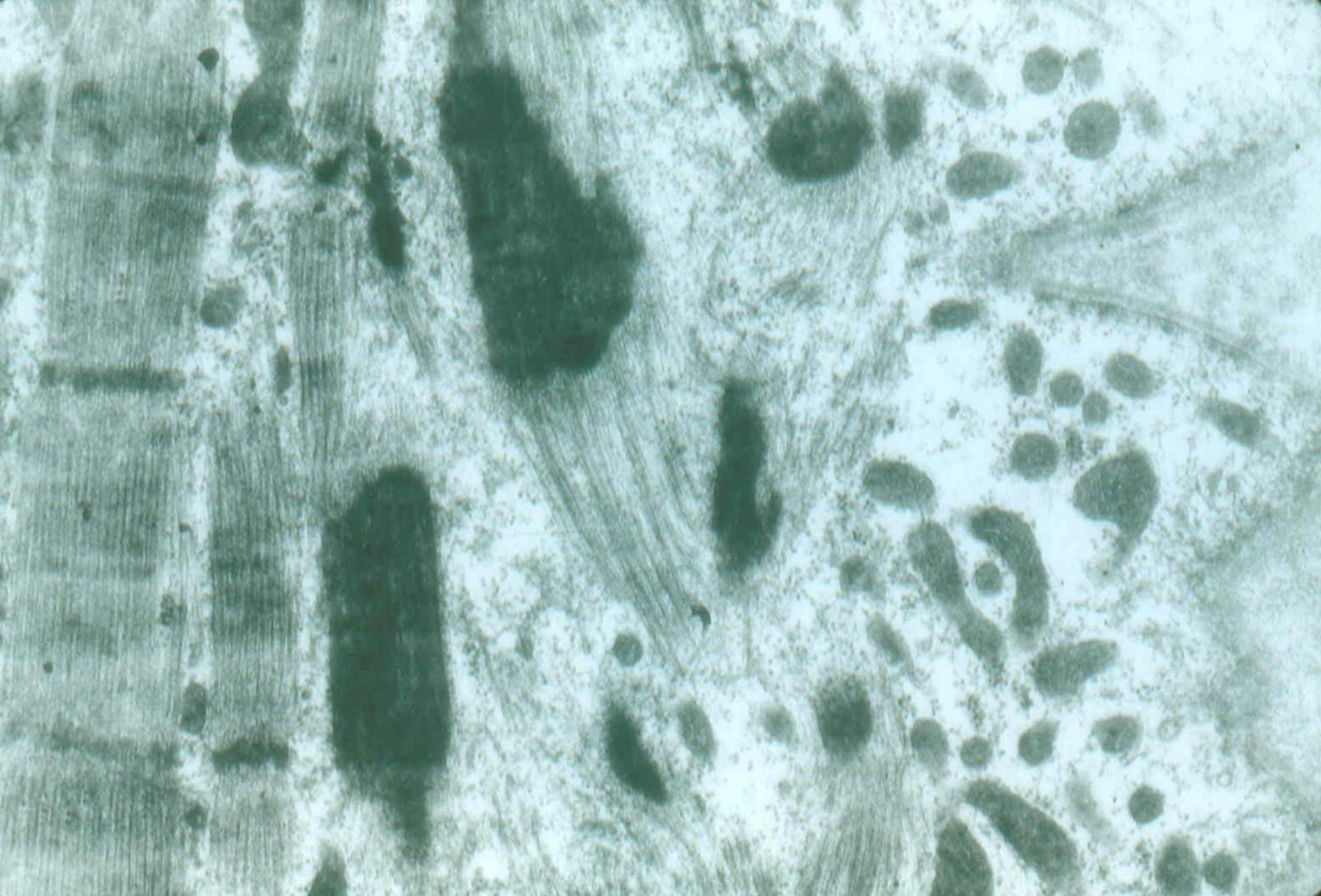
Core



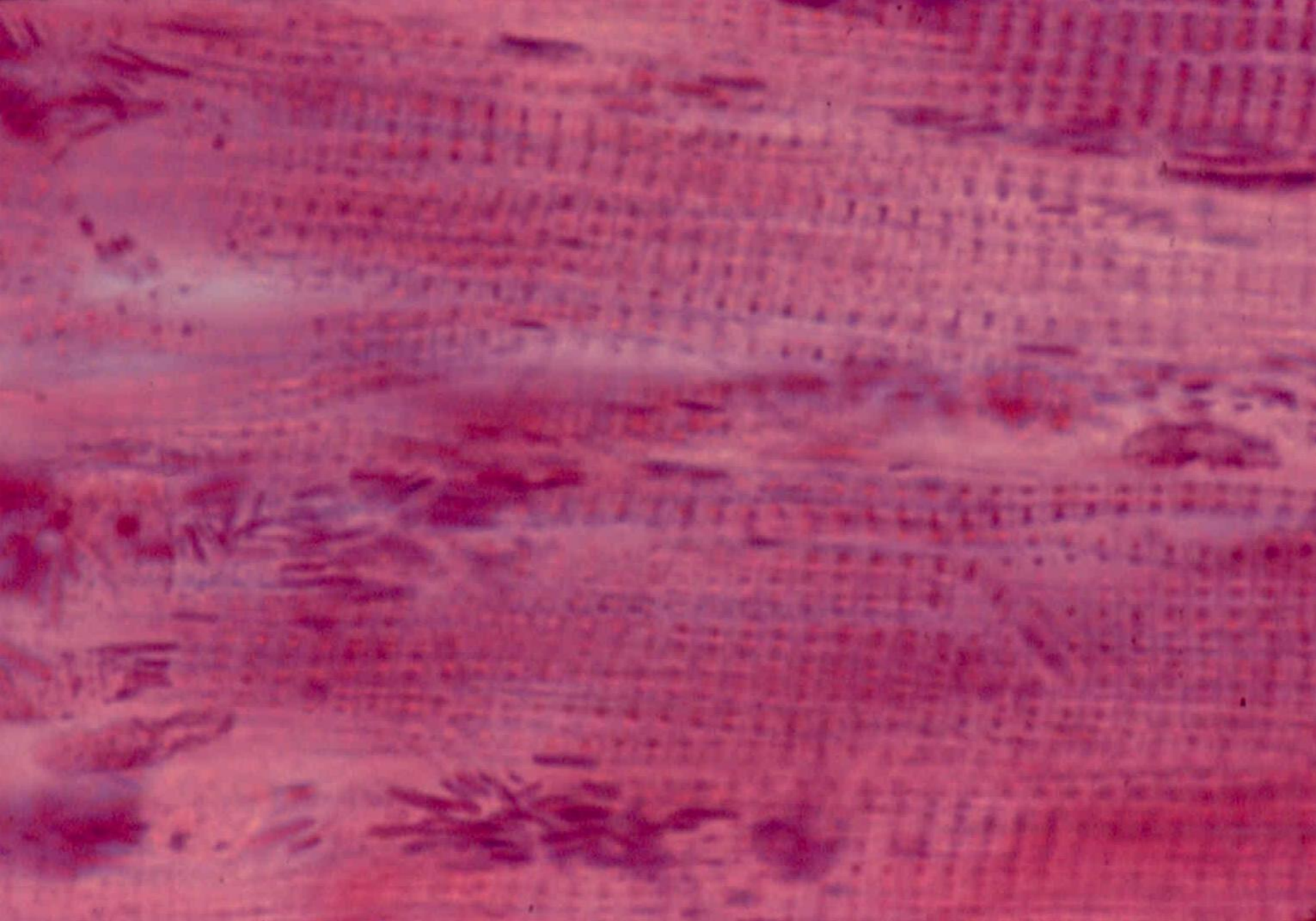
Multicore



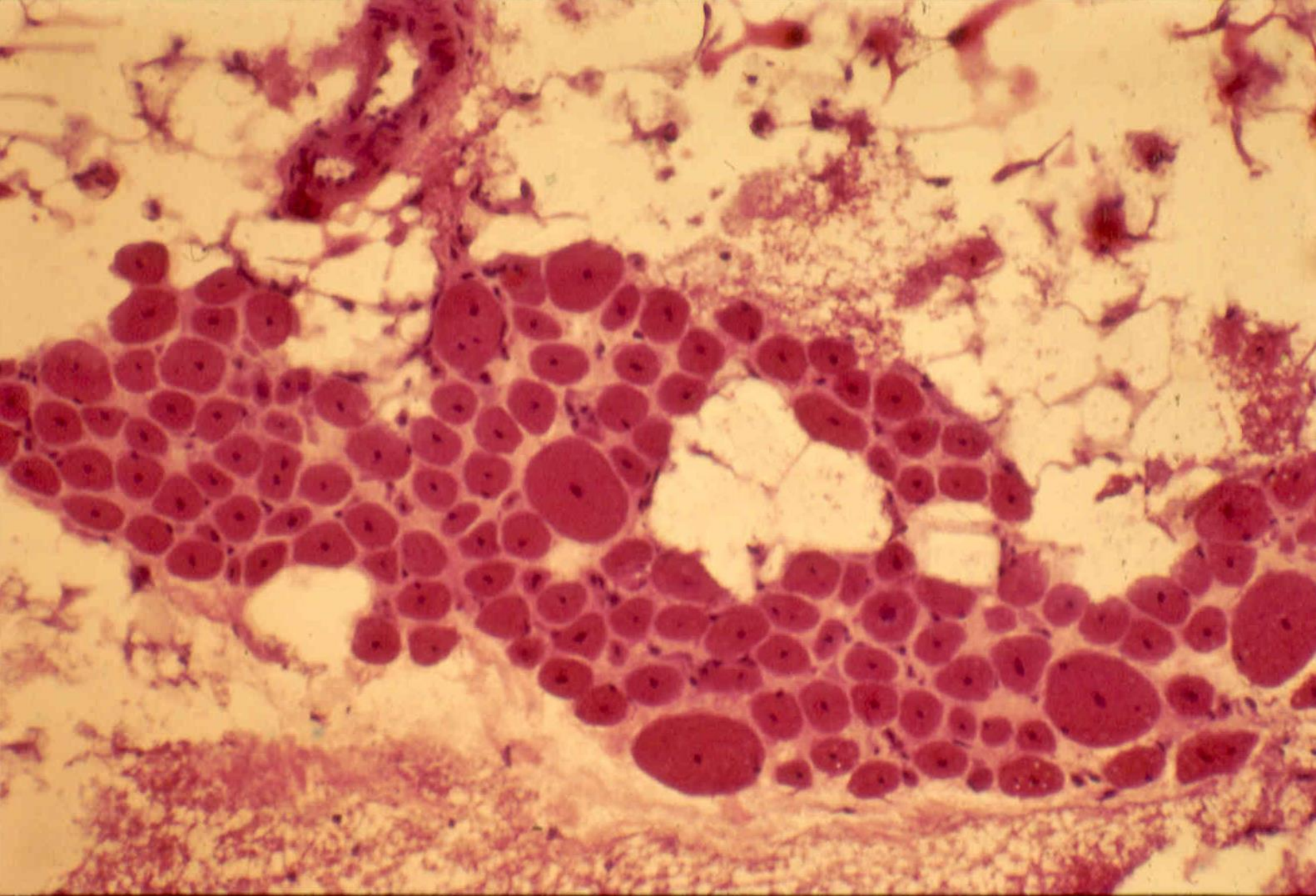
Core



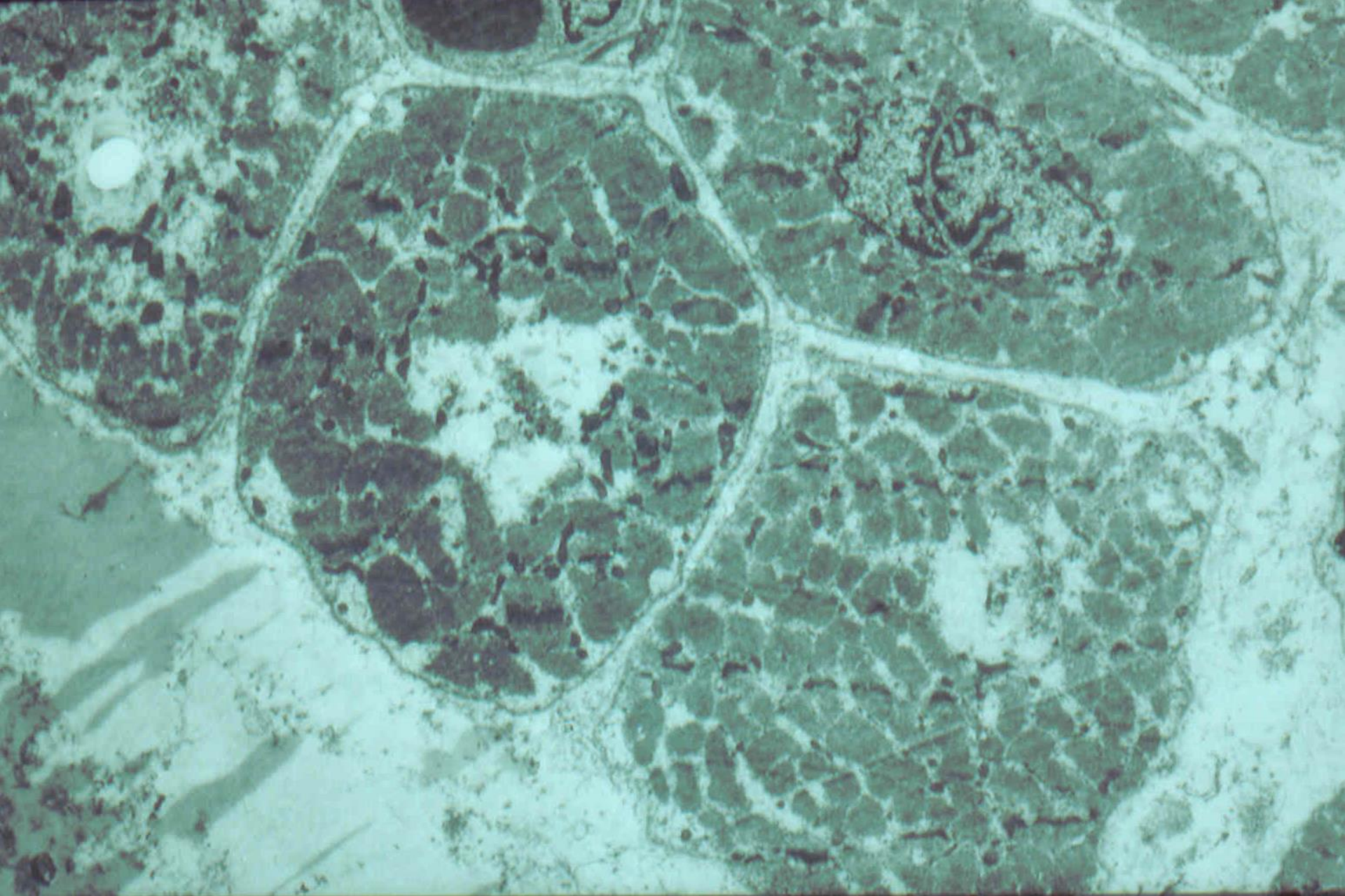
Nemalínica



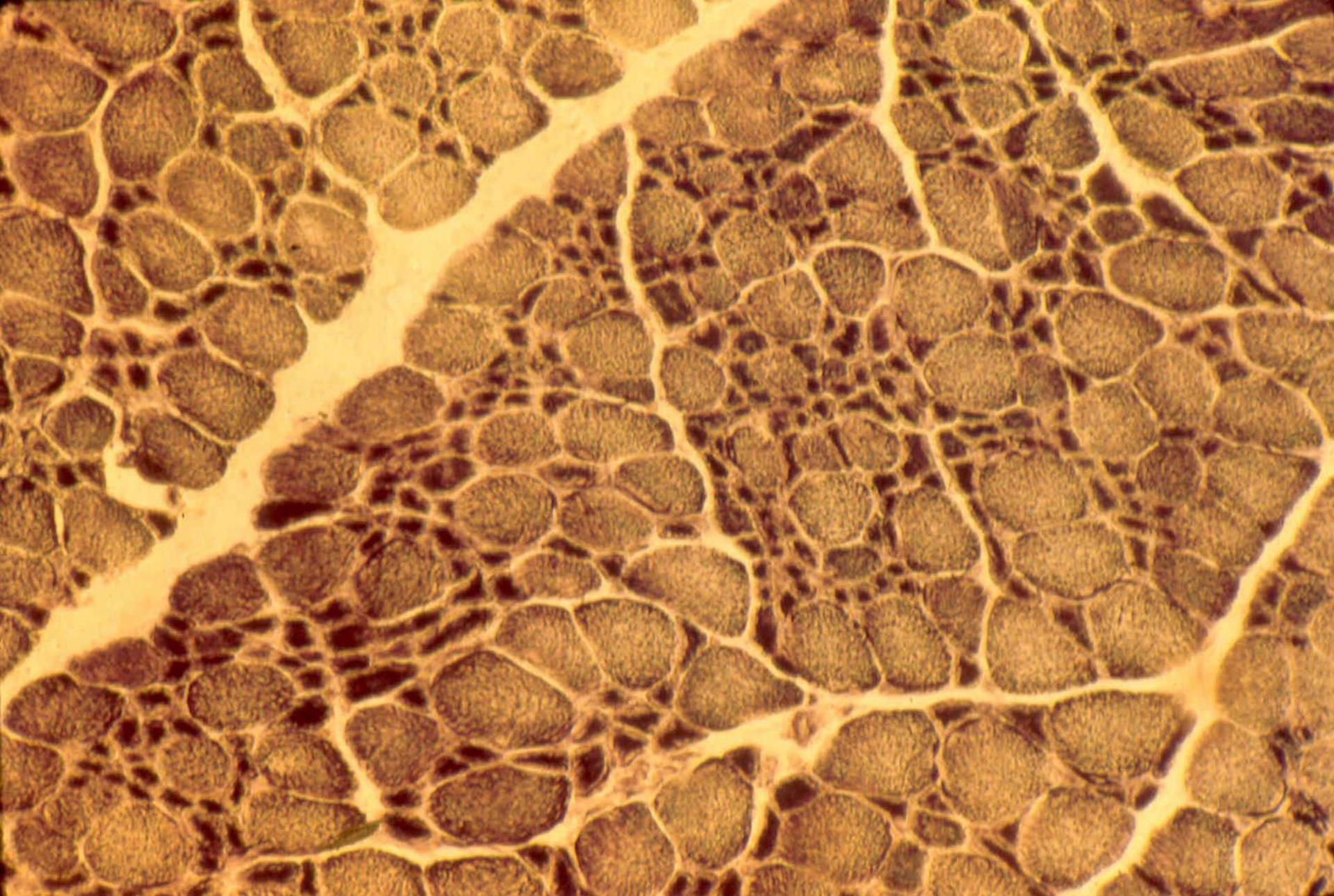
PTAH Nemalínica



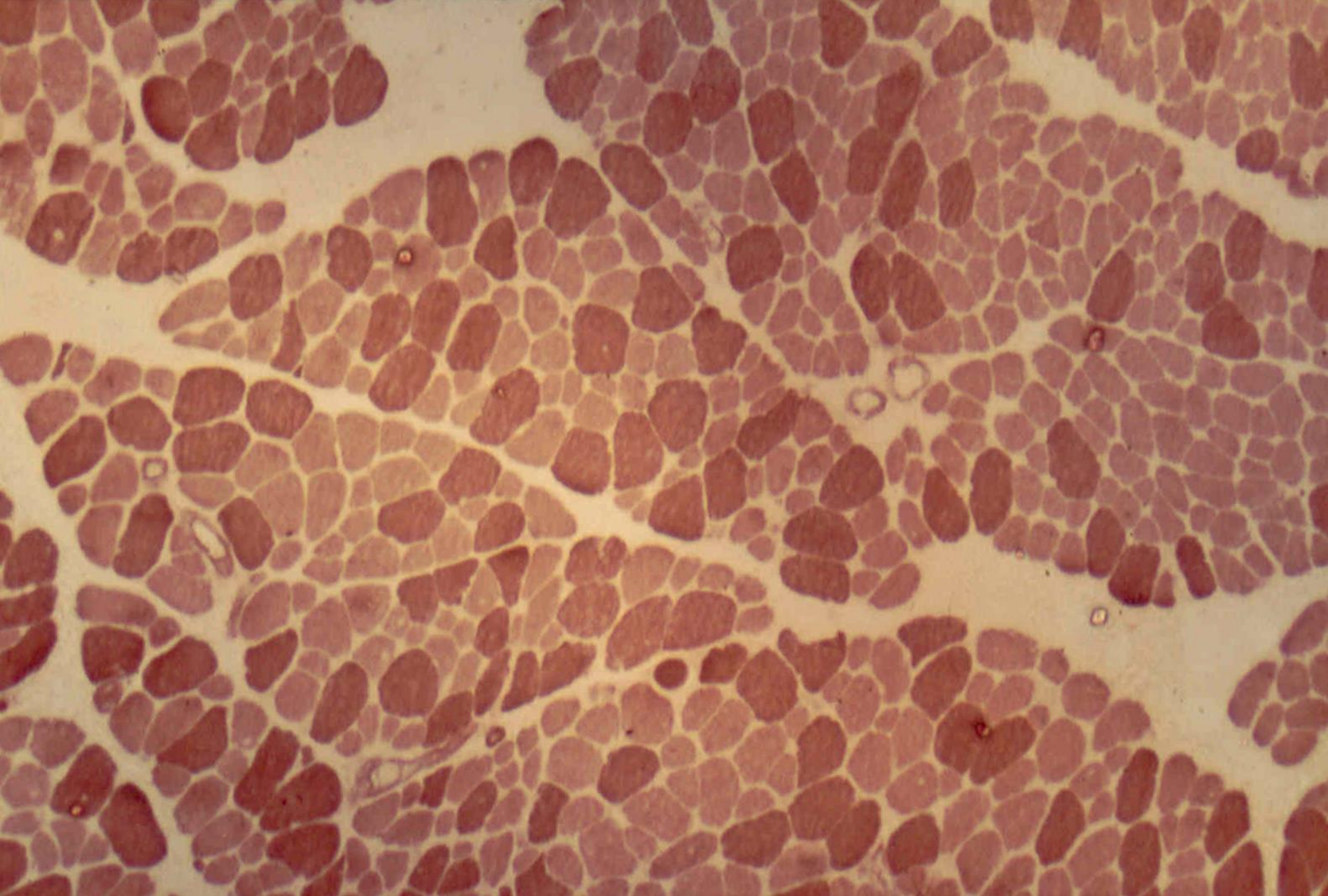
M. centronuclear



Miotubular



Hipo I + N. cant DPNH TR



Pred TIPO I

CLASIFICACION DE LAS MIOPATIAS EXPRESIVAS EN EL PERIODO NEONATAL

MIOPATIAS PRIMARIAS

IV. Síndromes miotónicos

- 1. Distrofia miotónica de Steinert, AD, 19q13.2-13.3, miotonin proteinkinasa**
- 2. Miotonías congénitas, AD y AR, 7q35, canal el cloro**
- 3. Síndrome de Schwartz-Jampel**

TABLA III

Semiología neurológica de la enfermedad de Steinert neonatal

- **Facies pseudodipléjica, labio superior en acento circunflejo**
- **Hipotrofia de los músculos temporales y esternocleidomastoideos**
- **Afectación de los músculos respiratorios: distress**
- **Debilidad palpebral**
- **Hipotonía grave generalizada**
- **Hiporeactividad a estímulos nociceptivos**
- **Reacciones primarias: sinergias y automatismos débiles**
- **Llanto débil**
- **Dificultades para la deglución**
- **Limitaciones y deformidades articulares**
- **Ausencia de fenómeno miotónico**



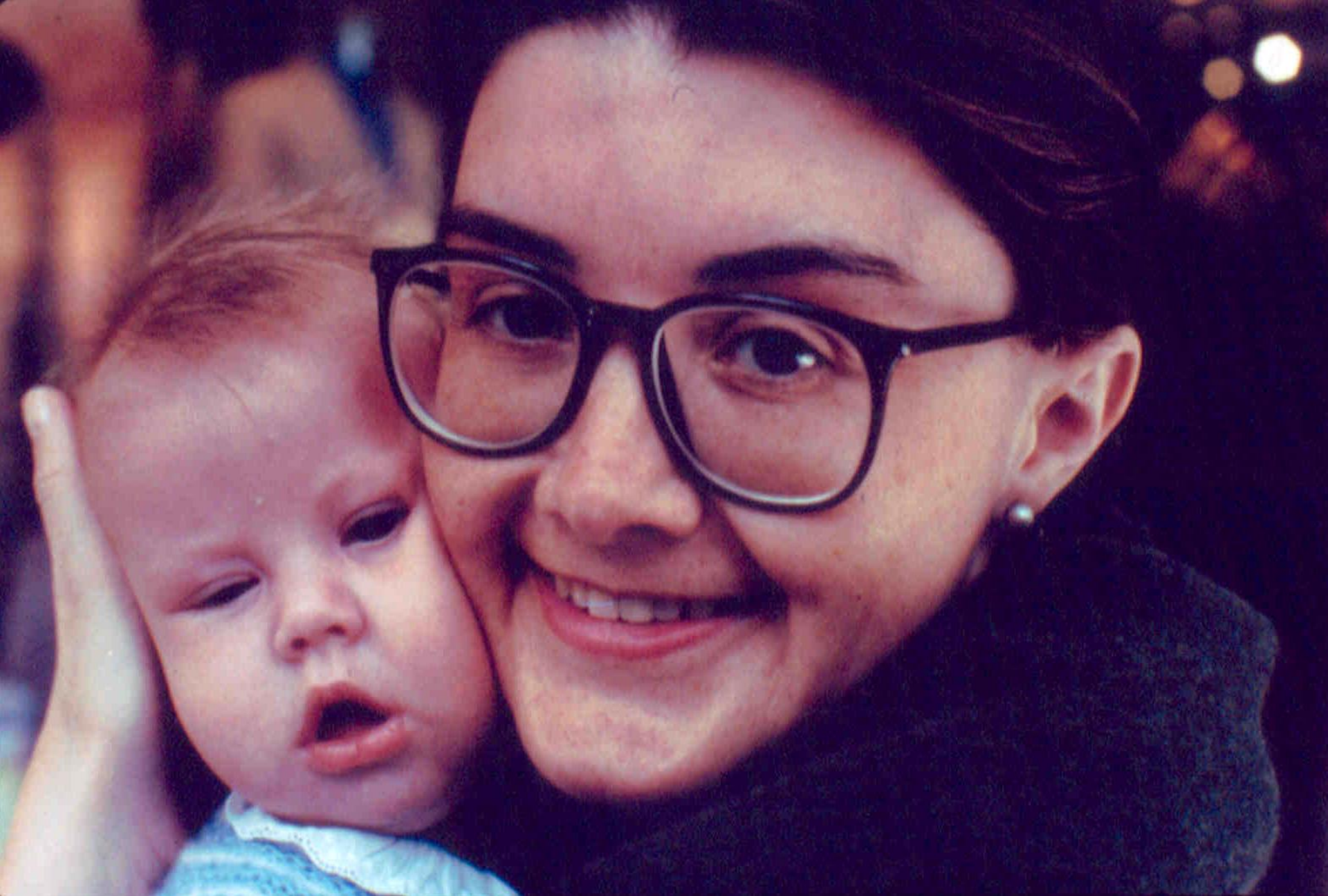


Steinert



Steinert





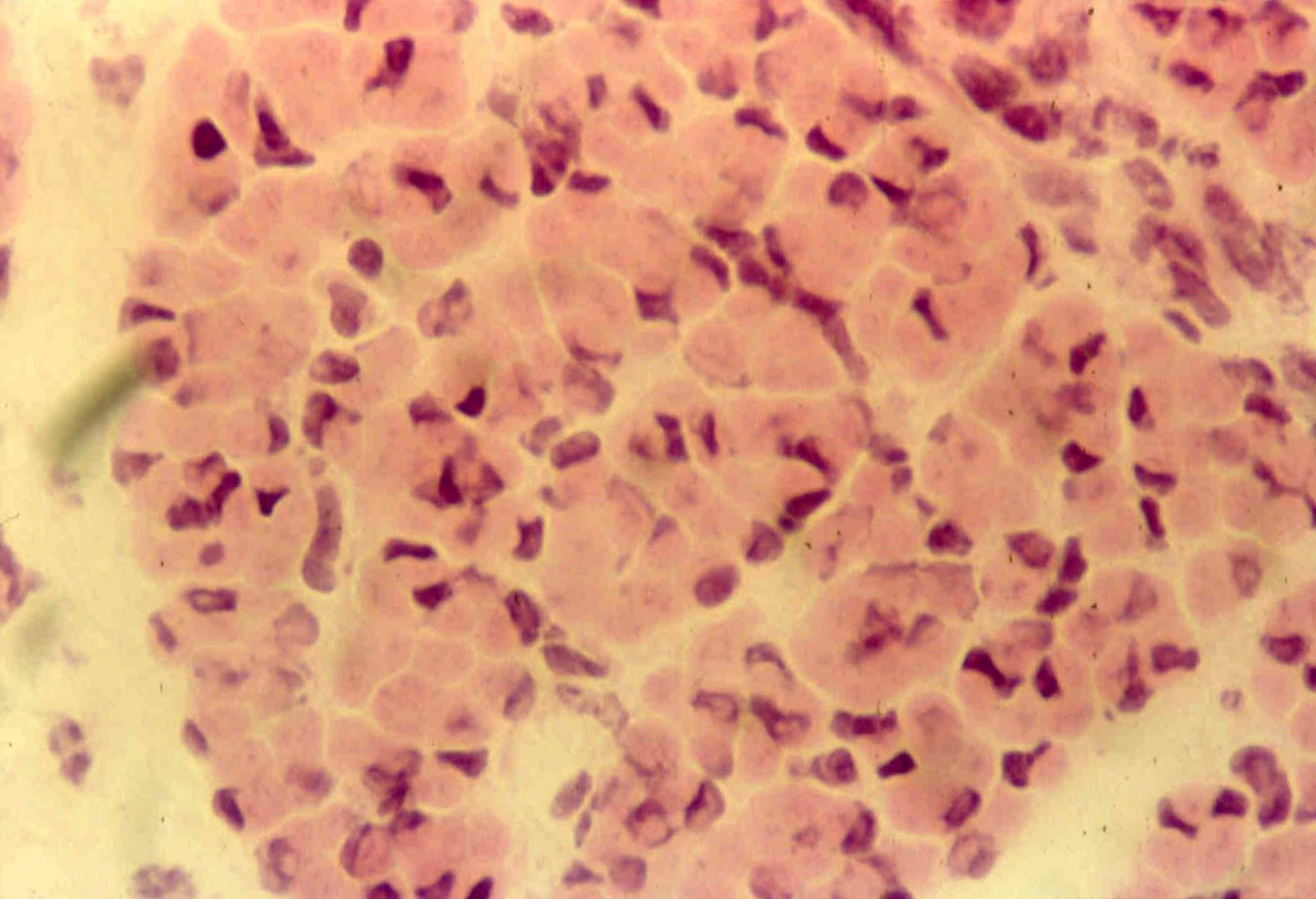
Steinert



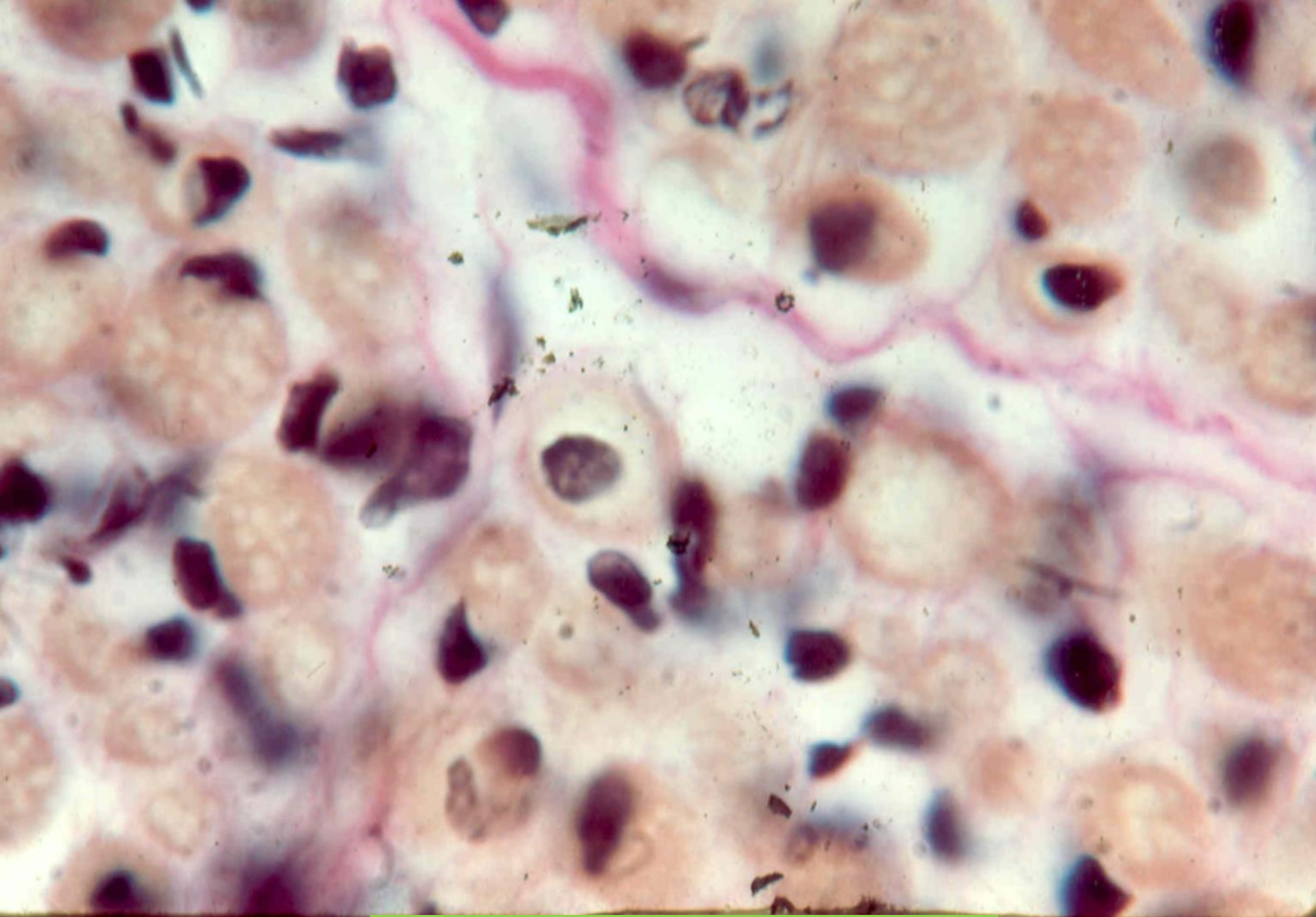
Steinert



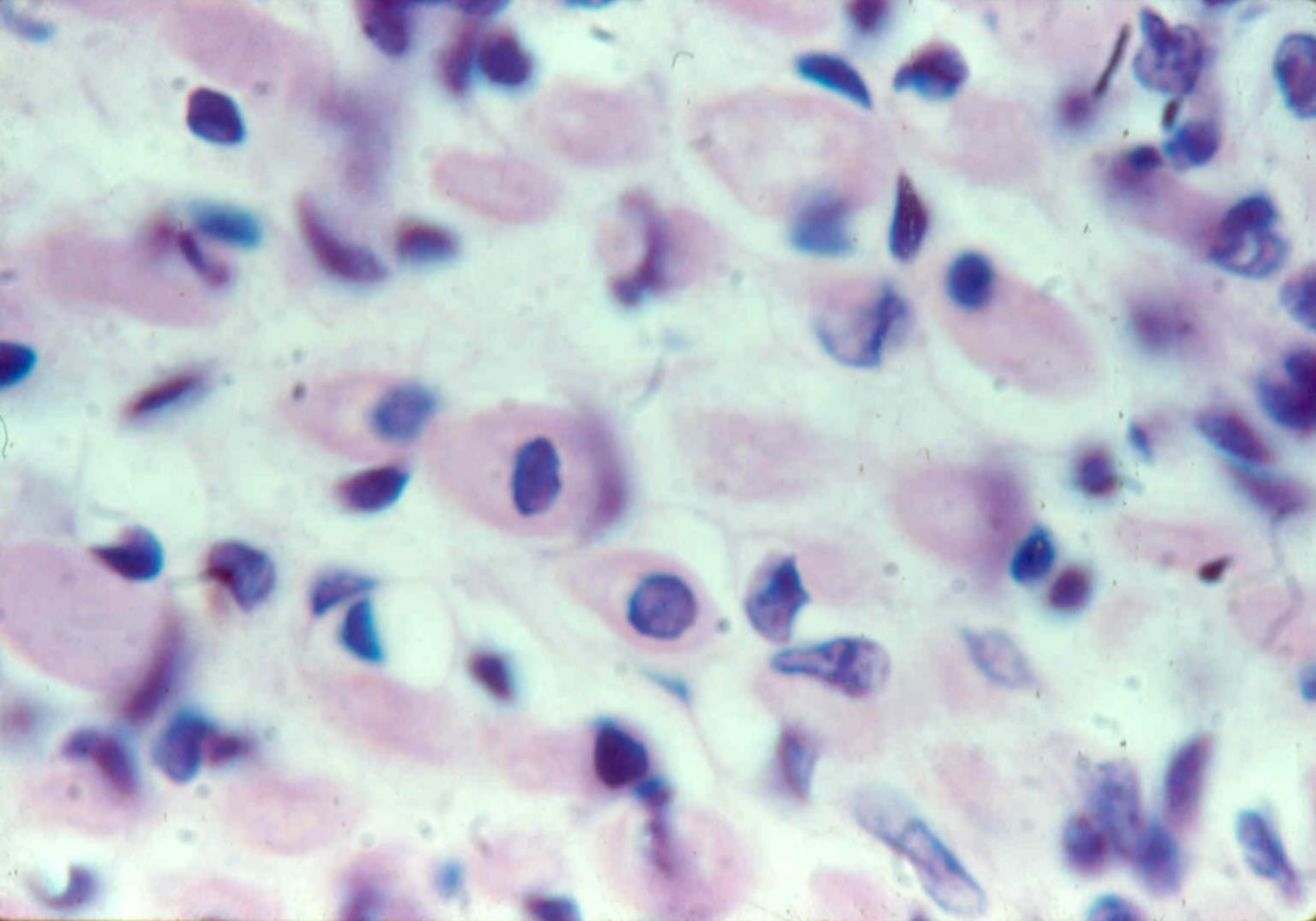
Steinert

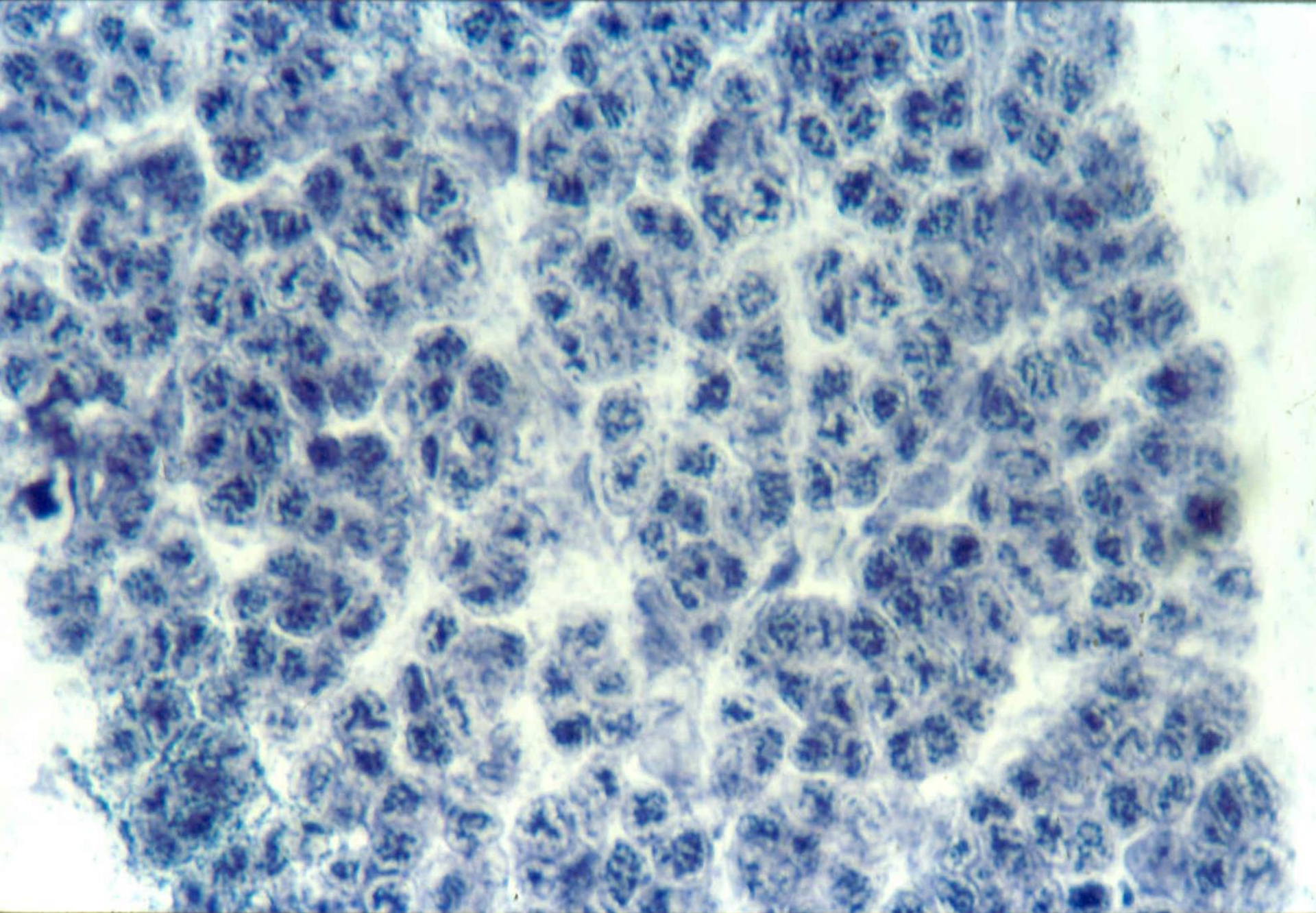


Steinert



Steinert





STEINERT

CRISPONI



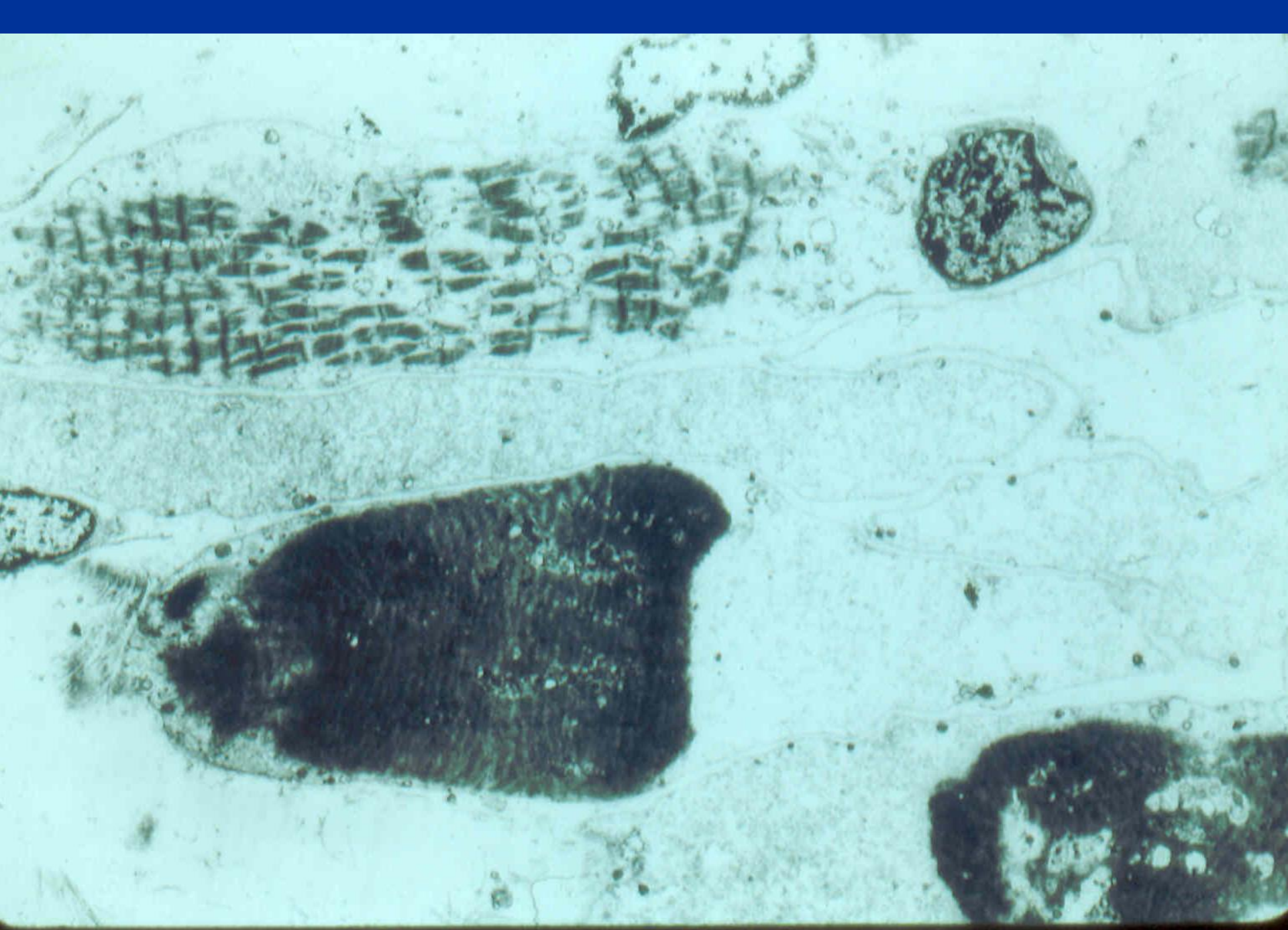
CLASIFICACION DE LAS MIOPATIAS EXPRESIVAS EN EL PERIODO NEONATAL

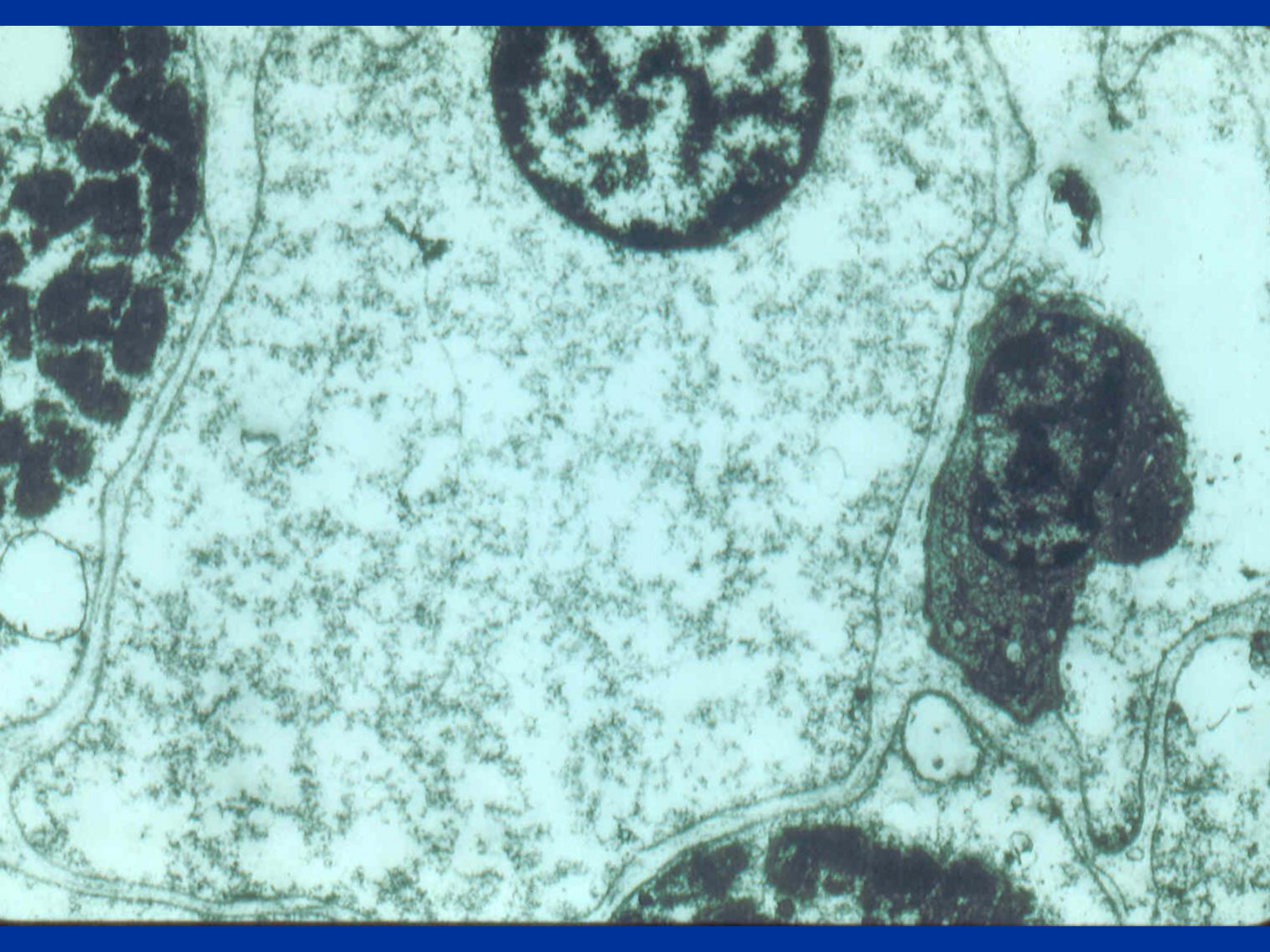
MIOPATIAS PRIMARIAS

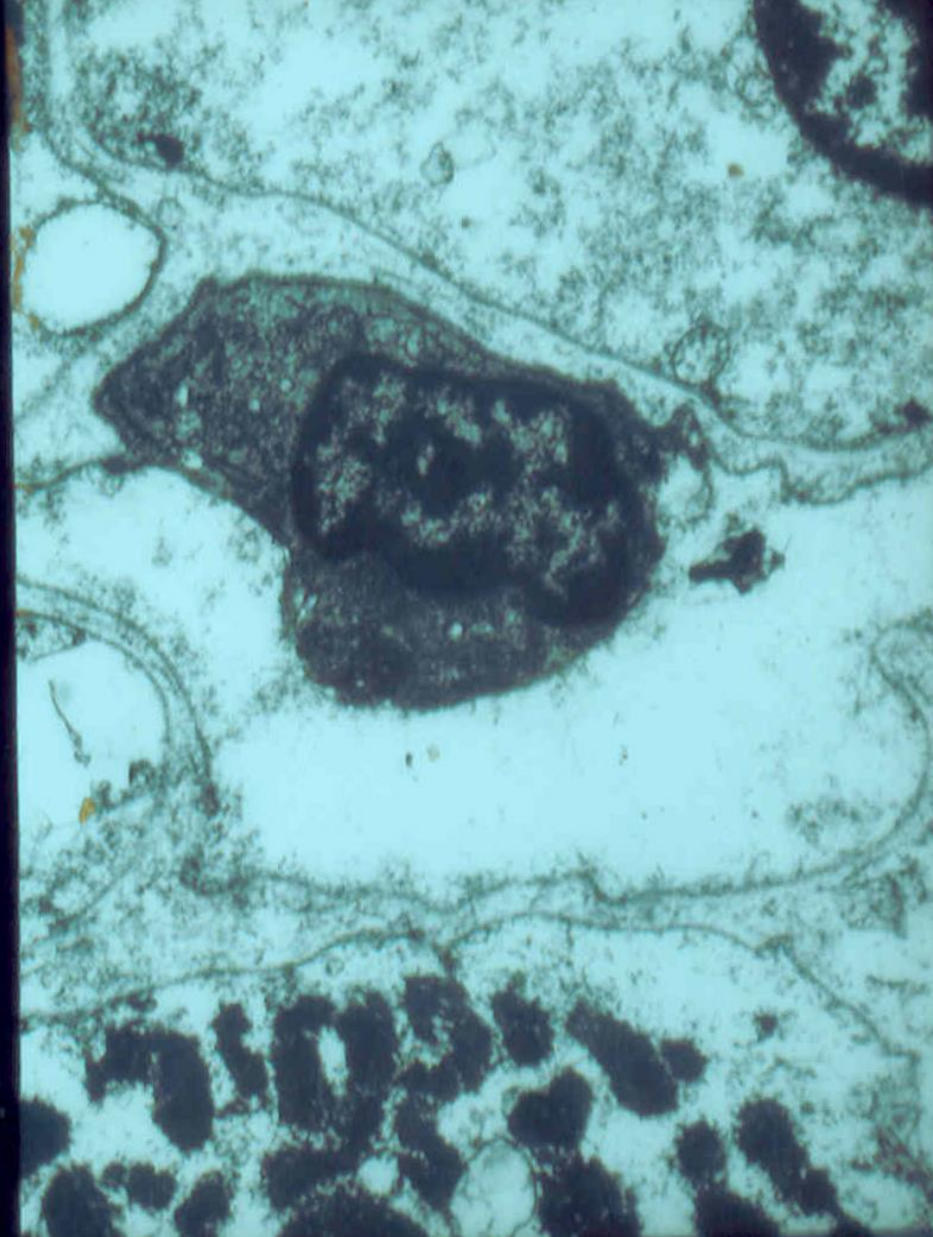
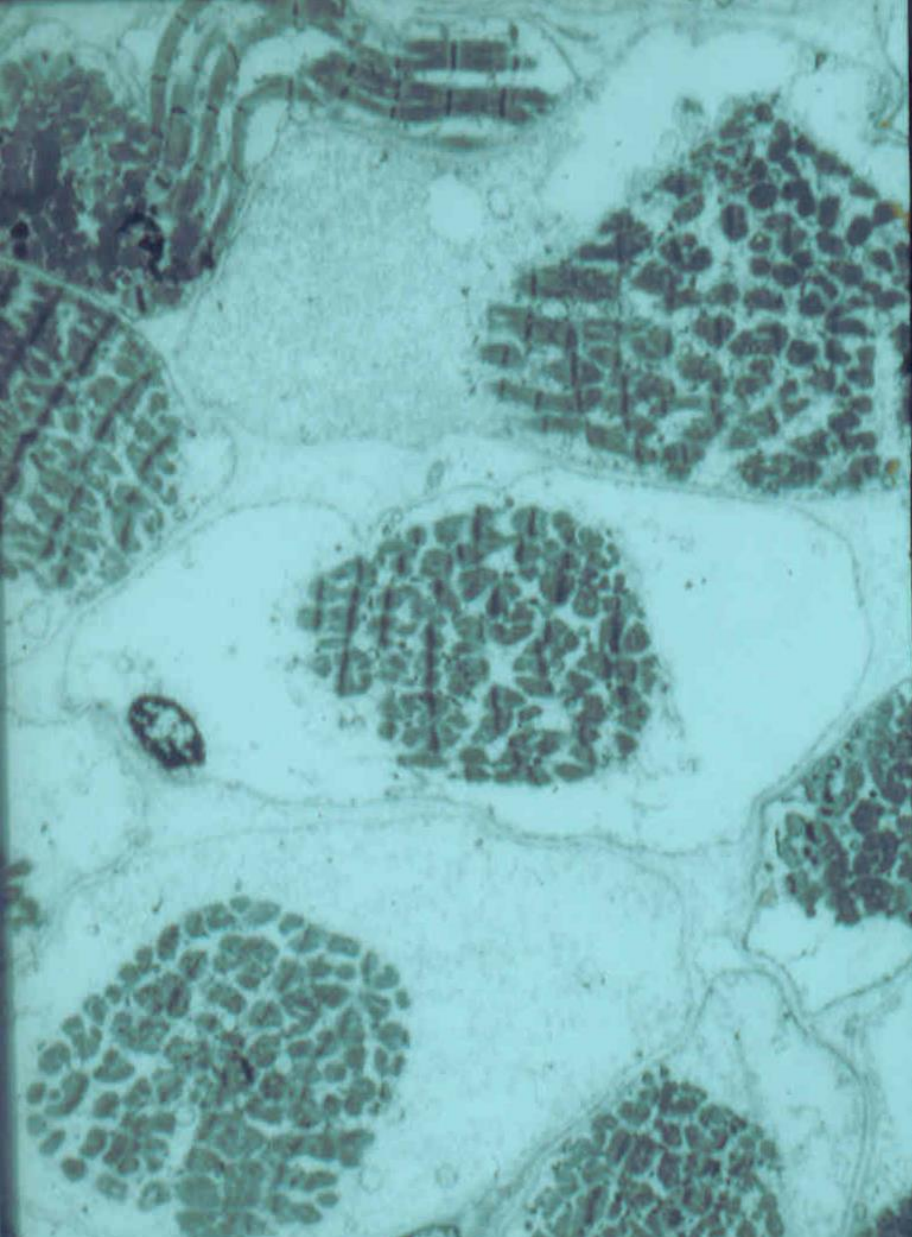
V. Miopatías metabólicas

- 1. Glucogenosis, AR**
- 2. Miopatías lipídicas, AR**
- 3. Citopatías mitocondriales, AD, AR, RLX, E, materna**

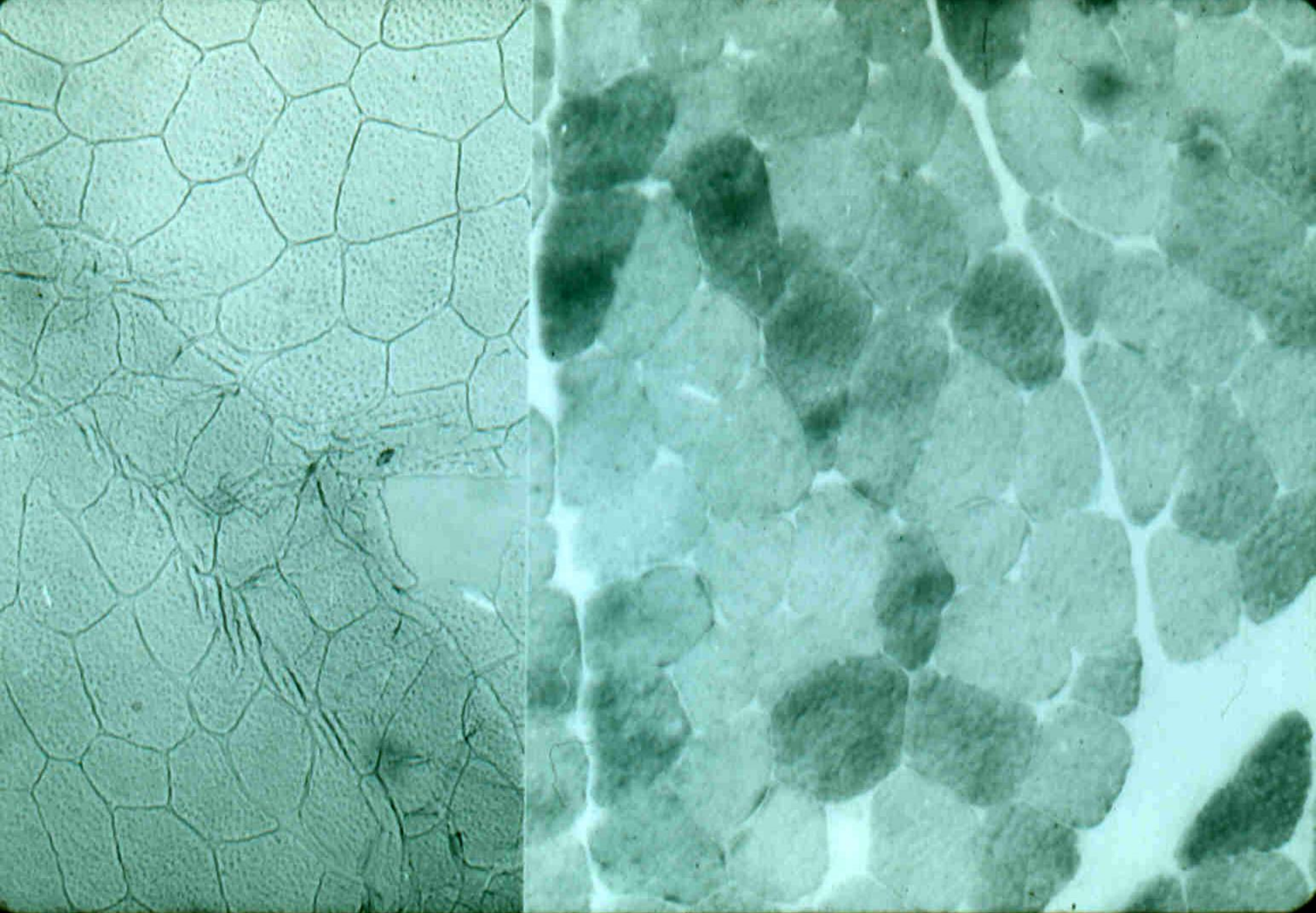








C. Satellite

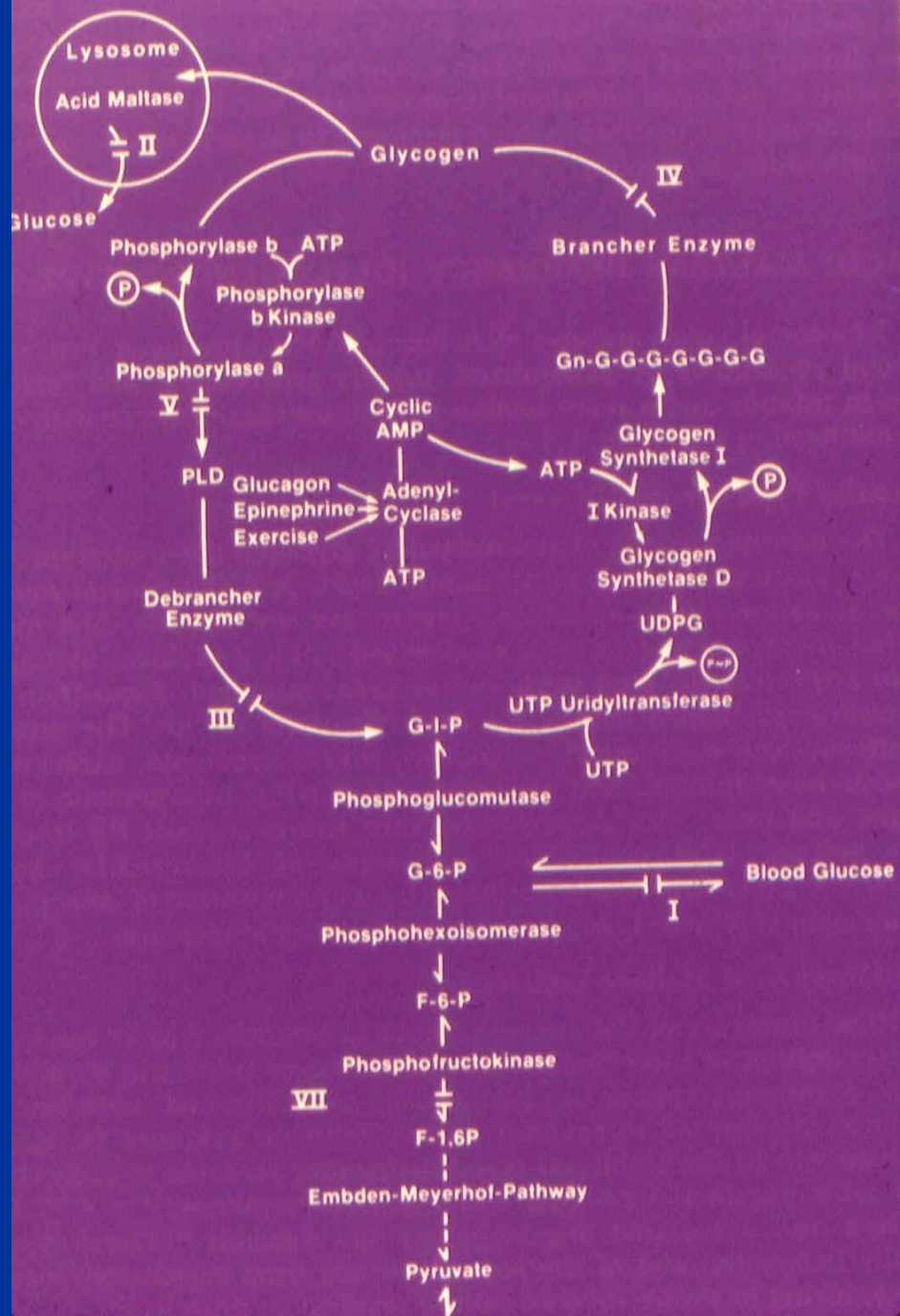


ACT F.F. Quinasa

ETUDE BIOCHIMIQUE DU MUSCLE

PFK (U/MG. DES PROTEINES) : 0.003 (CONTROL 6.8 ± 2)

GLYCOGENE (% DU POIDS DU TISSU) : 2.25 (CONTROL 1.0)



EVOLUTION CLINIQUE

5 MOIS. ROT PRESENTS; HYPOTONIE CERVICALE, ELLE COMMENCE A TENIR SA TÊTE PENDANT DESCOURTES PERIODES.

6 MOIS. EMG NORMAL. PERSISTANCE DE L' HYPOTONIE. RESPIRATION ABDOMINALE.

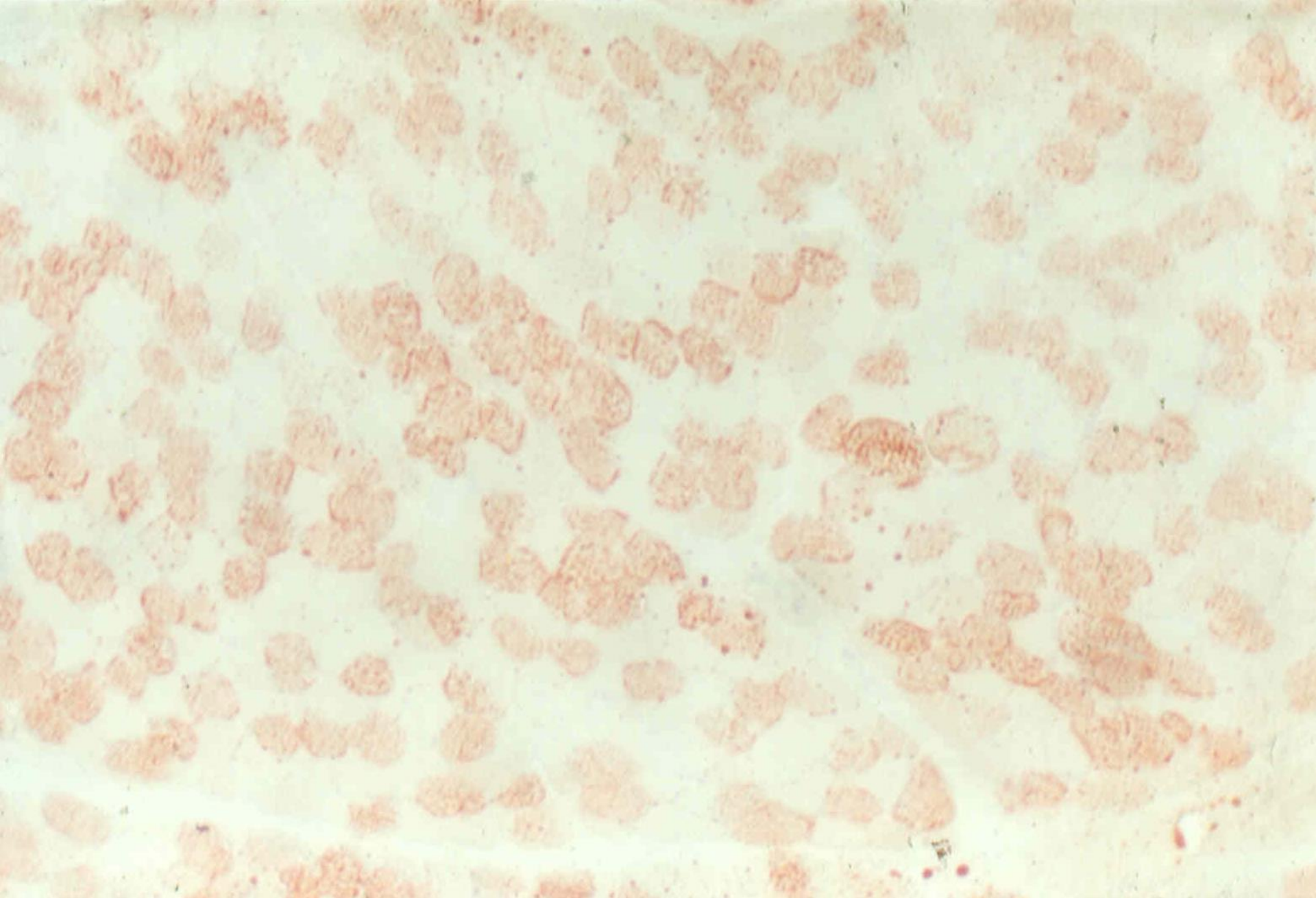
9 MOIS. PERSISTANCE DE L' HYPOTONIE DU TONUS ACTIF. ELLE TIENT SA TETE ET COMMENCE A SE TENIR ASSISE.

10 MOIS. REFLEXES OSTEOTENDINEUX NORMAUX. PINCE DIGITALE POSITIVE.

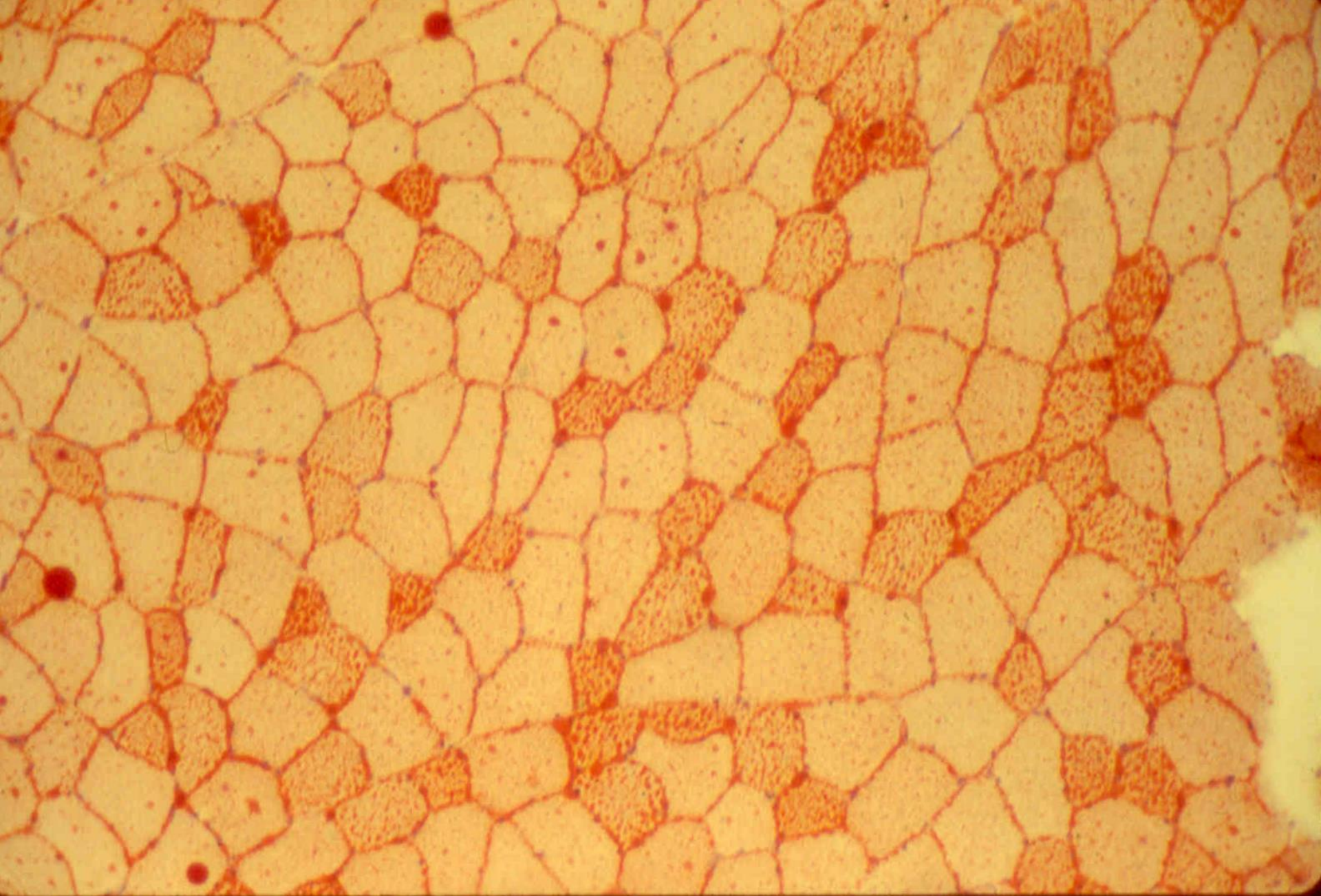
12 MOIS. ELLE NE PEUT PAS SE TENIR DEBOUT. AFFECTIVITE NORMALE.



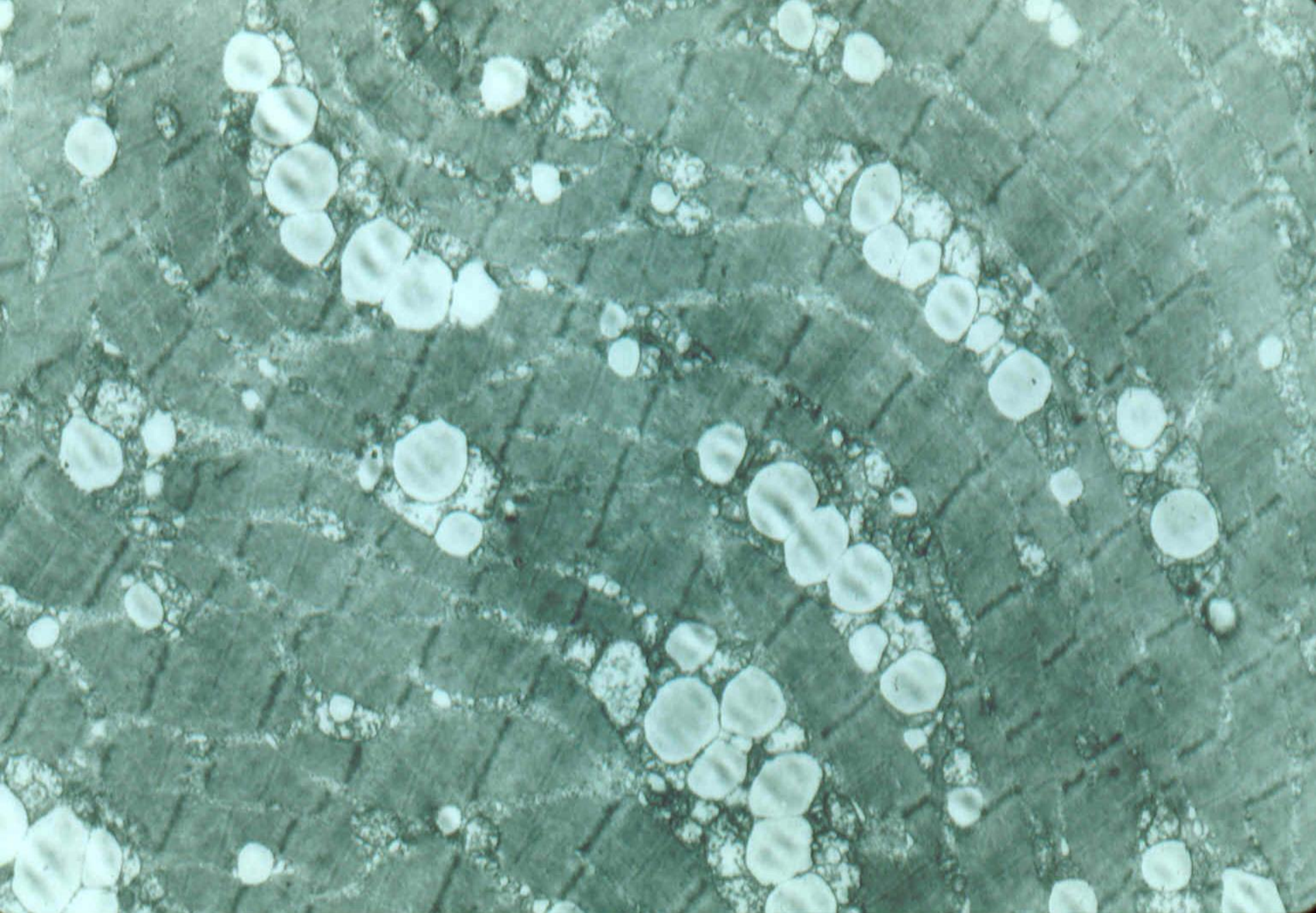




M. lipídica



Miopatía lipídica



Miopatía lipídica



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- SINDROMES MIASTENICOS
CONGENITOS
- MIOPATIAS INFLAMATORIAS

SINDROMES MIASTENICOS CONGENITOS

- Síndrome miasténico congénito presináptico (AR, gen CHAT, crom. 10), defecto de producción de acol.
- Síndromes miasténicos congénitos sinápticos (AR, gen Co/Q), déficit en acetilcolinesterasa
- **Síndromes miasténicos congénitos postsinápticos por déficit de receptor afectando al canal iónico:**
 - Síndrome del canal lento (AD) y del canal rápido (AR) por genes **CHRNA1 Y B1, CHRND, CHRNE**
 - Déficit en receptor de la acetilcolina (gen **RASPN**)
 - Síndrome de Escobar (gen **CHNRG**)
 - Síndrome m. congénito con fenotipo de miopatía de cinturas (gen **DOK7**)

MIOPATIAS INFLAMATORIAS

ENFERMEDADES NO HEREDITARIAS

BAJA FRECUENCIA (6-7 / 100.000)

EXCEPCIONAL EN RECIEN NACIDO

TIPOS:

1. Dermatomiositis
2. Polimiositis
3. Miositis a inclusiones

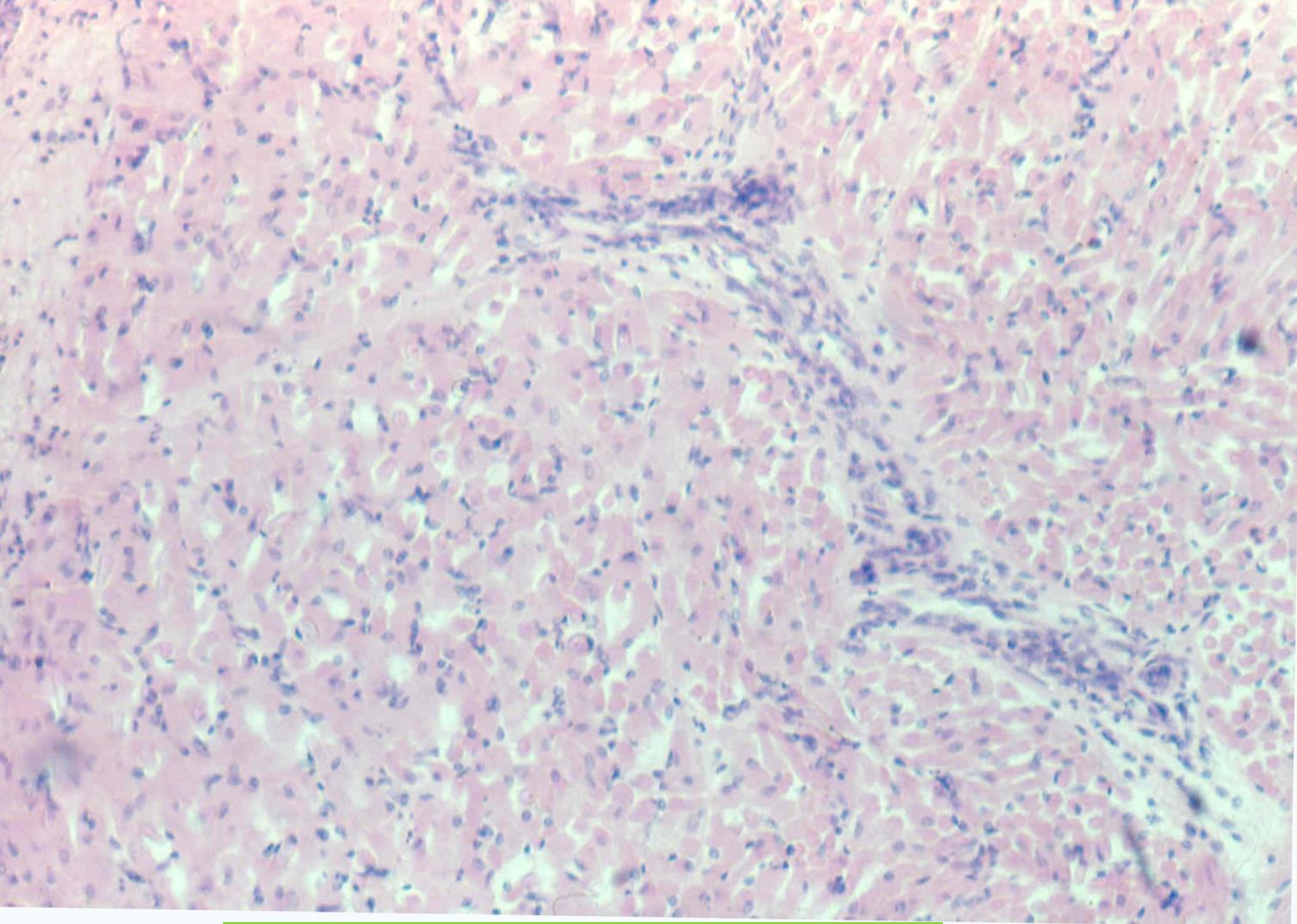




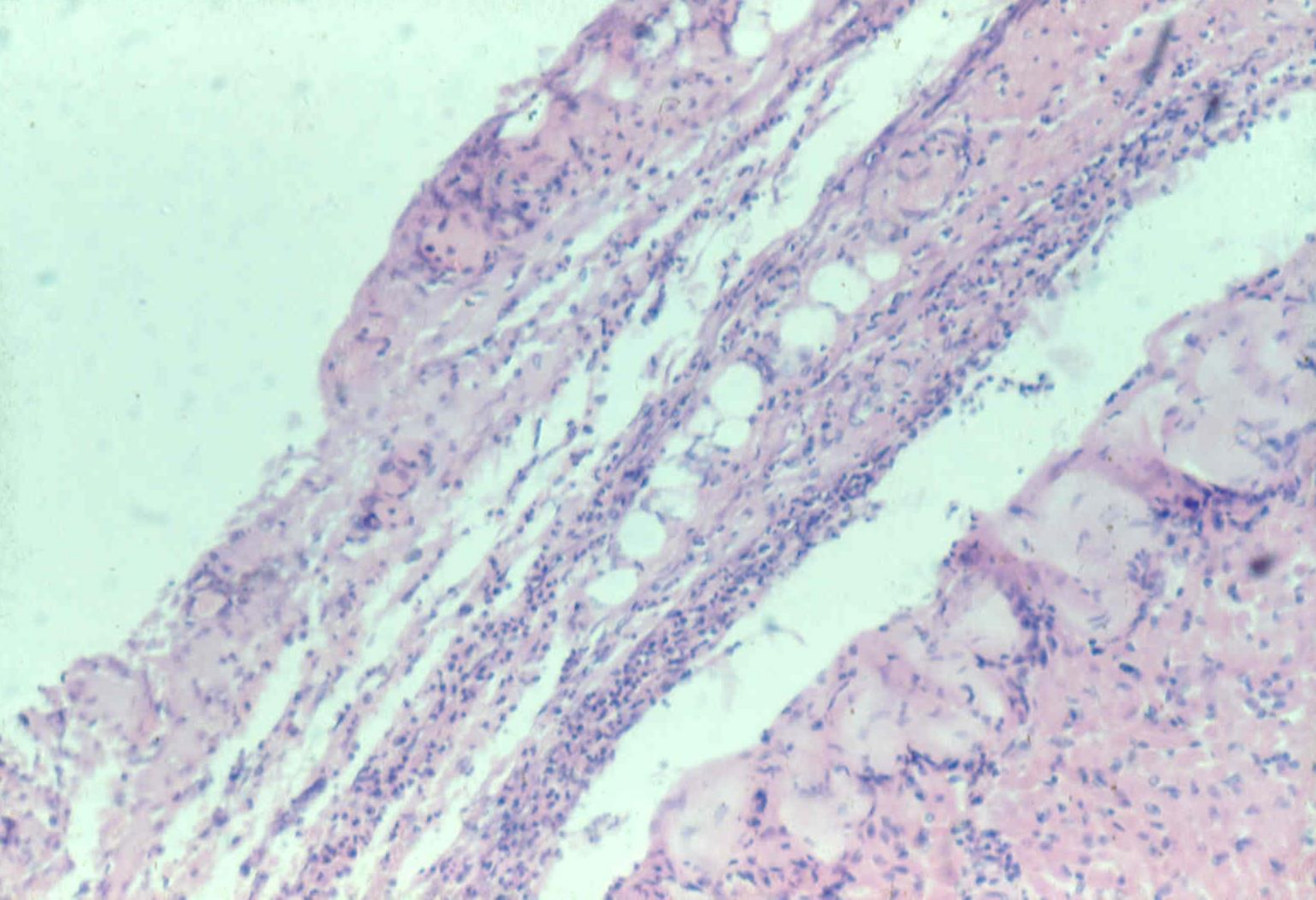








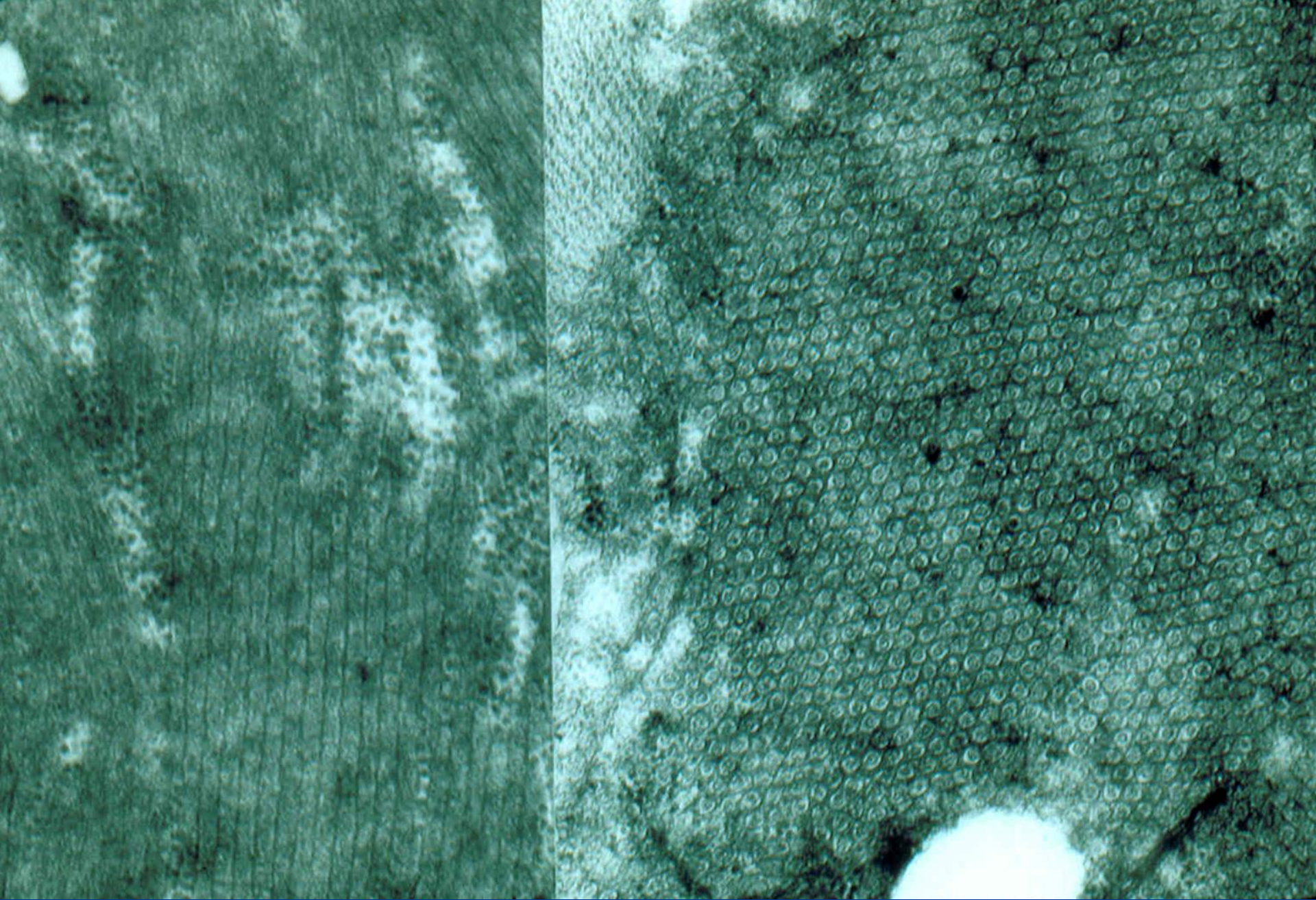
A. Infiltrado inf. Eje conectivo peri y endomisio



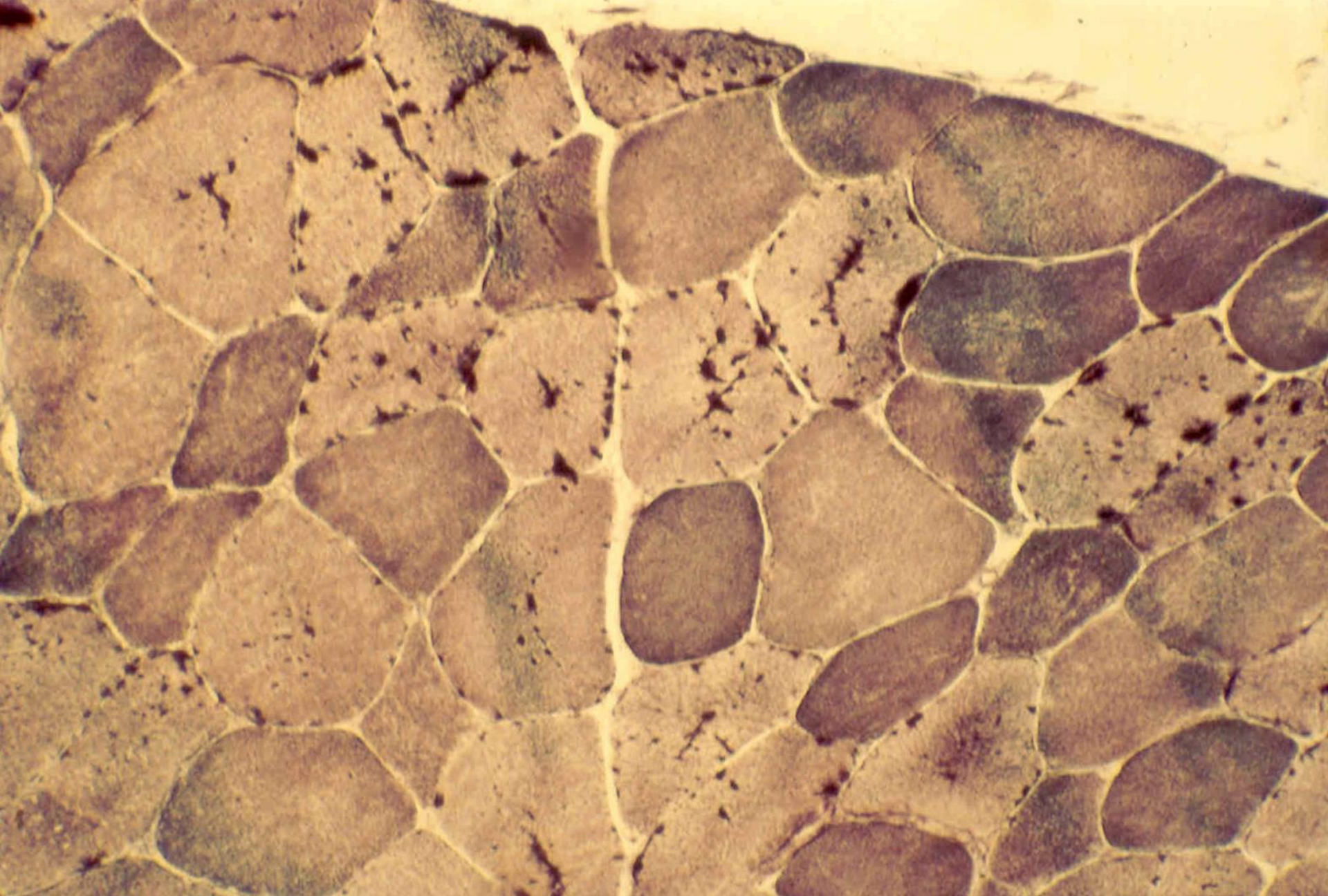
B

OTRAS MIOPATIAS CONGENITAS (II)

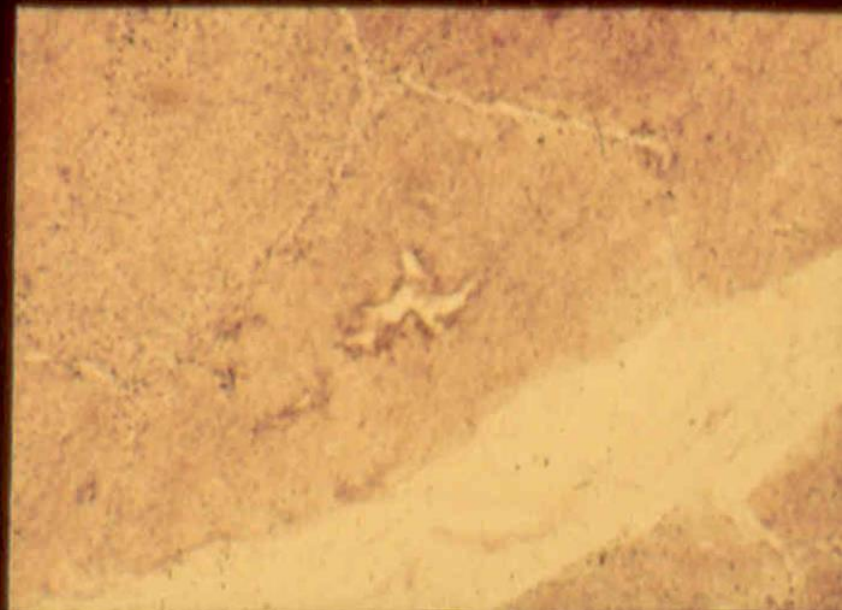
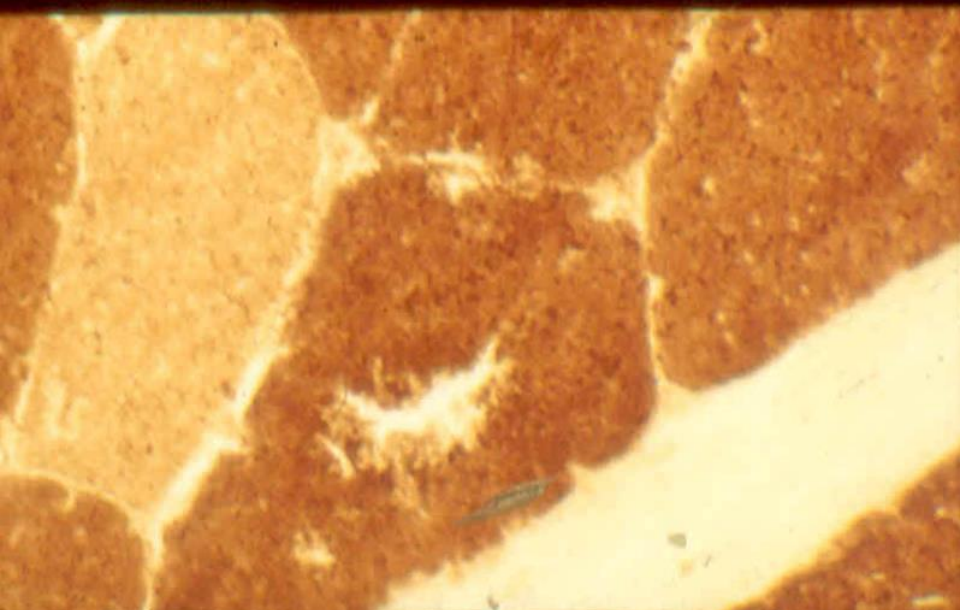
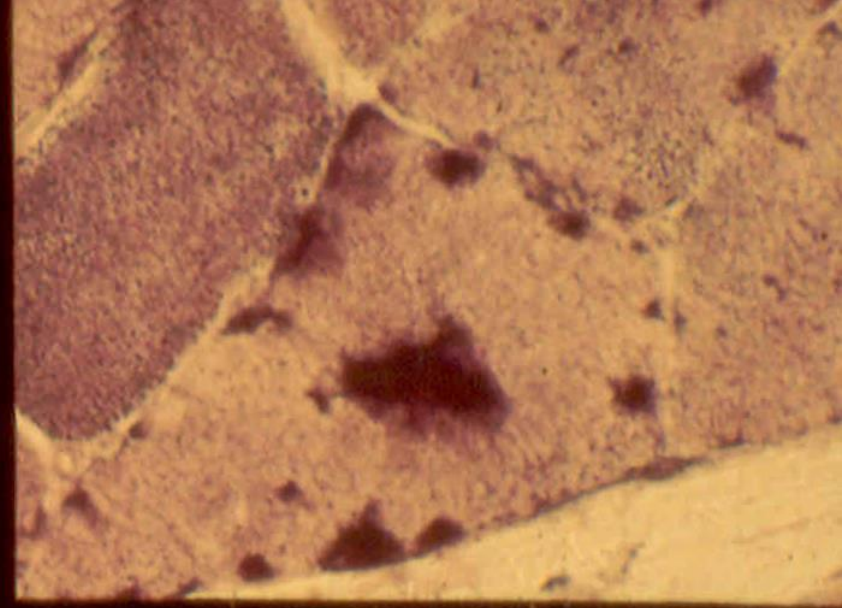
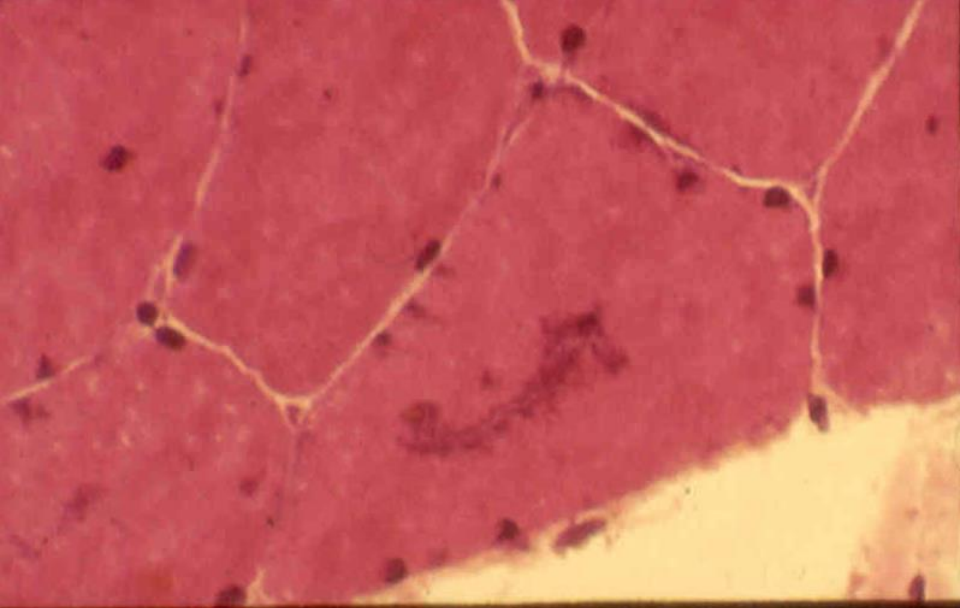
- Miopatía con espirales cilíndricas
- Miopatía con cuerpos en huella dactilar
- Miopatías con agregados tubulares
- Miopatía de cuerpos hialinos
- Miopatía con cuerpos reductores
- Miopatía con estructuras “en gorra” (cap dis.)
- Miopatía con filamentos de actina
- Miopatía con cuerpos lamelares
- Miopatía con cuerpos en cebrá
- Miopatía con banda A ancha



M. Agregados tubulares



Forma tipo II. M. Agregados tubulares



A. Tubulares DPNH ATPasa SDN

CONCLUSIONES

- **LOS CONOCIMIENTOS ALCANZADOS EN LA PATOLOGIA MUSCULAR, DE MANERA GRADUAL, NO HAN SIDO EXCLUYENTES SINO COMPLEMENTARIOS Y SIGUEN VALIDOS**
- **LAS MIOPATIAS CONGENITAS ENGLOBAN DIVERSAS ENTIDADES, GENETICAMENTE DISTINTAS, QUE TIENEN EN COMUN UN INICIO CLINICO PRECOZ Y UNOS HALLAZGOS MORFOLOGICOS CARACTERISTICOS**