

una enfermedad mitocondrial se realiza por estudio del músculo esquelético, tanto por su fácil accesibilidad como por su dependencia del metabolismo oxidativo; además, las deficiencias de la cadena respiratoria con frecuencia no se expresan en los fibroblastos cultivados. Conclusiones. La biopsia de músculo debe congelarse con isopentano para su estudio histoquímico. Para el estudio con microscopio electrónico se debe fijar una pequeña muestra en glutaraldehído u otro fijador similar. Para el estudio de la cadena respiratoria se debe destinar un fragmento de unos 150 mg (5 mm³), congelado sin isopentano, si bien para el estudio del complejo V se necesita músculo fresco. Para el estudio de las mutaciones mitocondriales se necesitan unos 50 mg de tejido congelado. [REV NEUROL 2003; 37: 775-9] **Palabras clave.** Cadena respiratoria. Fibras rojo-rotas. Fosforilización oxidativa. Miopatía. Mitocondria. Músculo.

za-se por estudo do músculo esquelética, tanto pela sua fácil acessibilidade como pela sua dependência do metabolismo oxidativo; além disso, frequentemente as deficiências da cadeia respiratória não se expressam em fibroblastos cultivados. Conclusões. A biopsia de músculo deve congelar-se com isopentano para estudo histoquímico. Para estudo com microscópio electrónico deve-se fixar uma pequena amostra em glutaraldeído ou fixador similar. Para estudo da cadeia respiratória deve-se destinar um fragmento de cerca de 150 mg (5 mm³), congelado sem isopentano, embora para o estudo do complexo V seja necessário músculo fresco. Para o estudo das mutações mitocondriais, são necessários cerca de 50 mg de tecido congelado. [REV NEUROL 2003; 37: 775-9] **Palavras chave.** Cadeia respiratória. Fibras vermelhas-lesadas. Fosforilização oxidativa. Miopatia. Mitocôndria. Músculo.

Miopatías congénitas

A. Cabello, J.R. Ricoy-Campo

CONGENITAL MYOPATHIES

Summary. Introduction. Congenital myopathies include many genetically distinct diseases which have in common the early appearance of symptoms and characteristic morphological findings. Aim. To resume clinical, pathological and genetic findings of the most frequent myopathies in this group. Development. The most severe of these group is myotubular myopathy; affected boys die frequently in the neonatal period due to respiratory failure. The altered protein, myotubularin, is involved in the metabolism of PI3P. The gene mutated is in Xq28 and more than 140 different mutations have been reported. Centronuclear myopathy is a genetically heterogeneous group, most frequently recessive but sometimes dominant and with a variable clinical course; childhood and adolescent cases usually present facial weakness and ophthalmoplegia together with proximal weakness, while adult forms show symptoms similar to limb girdle dystrophies. The protein responsible of the disease as well as the genetic locus involved are still unknown. Central core disease (CCD) is a scarcely progressive disease frequently associated with skeletal malformations. The inheritance is usually dominant. CCD has an important association with malignant hyperthermia and both diseases share the same gene in 19q13, locus of the RYR1 gene which encodes the ryanodine receptor. Minicore myopathy is a recessive disorder which shows four different phenotypes, the most frequent being the 'classical' one, with axial weakness, scoliosis and severe respiratory insufficiency; some of these cases have mutations in the selenoprotein N gene. Other phenotype with slowly progressive weakness and hand atrophy has a homozygous mutation in the RYR1 gene. Nemaline myopathy shows four different clinical and genetic types according to the age of beginning of symptoms and the type of inheritance. Several different genes have been identified: TPM3 in 1q21, NEB in 2q21-22, ACTA1, TPM2 and TNNT1. [REV NEUROL 2003; 37: 779-86]

Key words. Central core disease. Centronuclear myopathy. Congenital myopathies. Minicore disease. Myotubular myopathy. Nemaline myopathy.

INTRODUCCIÓN

Este grupo de miopatías lo constituyen enfermedades hereditarias que se caracterizan por su comienzo congénito, su curso generalmente benigno y la presencia de rasgos morfológicos característicos.

Su clasificación es problemática, ya que la variación fenotípica es elevada en muchas de ellas, con casos de comienzo tardío, mientras que, en otras, el curso no es tan benigno como presupone el nombre. Por otra parte, se han añadido progresivamente nuevas enfermedades, de tal modo que en la actualidad hay más de 40 trastornos clasificados como miopatías congénitas (MC) [1].

Recientemente, las enfermedades musculares se han reclasificado de acuerdo con los últimos conocimientos sobre su etiología

opato genia, desarrollados a partir del descubrimiento de genes y proteínas relacionados con ellas [2]. Modificamos dicha clasificación para adaptarla al capítulo de las MC:

1. *Miopatías con alteración en la maduración o desarrollo muscular:*
 - a) Miopatía miotubular ligada al cromosoma X.
 - b) Desproporción congénita de tipos de fibras.
2. *Miopatías con anomalías nucleares:*
 - a) Miopatías centronucleares.
3. *Miopatías con alteración de las proteínas miofibrilares y citoesqueléticas:*
 - a) Miopatías con cores:
 - Enfermedad con cores centrales.
 - Enfermedad con multiminicores.
 - b) Miopatía nemalínica (MN).

Existen otras MC de aparición mucho más infrecuente y peor definidas, que se han separado en tres grupos diferentes [3]:

1. *Probables: algunos casos familiares descritos.*
 - a) Miopatía con espirales cilíndricas.

Recibido: 23.12.02. Aceptado: 25.08.03.

Unidad de Neuropatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Ana. Cabello. Unidad de Neuropatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Avda. Córdoba, s/n. E.28041 Madrid. E-mail: acabello@hdoc.insalud.es

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

- b) Miopatía con cuerpos en huella dactilar.
 - c) Miopatía con agregados tubulares.
 - d) Miopatía con cuerpos hialinos.
 - e) Miopatía vacuolar asociada con cardiomiopatía y retraso mental.
2. *Posibles: varios casos esporádicos descritos.*
 - a) Enfermedad con estructuras 'en gorra' (*cap disease*).
 - b) Miopatía con cuerpos reductores.
 - c) Miopatía con filamentos de actina.
 3. *Dudosas: descritos solamente casos aislados.*
 - a) Miopatía con cuerpos lamelares.
 - b) Miopatía con cuerpos en cebra.
 - c) Miopatía con banda A ancha.

En nuestra exposición vamos a seguir esta clasificación. Excluimos las miopatías 'dudosas', de las que existen otras muchas, además de las admitidas por el European Neuromuscular Centre (ENMC) en este grupo y, en nuestra opinión, no tienen por el momento entidad nosológica suficiente. También excluimos la 'miopatía vacuolar asociada con cardiomiopatía y retraso mental', ya que las dos familias descritas bajo este nombre [3,4] son muy similares, si no idénticas, a la enfermedad de Danon o miopatía por déficit de LAMP-2, y no consideramos que pertenezcan a este grupo de MC.

MIOPATÍAS CON ALTERACIÓN EN LA MADURACIÓN O DESARROLLO MUSCULAR

Miopatía miotubular ligada al cromosoma X

Es una miopatía congénita grave, cuyos primeros síntomas son frecuentemente intrauterinos, con polihidramnios y disminución de los movimientos fetales. Son frecuentes los abortos y los partos prematuros y la mortalidad neonatal es muy alta. La incidencia es de 1/50.000 nacidos vivos [5].

Los criterios diagnósticos de la enfermedad fueron delimitados por el ENMC en 1994 [6]:

- Sexo masculino.
- Comienzo perinatal.
- Hipotonía y debilidad generalizadas y graves.
- Insuficiencia respiratoria.
- Rasgos clínicos adicionales: dificultad en la deglución, costillas delgadas, contracturas en caderas y rodillas, párpados hinchados y oftalmoplejía.

Puede encontrarse una historia de abortos de fetos masculinos en la familia materna.

Se ha descrito algún caso asociado a peliosis hepática y crecimiento óseo acelerado [7].

La muerte, generalmente, se produce en el primer año de vida por insuficiencia respiratoria. Aun los casos con las formas más graves pueden sobrevivir, y en ellos la enfermedad puede no progresar y, en algún caso, mejorar.

Algunas portadoras pueden presentar debilidad muscular, que se supone debida a una inactivación excesiva del cromosoma X sano [8].

Los rasgos morfológicos esenciales radican en la presencia de núcleos en el centro de la fibra (NC), asociados a acúmulos oxidativos centrales (AOC); éstos contienen mayor cantidad de mitocondrias y glucógeno y menor cantidad de miofibrillas que el resto de la fibra, y son de tamaño muy variable, en general inversamente proporcionales a la edad del enfermo, de tal modo que si la biopsia se realiza precozmente, pueden ocupar una gran parte del centro de la

fibra y dejar únicamente un pequeño halo periférico claro. La cantidad de NC y AOC varía mucho, entre el 25 y el 95% de las fibras. Otro hallazgo prácticamente constante es la hipotrofia y el predominio de las fibras de tipo I, que son, además, las afectadas fundamentalmente por los NC y los AOC, y la hipertrofia de fibras de tipo II.

El estudio inmunohistoquímico ha mostrado abundante vimentina y desmina en numerosas fibras [9], así como expresión de NCAM, utrofina y cadena α -5 de la laminina [10]; todo ello, se ha propuesto como signo de inmadurez.

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la distrofia miotónica congénita, cuyos síntomas y hallazgos histológicos se parecen. Generalmente, es suficiente con el examen clínico de la madre para excluir la enfermedad de Steinert, pero puede ser necesario el estudio genético de la expansión CTG en el Cr19q.

El gen afectado en la miopatía miotubular ligada al X es el MTM1, localizado en Xq28 y que codifica la miotubularina, fosfatasa PI3P de 603 aminoácidos que se encuentra fundamentalmente en el citoplasma y cuya función exacta se desconoce, aunque parece intervenir en el metabolismo de las membranas y vesículas y en el de la fosfatidil-inositol 3 quinasa; por ello, las mutaciones reducen la capacidad de la fosfatasa para desfosforilar esta quinasa durante la miogénesis. Se han descrito 141 mutaciones diferentes, el 70% de ellas concentradas en cinco exones de los 15 que tiene el gen [11]. Las mutaciones que truncan la síntesis de la proteína producen una enfermedad muy grave, con frecuencia letal en la primera infancia, mientras que las que cambian un aminoácido (*missense*), al menos algunas, producen una enfermedad más leve, con supervivencia prolongada.

Se han descrito cinco casos de mosaicismo gonadal, lo que es importante para el consejo genético [12].

Desproporción congénita de tipos de fibras (DCTF)

La DCTF es una miopatía no progresiva, generalmente de herencia autosómica recesiva, raramente dominante, que se presenta con hipotonía congénita y debilidad muscular de intensidad variable; cuando es grave, puede producir insuficiencia respiratoria y muerte precoz. Esta eventualidad, siempre posible en las MC, es, sin embargo, rara en esta enfermedad, una de las escasas miopatías de este grupo que hace honor al apelativo de benignidad con el que se las conoce. Pueden presentar afectación facial, generalmente leve; es frecuente la presencia de artrogriposis y luxación congénita de cadera.

La característica histológica de esta enfermedad es la diferencia de tamaño entre las fibras de tipo I y las de tipo II. Esto ocurre en la mayor parte de los casos por la hipotrofia de las fibras de tipo I y la hipertrofia de las fibras de tipo II, aunque existen variaciones en este patrón, especialmente con la progresión de la enfermedad, de tal modo que parte de las fibras de tipo I pueden ser de tamaño normal o grande y parte de las de tipo II, normales o hipotróficas; sin embargo, los diámetros medios de ambos tipos deben variar al menos en un 45% [13]. Esta condición ha sufrido variaciones desde la primera descripción de la enfermedad en 1973, donde el mismo autor consideraba como suficiente para el diagnóstico una variación del 12% [14], que posteriormente pasó a ser del 25% [15], para alcanzar el 45% actual en 1998. Otra condición para el diagnóstico es el predominio de las fibras de tipo I. Es frecuente el aumento de fibras II-C.

Los hallazgos histológicos, por sí solos, no son diagnósticos de la enfermedad, ya que se conoce sobradamente el hecho de que cuadros morfológicos idénticos pueden aparecer asociados a otras enfermedades y no corresponder, por tanto, a una miopatía primaria; ciertas enfermedades o lesiones que afectan al sistema nervioso central (SNC), especialmente si se afectan el cerebelo o ciertas

vías del tronco cerebral, pueden producir cuadros histológicos muy similares [16], así como enfermedades que afectan al SNC y periférico (SNP)—como las leucodistrofias metacrómica y Krabbe—y a las neuronas motoras del asta anterior—como la atrofia muscular espinal infantil [17]—; por último, otras MC, como la MN, también muestran alteraciones idénticas. No se justifica, pues, hacer el diagnóstico de DCTF sin un cuadro clínico típico, y se debe reservar para los casos de miopatía congénita que no se asocian a ninguna otra enfermedad ni lesión del SNC o el SNP.

La patogenia de esta miopatía se desconoce, aunque ciertos hechos apoyan que se trate de una alteración en el desarrollo de las fibras: en primer lugar, la hipotrofia de las fibras de tipo I, que ocurre durante todo el desarrollo fetal, así como la expresión de la N-CAM y de la proteína 43 asociada al crecimiento, en las fibras hipotróficas [18]. La disminución de la innervación terminal intramuscular descrita por algunos autores [19] y la asociación con enfermedades del SNC y SNP, sugiere que en esta alteración del desarrollo puede estar involucrada en la innervación de las fibras.

En la actualidad, se desconocen las posibles alteraciones genéticas de la enfermedad. Se ha descrito un caso que asociaba una traslocación cromosómica t(10;17)(p11.25;q25), lo que sugiere que el gen de la enfermedad pueda localizarse en la zona de ruptura de uno de los dos cromosomas [20].

MIOPATÍAS CON ANORMALIDADES NUCLEARES: MIOPATÍAS CENTRONUCLEARES

Los términos miopatía miotubular y centronuclear se han utilizado indistintamente hasta hace muy poco tiempo. En el momento actual, se considera más exacto utilizar el término de miopatía miotubular para la forma congénita ligada al X, y el de centronuclear, para la forma de herencia autosómica recesiva o, más raramente, dominante.

La forma recesiva puede debutar en el período neonatal de forma parecida, aunque generalmente más leve, a la ligada al X, con hipotonía y llanto y succión débiles, seguidos por retraso motor, o comenzar más tardíamente, en la infancia, la adolescencia o la edad adulta. Cuando comienza en la infancia o adolescencia, muestra generalmente un curso lentamente progresivo con hipotonía, debilidad proximal, axial y facial, ptosis y oftalmoplejía; la evolución varía mucho, con enfermos que pierden precozmente la deambulación mientras otros alcanzan la segunda o tercera décadas ambulatorios. Las formas del adulto pueden iniciarse a edades muy diferentes, desde la segunda a la sexta década; no se observa generalmente afectación ocular, y la afectación facial es más rara, por lo que la presentación es la de una distrofia de cinturas. Puede asociar pseudohipertrofia de pantorrillas, y las cifras de CPK son generalmente normales. Es en estas formas del adulto, aunque no en todas, donde se ha encontrado un patrón de herencia autosómico dominante. También existen formas aparentemente esporádicas de la enfermedad.

Al igual que en la forma ligada al X, el hallazgo histológico fundamental es la presencia de NC asociados a AOC que dejan un halo claro en la periferia de la fibra; la presencia de estos AOC, en nuestra opinión, es mucho más específica que la de los NC, ya que éstos se observan en muchas enfermedades musculares, mientras que los primeros solamente lo hacen, además de en el grupo de miopatías miotubulares y centronucleares, en la distrofia miotónica congénita y, ocasionalmente, en las polimiositis/dermatomiositis, como signo posiblemente de regeneración. Su tamaño varía mucho y, al igual que en la forma ligada al sexo, parecen guardar una relación inversa con la edad de los enfermos, de tal modo que,

cuanto mayores es el enfermo, los AOC son de menor tamaño, y con frecuencia se limitan a un pequeño acúmulo central, de tamaño similar a los núcleos. A veces, puede observarse una disposición radial de las miofibrillas a partir de la zona central. Todas las alteraciones descritas afectan muy preferentemente a las fibras de tipo I, que, al igual que ocurre en todo el grupo de las MC, son de menor tamaño y más numerosas que las de tipo II; éstas suelen ser de tamaño hipertrófico y aumentan paralelamente a la edad del enfermo, lo que indica su probable carácter compensatorio. Con la progresión de la enfermedad, es frecuente la aparición de tejido graso y conectivo, que puede alterar considerablemente la arquitectura fascicular. En algún caso la evolución puede resultar en franca mejoría, tanto clínica como histológica [21].

En el estudio inmunohistoquímico se ha observado un aumento de la expresión de desmina, especialmente en el centro de las fibras, de la forma embrionaria del NCAM y, ocasionalmente, de vimentina [22], de modo similar a lo descrito en la forma ligada al cromosoma X.

La patogenia de este grupo de miopatías centronucleares de herencia autosómica se desconoce. Aunque todo parece indicar que son también el resultado de una alteración en la maduración de las fibras, no se ha llegado a determinar con certeza si los NC y los AOC son residuos de estadios fetales del desarrollo o se han producido posteriormente y los simulan. En apoyo de la primera hipótesis están la morfología, la inmunohistoquímica y la existencia de algún caso con clara mejoría histológica a lo largo de los años [21], mientras que para apoyar la segunda se han descrito algunos casos en los que las primeras biopsias no mostraban NC, mientras que biopsias repetidas años más tarde sí los mostraban [23,24]. En todo caso, será necesario conocer la proteína defectuosa y su función concreta antes de poder clarificar este punto. Aunque en la actualidad ninguna de las formas autosómicas se ha identificado molecularmente, se supone que puede estar alterado uno de los ocho análogos autosómicos del gen de la miotubularina [25].

MIOPATÍAS CON ALTERACIÓN DE LAS PROTEÍNAS FIBRILARES Y CITOESQUELÉTICAS

Miopatías con cores

Miopatía con cores centrales (MCC)

Esta miopatía congénita fue la primera que se describió, en 1956 [26]. Comparte con todo este grupo los síntomas de hipotonía congénita, retraso en el desarrollo motor y debilidad proximal que aparecen en la mayor parte de los casos. El curso es escasamente progresivo y, en general, los pacientes pueden llevar una vida relativamente normal, aunque presentan con frecuencia deformidades esqueléticas: cifoescoliosis, luxación congénita de cadera o pies cavos. Los criterios diagnósticos fueron definidos en 2002 por el ENMC [27]:

1. *Genética*: autosómica dominante o esporádica; no se ha documentado herencia recesiva. Se han descrito varias mutaciones en el gen RYR1 en diferentes familias.
2. *Edad de comienzo*: en la infancia o más tardíamente. Existen formas neonatales graves.
3. *Criterios clínicos principales*: hipotonía, retraso en el desarrollo motor, debilidad muscular generalizada que afecta a los músculos proximales y axiales más que a los distales y a las extremidades inferiores más que a las superiores. La debilidad en los músculos bulbares y el diafragma es muy rara. Puede haber oftalmoplejía.
4. *Anomalías esqueléticas*: luxación congénita de cadera y escoliosis.

5. *Evolución*: no progresiva, puede haber mejoría funcional. Puede progresar en la vida adulta.

Desde el punto de vista histológico, se caracterizan por la presencia de zonas redondeadas y bien delimitadas de pérdida de la actividad enzimática oxidativa. Se encuentra una por fibra, exclusivamente en las fibras de tipo I; en los *cores* también disminuye la cantidad de glucógeno, por lo que son visibles con el PAS. Hay un predominio marcado del tipo I. Con la evolución de la enfermedad puede aparecer más de un *core* por fibra, aunque es muy raro que sobrepasen el número de dos o tres, e infiltración extensa por tejido graso y, en menor medida, por tejido conectivo. Ultraestructuralmente, en los *cores* hay ausencia de mitocondrias y glucógeno, y la organización del sarcómero puede o no conservarse en ellos, por lo que se denominan *cores* estructurados o desestructurados, respectivamente. Los primeros son los más frecuentes. Con las técnicas para ATPasa no son visibles los *cores* estructurados, mientras que los desestructurados se tiñen más pálido que las zonas normales de la fibra.

La MCC tiene una relación estrecha con la hipertermia maligna (HM), ya que ambas enfermedades comparten el mismo *locus* genético en 19q13, *locus* en el que se ha identificado el gen RYR1, que codifica el receptor de la rianodina, una proteína involucrada en la regulación del calcio en el músculo. Más del 50% de los casos de HM y la mayoría de las MCC se asocian a mutaciones en este gen; el hecho de que una mutación resulte en un cuadro clínico u otro no parece depender del tipo y localización de la mutación, sino de otros factores complejos [28].

Miopatía con multiminicore (MMC)

Esta miopatía se caracteriza por la presencia de zonas de desorganización sarcomérica y falta de actividad oxidativa de pequeño tamaño por fibra (*minicores* múltiples). Al igual que ocurre en otras MC con hallazgos histológicos considerados 'específicos', las estructuras que la caracterizan, los *minicores* en este caso, pueden encontrarse asociadas a otras enfermedades o situaciones, y es solamente su frecuencia y disposición en el músculo y la ausencia de otras alteraciones histológicas o clínicas que indiquen la existencia de otra enfermedad, lo que los identifica como representativos de una miopatía congénita específica. Aunque, en general, se acepta que esta miopatía constituye una entidad nosológica, hay clasificaciones relativamente recientes que la incluyen entre las MC 'probables', como si todavía no se tuviera certeza de su entidad [3]. La presentación clínica más frecuente está constituida por hipotonía congénita, retraso en el desarrollo motor y debilidad y atrofia muscular lentamente progresivas; sin embargo, no todos los casos presentan una clínica similar, y se han descrito cuatro fenotipos diferentes [29,30]: el más frecuente, o 'clásico', muestra debilidad de predominio axial, escoliosis y frecuentes episodios de insuficiencia respiratoria grave. Otros grupos de mucha menor frecuencia se caracterizan por la presencia de oftalmoplejía añadida al fenotipo 'clásico' [31], por un comienzo antenatal con artrogriposis o por debilidad lentamente progresiva, con atrofia de las manos. En una familia de este último grupo se ha descrito una mutación que cambia un aminoácido (*missense*) en homocigosis en el gen RYR1 en Cr19q13, el gen responsable de la forma autosómica dominante de la enfermedad con *cores* centrales; tres enfermos de esta familia a los que se les realizó una nueva biopsia en la vida adulta mostraron *cores* centrales típicos junto con estructuras nemalínicas, lo que demuestra que este subgrupo de enfermos, considerados como miopatías con *multiminicores*, en realidad representan una variante de miopatía con *cores* centrales de herencia recesiva, que se presentan transitoriamente como *minicores* [32]. Posterior-

mente, los mismos autores han descrito mutaciones en el gen de la selenoproteína N, implicada en la distrofia muscular con espina rígida, como causa del fenotipo 'clásico' de la enfermedad [33].

Morfológicamente, los focos de desestructuración del sarcómero que constituyen los *minicores* muestran ausencia de mitocondrias, que, sin embargo, forman pequeños acúmulos en su periferia. Esta disposición de las mitocondrias es la responsable del aspecto típico 'carcomido' que presentan las fibras afectadas con las técnicas para enzimas oxidativas, y que es el hallazgo más llamativo en el estudio con microscopía óptica, ya que la desestructuración del sarcómero es difícilmente visible, excepto en los cortes semifinos longitudinales teñidos con azul de toluidina y en el estudio ultraestructural. Los *minicores* afectan a los dos tipos de fibras, contrariamente a los *cores*, que solamente se observan en las fibras de tipo I y nunca se extienden a toda la longitud de la fibra, sino que afectan únicamente a algunos sarcómeros. Son muy frecuentes los NC y la hipotrofia y el predominio de las fibras de tipo I, que ocasionalmente pueden constituir el 100% de las fibras.

La enfermedad se hereda en la mayoría de los casos de modo autosómico recesivo, aunque se ha descrito algún caso con herencia dominante.

Miopatía nemalínica

Es una miopatía que se caracteriza por la presencia de bastoncillos o cuerpos nemalínicos en las fibras musculares, generalmente en el sarcoplasma, aunque también pueden aparecer en el núcleo.

Se han descrito cuatro tipos clínico-genéticos de MN [34,35]:

1. Forma neonatal grave, autosómica recesiva.
2. Forma congénita clásica, leve, autosómica recesiva.
3. Forma infantil, autosómica dominante.
4. Forma tardía del adulto, autosómica recesiva.

Las cuatro formas muestran debilidad muscular proximal o generalizada y afectación facial, que puede ser importante. Las formas precoces se presentan con hipotonía congénita, debilidad respiratoria y dificultad para la deglución. En casos excepcionales puede haber artrogriposis. La afectación facial se manifiesta por un rostro alargado y sin expresión, con el labio superior en forma de V invertida y paladar ojival. Los músculos extraoculares no están afectados. Puede haber malformaciones torácicas como signo de debilidad de los músculos de la zona, así como hiperlordosis o espina rígida. Las formas de comienzo algo más tardío pueden presentar, como primer síntoma, un trastorno de la marcha. Aunque la debilidad es predominantemente proximal en todos los grupos, no es infrecuente la existencia también de afectación distal, con pie caído. Las infecciones respiratorias son un hecho frecuente, no solamente en el período neonatal, sino durante toda la vida. La afectación cardíaca, aunque extraordinaria, se puede presentar [36]. La CPK es normal o ligeramente elevada, y el estudio electromiográfico muestra generalmente signos miopáticos, a los que, con el tiempo, pueden sumarse algunos signos neurógenos en músculos distales.

Como es común a todas las MC, el período más problemático de la vida es el neonatal, en el que el paciente puede fallecer por infecciones respiratorias. Pasado este período, el curso de la enfermedad, en general, es muy lentamente progresivo y la mayor parte de los enfermos pueden llevar una vida activa, aunque hay excepciones con mala evolución.

Los criterios diagnósticos los estableció la ENMC en 1996 [37]:

1. Enfermedad caracterizada por debilidad muscular y estructuras nemalínicas en las fibras musculares, en ausencia de otras enfermedades que pueden asociarse con ellas.

2. La debilidad muscular afecta a los músculos faciales, los flexores del cuello y los proximales de las extremidades; puede haber, ocasionalmente, afectación distal. No se afectan los músculos extraoculares. Es frecuente la afectación respiratoria.
3. El comienzo es generalmente infantil, pero hay formas en la niñez y en la vida adulta.
4. La herencia es generalmente autosómica recesiva, a veces autosómica dominante. Muchos casos son esporádicos. No se conoce la incidencia de nuevas mutaciones.
5. Laboratorio y electrofisiología: los niveles de CPK son normales o ligeramente elevados. El EMG es normal o con alteraciones miopáticas en los músculos proximales. En los músculos distales pueden existir rasgos 'neuropáticos'.
6. Histología: presencia de estructuras nemalínicas en las regiones subsarcolemales o sarcoplásmicas; raramente, pueden observarse en localización intranuclear. Es frecuente el predominio de fibras tipo I y la desproporción de tipos de fibras y, a veces, la escasa diferenciación de los tipos. El estudio ultraestructural muestra en las nemalinas una periodicidad estructural similar al patrón de la banda Z normal. En el estudio inmunohistoquímico, tanto la banda Z como las nemalinas son positivas para α -actina.
7. Criterios de exclusión: síntomas y signos sensitivos y otras patologías identificables que pueden mostrar también estructuras nemalínicas

Las estructuras nemalínicas, redondeadas o en forma de bastoncillo, se disponen en forma de acúmulos subsarcolemales o entre las miofibrillas. Se tiñen claramente de rojo con el tricrómico de Gomori en los cortes por congelación y de color azul oscuro en los cortes semifinos teñidos con azul de toluidina. Con otras técnicas son más difícilmente visibles y a veces pueden pasar desapercibidas. Se han descrito casos con presencia de nemalinas intranucleares [38-41], alguno de ellos sin acompañarse de nemalinas sarcoplásmicas [39]; su presencia, en general, agrava el pronóstico.

Ultraestructuralmente se identifican con facilidad, ya que muestran la densidad y la estructura de las bandas Z y se ve con frecuencia su continuidad con ellas.

Bioquímicamente, se componen de α -actinina, el componente principal de la banda Z.

Hay algunas enfermedades en las que pueden observarse también nemalinas en el músculo, como la miopatía asociada a la infección por HIV [42]; por otra parte, se han descrito dos casos con presencia simultánea tanto de nemalinas como de *cores*, que presentaban en el estudio genético dos diferentes mutaciones en el gen RYR1 [43,44], lo que sugiere que las nemalinas eran un rasgo secundario de una miopatía con *cores* centrales.

Se han identificado varios genes involucrados en la MN. Los primeros fueron el TPM3 en Cr1q21, que codifica la α -tropomiosina y es el responsable de la forma autosómica dominante [45], y el NEB en 2q21-22, que codifica la nebulina y se relaciona con la mayor parte, si no todas, las formas recesivas, clásicas, de la enfermedad [35,46]. Las formas recesivas graves no están ligadas, sin embargo, a ninguno de estos dos genes [35]. Posteriormente, se identificaron otros genes relacionados también, al igual que los primeros, con proteínas de los filamentos finos de las fibras: ACTA1, que codifica la α -actina [47], TPM2, la β -tropomiosina [48] y TNNT1, la troponina T [49]. También se han descrito mutaciones en el gen del receptor de la rianodina en varios enfermos que, además de presentar *cores*, mostraban también nemalinas en las fibras [32,43,44]. Curiosamente, ninguno de los genes descritos se relaciona con las proteínas de la banda Z, las α -actininas 2 y 3.

Respecto al tipo de mutación, parece existir una relación entre las mutaciones que cambian un aminoácido (*missense*) y la herencia dominante y entre las mutaciones de terminación (*nonsense null*) con las formas recesivas. En relación con el fenotipo histológico, las mutaciones en el gen ACTA1 se ligan a dos fenómenos diferentes en las fibras musculares: agregados de filamentos de actina en las actinopatías [50] y formación de nemalinas. La variabilidad clínica que presentan los casos con mutaciones en este gen y en otros sugiere que, tanto la localización como el tipo de mutación, tienen efectos diferenciales en la formación de los filamentos finos y la interacción con otras proteínas. Por otra parte, la variabilidad intrafamiliar descrita en algunos casos sugiere que el genotipo no es el único determinante del fenotipo.

La patogenia de la enfermedad no se conoce y el papel de las proteínas mutadas (actina, nebulina, tropomiosinas y troponina T) en la formación de nemalinas, también es desconocido.

OTRAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Miopatía con espirales cilíndricas

Desde el año 1979, cuando se describieron los dos primeros casos [51], se han comunicado al menos otros 10 que mostraban espirales cilíndricas en el músculo, dos de ellos pertenecientes a una misma familia con debilidad muscular difusa y afectación facial de comienzo tardío [3]; la historia familiar, que alcanzaba a otros 10 miembros en cinco generaciones, sugería una herencia autosómica dominante de expresión variable. En ambas biopsias y en una tercera de otro miembro afectado, realizada posteriormente, se observaron espirales cilíndricas en las fibras de tipo II que formaban acúmulos subsarcolemales o intermiofibrilares, rojos con el tricrómico de Gomori y fuertemente reactivos con la técnica para la MADA; ultraestructuralmente, estaban constituidos por membranas concéntricas que se continuaban con estructuras vesiculotubulares, algunas similares a agregados tubulares. Se han observado estructuras similares en otras enfermedades, con o sin relación con patología neuromuscular [52]. La genética de esta enfermedad se desconoce.

Miopatía con cuerpos en huella dactilar

El primer caso fue descrito por A.G. Engel en 1972 [53] y, posteriormente, sólo se han comunicado otros cinco casos [3], alguno de ellos familiar [54]. Todos comparten una historia de debilidad muscular no progresiva o lentamente progresiva de comienzo precoz. Los cuerpos en huella dactilar sólo se observan en microscopía electrónica como acúmulos de membranas finas enrolladas, con un grosor y periodicidad similar en todas ellas, que forman imágenes parecidas a huellas dactilares. Se han observado también asociados a otras enfermedades, por lo que son inespecíficas [55,56].

Miopatía con agregados tubulares

Los agregados tubulares se han descrito asociados a diferentes enfermedades neuromusculares, como las parálisis periódicas [57], la miotonía congénita, la miopatía alcohólica [58] y el síndrome miasténico congénito [3] o del adulto. En otros casos, sin embargo, no se asocian a ninguna otra enfermedad y constituyen el hallazgo histológico fundamental, lo que permite considerar la miopatía con agregados tubulares como una entidad. En estos casos, el cuadro clínico presenta dos patrones claramente diferentes, aunque a veces convergen en el mismo paciente:

1. Debilidad muscular y atrofia proximales lentamente progresivas.
2. Mialgias, rigidez o calambres inducidos por el ejercicio.

Desde el punto de vista genético, se han descrito casos con herencia autosómica dominante y recesiva y otros esporádicos.

El grupo nosológico más consistente de todos los descritos anteriormente corresponde al que presenta debilidad y atrofia progresivas y se hereda con carácter autosómico dominante, ya que se han comunicado varias familias en la bibliografía [59,60], una de ellas con síntomas tanto de debilidad muscular como de intolerancia al ejercicio [61]; sin embargo, se han observado casos similares de presentación esporádica [62,63]. Por el contrario, los casos de mialgias o calambres sin debilidad, en su mayor parte son de presentación esporádica [64,65], aunque también se ha descrito alguna familia con herencia dominante [66].

Los agregados tubulares se identifican muy fácilmente, ya que forman acúmulos basófilos de formas irregulares que afectan generalmente a las fibras de tipo II, intensamente positivos con la DPNH, rojos con el tricómico y negativos con la SDH, lo que los diferencia, además de su localización y su morfología, de los acúmulos mitocondriales. Ultraestructuralmente, son también muy característicos, y están constituidos por estructuras tubulares adosadas en paralelo, de tamaño variable entre 70 y 400 nm [62].

La presencia de alteraciones mitocondriales asociadas en algunos casos puede indicar una relación funcional entre los agregados tubulares y la disfunción de estas organelas [67,68].

Miopatía con cuerpos hialinos

Esta miopatía se describió en 1971 con el nombre de 'miopatía familiar con probable lisis de miofibrillas en las fibras tipo I' [69]. Posteriormente, se han comunicado varios casos similares, algunos de herencia dominante [3,70] y otros de herencia recesiva [71] o esporádicos [72]. La biopsia muscular muestra cuerpos hialinos en numerosas fibras de tipo I, que se caracterizan por ser intensamente positivos con la ATPasa y negativos con las técnicas para enzimas oxidativas y muestran una intensa inmunorreactividad para miosina. Ultraestructuralmente, son de localización subsarcolemal y contienen filamentos aparentemente desorganizados en continuidad con los filamentos gruesos de las miofibrillas adyacentes [3]. Esta enfermedad puede representar, pues, otro ejemplo de miopatía con exceso o depósito de filamentos [52].

Miopatía con estructuras 'en gorra' (cap disease)

A. Fidzianska describió por primera vez esta alteración morfológica peculiar en un niño con síntomas de miopatía congénita, que mostraba en sus fibras musculares una zona periférica bien delimitada en forma de casquete, que se teñía intensamente con las enzimas oxidativas y era negativa con las ATPasas [73]. Posteriormente, se han descrito otros tres casos, también con síntomas congénitos y con una cantidad variable de fibras afectadas, entre el 25 y el 75% [3]. Ultraestructuralmente, las miofibrillas en esta

zona se desorientan respecto al eje de la fibra, con una alteración del patrón normal del sarcómero por ausencia de la línea A; estos hallazgos han sugerido que la patogenia de la enfermedad puede radicar en una fusión defectuosa durante la miogénesis [74].

Miopatía con cuerpos reductores

Descrita por primera vez en el año 1972 en dos niños no emparentados que tuvieron una evolución fatal [75], posteriormente se han descrito casos de evolución más benigna [3,76]. Dado que todos los casos han sido esporádicos, no se conoce por el momento ningún dato genético.

Los cuerpos reductores son inclusiones bien circunscritas, en la vecindad de los núcleos, que tienen como característica particular el ser fuertemente positivos con la α -glicerofosfato deshidrogenasa cuando se tratan previamente con menadiona. Ultraestructuralmente, son inclusiones granulatubulares, de alta densidad electrónica, que no están rodeadas por membrana. Su origen es desconocido y no expresan desmina, vimentina, ubiquitina ni espectrina en la inmunohistoquímica [77].

Se ha observado algún caso asociado a cuerpos citoplásmicos y síndrome de espina rígida [78,79] y otros de comienzo en el adulto [80].

Actinopatía

Se han descrito dos enfermedades diferentes asociadas a mutaciones en el gen de la α -actina, la MN y la miopatía con exceso de miofilamentos finos (actinopatía) [47].

En 1997, Goebel et al [81] describieron tres pacientes que mostraban acúmulos de filamentos finos de actina en la biopsia muscular, que en dos de ellos se asociaban a nemalinas intranucleares o sarcoplásmicas. El estudio genético de estos casos demostró mutaciones en el gen ACTA 1 [41], y fue el origen del estudio de este gen en los enfermos con MN sin depósito de filamentos anormales. Los límites entre ambas enfermedades, la MN con mutaciones en el gen ACTA 1 y la actinopatía, que siempre muestra mutaciones en este gen, no están bien definidos, y es posible que algunos casos de MN muestren acúmulos de filamentos finos en otros músculos no estudiados, y viceversa, o los desarrollen en un estadio posterior de la enfermedad [82].

Los síntomas de la actinopatía son similares a los de la MN, bien en su forma congénita grave con muerte precoz por insuficiencia respiratoria o en la forma clásica benigna.

Histológicamente, las fibras musculares muestran agregados de filamentos finos que se tiñen positivamente con la técnica inmunohistoquímica para actina y que son negativos con las técnicas para enzimas oxidativas y ATPasas. Ultraestructuralmente, se observan áreas confluyentes ocupadas por filamentos finos, generalmente en la zona subsarcolemal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tubridy N, Fontaine B, Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 575-82.
2. Karpati G. Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases. World Federation of Neurology. Lawrence, KS: ISN Neuropath Press, Allen Press; 2002.
3. Goebel HH, Anderson JR. Structural congenital myopathies (excluding nemaline myopathy, myotubular myopathy and desminopathies): 56th European Neuromuscular Centre (ENMC) sponsored International Workshop. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 50-7.
4. Muntoni F, Catani G, Mateddu A, Rimoldi M, Congiu T, Faa G, et al. Familial cardiomyopathy, mental retardation and myopathy associated with desmin-type intermediate filaments. *Neuromuscul Disord* 1994; 4: 233-41.
5. Mandel JL, Laporte J, Buj-Bello A, Sewry C, Wallgren-Pettersson C. X-linked myotubular myopathy. In Karpati G. Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases. World Federation of Neurology. Lawrence, KS: ISN Neuropath Press, Allen Press; 2002. p. 124-9.
6. Wallgren-Pettersson C, Thomas NST. Report on the 20th ENMC sponsored international workshop: myotubular/centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 1994; 4: 71-4.
7. Herman GE, Finegold M, Zhao W, de Gouyon B, Metzzenberg A. Medical complications of long term survivors with X-linked myotubular myopathy. *J Pediatr* 1999; 134: 206-14.
8. Hamman SR, Robinson DO, Moutou C, Kennedy CR, Dennis NR, Hughes PJ, et al. Clinical and genetic study of manifesting heterozygote with X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 133-7.

9. Sarnat HB. Myotubular myopathy: arrest of morphogenesis of myofibres associated with persistence of fetal vimentin and desmin. Four cases compared with fetal and neonatal muscle. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 109-23.
10. Helliwell TR, Ellis IH, Appleton RE. Myotubular myopathy: morphological, immunohistochemical and clinical variation. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 152-61.
11. Laporte J, Biancalana V, Tanner SM, Kress W, Schneider V, Wallgren-Petersen C, et al. MTM1 mutations in X-linked myotubular myopathy. *Hum Mutat* 2000; 15: 393-409.
12. Wallgren-Petersson C. 72nd ENMC International Workshop: myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 525-9.
13. Brooke MH. Congenital fibre type disproportion [abstract]. *J Neurol Sci* 1998; 98: 100.
14. Brooke MH. Congenital fibre type disproportion. In Kakulas BA, ed. *Clinical Studies in Myology. Proceedings of the Second International Congress on Muscle Diseases*, Perth, Australia, 1971. Amsterdam: Kakulas BA, Excerpta Medica; 1973. p. 147-59.
15. Dubowitz V. *Muscle disorders in childhood*. 2 ed. London: WB Saunders; 1995. p. 167.
16. Sarnat HB. Le cerveau influence-t-il le développement musculaire du fœtus humain? Mise en évidence de 21 cas. *J Canad Sci Neurol* 1964; 12: 111-20.
17. Dubowitz V. Congenital myopathies. In *Muscle biopsy, a practical approach*. 2 ed. London: Baillière Tindall; 1985. p. 257.
18. Heuss D, Engelhardt A, Lochmuller H, Goebel HH, Neundorfer B. Expression of growth associated protein 43 and neural cell adhesion molecule in congenital fibre type disproportion with interstitial myositis. *Virchows Arch* 1994; 425: 101-5.
19. Ter Laak HJ, Jaspard HH, Gabreels FJ. Congenital fibre type disproportion. *Clin Neurol Neurosurg* 1981; 83: 67-9.
20. Gerdes AM, Petersen MB, Schroder HD, Breuer TJ, Sengers RC, Joosten EM, et al. Congenital myopathy with fiber type disproportion: a family with a chromosomal translocation t(10;17) may indicate candidate gene regions. *Clin Genet* 1994; 45: 11-6.
21. Ricoy JR, Cabello A. Hypotrophy of type I fibers with central nuclei. Recovery four years after diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 167-71.
22. Figarella-Branger D, Calore EE, Boucraut J, Bianco N, Rougon G, Pellissier JF. Expression of cell surface and cytoskeleton developmentally regulated proteins in adult centronuclear myopathies. *J Neurol Sci* 1992; 109: 69-76.
23. Van der Ven PF, Jap PH, Wetzels RH, ter Laak HJ, Ramaekers FC, Stadhouders AM, et al. Postnatal centralization of muscle fibre nuclei in centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 211-20.
24. Danon MJ, Giometti CS, Manaligod JR, Swisher C. Sequential muscle biopsy changes in a case of congenital myopathy. *Muscle Nerve* 1997; 20: 561-9.
25. Carpenter S. Abnormalities in nuclear positioning (centronuclear myopathies). In Karpati G, ed. *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. World Federation of Neurology. ISN Lawrence, KS: Neuropath Press, Allen Press; 2002. p. 57-9.
26. Shy GM, Magee KR. A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 1956; 79: 610.
27. De Cauwer H, Heytens L, Martin JJ. Workshop report of the 89th ENMC International Workshop: Central Core Disease, 19-20 January 2001, Hilversum, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 588-95.
28. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ. Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2000; 15: 410-7.
29. Ferreiro A, Estournet B, Chateau D, Romero NB, Laroche C, Odent S, et al. Multi-minicore disease—searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 2000; 48: 745-57.
30. Ferreiro A, Fardeau M. 80th ENMC International Workshop on Multi-Minicore Disease: 1st International MmD Workshop. *Neuromusc Disord* 2002; 12: 60-8.
31. Jungbluth H, Sewry C, Brown SC, Manzur AY, Mercuri E, Bushby K, et al. Minicore myopathy in children: a clinical and histopathological study of 19 cases. *Neuromusc Disord* 2000; 10: 264-73.
32. Ferreiro A, Monnier N, Romero NB, Leroy J-P, Bönnemann C, Straub V, et al. A recessive form of central core disease, transiently presenting as multi-minicore disease, is associated with a homozygous mutation in the ryanodine receptor type I gene. *Ann Neurol* 2002; 51: 750-9.
33. Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C, Moghadaszadeh B, Goemans N, Bönnemann C, et al. Mutations of the selenoprotein N gene, implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multi-minicore disease. Reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 739-49.
34. Fardeau M, Tomé FMS. Congenital myopathies. In Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology, basic and clinic*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1487-532.
35. Wallgren-Petersson C, Pelin K, Hilpelä P, Donner K, Porfirio B, Graziano C, et al. Clinical and genetic heterogeneity in autosomal recessive nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 564-72.
36. Ishibashi-Ueda H, Imakita M, Yutani C. Congenital nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol* 1990; 21: 77-82.
37. Wallgren-Petersson C, Laing NG. Workshop Report: 40th ENMC International Workshop: nemaline myopathy. 2-4 February 1996, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 389-91.
38. Jenis EH, Lindquist RR, Lister RC. New congenital myopathy with crystalline intranuclear inclusions. *Arch Neurol* 1969; 20: 281-7.
39. Rifai Z, Kazee AM, Kamp C, Griggs RC. Intranuclear rods in severe congenital nemaline myopathy. *Neurology* 1993; 43: 2372-7.
40. Barohn RJ, Jackson CE, Kagan-Hallet KS. Neonatal nemaline myopathy with abundant intranuclear rods. *Neuromuscul Disord* 1994; 4: 513-20.
41. Goebel HH, Warlo I. Nemaline myopathy with intranuclear rods-intranuclear rod myopathy. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 13-9.
42. Cabello A, Martínez-Martín P, Gutiérrez-Rivas E, Madero S. Myopathy with nemaline structures associated with HIV infection. *J Neurol* 1990; 237: 64-6.
43. Monnier N, Romero NB, Leralé J, Nivoche Y, Qi D, MacLennan DH, et al. An autosomal dominant congenital myopathy with cores and rods is associated with a neomutation in the RYR1 gene encoding the skeletal muscle ryanodine receptor. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2599-608.
44. Scacheri PC, Hoffman EP, Fratkin JD, Semino-Mora C, Senchak A, Davis MR, et al. A novel ryanodine receptor gene mutation causing both cores and rods in congenital myopathy. *Neurology* 2000; 55: 1689-96.
45. Laing NG, Wilton SD, Akkar PA, Dorosz S, Boundy K, Kneebone CS, et al. A mutation in the alpha-tropomyosin gene TPM3 associated with autosomal dominant nemaline myopathy. *Nat Genet* 1995; 9: 75-9.
46. Pelin K, Hilpelä P, Donner K, Sewry C, Akkari PA, Wilton SD, et al. Mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2305-10.
47. Nowak KJ, Wattanasirichaigoon D, Goebel HH, Wilce M, Pelin K, Donner K. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. *Nat Genet* 1999; 23: 208-12.
48. Donner K, Ollikainen M, Pelin K, Grönholm M, Carpén O, Wallgren-Petersson C, et al. Mutations in the beta-tropomyosin (TPM2) gene in rare cases of autosomal-dominant nemaline myopathy [abstract]. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 342.
49. Johnston JJ, Kelley RI, Crawford TO, Morton DH, Agarwala R, Koch T, et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 814-21.
50. Goebel HH, Anderson JR, Hubner C, Oexle K, Warlo I. Congenital myopathy with excess of thin filaments. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 160-8.
51. Carpenter S, Karpati G, Robitaille Y, Melmed C. Cylindrical spirals in human skeletal muscle. *Muscle Nerve* 1979; 2: 282-7.
52. Goebel HH. Rare myopathies of childhood. In Karpati G, ed. *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. World Federation of Neurology. Lawrence, KS: ISN Neuropath Press, Allen Press; 2002. p. 287-9.
53. Engel AG, Angelini C, Gómez MR. Fingerprint body myopathy, a rarely recognized congenital muscle disease. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 377-88.
54. Fardeau M, Tomé FMS. Familial fingerprint body myopathy. *Arch Neurol* 1976; 33: 724-5.
55. Jadro-Santel D, Grcevic N, Dogan S. Centronuclear myopathy with type I fibre hypotrophy and 'fingerprint' inclusions associated with Marfan's syndrome. *J Neurol Sci* 1980; 45: 43-56.
56. Kuzuhara S, Nakanishi T. Tubulomembranous and fingerprint-like inclusions in biopsied muscle of distal myopathy with rimmed vacuoles. *Acta Neuropathol* 1984; 62: 194-200.
57. Rosenberg NL, Neville HE, Ringel SP. Tubular aggregates. Their association with neuromuscular disease, including the syndrome of myalgias/cramps. *Arch Neurol* 1985; 42: 973-6.
58. Del Villar-Negro A, Merino-Angulo J, Rivera-Pomar JM. Tubular aggregates in skeletal muscle of chronic alcoholic patients. *Acta Neuropathol* 1982; 56: 250-4.
59. Rohkamm R, Boxler K, Ricker K, Jerusalem F. A dominantly inherited myopathy with excessive tubular aggregates. *Neurology* 1983; 33: 331-6.
60. Cameron CHS, Allen IV, Patterson V, Avaria MA. Dominantly inherited tubular aggregate myopathy. *J Pathol* 1992; 168: 397-403.
61. Muller HD, Vielhaber S, Brunn A, Schroder JM. Dominantly inherited myopathy with novel tubular aggregates containing 1-21 tubulofilamentous structures. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 27-35.
62. Alonso-Losada G, Cimas I, Pego R, La Torre P, Teijeira S, Navarro C.

- Isolated progressive muscle weakness with tubular aggregates. Clin Neuropathol 1998; 17: 50-4.
63. Figarella-Branger D, Pellissier JF, Pérez-Castillo AM, Desnuelle C, Pouget J, Serratrice G. Slowly progressive myopathy with accumulation of tubular aggregates. Rev Neurol (Paris) 1991; 147: 586-94.
 64. Rouillet E, Fardeau M, Collin H, Marteau R. Myopathy with tubular aggregates. Clinical, biological and histological study of 2 cases. Rev Neurol (Paris) 1985; 141: 655-62.
 65. Brumback RA, Staton RD, Susag ME. Exercise-induced pain, stiffness and tubular aggregation in skeletal muscle. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44: 250-4.
 66. Martín JJ, Ceuterick CH, Van Goethem G. On a dominantly inherited myopathy with tubular aggregates. Neuromuscul Disord 1997; 7: 512-20.
 67. Vielhaber S, Schroder R, Winkler K, Weis S, Sailer M, Feistner H, et al. Defective mitochondrial oxidative phosphorylation in myopathies with tubular aggregates originating from sarcoplasmic reticulum. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60: 1032-40.
 68. Garrard P, Blake J, Stinton V, Hanna MG, Reilly MM, Holton JL, et al. Distal myopathy with tubular aggregates: a new phenotype associated with multiple deletions in mitochondrial DNA? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 207-8.
 69. Cancilla PA, Kalyanaraman K, Verity MA, Munsat T, Pearson CM. Familial myopathy with probable lysis of myofibrils in type I fibers. Neurology 1971; 21: 579-85.
 70. Masuzugawa S, Kuzuhara S, Narita Y, Naito Y, Taniguchi A, Ibi T. Autosomal dominant hyaline body myopathy presenting as scapuloperoneal syndrome: clinical features and muscle pathology. Neurology 1997; 48: 253-7.
 71. Karasoy H, Yüceyar N. Hyaline body myopathy presenting as scapuloperoneal syndrome with autosomal recessive inheritance [abstract]. Neuromuscul Disord 1999; 9: 514.
 72. Barohn RJ, Brumback RA, Mendell JR. Hyaline body myopathy. Neuromuscul Disord 1994; 4: 257-62.
 73. Fidzińska A, Badurska B, Ryniewicz B, Dembek I. 'Cap disease': new congenital myopathy. Neurology 1981; 31: 1113-20.
 74. Fidzińska A. 'Cap disease' - a failure in the correct muscle fibre formation. J Neurol Sci 2002; 201: 27.
 75. Brooke MH, Neville HE. Reducing body myopathy. Neurology 1972; 22: 829-40.
 76. Oh SJ, Meyers GJ, Wilson ER Jr, Alexander CB. A benign form of reducing body myopathy. Muscle Nerve 1983; 19: 587-94.
 77. Kiyomoto BH, Murakami N, Kobayashi Y, Nihei K, Tanaka T, Takeshita K, et al. Fatal reducing body myopathy. Ultrastructural and immunohistochemical observations. J Neurol Sci 1995; 128: 58-65.
 78. Reichmann H, Goebel HH, Schneider C, Toyka KV. Familial mixed congenital myopathy with rigid spine phenotype. Muscle Nerve 1997; 20: 411-7.
 79. Goebel HH, Halbig LE, Goldfarb L, Schober R, Albani M, Neuen-Jacob E, et al. Reducing body myopathy with cytoplasmic bodies and rigid spine syndrome: a mixed congenital myopathy. Neuropediatrics 2001; 32: 196-205.
 80. Figarella-Branger D, Putzu GA, Bouvier-Labit C, Pouget J, Chateau D, Fardeau M, et al. Adult onset reducing body myopathy. Neuromuscul Disord 1999; 9: 580-6.
 81. Goebel HH, Anderson JR, Hubner C, Oexle K, Warlo I. Congenital myopathy with excess of thin myofilaments. Neuromuscul Disord 1997; 7: 160-8.
 82. Goebel HH, Laing NG. Actinopathies. In Karpati G, ed. Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases. Lawrence, KS: Allen Press; 2002. p. 62-4.

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Resumen. Introducción. Las miopatías congénitas engloban muchas enfermedades genéticamente distintas que tienen en común la presentación temprana de la sintomatología y unos hallazgos morfológicos característicos. Objetivo. Resumir los hallazgos clínicos, patológicos y genéticos de las miopatías más frecuentes en este grupo. Desarrollo. De todo el grupo, la patología más grave es la miopatía miotubular; los niños afectados suelen morir durante el período neonatal a causa de una insuficiencia respiratoria. La proteína modificada, la miotubularina, está involucrada en el metabolismo del fosfoinositol-3-fosfato (PI3P). El gen mutado se encuentra en Xq28, y se han descrito más de 140 mutaciones diferentes. La miopatía centronuclear es un grupo genéticamente heterogéneo, normalmente recesivo pero a veces dominante, que tiene un curso clínico variable; los casos infantiles y en la adolescencia suelen presentar debilidad facial y oftalmoplejía, junto con debilidad proximal. Las formas adultas, por otra parte, manifiestan una sintomatología similar a las distrofias del anillo óseo. Aún se debe determinar cuál es la proteína responsable de la enfermedad y el locus genético implicado. La enfermedad de los cuerpos centrales (CCD) es una enfermedad poco progresiva que, con frecuencia, se asocia con malformaciones del esqueleto. Normalmente, la herencia es dominante. La CCD se asocia de manera importante con la hipotermia maligna, y las dos afecciones comparten el mismo gen en 19q13, el locus del gen RYR1 que codifica el receptor de la rianodina. La miopatía minicore es un trastorno recesivo que presenta cuatro fenotipos distintos, de los cuales el más frecuente es el 'clásico', con debilidad axial, escoliosis y una insuficiencia respiratoria grave. Algunos de estos casos tienen mutaciones en el gen de la selenoproteína N. Otros fenotipos, con una debilidad de evolución lenta y atrofia de las manos, tienen una mutación homocigótica en el gen RYR1. La miopatía nemalina presenta cuatro tipos clínicos y genéticos distintos según el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología y el tipo de herencia. Se han identificado varios tipos de genes: TPM3 en 1q21, NEB en 2q21-22, ACTA1, TPM2 y TNNT1. [REV NEUROL 2003; 37: 779-86]

Palabras clave. Enfermedad de los cuerpos centrales. Miopatía centronuclear. Miopatía minicore. Miopatía miotubular. Miopatía nemalina. Miopatías congénitas.

MIOPATIAS CONGÉNITAS

Resumo. Introdução. As miopatias congénitas englobam muitas doenças geneticamente distintas que têm em comum a apresentação precoce de sintomatologia e achados morfológicos característicos. Objectivo. Resumir os achados clínicos, patológicos e genéticos das miopatias mais frequentes neste grupo. Desenvolvimento. De todo o grupo, o caso mais grave é a miopatia miotubular; as crianças afectadas habitualmente morrem durante o período neonatal devido a insuficiência respiratória. A proteína modificada, a miotubularina, está envolvida no metabolismo do PI3P. O gene mutado encontra-se em Xq28 e foram descritas mais de 140 mutações diferentes. A miopatia centronuclear é um grupo geneticamente heterogéneo, normalmente recesivo mas ocasionalmente dominante, que tem um curso clínico variável; os casos infantis e adolescentes apresentam habitualmente debilidade facial e oftalmoplegia, juntamente com debilidade proximal. As formas adultas, por outro lado, manifestam uma sintomatologia similar às distrofias do anel ósseo. Está, contudo, por determinar qual é a proteína responsável pela doença e o locus genético envolvido. A doença dos corpos centrais (DCD) é uma doença pouco progressiva que frequentemente associa-se a malformações do esqueleto. Normalmente a hereditariedade é dominante. A DCD associa-se de forma importante com a hipotermia maligna e as duas doenças partilham o mesmo gene em 19q13, o locus do gene RYR1 que codifica o receptor da rianodina. A miopatia minicore é uma doença recesiva que apresenta quatro fenótipos distintos, sendo o mais frequente o 'clássico', com debilidade axial, escoliose e insuficiência respiratória grave. Alguns destes casos têm mutações no gene da seleno-proteína N. Outros fenótipos com uma debilidade de evolução lenta e atrofia das mãos têm uma mutação homocigótica no gene RYR1. A miopatia nemalina apresenta quatro tipos clínicos e genéticos distintos segundo o tempo decorrido desde o início da sintomatologia e o tipo de hereditariedade. Foram identificados vários tipos de genes: TPM3 em 1q21, NEB em 2q21-22, ACTA1, TPM2 e TNNT1. [REV NEUROL 2003; 37: 779-86]

Palavras chave. Doença dos corpos centrais. Miopatia centronuclear. Miopatia minicore. Miopatia miotubular. Miopatia nemalina. Miopatias congénitas.