



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



PERFIL CLÍNICO PATOLÓGICO DE LAS MIOPATIAS CONGÉNITAS INP - MÉXICO 1990 - 2004

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
DR. RUBÉN LEONIDAS CAPARO OBLITAS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTORES DE TESIS:

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA

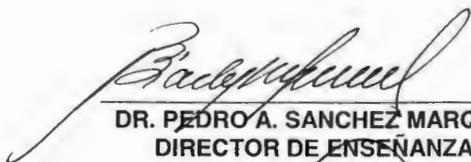
DRA. CECILIA RIDAURA SANZ



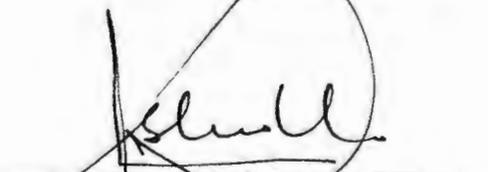
MÉXICO, D.F.

2005

**PERFIL CLINICO PATOLOGICO DE LAS MIOPATIAS
CONGENITAS. – INP - México. 1990 -2004.**



**DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.**



**DRA. MATILDE RUIZ GARCIA.
TUTORA DE LA TESIS.
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA.**



**DRA. CECILIA RIDAURA SANZ
COTUTORA DE TESIS
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN MEDICA.**

DEDICATORIA.

**A mi amada esposa, Luz.
A mis hijos Rubén José y Valeria Alejandra.**

Por su amor, su paciencia, renunciación y sacrificio durante estos dos años.

A México y a sus niños, quienes son los únicos auténticos autores de esta obra.

AGRADECIMIENTOS.

Al Servicio de Neurología pediátrica del INP, representado en la persona de la Dra. Matilde Ruiz García, autora de este trabajo y a quien le debo gran parte de mi formación académica y respaldo moral durante la residencia.

A la Dra. Cecilia Ridaura, coautora de la presente investigación por sus conocimientos brindados y su apoyo incondicional en la realización de esta tesis.

INDICE.

RESUMEN ESTRUCTURADO _____	pag 4
ANTECEDENTES _____	pag 6
JUSTIFICACION _____	pag 10
OBJETIVOS _____	pag 11
MATERIAL Y METODOS _____	pag 12
RESULTADOS _____	pag 15
ASPECTOS ETICOS _____	pag 22
DISCUSION _____	pag 23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS _____	pag 25
ANEXOS _____	pag 27

PERFIL CLINICO PATOLOGICO DE LAS MIOPATIAS CONGENITAS EN EL INP. México. 1990-2004.

Dra. Cecilia Ridaura Sanz, Matilde Ruiz García, Rodolfo Rodríguez Jurado, Rubén Leonidas Caparó Oblitas.

Departamento de Patología y Neurología pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN ESTRUCTURADO.

Justificación. Las miopatías congénitas (MC) son un grupo de enfermedades primarias del músculo esquelético que afectan preferentemente a niños.¹⁻² Son enfermedades hereditarias, con patrones de diversos como autosómico dominante, recesivo, ligado a X, e incluso esporádicos³⁻⁴. Su expresión clínica es muy heterogénea e inespecífica⁵. El diagnóstico es clínico apoyado por el estudio de la biopsia muscular, a través de la microscopía óptica, histoquímica enzimática y microscopía electrónica.⁶

A pesar de su prevalencia infrecuente causan morbilidad y dificultan el diagnóstico de otras entidades musculares más frecuente. En México no hay ningún reporte de casos, salvo algún una publicación de un caso aislado a diferencia de poblaciones caucásicas.⁵

Objetivos: Determinar las características clínicas y patológicas de los pacientes con diagnóstico de miopatía congénita, conociendo su epidemiología, clínica y diagnóstico anatomopatológico, comparando el perfil de cada uno de los subtipos encontrados.

Material y métodos: Es un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, longitudinal de pacientes pediátricos del INP, que tuvieron el diagnóstico clínico, y patológico confirmatorio o sugerente de MC, mediante la revisión de biopsias, considerándose para el presente trabajo, las biopsias musculares con resultados confirmatorios o sugerentes de MC, excluyéndose las demás patologías neuromusculares de diagnóstico diferente. Se compatibilizaron estos datos, con los aquellos encontrados en los expedientes clínicos, estudios neurofisiológicos, y la concentración de creatinfosfokinasa

sérica totales. Se concentraron los datos en una ficha de recolección elaborada para dicho fin. (Ver anexos.). Se analizaron pacientes pediátricos entre las edades de 0 a 18 años, de ambos géneros, correspondientes al periodo 1990 -2004, con resultados confirmatorios o sugerentes de MC. Se presentan los resultados demográficos, y clínicos y su correlación clínico patológico de todos ellos, expuestos en esta revisión mediante la distribución de frecuencias.

Se realizó la descripción del perfil anatomopatológico encontrado en los pacientes estudiados en forma general y en forma particular para las miopatías con diagnóstico definitivo. Se utilizó la base de datos del programa SPSS 12., para dicho fin. Se realizó el análisis estadístico descriptivo para cada una de las variables.

Resultados: Las MC representan el 7.18% de las enfermedades musculares en el INP, diagnosticadas por biopsia muscular, siendo la frecuencia de presentación de aproximadamente 2 pacientes/ año. Se estudio un total de 22 pacientes con diagnóstico definitivo de miopatía congénita o sospecha diagnóstica del mismo, basado en el resultado de biopsias musculares y la revisión de los expedientes clínicos en periodo de catorce años, comprendidos entre enero del 1990 y diciembre del 2004. Solo 04 biopsias tuvieron el diagnóstico final específico MC,- miopatía Nematínica (01), Mini core (01) y miopatía centro nuclear (02). El resto de los pacientes (81.8%), tuvieron un resultado, inespecífico o reportado sin alteraciones, a pesar de tener un cuadro clínico sugerente para este diagnóstico. Se describe el perfil clínico patológico de las miopatías congénitas en forma general, como en particular para aquellas con diagnóstico específico.

Conclusiones: Las MC son patologías poco comunes, pero frecuentemente subdiagnosticadas, por variables razones: por falta de conocimiento en cuanto a la variedad de su comportamiento clínico, por la necesidad de técnicas especiales de microscopía óptica (MO) y histoquímica enzimática (HQE) y microscopía electrónica (ME), que no siempre esta al alcance de todos los hospitales, así como el curso rápidamente mortal de algunas de ellas, falleciendo antes de realizarse el abordaje diagnóstico y muchas veces ni llegan a la necropsia. Un gran número de pacientes con estas patologías no

llegan a la biopsia, por lo cruento del procedimiento, y lo que implica la necesidad de ser realizado mediante el uso de anestesia general en la gran mayoría de los casos, todos estos argumentos hacen que su verdadera frecuencia no quede demostrada. Los estudios genéticos aun no son ayudas de rutina, más en pacientes de países en desarrollo.

ANTECEDENTES.

Las MC son un grupo de enfermedades primarias del músculo esquelético que afectan predominantemente a niños, aunque se han reportado también en adultos¹⁻². Son de carácter hereditario y se transmiten mediante diversos patrones de herencia: autosómico dominante, recesivo, ligado a X, e incluso esporádico³⁻⁴. Su expresión clínica es muy heterogénea e inespecífica, y pueden confundirse con atrofas espinales congénitas o con distrofias musculares congénitas, con las que comparten algunos datos clínicos en su presentación⁵. El diagnóstico se basa, además de la presentación clínica, en la alteración histológica detectada en biopsias musculares con técnicas de histoquímica enzimática y/o microscopía electrónica⁶⁻⁸.

Shy y Maggie en 1956, describen la Enfermedad de Central Core – (de los cuerpos o eje central) caracterizada por tener un patrón hereditario autosómico dominante (aunque posteriormente encontraron formas recesivas y esporádicas), expresada clínicamente por debilidad proximal no progresiva o lentamente progresiva⁹.

Desde entonces la mayoría de pacientes han sido confusamente clasificados bajo los términos descriptivos de "amiotonía congénita" o "hipotonía congénita benigna", términos que han ido poco a poco dejándose de usar. Mas tarde, en 1969, Dubowitz denominó a éstas, las "nuevas miopatías" y por el inicio de la afectación muchas veces desde los primeros meses de vida, por lo que las llamó MC¹⁰, término poco afortunado ya que por un lado hay otras patologías neuromusculares que son congénitas y no se incluyen dentro de estas, y otras miopatías que comienzan en edades tardías de la infancia e incluso en la adultez¹¹⁻¹². A pesar de esto, se sigue usando esta denominación en la nomenclatura aceptada a nivel internacional¹³.

A partir de la descripción original y debido a la práctica más frecuente de la biopsia muscular así como la utilización rutinaria de técnicas de histoquímica enzimática y microscopia electrónica se comenzó a describir, un gran número de entidades con un cuadro clínico similar, la mayoría con patrón hereditario, en general de curso benigno y que se definieron en función de las alteraciones encontradas en el estudio histológico muscular.

En la actualidad encontramos clasificadas más de una veintena de entidades, muchas de ellas solo histopatológicas, englobadas bajo el término de MC.
(Véase sección de anexos, TABLA A)

Los estudios publicados en a nivel internacional se refieren en su gran mayoría a series de casos, y reportes aislados, que identifican familias afectadas, fundamentalmente en poblaciones que comparten características como consanguinidad, o poblaciones endogámicas como la descendencia Amish ¹⁵, aunque llama la atención la ausencia de información correspondiente a series provenientes de poblaciones latinoamericanas o latinas,

Hasta donde conocemos, no hay estudios de MC en México, salvo algún reporte aislado de casos ^{14,16}, aunque algunos estudios extranjeros reportan pedigrís de mexicanos y descendientes afectados en Estados Unidos, con características genéticas muy propias, diferentes de las encontradas en otras razas ¹⁶.

El Instituto Nacional de Pediatría, siendo quizá el mayor centro de referencia del país no esta exento de tener dichas patologías como diagnóstico, y aunque aun las prevalencia en muchos casos no se conoce dada la diversidad de entidades que lo componen, creemos necesario su caracterización y su estudio.

Estudio Genético.-

El estudio de estas entidades en países de primer mundo, se ha centrado en esta última década a determinar el origen genético, el tipo de transmisión, la ubicación del gen afectado dentro de los diferentes cromosomas y la proteína anómala producida o afectada, como tenemos el ejemplo para la miopatía Nermalínica . (Ver anexos TABLA B).

Cuadro clínico

Las MC son muy heterogéneas en su presentación clínica. Algunas se presentan en el recién nacido o con sintomatología incluso antes del nacimiento comprometiendo músculos de la motilidad voluntaria, de miembros, cara, región cervical, y respiratorios. Otras pueden presentarse en niños mayores como debilidad muscular que afecta simétricamente los músculos proximales de las extremidades, de carácter lentamente progresivo o estacionario¹⁷⁻²¹.

Las características clínicas generales que engloban a todas son:

1. Son enfermedades primarias del músculo esquelético que en algunos casos afectan músculo cardíaco y al músculo liso del tubo digestivo.
2. Tienen una base genética documentada o en fase de investigación.
3. Pueden afectar en cada una de las edades desde el neonato hasta el adolescente.
4. Tienen un curso estacionario o lentamente progresivo en la mayoría.
5. Afectan predominantemente a los grupos musculares proximales.
6. Los reflejos de estiramiento muscular están clínicamente abolidos o ausentes.
7. El músculo se encuentra atrofiado, con disminución de volumen y alteración de la consistencia.
8. La EMG muestra un patrón característico miopático.
9. La histoquímica enzimática y la microscopía electrónica del tejido muscular se requieren para establecer el diagnóstico de las variedades específicas.

Histopatológica.

Las alteraciones descritas en biopsias musculares ha sido la base de la clasificación de las miopatías congénitas. Algunas alteraciones pueden apreciarse en las técnicas histológicas de rutina, como sucede con la miopatía centro nuclear, pero la mayoría requieren para su identificación estudio de histoquímica enzimática y microscópica electrónica²². Las técnicas histológicas se aplican a tejidos fijados en formol e incluidos en parafina con tinciones de hematoxilina y eosina, tricrómico de Masón y ácido periódico de Schiff. Las técnicas enzimáticas se aplican a tejidos congelados sin fijar, cortados con criostato e incluyen la identificación de enzimas oxidativas (NADH, Deshidrogenasa succínica) y ATPasa. También en tejido congelado se realiza la técnica de tricrómico de Gómori que permite la identificación de las miopatías nemalínicas y "fibras rojas rasgadas", estas últimas características de algunas de las miopatías mitocondriales.

JUSTIFICACIÓN.

Dada la heterogeneidad clínica y estructural de las llamadas MC, la frecuencia global o relativa de este tipo de patología así como sus características epidemiológicas están poco estudiadas. Los obstáculos para su conocimiento son: la dificultad del diagnóstico clínico, la necesidad del estudio de la biopsia muscular con técnicas de histoquímica y microscopía electrónica para su identificación y la escasez, en nuestro medio, de estudios genéticos y moleculares. Por lo anterior, la mayoría de las llamadas MC quedan relegadas a un diagnóstico de exclusión una vez descartadas aquellas patologías de perfil mejor definido tales como la atrofia espinal o la distrofia muscular congénita.

En el Instituto Nacional de Pediatría se realizan alrededor de 25 estudios de biopsia muscular al año con técnicas de histología de rutina, enzimática y ultraestructural y se cuenta con un archivo clasificado de acuerdo al diagnóstico histopatológico. Es posible identificar aquellos casos que llenen los criterios clínicos e histológicos para clasificarlos dentro del grupo de MC y conocer la frecuencia relativa de cada entidad en la población pediátrica que acude al Instituto Nacional de Pediatría. También es posible conocer el perfil clínico de los pacientes con sospecha de MC quienes tienen un diagnóstico histológico no preciso pero que los hallazgos clínicos sugieren fuertemente una MC. Esto mejorará el abordaje diagnóstico y posteriormente redundará en la formulación de un protocolo o guía de diagnóstico y terapéutica.

Creemos que el inicio de este trabajo descriptivo nos permitirá tener una visión clara y más cercana a la realidad sobre la MC y servirá de base para estudios futuros encaminados a la determinación y ubicación genética una vez que se haya delimitado nuestra población afectada.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer el comportamiento clínico histopatológico de las MC de los pacientes pediátricos del INP, que acudieron al estudio de biopsia muscular en el periodo 1990-2004, así como conocer la frecuencia relativa de las diferentes variedades de MC, mediante el estudio descriptivo de las mismas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1.- Describir las características anatomoclínicas de los casos corroborados histopatológicamente como MC.
- 2.- Describir las características anatomoclínicas de los casos en los que no se corroboró histológicamente el diagnóstico de MC.

TIPO DE ESTUDIO: Es un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo de revisión de expedientes de biopsias musculares, como clínicos, correspondiente al periodo 1990-2004 en el INP – México.

MATERIAL Y METODOS.

Material de archivo de los Departamento de Patología y Neurología del Instituto Nacional de Pediatría.

Se revisaron los resultados anatomopatológicos de los pacientes de ambos géneros comprendidos entre las edades de 0 – 18 a. con sospecha de MC, por clínica y neurofisiología en el periodo: 1990 – 2004. Una vez obtenido el total de biopsias musculares realizadas por diferentes causas, se procedió a eliminar aquellas con diagnóstico anatomopatológico diferente a MC, se seleccionó las que correspondían a MC bien definidas por el reporte anatomopatológico, quedando para el análisis correspondiente este grupo con diagnóstico específico, y además de aquellas cuyo reporte de biopsias indicaba cambios miopáticos no distróficos, histología normal, o con cambios mínimos inespecíficos, pero que tenían un cuadro clínico sugerente.

Se concentraron los datos en la ficha de recolección correspondiente (ver anexo 1).

Se realizó la correlación clínica y patológica en cada uno de ellos, así como el análisis estadístico de los datos demográficos, luego se procedió a la descripción del perfil anatomopatológico encontrado en forma general y en forma particular para las miopatías bien definidas. Se utilizó la base de datos del programa SPSS 12 para tal fin. Se utilizó el análisis descriptivo para cada una de las variables localizadas en la hoja de recolección de datos. Se comparará los resultados obtenidos con los referidos en la literatura.

METODOLOGIA

El grupo elegible se clasificara en tres categorías:

- 1.- Miopatía congénita (Véase Tabla A y definición)
- 2.- Miopatía inespecífica no diagnóstica y
- 3.- Músculo sin alteraciones histológicas.

MUESTRA. Se estudio un total de 360 biopsias musculares en las cuales e aplico los criterios de inclusión y exclusión, encontrándose 22 pacientes considerados como casos elegibles para nuestro estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.-Pacientes con sospecha clínica de MC que hayan sido sometidos a procedimiento de biopsia muscular y que tenga reporte histopatológico sugerente de dicho diagnóstico.
- 2.- Pacientes con diagnóstico de miopatía en estudio que hayan sido sometidos a biopsia muscular y cuyo resultado histopatológico sea compatible con la entidad o tengan un diagnóstico inespecífico pero excluyente de otro tipo de miopatías.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- 1.-Se excluirán aquellos casos con diagnóstico clínico de MC con diagnóstico histopatológico de distrofia muscular, atrofia espinal, miopatía metabólica, miopatía mitocondrial, miopatía neurogénica y miopatía inflamatoria.
- 2.- Se excluirán aquellos casos con estudio histopatológico incompleto.
- 3.- Expedientes clínicos incompletos con menos del 80% de las variables.

VARIABLES:

PERFIL CLINICO PATOLOGICO: Siendo esta una variable compleja, desmembraremos dicha variable en las siguientes variables clasificatorias:

A. PERFIL CLINICO.

- a) Edad.
- b) Sexo.
- c) Raza.
- d) Antecedentes heredo familiares positivos a enfermedad muscular.
 - Presencia de endogamia o consanguinidad.
- e) Antecedentes perinatales y al nacimiento.
- f) Antecedentes del desarrollo psicomotor.
- h) Antecedente patológicos o de intervención médica.
- i) Edad de inicio de la afección.
- j) Forma de inicio y evolución.
- k) Síntomas musculares presentes.

- l) Distribución de la afección. Grupos musculares comprometidos.
- m) Anomalías congénitas asociadas.
- o) Reflejos osteotendinosos o de estiramiento muscular.
- p) Tono muscular.

B. PERFIL PARACLINICO.

a. Cuantificación de enzimas séricas: Concentración sérica de creatinfosfoquinasa en el momento del diagnóstico: se tomará la cifra total más alta informada por el laboratorio.

Es una variable cuantitativa y será medida mediante los valores totales.

b. Electromiografía y velocidades de conducción. Descripción del patrón miopático encontrado y los músculos afectados.

Es una variable cualitativa medida en escala nominal.

c. Imágenes: TAC y otros.

C. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

Se clasificarán las miopatías de acuerdo a la clasificación morfológica de miopatía congénita o diagnóstico descriptivo del resultado de la biopsia muscular:

- Técnicas de Microscopía Óptica.
- Técnicas de histoquímica enzimática.
- Técnicas de microscopía Electrónica.

RESULTADOS PRELIMINARES:

Se revisaron un total de un total de 41,629 resultados de biopsias admitidas y procesadas por el servicio de anatomopatología, en el periodo comprendido entre: 1990 – 2004, obteniéndose la frecuencia absoluta de biopsias por año, y así como de la cantidad de biopsias musculares en el mismo.

Se obtuvieron un total de 306 biopsias musculares reportadas para este periodo, realizándose aproximadamente de 12 a 29 biopsias musculares por año, ($X= 21.57$), por diferentes patologías. (Ver tabla – 1).

Se excluyeron del estudio, todas aquellas cuyo cuadro clínico, como los reportes de las biopsias mediante microscopia de luz, histoquímica y microscopia electrónica, fueran diferente del diagnóstico de miopatía congénita o miopatía primaria inespecífica (todas las distrofias musculares, mionías, miopatías metabólicas, mitocondriales, secundarias a neuropatías etc.).

TABLA 1- BIOPSIAS MUSCULARES POR AÑO (1990- 2004)

Año	Nº total de biopsias	Nº total de Biopsias musculares.
1990	2798	26
1991	3031	18
1992	2871	28
1993	2698	29
1994	2506	20
1995	2812	24
1996	2985	28
1997	2689	12
1998	3232	10
1999	3046	22
2000	2773	22
2001	2906	26
2002	2558	21
2003	2724	12
2004	2000	08

De este total se obtuvieron 22 resultados de biopsia muscular de pacientes cuyo expediente clínico y estudios neurofisiológicos eran sugerentes de MC, correspondiendo al 7,18 % del total de patologías musculares con reporte anatomopatológico durante este periodo. Finalmente sólo 04 biopsias tuvieron el diagnóstico final específico MC, - miopatía Nema linica (01), Minicore (01) y miopatía centro nuclear (02).

Diez y ocho pacientes tuvieron un resultado de anomalías estructurales inespecíficas que no pudieron ser concluyentes, pero que si descartaban la posibilidad de otra entidad patológica como podría ser distrofias congénitas de

Duchenne o de Becker o distrofias de cintura, o reportadas como normal, o con cambios mínimos, todos estos pacientes tenían una clínica característica de MC (81.8%). Estas biopsias serán analizadas en una segunda fase de estudio para confirmar, especificar o descartar el diagnóstico primario, evaluándose los estudios de microscopía óptica, histoquímica enzimática y microscopía electrónica. Este objetivo queda fuera del presente trabajo de tesis. Por lo que para efectos del presente se considerarán los pacientes con los resultados patológicos preliminares, muchos de ellos inespecíficos y una segunda fase de revisión se pretende revisar cada una de las biopsias musculares mejorando la especificidad de los diagnósticos para su publicación en una revista de categoría nacional o internacional.

En la siguiente tabla, se tiene el resultado final de los diagnósticos según el resultado anatomopatológico y con clínica sugerente de MC.

Número de expediente de biopsia.	Tabla - 2. Diagnósticos finales histopatológicos.
901006	Músculo inmaduro.
901723	Atrofia fibras tipo II.
912850	Miopatías de fibras aisladas.
930491	Alteración con patrón miopático
931863	Miopatía multifocal mínima inesp.
930369	Alteraciones inespecíficas.
962382	Miopatía Nemaínica.
971297	Predominio de fibras tipo I sin otras
980137	alteraciones estructurales específicas.
991458	Miopatía congénita.
999999	Miopatía centro nuclear (miotubular)
980006	Miopatía miopática tipo distrofia.
980963	Distrofia congénita vs. Miopatía.
992393	Cambios leves inespecíficos.
2000217	Lesión de fibras aisladas tipo I.
-----	Cambios inespecíficos ultra estructurales.
20020551	Cambios miopáticos de fibras aisladas.
20020746	Miopatía Mini core.
20030305	Sind. Hipotónico bx sin alteraciones.
20003212	Miopatía congénita no distrófica.
20041301	M. congénita sin alteraciones significativas.
	M. congénita centro nuclear.
	Miopatía con cambios distróficos leves.

FUENTE: Archivo de biopsias del departamento de Patología del INP.

En la tabla 3, se pueden observar las características demográficas de la población incluida.

**TABLA- 3. Características demográficas.
Presentación, edad de diagnóstico y demora en el diagnóstico**

Nº de biopsia:	Genero	Procedencia	E. de inicio de los síntomas (meses).	E. al momento del diagnóstico (meses).	Demora del diagnóstico*.(m)
901006	F	DF	0	5	5
901723	F	DF	12	108	103
912850	F	---	24	36	12
920103	F	Michoacán	8	22	14
930491	M	E. México	18	60	42
931863	F	DF	3	—	—
930369	F	DF	4	108	104
962382	M	E. México	30	30	0
971297	M	DF	17	84	67
980137	F	---	19	53	34
991458	F	DF	14	39	25
999999	F	---	3	17	14
980006	M	Oaxaca	1	1	0
980963	M	xx	2	—	—
992393	M	Veracruz	4	18	14
2000217	F	DF	2	7	5
-----	M	E. México.	8	36	28
20020551	M	DF	0	—	—
20020746	F	OAXACA	2	22	20
20030305	F	DF	—	—	—
20003212	F	DF	2	36	34
20041301	M	E. MEX	2	48	46
			x= 8.3 meses	X= 40.5meses	0 -108 meses.

* Considerado al periodo entre el inicio de los síntomas, hasta el momento de la toma de la biopsia muscular, independientemente del tiempo de llegada al hospital o la demora en el abordaje diagnóstico.

La edades comprendidas en el momento del inicio de la enfermedad, fue de 0 meses (< 30 días) y 30 meses. La edad al momento del diagnóstico patológico estuvo entre el mes y 108 meses (9^a).

La demora al diagnóstico entre la edad de inicio y el diagnóstico por biopsia fue de entre menos de 1 mes y 104 meses.

El 63.3 % fueron procedentes del DF y del estado de México. Un 59 % correspondió al sexo femenino. La relación M/H fue de 1: 1.45. Se encontró un 32 % de pacientes que, tenían antecedentes familiares sugerentes de enfermedad en la familia. Fueron en los hermanos en quienes más datos de enfermedad miopática fue detectada (42.8%).

Se reporto consanguinidad en 3 (13.5%) y endogamia en 2 pacientes (9.1%). Datos de inicio prenatal del compromiso miopático se obtuvo en el 3 de 18 pacientes (16.7%) y datos de SFA o asfixia perinatal se encontró en el 27.3%, así como desconocimiento del Apgar al nacimiento fue del 41%. Datos de afección inicial motora se obtuvo en 31.8% de los pacientes, siendo la debilidad en la succión y la calidad de llanto los más frecuentes.

El neurodesarrollo estuvo afectado en la esfera cognitiva en el 36.4 % de los pacientes, el verbal en el 4.5%,- aunque la investigación no estuvo diseñada para tal fin- , y el desarrollo motor grueso, en ítem de sostén cefálico se afecto en 9 de 19 pacientes (47.3%), en cuanto al logro de la sedestación hubo retraso en 7/19 (36.8%), la bipedestación estuvo afectada en 8/19 (42%) y la deambulacion en 11/19 (58.9%). La afección motora más evidente se vio por tanto en el logro de la deambulacion.

Requirieron asistencia quirúrgica durante sus primeros meses de vida como traqueostomía : 1 paciente (4.5%), Gastrostomía: 2 pacientes (9%), o sondas permanentes nasogástricas o transpilóricas, por compromiso de la musculatura bulbar. Tres pacientes requirieron ventilación mecánica asistida (13.6%).

La edad de presentación se resume en la tabla 2, así como el momento en que se hizo el diagnóstico clínico. La forma más frecuente de presentación de la enfermedad fue la insidiosa en 18 pacientes (81.8%) y la evolución estacionaria se encontró en el 68.4% de los casos.

Los síntomas principales al ingreso fueron: debilidad de miembros en 20 (91%), debilidad de músculos faciales 13 (59%), debilidad de músculos respiratorios 5 (22.7%), calambres musculares, y crisis convulsivas fueron los menos encontrados.

El 31% fueron eutróficos, y el resto tuvo represento disminuciones de la medidas con respecto al tercer percentil el peso (68.2%), talla (31.8%) y perímetro cefálico (18.2%).

Los hallazgos encontrados a la exploración física de primera vez fueron: Debilidad de miembros, tanto en extremidades superiores como inferiores valorada en 3/5 en el 63.6%) en la escala de Daniels o del *Medical Concillial Research (MCR)* de fuerza muscular. Con compromiso fue proximal en el 100% de los casos. Un 41% tuvo afección los músculos faciales, 50% de los pacientes tuvieron afección de los músculos cervicales y en 6 casos se vieron afectados los músculos respiratorios y diafragma en algún momento de la evolución (22.7%).

Se encontró el Signo de Gowers en el 63.3% de los casos en quienes adoptaron bipedestación (7/11).

La hipotonía fue generalizada en el 77.3% de los casos, y de predominio axial como extraaxial en el 9% en ambos respectivamente.

Se encontró hiporeflexia en 10 pacientes (45.5%) y arreflexia en 6 (27.3%).

La marcha fue de tipo miopática en el 43.7% de quienes adoptaron bipedestación (7/16).

Otras alteraciones asociadas al cuadro miopático encontradas se resumen en la tabla - 4.



Tabla – 4. Alteraciones asociadas a miopatías

Dismorfias menores (04).

Microcefalia (01)

- Hipoplasia medio facial (01).

Paladar ojival (02)

Síndrome de Moebius. (01)

Microretrognatia. (01)

Prognatismo o mala oclusión dental.(01)

Malformaciones cardíacas.

Conducto arterioso persistente.

Comunicación Interventricular.

Comunicación inter auricular.

Miocardiopatía congénita.

Ortopédicas.

Alteraciones del eje de la columna.(03)

Lordosis lumbar (01)

Escoliosis (01).

Cifo escoliosis (01)

Deformación del tórax.

- Pectum excavatum (01)

- Pectum carinatum o en quilla (03).

Escápulas alatas (02)

Genu valgo (01)

Genu recurvatum (01)

Pie equino varo bilateral (01)

Displacia congénita de cadera (04).

Hiperlaxitud articular (01)

Displacia congénita de cadera (04).

Hiperlaxitud articular (01)

Alteraciones oculares.

Dacriostenosis.

Leucoma.

Nistagmus horizontal (01)

Glaucoma.

Dermatológicas.

Hemangioma plano centro facial.(01)

Hemangioma fronto nasal.(01)

Anomalías urinarias.

Pielectasia leve izquierda (01).

Infeciosas:

Neumonía y neumopatía crónica (02)

Eventración diafragmática. (01)

Otras:

Reflujo Gastroesofágico (02)

Insuficiencia respiratoria (02)

EIH.

Parámetros laboratoriales y electrofisiológicos:

La creatinfosfokinasa sérica se encontró dentro de los rangos normales en el 50% de los pacientes, elevándose en forma moderada en el otro 50% %, siendo la media 210.25 UI/L (28 -868 UI/L, VN= 30-100 UI/L).

La EMG demostró un patrón miopático en el 65 % (n=13/20) y normal en el 20% (n=4/20). Las velocidades de conducción fueron normales en el 100% de los pacientes que se hizo dicho estudio.

Estudios de Histopatología.

La MO, HQE, y ME fueron normales y/o inespecíficas en el 77.3%.

Cuatro de los pacientes tuvieron diagnóstico definitivo, estas miopatías son: Miopatía centro nuclear o miotubular (02), miopatía de cuerpos nemalínicos (01), miopatía minicore (01).

Perfil clínico – anatomopatológico de las miopatías descritas.

A. Miopatía centro nuclear (02): Pacientes de 4 años de edad, en ambos casos, de los dos géneros, sin datos de consanguinidad ni endogamia. Uno de ellos con antecedente de hermano con pie equino varo y "muerte en cuna". Con retraso motor a la deambulación en los dos casos, aun así consiguiendo la deambulación completa. En ambos debilidad de miembros pélvicos y torácicos, debilidad de músculos faciales con ptosis palpebral e hipomimia. Adicionalmente se reporto en la niña paladar ojival, y en el niño escápulas alatas e hipertrofia de gastrónemios. Los valores de CPK fueron normales en 45 y 42 U/ml respectivamente. La EMG en uno de los casos fue normal y en el otro no se realizó. Tanto la MO y como la IHQ proveyeron el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico de "músculo estriado inmaduro", se realizó en un paciente, con una presentación clínica muy severa, que necesitó de Ventilación mecánica y traqueostomía, que logro vivir hasta la edad de 5 meses. CPK en 77 U/L, y que muchas veces puede hacer el diagnóstico diferencial con la Miopatía centro nuclear (miotubular) por el modo como se ve a la anatomopatología el músculo inmaduro.

B. Miopatía Nemalínica (01): fue un paciente de sexo masculino sin antecedentes de endogamia ni consanguinidad, ni antecedentes familiares de otros miembros afectados. Con historia de SFA e insuficiencia respiratoria de recién nacido y retardo motor moderado que no le impidió adquirir la deambulación, la forma de presentación fue insidiosa y curso estacionario. Tuvo hipotrofia tenar e hipotecar y alteración en la mecánica de la deglución, hipotonía generalizada y REM abolidos, datos adicionales de RGE, hipoplasia mediofacial, hipomimia, prognatismo, tórax en quilla, lordosis lumbar y pie valgo, episodios repetitivos de neumonías.

La CPK estuvo en rangos normales (39 U/ml). La EMG resulto normal, sin embargo a la IHQ con Tricrómico de Gómori, reveló bastones subsarcolémicos.

c. Miopatía multiminicore, incluye el sexo masculino sin datos de endogamia, consanguinidad ni antecedentes de miopatía en su familia. Retraso mental profundo, con necesidad de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria asociado a neumonía neonatal, realización de gastrostomía a los 15 días, además presenta microcefalia, leucoma bilateral, dismorfias, hemangioma plano centro facial. ptosis palpebral y datos de RGE. Presenta debilidad generalizada 2/5 en miembros, con compromiso de músculos faciales, cervicales y respiratorios incluido el diafragma.

La cifra de CPK en 107 U/L, EMG presento patrón miopático, VCN normales. La ME se informó con Minicores, necrosis miofibrillas y fibrosis endomisial. Estudios complementarios: Tiene una Ecocardiografía normal, la TAC con discreta atrofia cortico- subcortical, un EEG que solo mostró con lentificación difusa sin actividad paroxística y un tamiz metabólico ampliado normal.

ASPECTOS ETICOS. Siendo un estudio retrospectivo, no requirió de consentimiento informado por parte de los familiares., para su desarrollo, mas que el anonimato de los participantes en el estudio.

DISCUSION.

Las MC son enfermedades primarias heredadas en forma autosómica, autonómica recesiva y ligadas al X, otras son esporádicas 1,2,3,4, cada una de estas son explicadas por la alteración de la secuencia de bases, en la repetición de tripletes anómalos o en la delección de un gen que codifica una proteína estructural o funcional del músculo esquelético, es por esto que la gran serie de casos descritos en la literatura internacional, incluyen a series de pacientes pertenecientes a una misma familia o grupo étnico determinado.^{4,5, 15.}

La falta de información de estudios latinoamericanos al respecto se entiende por el difícil abordaje de este tipo heterogéneo de entidades con patrones diferentes de presentación y cuyo diagnóstico requiere de la sospecha clínica del pediatra o neuropediatra con la colaboración de un neuropatólogo pediatra experimentado, además de medios sofisticados electrofisiológicos e histopatológicos que no siempre están al alcance de la mayoría de hospitales nacionales. La baja prevalencia influye también en el momento del diagnóstico final. A si mismo los constantes progresos en el campo de la genética moléculas hacen que a diario exista reportes de nuevas entidades patológicas que engrosan aun más el saco del término de miopatías congénitas, lo cual hace aun más complicado su enfoque.

En nuestra serie de casos el total de pacientes son de raza mestiza mexicana, no encontramos datos de grupos étnicos afectados¹⁶.

Sin embargo encontramos una mayor prevalencia de pacientes del estado de México y del Distrito Federal, así como procedentes del estado de Oaxaca, lo que sugiere cierto grado de endogamia, en dichas localidades. Existen estudios norteamericanos sobre prevalencia de defectos genéticos en nuestra población⁴

La más frecuente MC reportada en los estudios internacionales es la Miopatía Nemaalínica^{4,14,15} y la de Central core¹⁷, nuestra serie encontramos dicha entidad luego de la miopatía centro nuclear o miotubular¹² sin embargo la poca cantidad de casos con diagnóstico definido hacen imposible sacar conclusiones válidas. Un solo reporte de un caso ha sido publicado en una revista nacional y corresponde a una miopatía nemaalínica en etapa neonatal (3,14). De la misma manera el caso de multicore corresponde exactamente al patrón encontrado en otros reportes^{18,19}.

El perfil general clínico, electrofisiológico y laboratorial encontrado corresponde con las descripciones ya conocidas de las miopatías congénitas, es decir inicio en cualquier etapa de la vida, compromiso generalizado muscular, afectación axial como extraaxial, involucro en algunos cuantos de la musculatura facial, cervical y respiratoria, principalmente en los casos mas severos y de inicio temprano, disminución o ausencia de los REM, retraso en el desarrollo motor no siempre aunado a retraso de la esfera cognitiva^{1,7,12,13}.

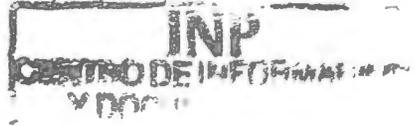
Padecimientos adicionales conocidos y ya reportados fueron encontrados como parte de cuadro de miopatía congénita, como son dismorfias, alteraciones del eje de la columna, cadera y malformaciones de miembros inferiores.

Otros datos que aparecen en nuestra serie como patologías asociadas a la presentación clínica de base son: dacriostenosis, leucoma, nistagmus horizontal, glaucoma, hemangioma plano centro facial, hemangioma fronto nasal, pielectasia y eventración diafragmática.

La EMG, la determinación de la fracción MM de la creatinfosokinasa fueron piezas esenciales en el diagnóstico final, junto a los datos de patología, inmunohistoquímica y microscopía electrónica.

En cuanto al perfil de las miopatías nemalínicas, minicore y centro nuclear o miotubular concuerdan bastante bien con las mencionadas en la literatura internacional^{7,14,15}, siendo muy característicos en especial los dos casos miopatía centro nuclear por la característica de su debut temprano y su severa evolución hasta su fallecimiento.

Queda aun por confirmar el resto de patologías de esta serie, descartando las reportadas en la literatura internacional podrán quedar solo algunas como miopatías con cambios mínimos al estudio de ultra estructura proporcionado por la microscopía electrónica.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Goebel HH Congenital Myopathies. *Semen Pediatr Neurol* 1996; 3:152.
2. Bodensteiner JB. Congenital myopathies. *Muscle Nerve* 1994; 17:131
3. Kausch to proximal K, Lehmannn-Horn F, Janka M, et al. Evidence for lindage of the central core disease locus to proximal long arm of human chromosome 19. *Genomics* 1991; 10:765.h.
4. WUNeuromuscular.
<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/alfindex.htm>.
5. Oh SJ, Danon MJ. Nonprogressive congenital neuromuscular disease with uniform type I fiber. *Arch Neurol* 1983; 40:147-50.
6. Dubowitz, V. and Pearse, A.G.E. (1960) Oxidative enzymes and phosphorylase in central core disease of muscle. *Lancet* ii: 23-24.
7. Botelho CHA, Carot Artal FJ et al. Nemaline congenital miopathy: clinical features and histopatological findings in nine patients. *Rev Neurol* 2001; 32 (4): 309-314
8. Greenfield JG, Corman T, and Shy GM: The pronostic value of the muscle biopsy in the "floppy infant". 1958. *Brain* 81:461, 1958.
9. Shy, G.M. and Magee, K.R. A new congenital nonprogressive myopathy, *Brain* 1956, 86:793
10. Dubowitz, V. (1969) *The Floppy infant*. Clinics in Developmental Medicine, N^o 31. London: Spastics international/ Heinemann.
11. Gerdes AM, Petersen MB, Schroder HD, et al. Congenital myopathy wit fiber type disproportion: a family with a chromosomal translocation t (10-17) may indicate candidate gene regions. *Clin Genet* 1994; 45: 11-6
12. Spiro AJ, Shy MG, Gonatas NKl Myotubular myopathy, persistencia of fetal muscle in an adolescent boy. *Arch Neurol* 14, 1-14, 1966.
13. Kathryn North, Hans H. Goebel. *Neuromuscular Disorders of infancy Childhood and Adolescent* 2003.

14. Ramírez del Valle JO, Sadowinski S. Miopatía Congénita Nemalínica variedad neonatal. Bol Med Hosp. Infant Mex. 2003, Vol 60: 197-203.
15. Johnston JJ, Kelley RI, Crawford To et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. Am J Hum Genet 2000; 67: 814-21.
16. Human mutation 2000, 15: 410, 17.

<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/syncm.html>
17. Denborough MA, Dennett X, and Anderson RM: Central core disease and malignant hyperpyrexia. 1973. Br Med j 1:272-273.
18. Engel AG, Gomez MR, Groover R V. Multicore disease. A recently congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibers. Mayo Clin Proc 1971; 46: 666-81.
19. Rimer KP, Whitelaw WA. The respiratory muscles in multicore myopathy. Am Rev. Respir Dis 1993.
20. Engel AG, Angelini C, Gomez MR. Fingerprin body myopathy. A new recognized congenital muscle disease. Mayo Clin Proc 1972; 42:377 -88.
21. Jerusalem, F, Engel, A.G and Gomez. Sarcotubular myopathy: a newly recognized benign congenital, familial muscle disease 1973. Neurology 23; 897-906.
22. Bertorini TE, Horner LH. Histology and histoquímico of muscle and nerve. In: Bertorini TE, Editor. Clinical evaluation and diagnostic test for neuromuscular disorders. Amsterdam: Butterworth – Heinemann, Elsevier Science; 2002.p. 595-691.



ANEXOS.

TABLA A. Clasificación de las Miopatías Congénitas.

TIPOS ESTRUCTURALES

ANORMALIDADES DE LAS SARCOMERAS.

1. Enfermedad de Central Core.
2. enfermedad de Multimincore.
3. Miopatía con lisis miofibrillar/ miopatía de cuerpos hialinos.
4. Actinopatía.
5. Enfermedad Cap.
6. Miopatía de fibra trilaminar.
7. Miopatía de bandas A.

ANORMALIDADES DE LOS DISCOS Z.

1. Miopatía rod/ Nematónica.
2. Miopatía miofibrilar/ relacionada a Desmina.
Miopatía de cuerpos citoplasmáticos.
Miopatía de cuerpos esféricos.
Miopatía de cuerpos Mallory-Like.
Miopatía de cuerpos sarcoplásmicos.
Miopatía con granulo filamentos.

ANORMALIDADES NUCLEARES.

1. Miopatía miotubular. (centro nuclear)
2. Miopatía de rod intranucleares.

INCLUSIONES ANORMALES.

1. Miopatía de cuerpos semejante a "huellas dactilares".
2. Miopatía de fibras Zebra.
3. Miopatía de cuerpos reductores.
4. Miopatía espiral cilíndrica.

ANORMALIDADES DE ORGANELAS.

1. Miopatía Sarcotubular.
M. Tubular agregada.
2. Miopatía vacuolar relacionadas a lisosomas.

MISCELANEO.

1. Miopatía de cambios mínimos.
2. Miopatías congénitas no específicas.

Miopatías Mixtas.

10. Miopatías de rod-core.
11. Miopatía de cuerpos reductores- cuerpos citoplasmáticos.
12. Miopatía de Multimincore.- centro nuclear.

TIPOS NO ESTRUCTURADOS.

1. Desproporción congénita de fibras tipo 1.
2. Miopatía micro fibra.
3. Tipo con predominancia de fibras tipo 1.
4. Tipo con uniformidad de fibras tipo 1.
5. Tipo de miofibras hipotróficas tipo I.
6. tipo II A fibras uniformes y pequeñas.
7. Tipo II con fibras musculares hipoplásicas.

Fuente: Neuromuscular Disorders of infancy Childhood and Adolescent. H. Royden.

TABLA 1. MIOPATIAS CONGENITAS CON IDENTIFICACION DEL LOCI GEN.					
Enfermedad	Gen	Proteína	Localización	Herencia	Referencias.
Miopatía Nemalínica	TPM3	α -tropomiosina	1q22-q23	AD	Laig et al 1995.
				AR	Tan et al 1999.
	NEM2	Nebulina	2q 21.2-2q22	AR	Pelin et al 1999.
	ACTA1	SM α -actina	1q42.1	AD AR S	Nowak et al 1999
	TPM2	β -tropomiosina	9p13.2	AD	Donner et al 2000
	TNNT1	Troponina I	19q13.4	AR	Johnston et al 2000
	?	?	15q21-q24	AD	Gommans et al 2002.
Enfermedad Central core	RYR1	Ryadodine	19q13.1	AD	Zhang et al 1993. Quane et al 1993.
Myopatía Miotubular Asociada a Desmina o Miopatía	MTM1	Myotubularina	Xq28	I- X.	Laporte et al. 1996.
	CRYAB	α β - Crystalina	11q22	AD	Vicart et al 1998.
	DES	Desmina	2q35	AD AR	Goldfarb et al 1998.
		?	2q24-31	AD	Nicolao et al 1999.
	?	?	10q22.3	AD	Mellburg et al 1999.

HOJA DE RECOLECCION DE INFORMACION.

MIOPATIAS CONGENITAS.

Nombre del paciente..... Procedencia.....
Edad..... Raza..... Sexo: M F N° de Expediente.....
Fecha Nacimiento: / / N° de biopsia.....

ASPECTOS CLINICOS.

1. Antecedentes heredo familiares de enfermedad similar: SI (1) NO (2)
Padre () Madre () Hermanos () Otros:.....

2. Consanguinidad: Si (1) No (2) Endogamia: Si (1) No (2)

3. Antecedentes perinatales:

- Movimientos fetales:

Presentes (1) Disminuidos (2) Ausentes (3). ESPECIFICAR.....

- EG:..... Semanas Apgar:.....(1').....(5'). Se desconoce ()

-Llanto y respiración al nacimiento. Presente () Demorada () Cianosis ()

-Calidad del llanto: Leve () moderada () adecuada ().

- Succión: Pobre () Adecuada ()

-Mov.espontánea: Pobre () Moderado () adecuado ().

4. Desarrollo psicomotor: (en meses)

- Sostén cefálico ()
- Sedestación ()
- Inicio de gateo ()
- Bipedestación ()
- De ambulación ()

5. Antecedente Traqueotomía () SNG o STPP () Gastrostomía () VM ()

ENFERMEDAD ACTUAL:

6. Edad de presentación: () meses

7. Edad al diagnóstico. () meses

MODO DE PRESENTACIÓN

8. Forma de Inicio: Insidiosa o lentamente progresiva ()

Brusca o Rápidamente Progresiva ()

9. Evolución () Estacionaria () Otra ()

10. SINTOMAS PRINCIPALES POR LOS QUE ACUDE:

1. Debilidad de miembros 2. Debilidad de músculos faciales. 3. Debilidad de músculos respiratorios 4. Calambres musculares 5. Retraso motor. 6. Crisis convulsivas. 7. Otros

EXAMEN FISICO.

11. Percentiles para la edad: PC:.... TALLA: ... PESO:.....

12. DEBILIDAD MUSCULAR (Primera consulta) (0-5)

Miembros superiores Proximal (/) Distal (/)

Miembros inferiores: Proximal (/) Distal (/)
Músculos cervicales..... Si (1) No (2)
Músculos Faciales..... Si (1) No (2)
Músculos Respiratorios y diafragma... Si (1) No (2)

13. GOWERS: 1. SI () 2. NO ()

14. Hipotonía: 1.Axial () 2.Extraaxial: () 3. Global. ()

15. REM: (En +): Bicipital..... Tricipital.....
(0 - 4) Patelares..... Aquilinos.....

16. Marcha: (al ingreso): (mayores de 1 a):

Tipo: 1. Estepaje (neuropática) 2. Basculante (miopática). 3. No tiene.....

17. Alteraciones otras:

1. Artrogriposis. 2. Alteraciones de la columna. 3. Alteraciones genitourinarias 4. Dismorfias
5. Disfunción hepática.6. Microcefalia. 7. Reflujo
gastroesofágico. 8. Fisura labial. 9. Cardiomiopatías.10. Luxación de cadera. 11 otra....

18. EXAMENES DE LABORATORIO: CPK: U/ ml.

19. ELECTROFISIOLOGIA.

EMG: Patrón Miopático (1) Patrón neurogénico (2) No tiene (0)

VCN: Normal (1) alteradas (2) No tiene (0)

.....
.....

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.

21. MO : 1. Normal. 2. Inespecífica. 3. Específica

22. IHQ: 1. Normal. 2. Inespecífica. 3. Específica

23. M: E 1: Normal. 2. Inespecífica. 3. Específica

24. DX FINAL MIOPATIA CONGENITA.....

25. ESTUDIOS DE IMAGEN:

TAC/ RMN: No tiene (0) Normal (1) Anormal (2)

