

MIOPATÍAS CONGENITAS: Características clínicas y mecanismos fisiopatológicos

Marcos Madruga Garrido

Sección de Neuropediatría

Unidad Funcional Multidisciplinar de Patología

Neuromuscular en la Infancia

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Sevilla



SaludMadrid **M** Hospital Universitario Ramón y Cajal **UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**
Comunidad de Madrid

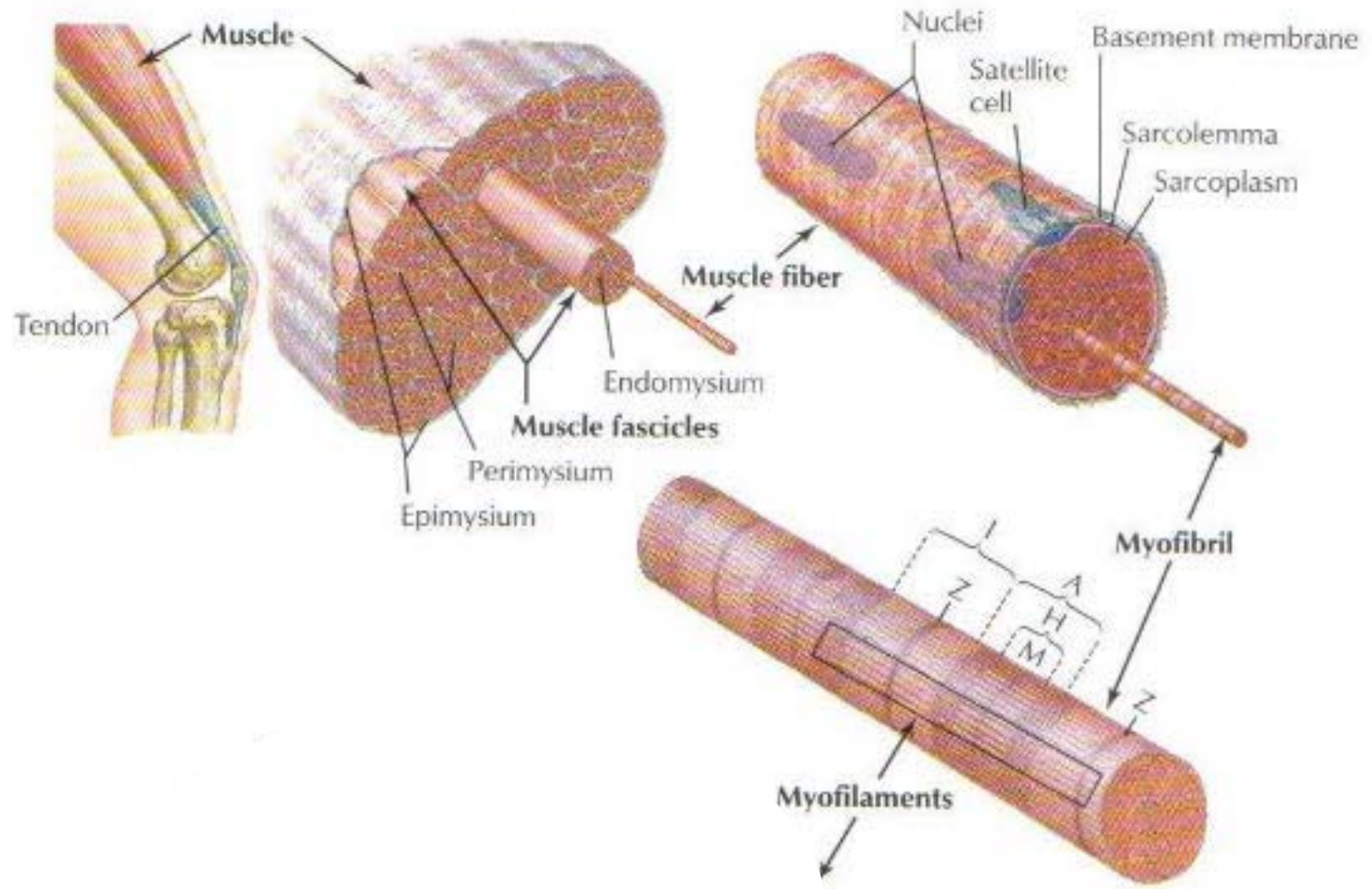
**Enfermedades Musculares
en la
Infancia y Adolescencia (X)**

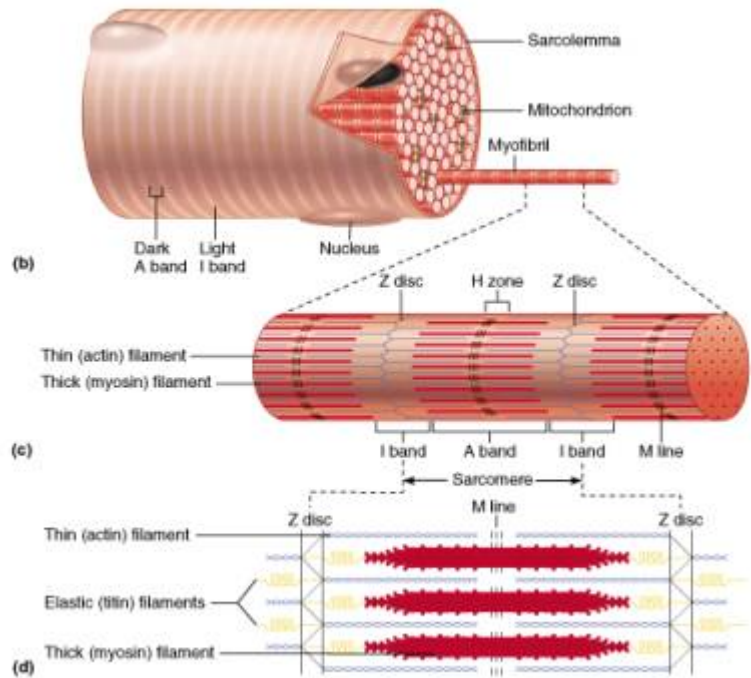
21 y 22 de Marzo de 2013

ÍNDICE

- El músculo
- Miopatías congénitas. GENERALIDADES
- Clasificación:
 - Clínica
 - Anatomía patológica
 - Genética
 - Mecanismos fisiopatológicos
- RMN musculares
- Aproximación clínica
- Terapias

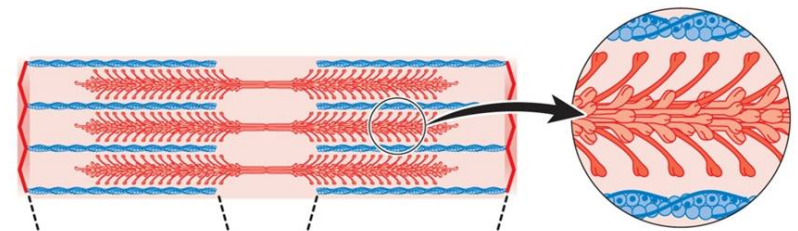
EL MÚSCULO



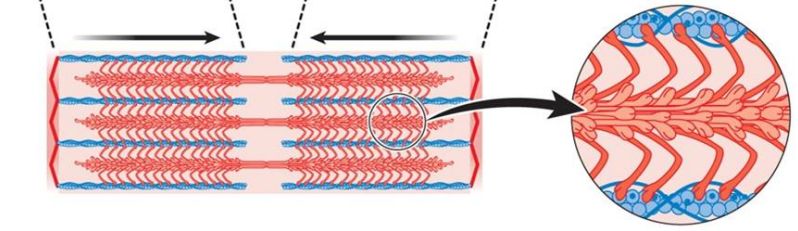


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

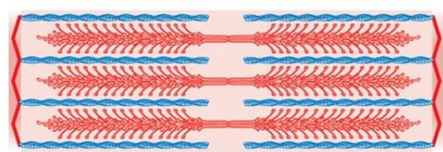
A Muscle relaxed—no contact between actin and myosin

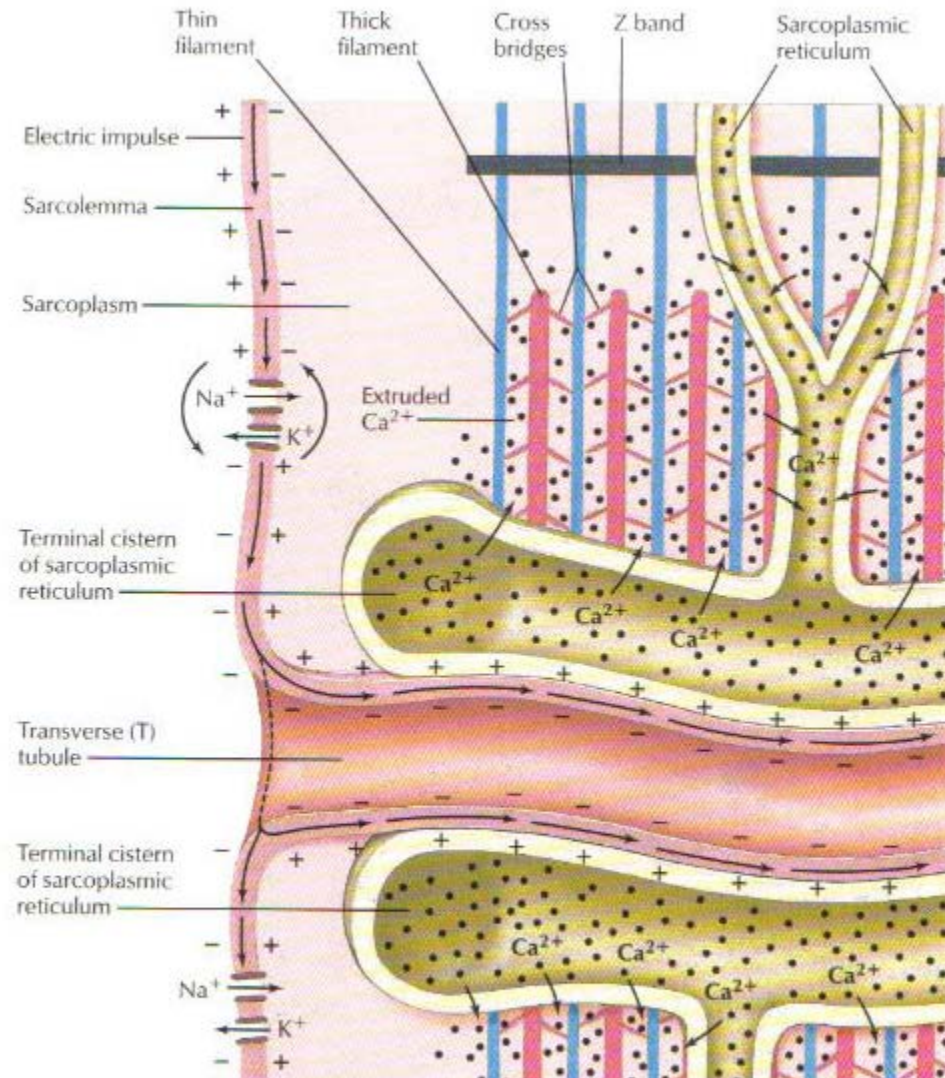


B Cross-bridges form, actin filaments move closer together

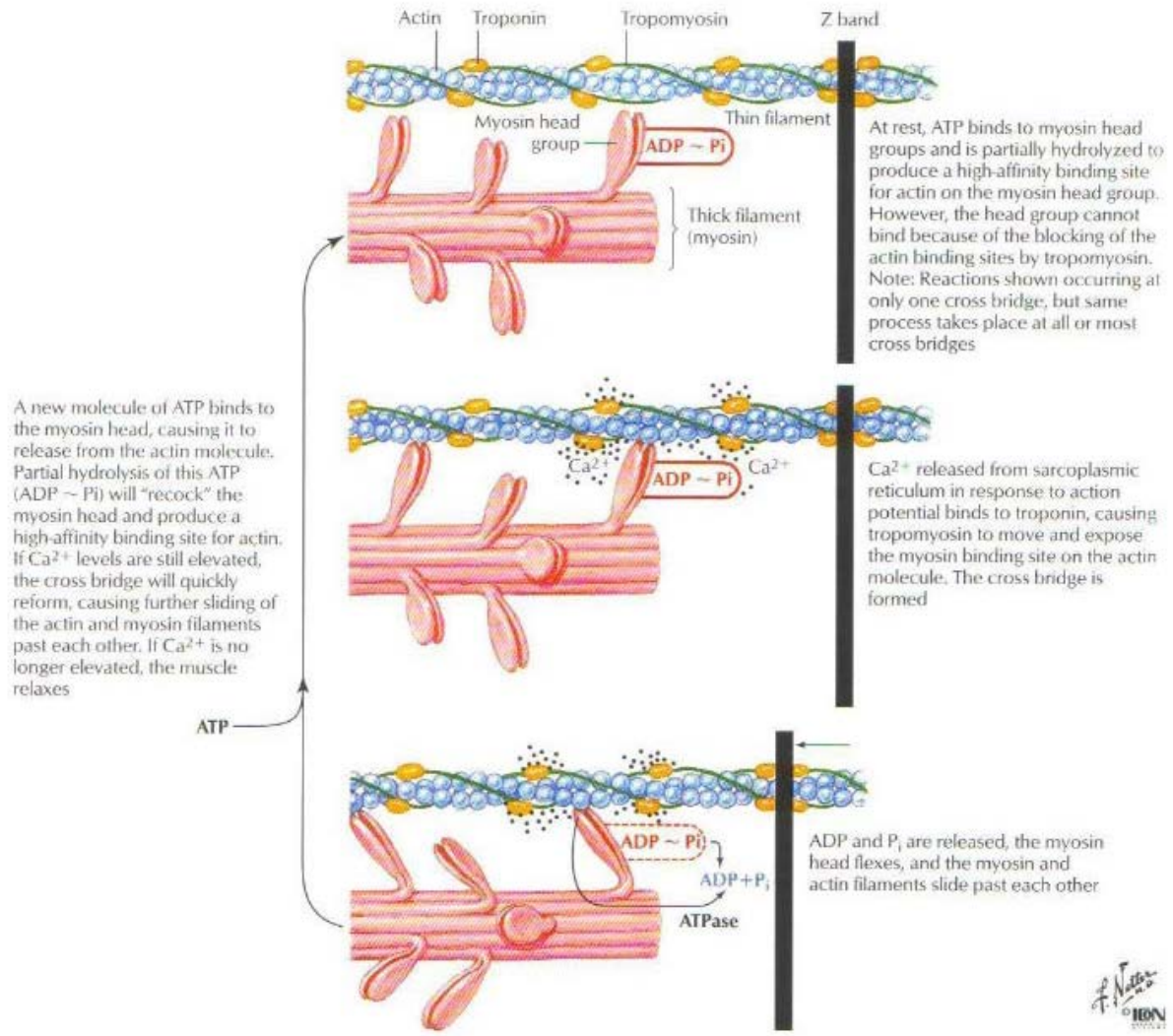


C Cross-bridges return to normal position, attach to new sites

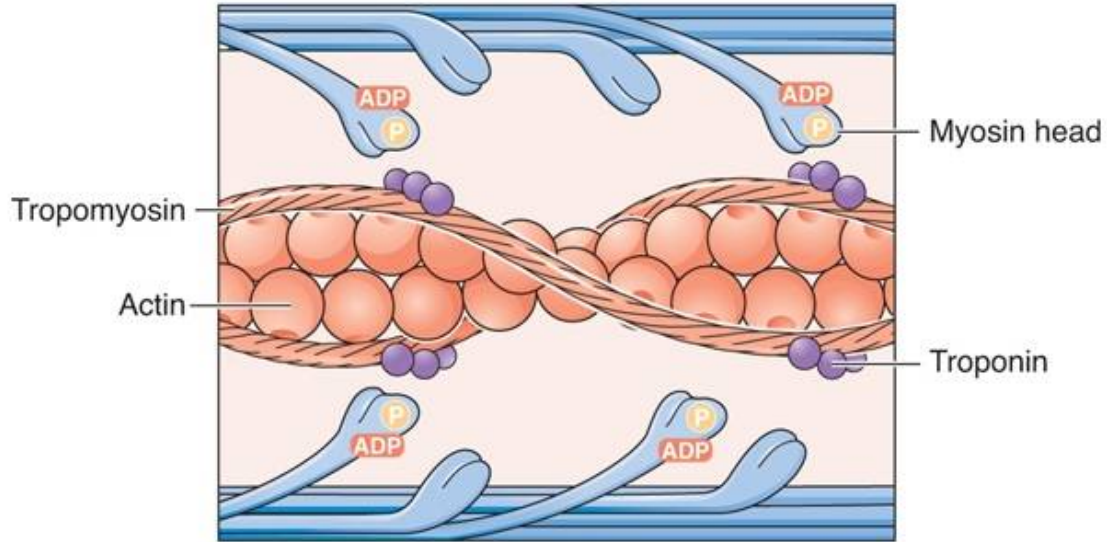




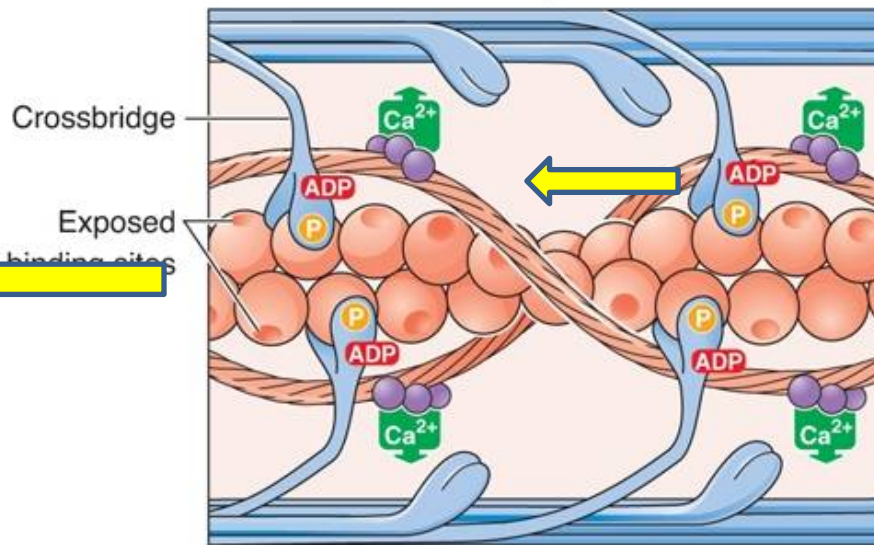
La función de los túbulos-T es la de llevar el potencial de acción de la membrana celular hasta los sarcómeros, donde se encuentra organizado la maquinaria contráctil de la fibra muscular.



A new molecule of ATP binds to the myosin head, causing it to release from the actin molecule. Partial hydrolysis of this ATP (ADP + P_i) will "recock" the myosin head and produce a high-affinity binding site for actin. If Ca²⁺ levels are still elevated, the cross bridge will quickly reform, causing further sliding of the actin and myosin filaments past each other. If Ca²⁺ is no longer elevated, the muscle relaxes

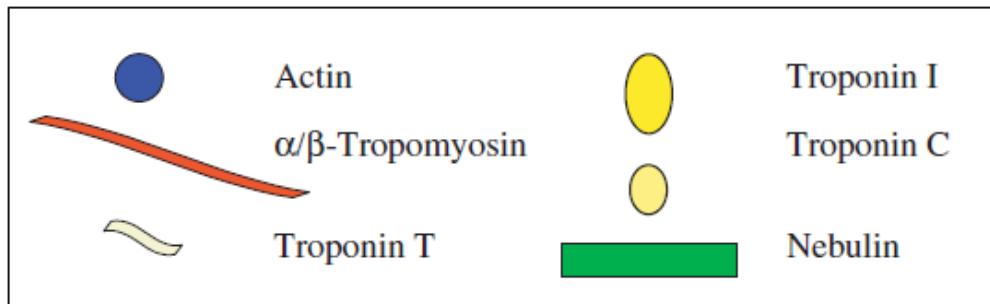
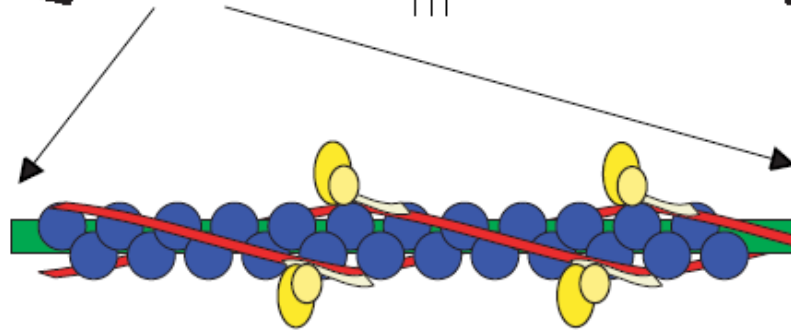
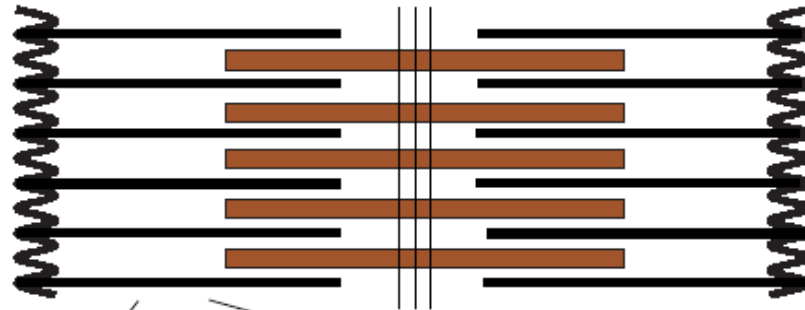
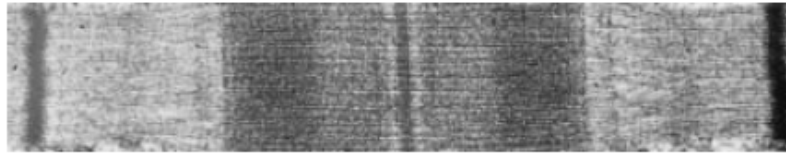
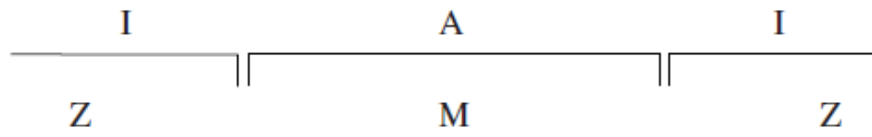


A



B





MIOPATÍAS CONGÉNITAS

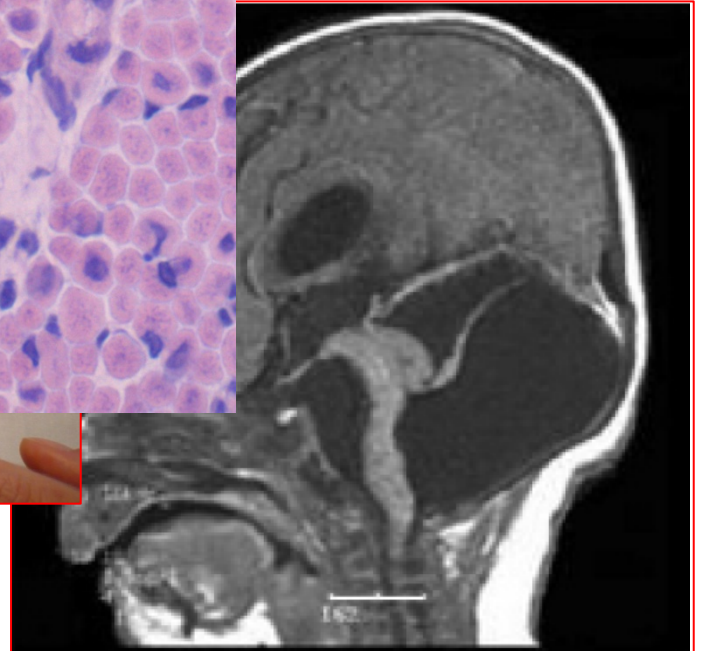
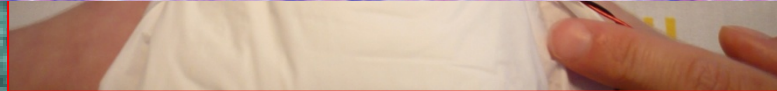
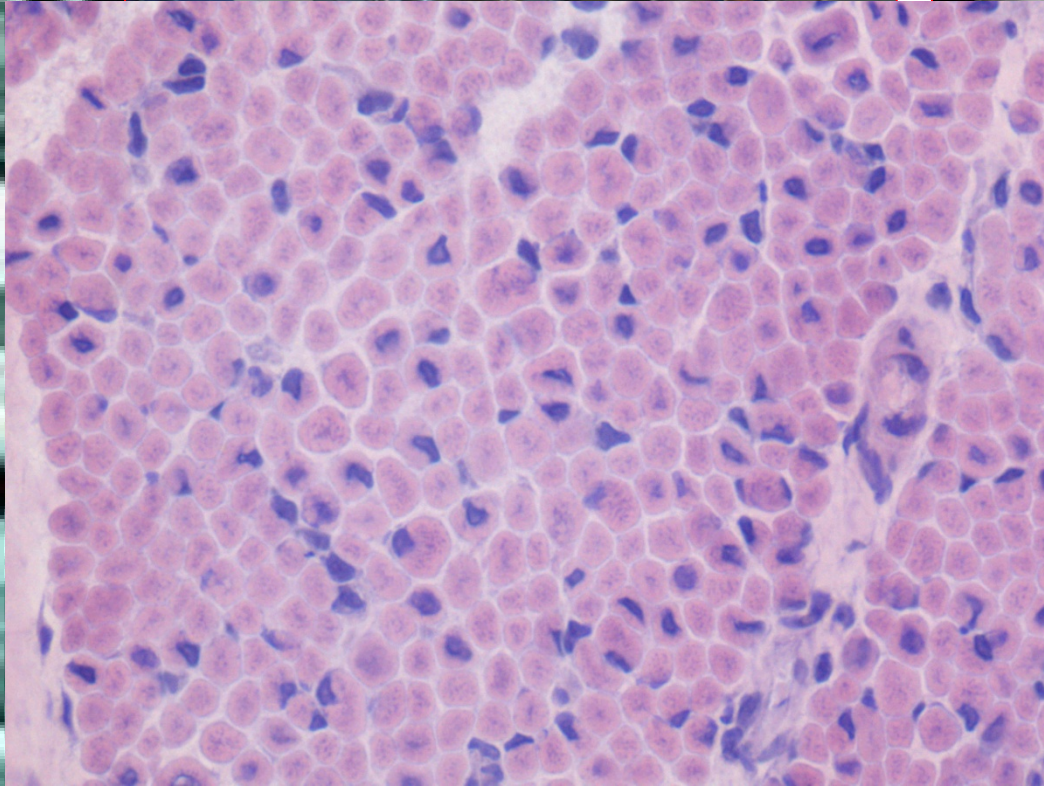
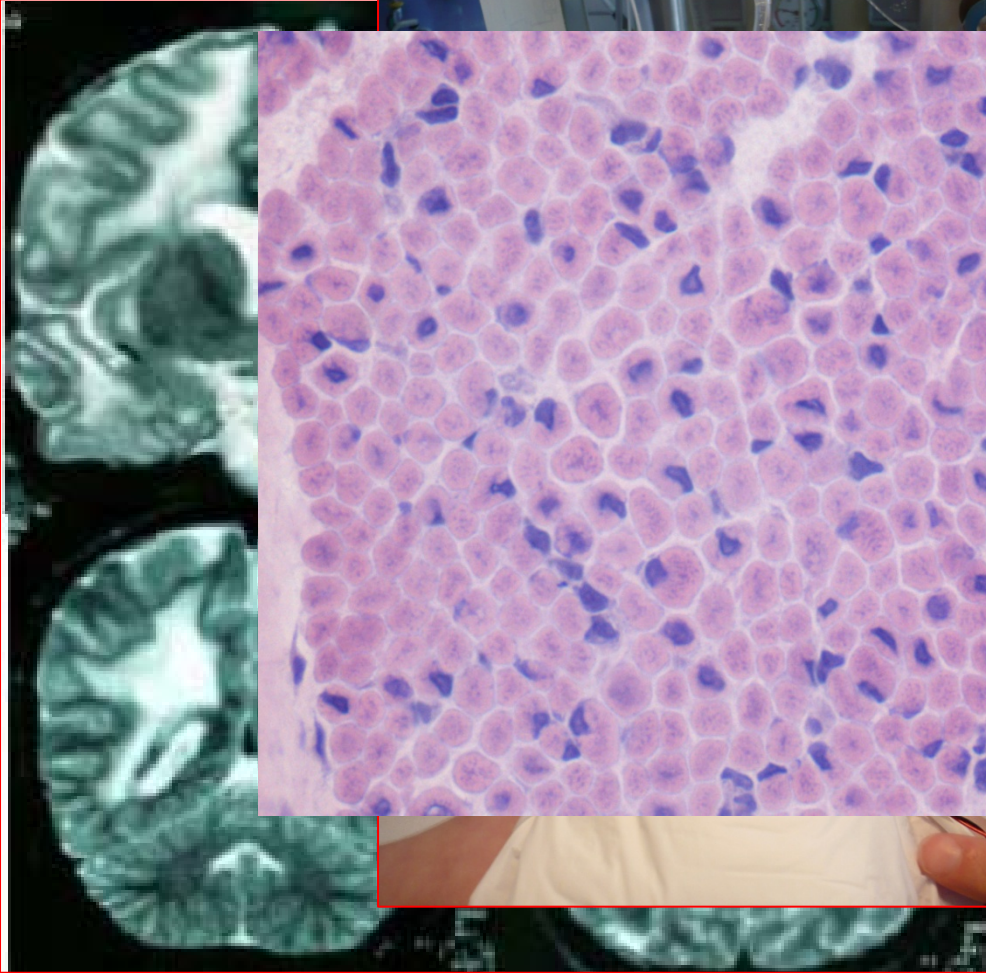
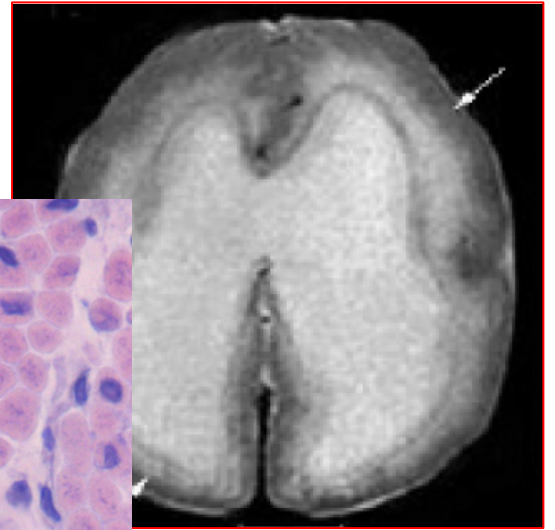
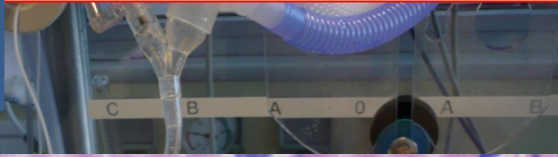
Generalidades

- Grupo de enfermedades genéticas musculares con características determinadas en el examen AP de biopsia muscular
- Herencia AD, AR, ligadas al cromos X
- Genes codifican proteínas del sarcómero (aparato contráctil) o relacionados con la señal de Calcio.
- Recién nacido → adulto. Prevalencia baja
- CLÍNICA
 - Debilidad generalizada (axial, proximal o distal), hipotonía, hiporreflexia
 - Afectación facial y oftalmoparesia
 - Afectación respiratoria y bulbar
 - Deformidades esqueléticas

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Generalidades

- Diagnóstico diferencial:
 - Distrofias musculares congénitas
 - Distrofia miotónica congénita. Steinert
 - Enfermedades metabólicas. Pompe
 - AME
 - Síndromes miasténicos congénitos
 - Neuropatía hipomielinizante congénita
 - Síndrome de Prader-Willi



CLASIFICACIÓN

- **Miopatía NEMALÍNICAS (NM)**
- **Miopatías con CORES**
- **Miopatías CENTRONUCLEARES (CN)**
- **Miopatías con DESPROPORCIÓN CONGÉNITA DEL TIPO DE FIBRAS (DCTF)**

MIOPATÍAS NEMALÍNICAS

- Se caracterizan por la presencia de los “cuerpos nemalínicos” o Rods
- Asociados a mutaciones en los genes

- *NEB*
- *ACTA-1*
- *TMP2*
- *TMP3*
- *TNNT1*
- *CFL2*
- *RYR1*
- *KBTBD13*



Codifican proteínas del FILAMIENTO FINO DE LA FIBRA MUSCULAR



NEB



ACTA 1

MIOPATÍAS NEMALÍNICAS

CLÍNICA

- Inicio: congénito (diskinesia fetal) → forma leve del niño. (descritos casos del adulto)
- DEBILIDAD
 - Generalizada y simétrica.
 - **Flexores del cuello**
 - **Facial y bulbar**
 - **Musculatura respiratoria**
 - **No afectación de oculomotores**
 - No afectación cardiológica
- CK normales o algo elevadas

MIOPATÍAS NEMALÍNICAS

➤ Formas clínicas

- ❑ **Congénita severa** (16%): ausencia de movimientos o respiraciones espontáneas con fracturas o contracturas severas al nacimiento
- ❑ **Congénita intermedia** (20%): se mueven y respiran al nacimiento pero posteriormente no alcanzan deambulación o son ventilodependientes
- ❑ **Congénita típica** (46%): distribución típica, tienen desarrollo motor retrasado y curso lentamente progresivo o no progresivo
- ❑ Forma **leve de inicio en el niño** (13%)
- ❑ **Miopatía de inicio en el adulto** (4%)
- ❑ **Otras formas** con características atípicas

MIOPATÍAS NEMALÍNICAS

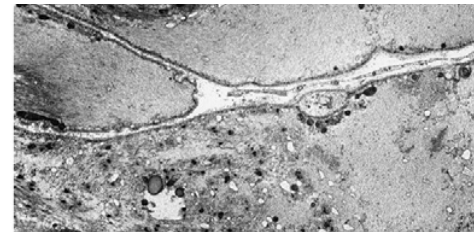
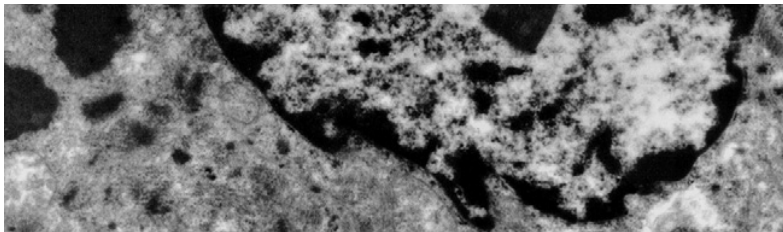
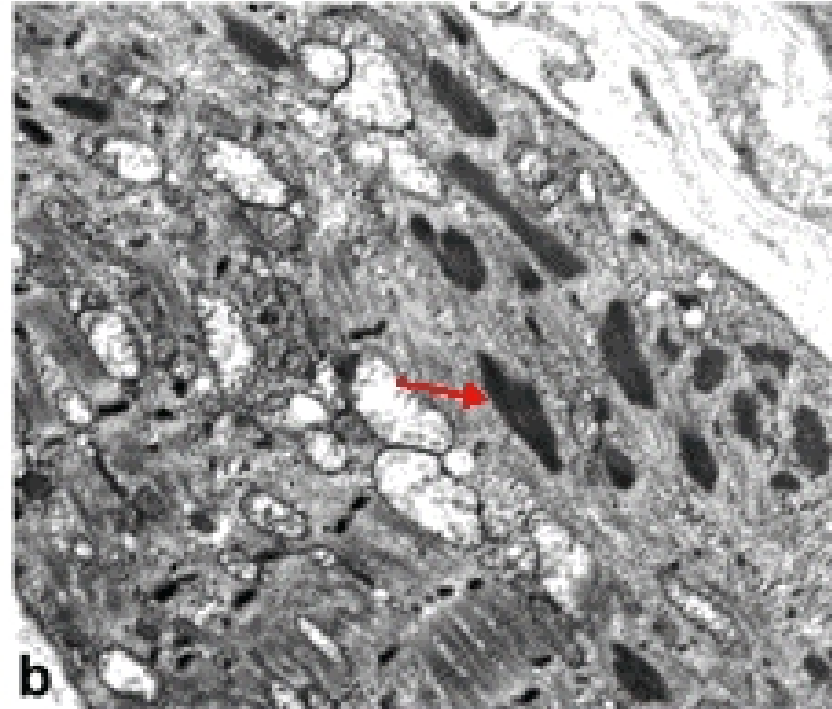
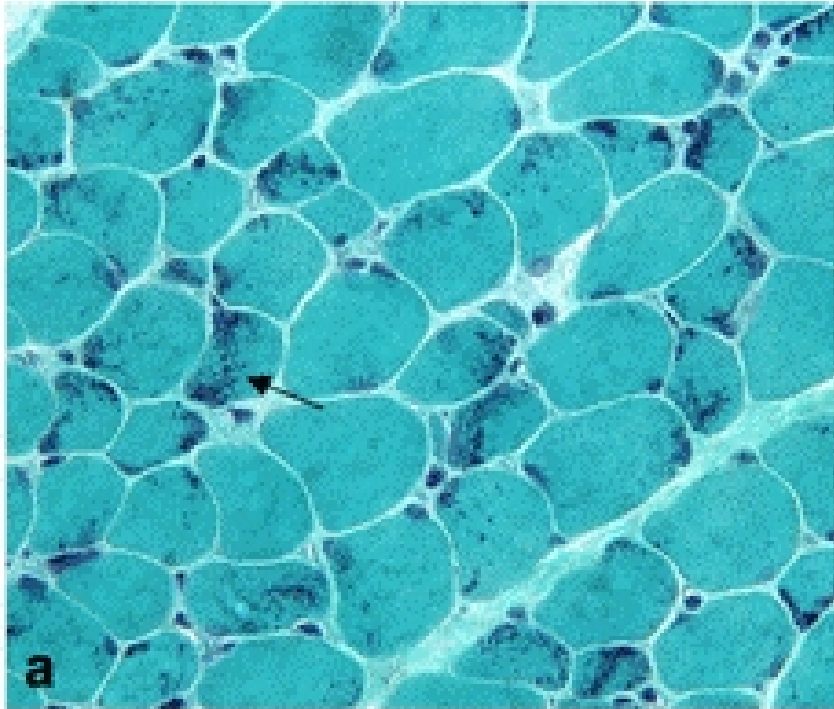
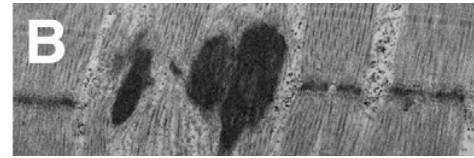
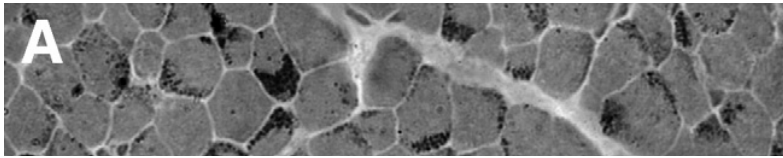
➤ Genética:

- ❑ **TMP3**: forma AD puede causar DCTF o síntomas miasténicos con alguna respuesta al tratamiento
- ❑ **NEB**: **AR**, todas las formas (**típica**), **proximal** y distal.
 - ❑ Afectación **axial** inicial y extensión posterior (flexores de rodilla peor que extensores)
 - ❑ Facial y bulbar
- ❑ **ACTA-1**. AD >AR. Todas las formas (**severa**)
 - ❑ Exensores rodilla peor que flexores
- ❑ **TMP2**. Formas leves o típicas (AR). A veces artrogriposis distal
- ❑ **TNNT1**. Amish. AR. Temblor y contracturas
- ❑ **RYR1**
- ❑ **KBTBD13**. Cuerpos nemalínicos y core-like
- ❑ **CFL2**. 2 pacientes. No afectación facial ni pie caído

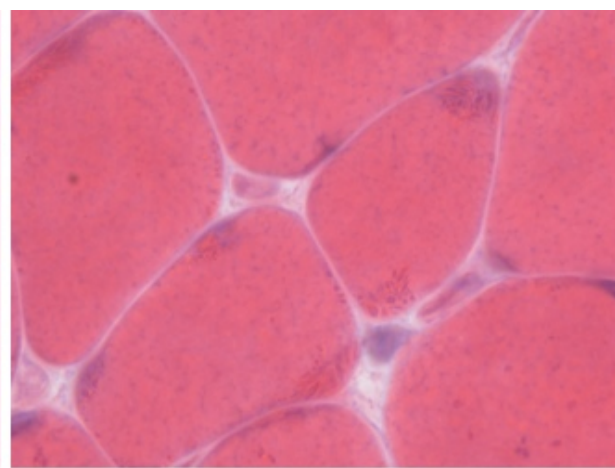
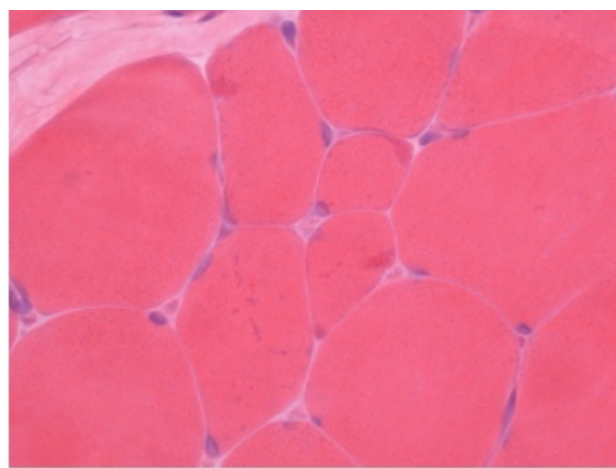
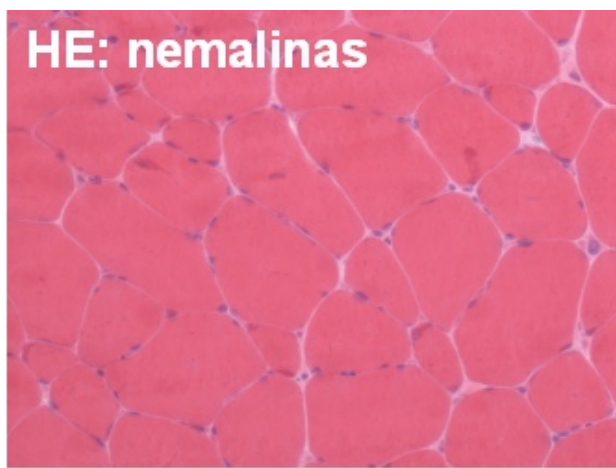
MIOPATÍAS NEMALÍNICAS

Anatomía Patológica

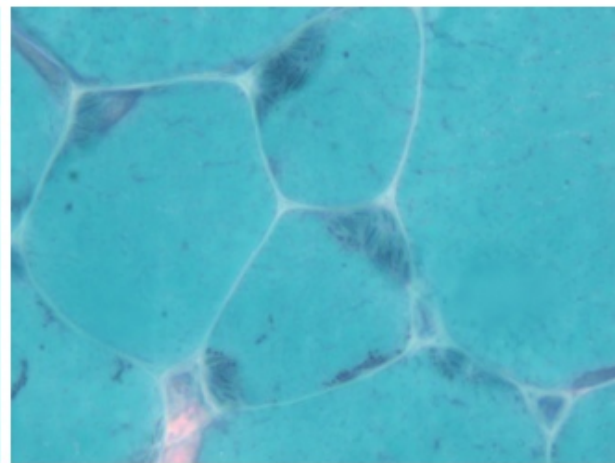
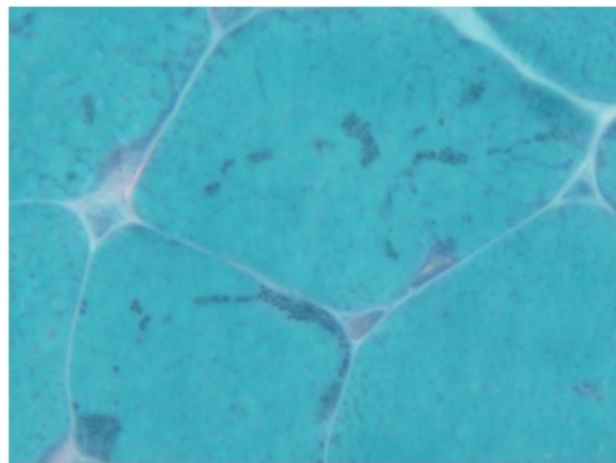
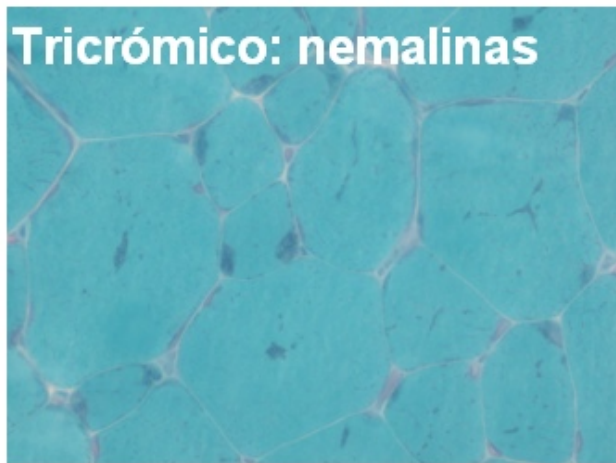
- **Rods**: inclusiones teñidas de rojo en tinción de tricrómico de Gomori. Forma de “bastón, vara”
 - Derivado...continuidad ...o engrosamiento de los discos Z
 - Contiene: **α -actinina, teletonina, filamina, miotilina, miozenina y miopalidina**
 - **α - actina, tropomiosina, nebulina, (proteínas ancladas al disco Z)**
 - **Desmina en perifería de rods y en los rods nucleares se añade la cofilina**
- *Distribución* variable en las fibras y en los músculos
- *No correlación* número de rods y severidad clínica
- Habitualmente ***citoplasmático***, a veces también nucleares
- **Predominio o Uniformidad de fibras tipo I**
- Apariencia de desproporción de fibras tipo I (más pequeñas)



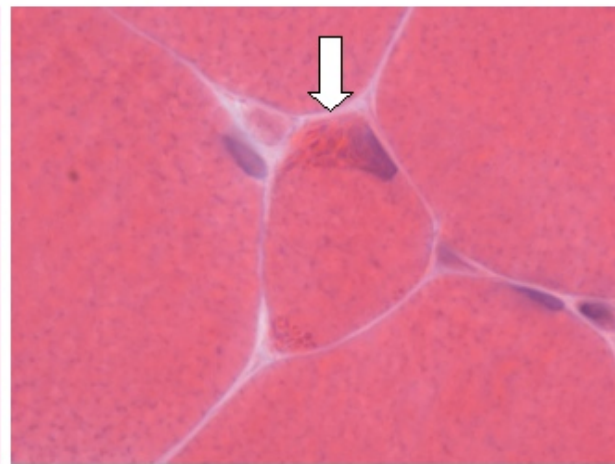
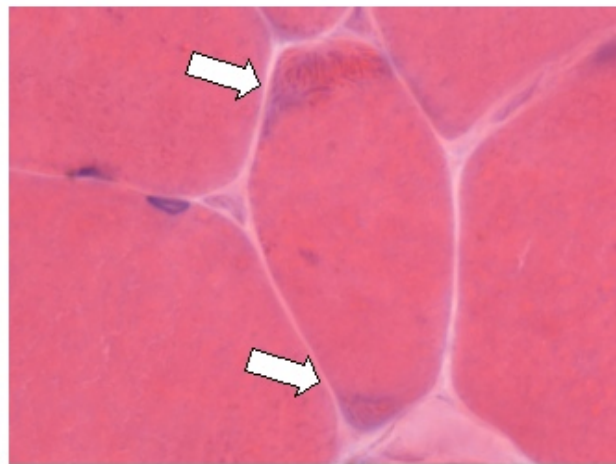
HE: nemalinas

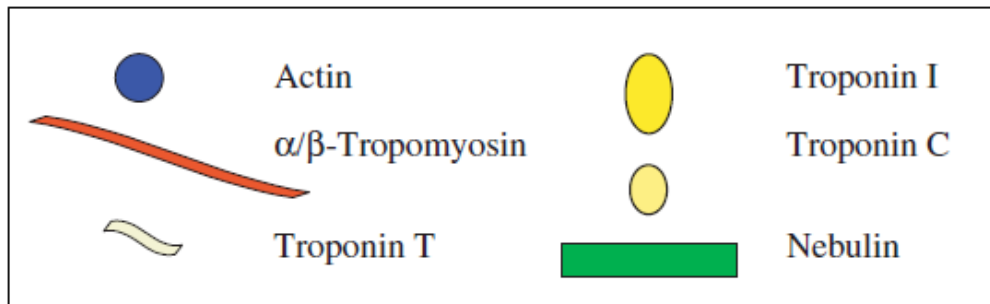
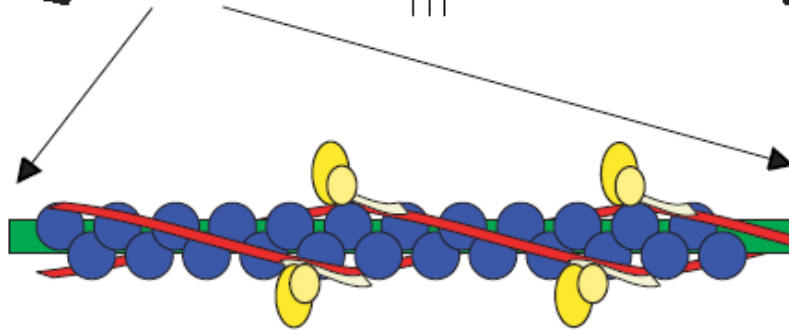
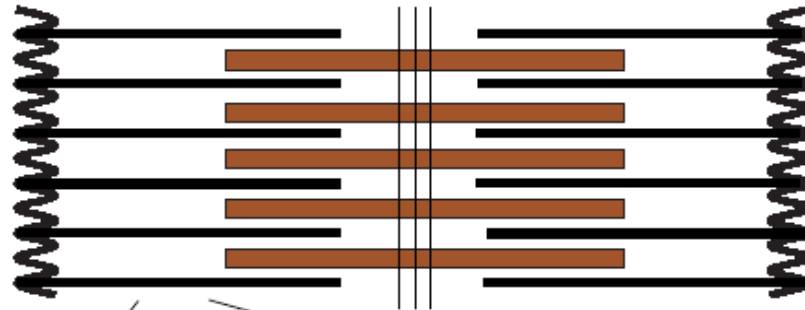
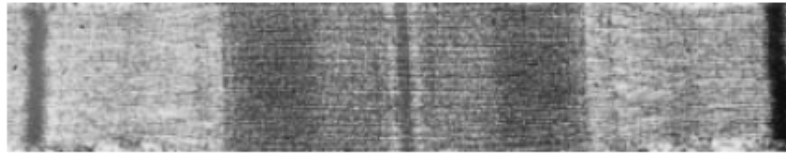
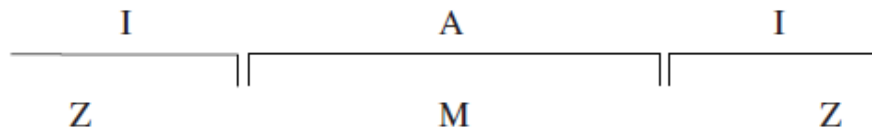


Tricrómico: nemalinas



HE: nemalinas nucleares





MIOPATÍAS CON CORES

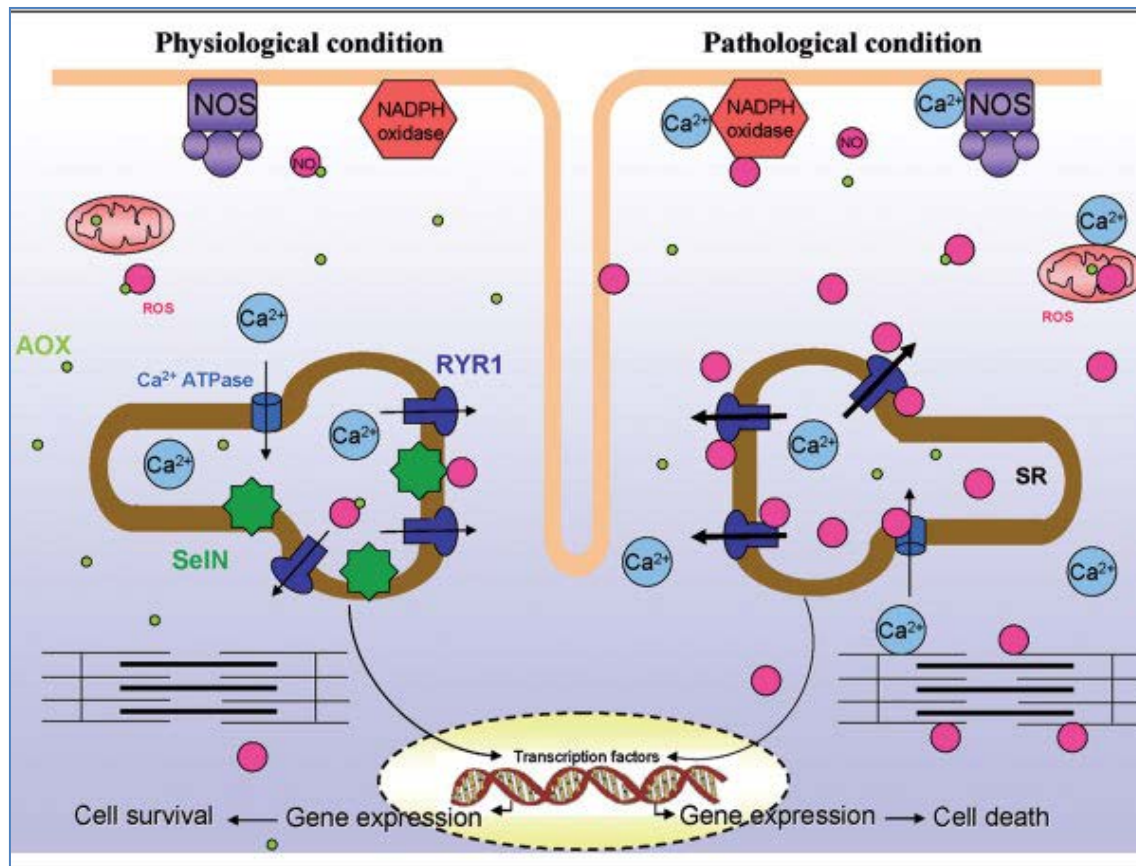
- Grupo de MC con característica histopatológica de ***disminución focal de la actividad oxidativa*** en biopsia de músculo
- Central Core (CCD)
- Multiminicore (MmD)
- Genes:
 - ***RYR1*** (19q13.1): codifica proteína implicada en homeostasis del calcio y acomplamiento excitación-contracción.
 - Si AD → **CCD**
 - Si AR → **MmD**
 - ***SEPN1*** (1p36): implicado en homeostasis del calcio-y sistema defensa antioxidante
 - AR: MmC

MIOPATÍAS CON CORES

- ***RYR1*** (Ryanodine Receptor): Canal de Calcio. *Importante en el acoplamiento excitación-contracción por la liberación de calcio desde el Retículo Sarcoplásmico al citosol.*
 - Hipertermia Maligna (mutaciones AD dominios N-terminal y central)
 - CCD (mutaciones AD en C-terminal)
 - MmC
 - M. Centronuclear
 - M. Nemalínica
 - DCTF

MIOPATÍAS CON CORES

- *SEPN1*: Selenoproteína N--- homeostasis de calcio y sistema de defensa antioxidante



MIOPATÍAS CON CORES

CLÍNICA

- Central Core: variabilidad clínica (intrafamiliar)
 - Akinesia fetal
 - Hipotonía en lactante
 - Retraso motor en infancia
 - Inicio en adulto
 - **Mialgias, rigideces, debilidad** con ejercicio (± rabdomiolisis)
 - Distribución:
 - **Proximal** (cintura pélvica) y axial
 - Escasa afectación facial, extraocular, bulbar o respiratoria
 - **Escoliosis, luxación caderas, deformidad de pies**
 - Hiperlaxitud
 - Curso estático o lentamente progresivo
 - CPK normales o elevadas (x 6-14)

MIOPATÍAS CON CORES

CLÍNICA

- Multiminicore

- **Forma clásica:**

- **Debilidad axial** (flexores de cuello y tronco) y proximal de miembros (hombros, muslo interno)
 - **Rigidez espinal precoz**
 - Escoliosis progresiva
 - Afectación **respiratoria**
 - Alteraciones alimentación
 - **Facies** miopática. Paladar ojival
 - No afectación extraocular

SEPN1

- **Forma con oftalmoplegia externa** (parálisis periódica)

- **Forma moderada con afectación de manos**

- **Forma severa neonatal** (artrogriposis)

RYR1

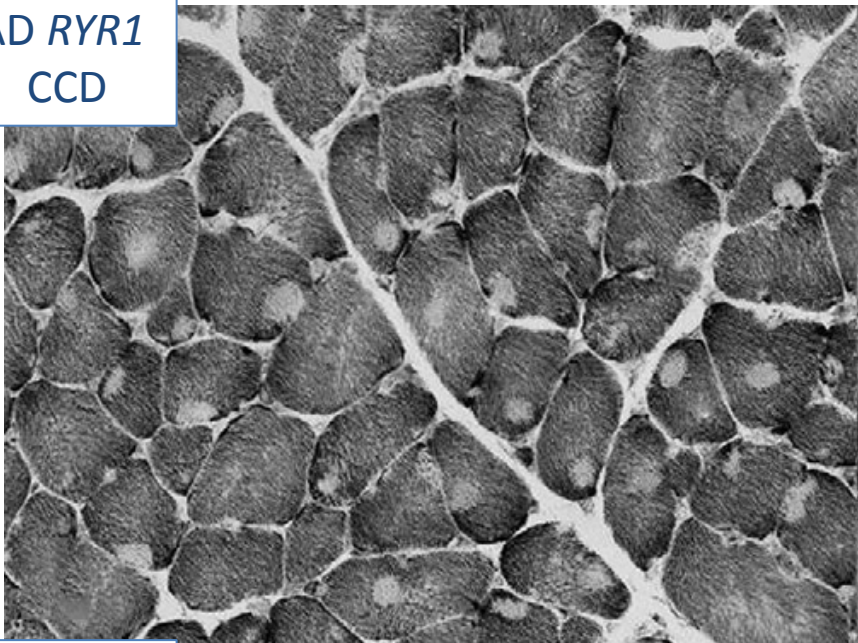
SCN1A

MIOPATÍAS CON CORES

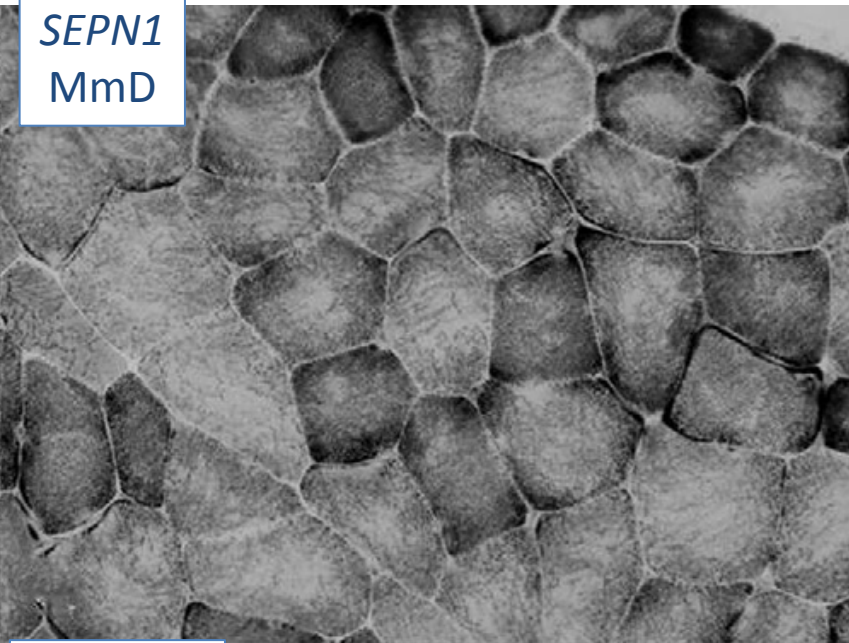
Anatomía Patológica

- **Central cores:** áreas extensas reducción de la actividad oxidativa a lo largo del eje longitudinal de la fibra muscular
 - RYR1: cores **centrales**, periféricos y más de uno por fibra, de diferente tamaño. **Límites bien definidos**
 - **Fibras tipo 1**
 - Predominio fibras tipo 1
- **Multiminicores:** focos de actividad oxidativa reducida afectado solo a **algunas sarcómeras**
 - SEPN1: minicores
 - RYR1 (AR): multicores
 - Fibras tipo 1 y 2
 - Tipo fibras preservado (SEPN1)
- SEPN1 y RYR1 en ocasiones DTF o aumento de grasa y tejido conectivo
- RYR1 → núcleos centrales o cuerpos nemalínicos

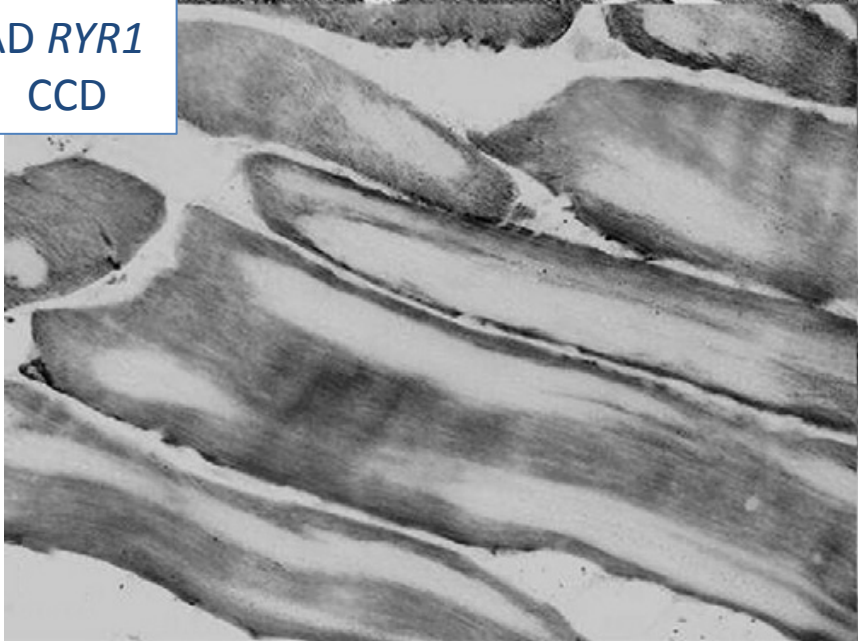
AD *RYR1*
CCD



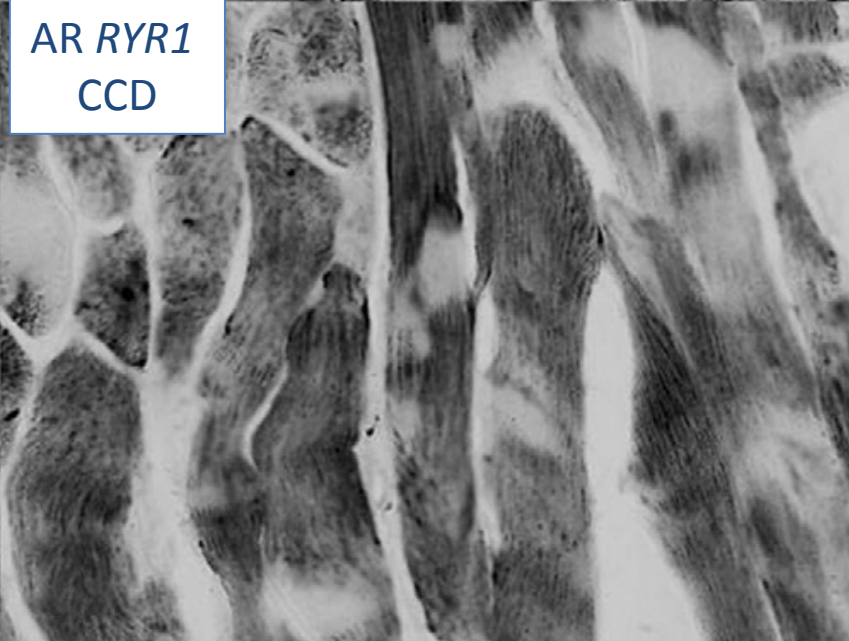
SEPN1
MmD



AD *RYR1*
CCD



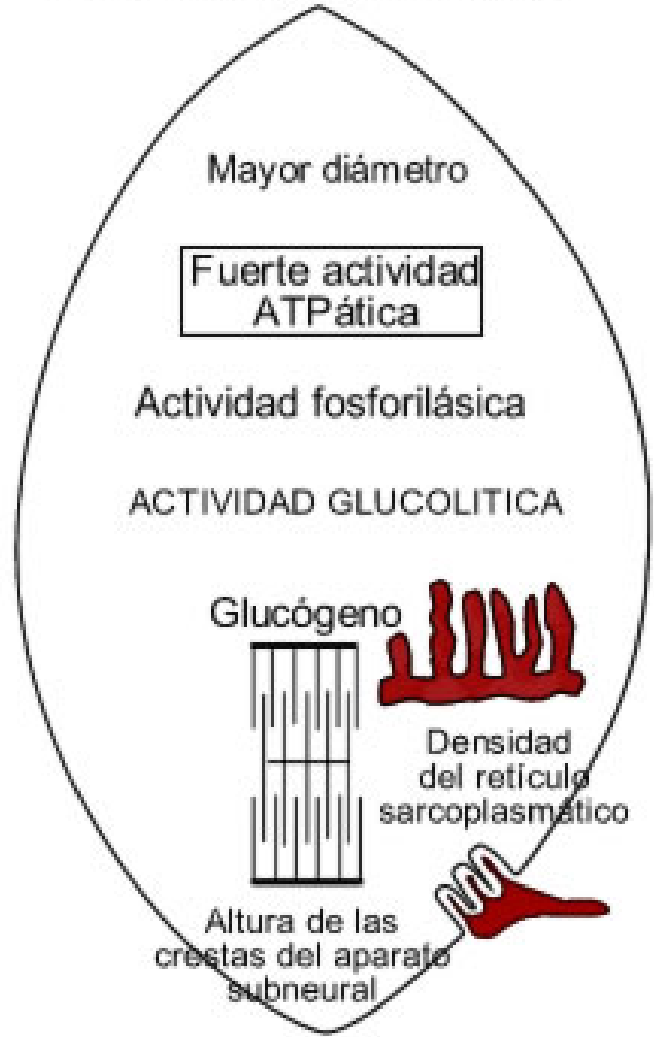
AR *RYR1*
CCD



Tipo I
Músculo "Rojo"
Fibra de contracción lenta y sostenida

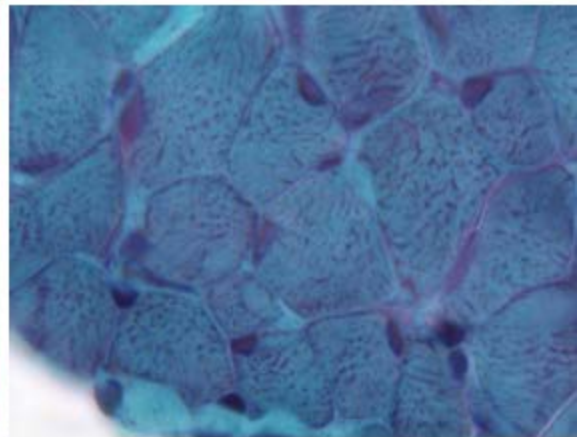
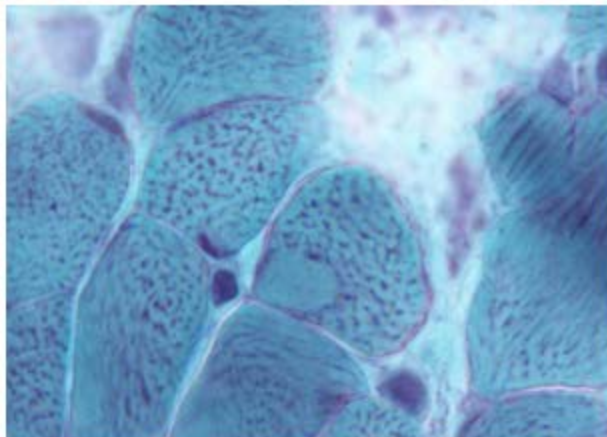
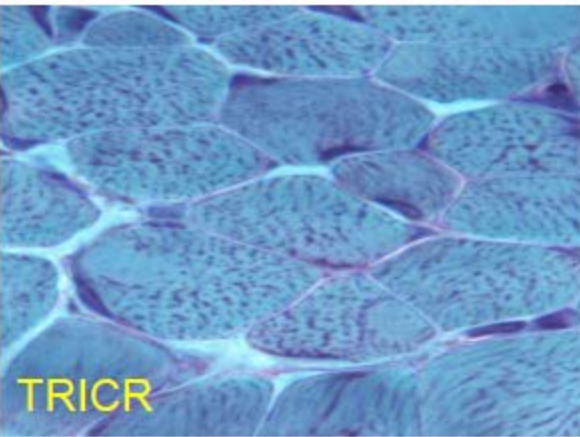


Tipo II
Músculo "Blanco"
Fibra de contracción rápida

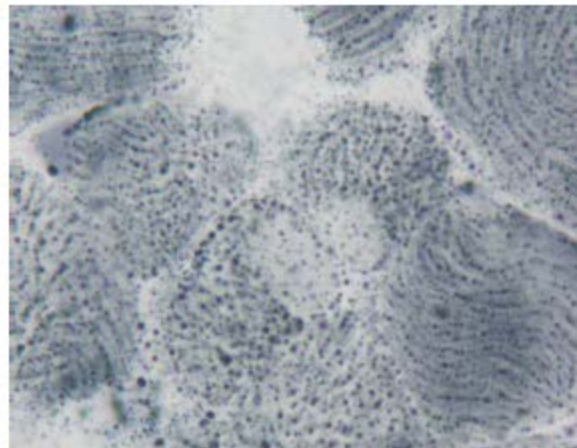
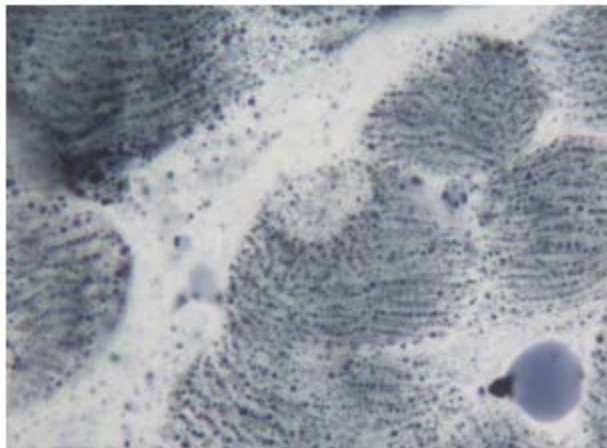
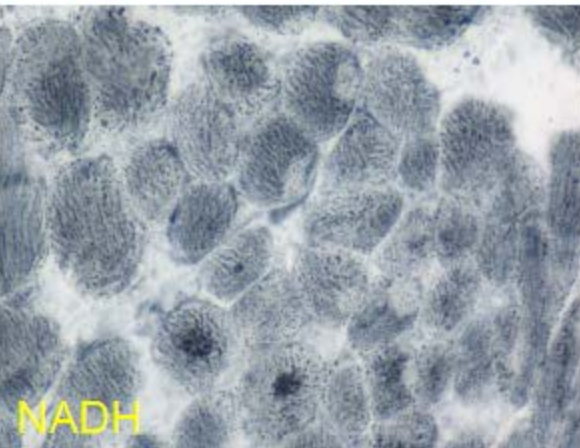


CENTRAL CORE

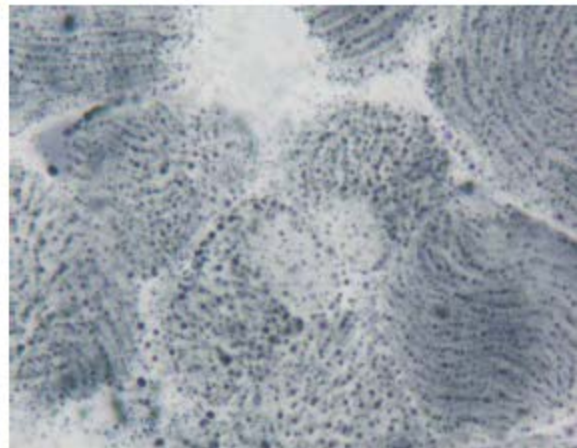
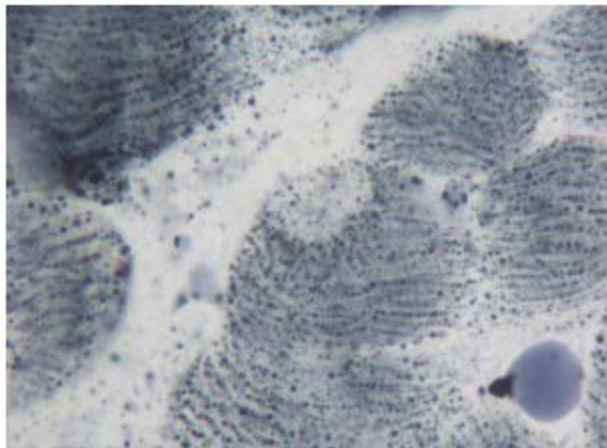
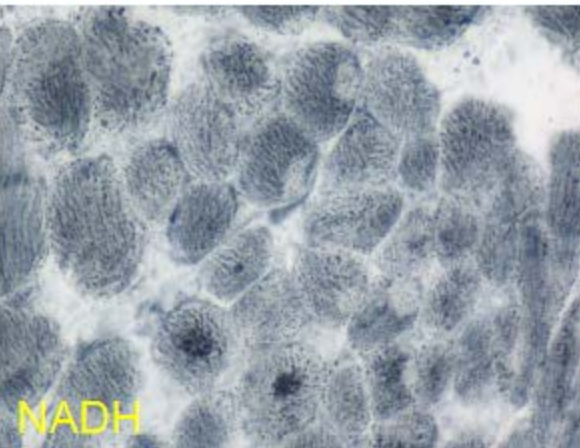
H-E

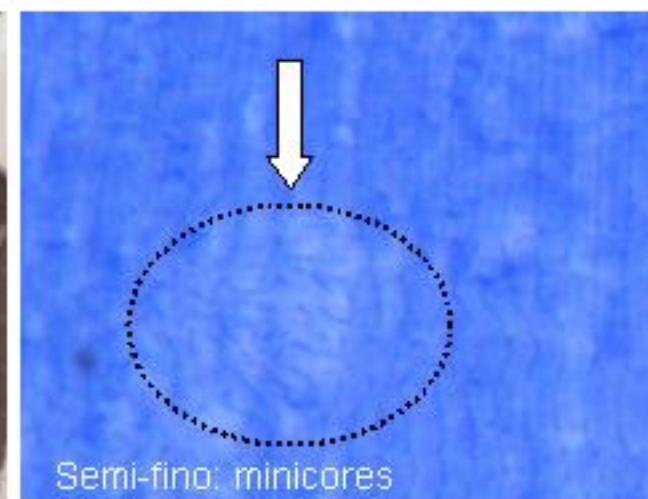
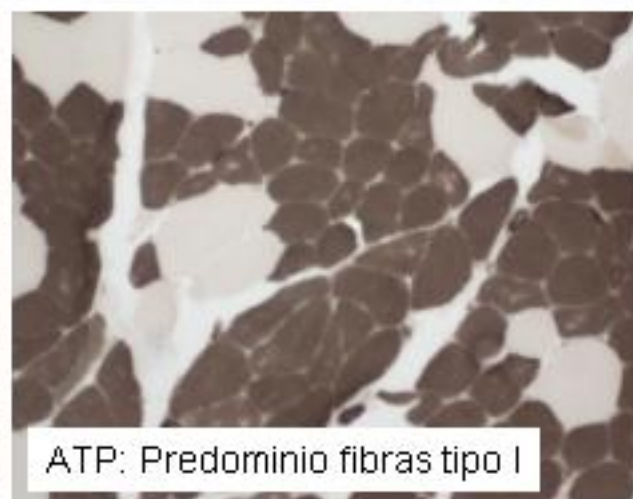
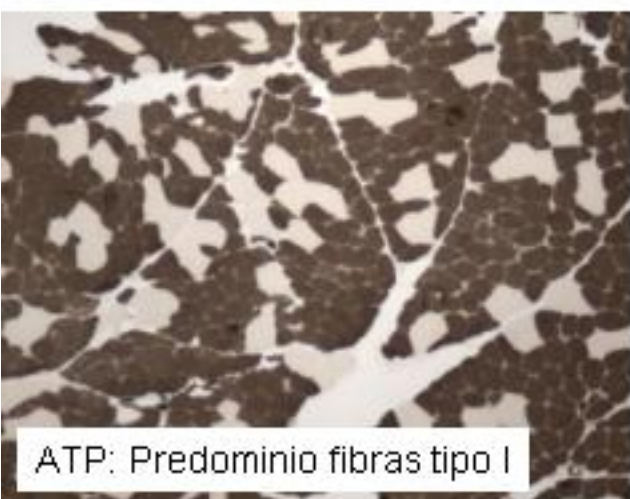
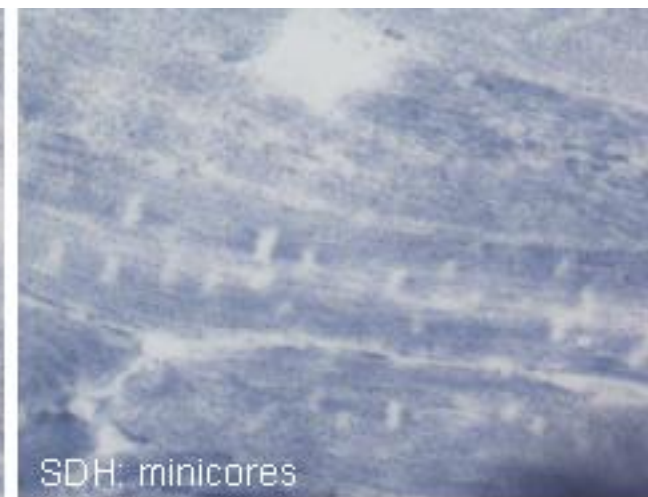
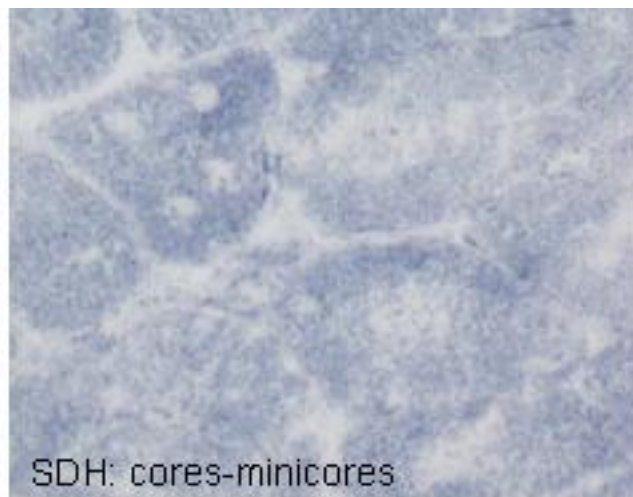
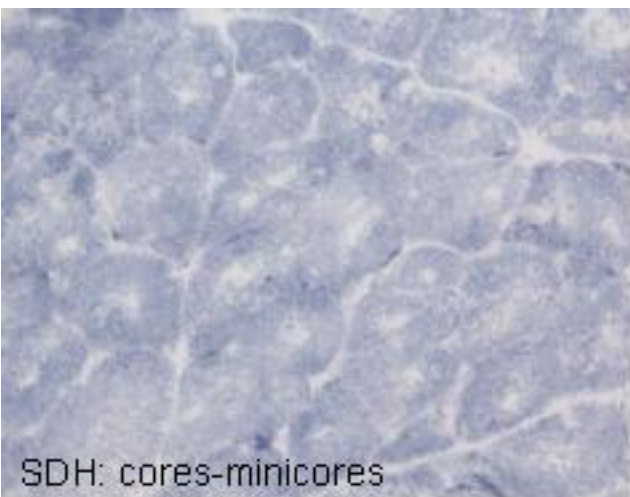


TRICR



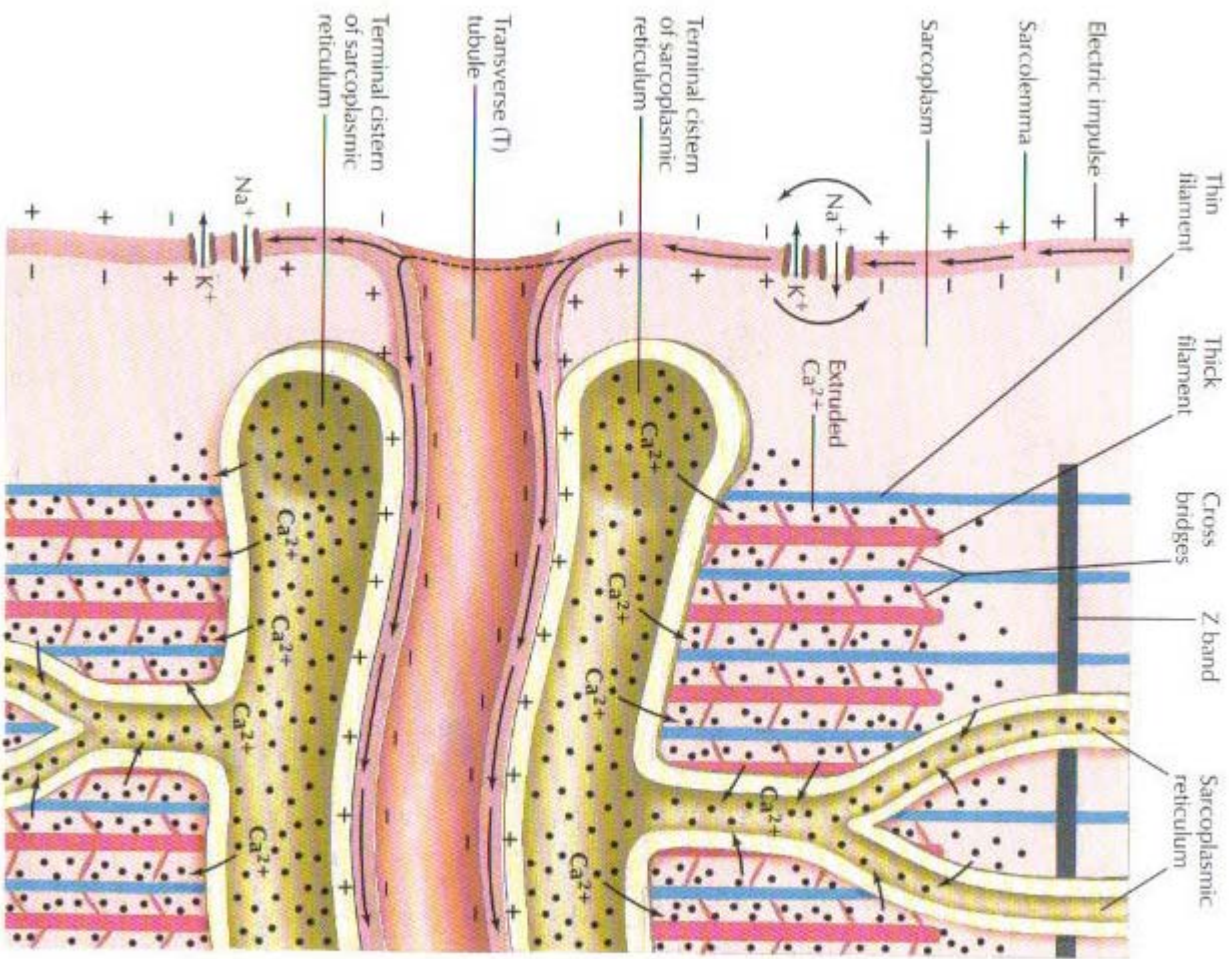
NADH





MIOPATÍAS CENTRO NUCLEARES

- Caracterizadas por alta incidencia de núcleos localizados “en hilera” en la parte central de la fibra muscular
 - Ligada al Cromosoma X (Xq28) : gen **MTM1** (miotubularina 1) , forma prenatal o neonatal severa
 - AD o esporádica clásica: **DNM2** (dinamina 2), fenotipo leve, moderado o severo
 - AR: **BIN1** (anfifisina 2), forma moderada o severa
 - *Los tres genes están implicados en el remodelado de la membrana, endocitosis y en el tráfico intracelular*
 - *Disfunción del sistema de Túbulo T (acoplam E_C)*
 - De forma ocasional asociados al **AR-RYR**



MIOPATÍAS CENTRO NUCLEARES

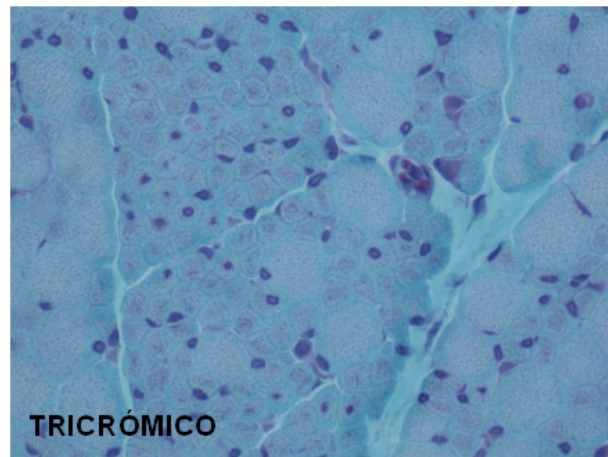
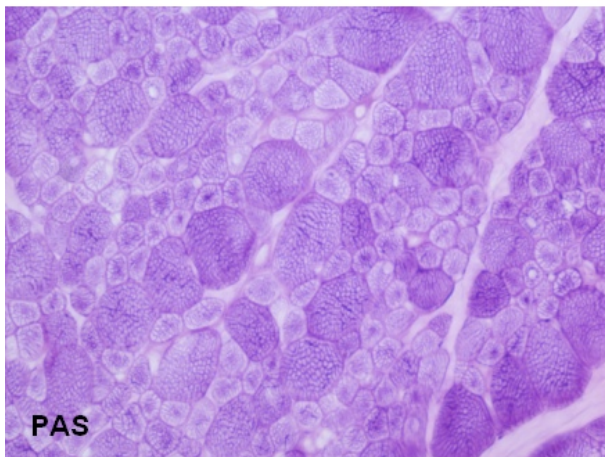
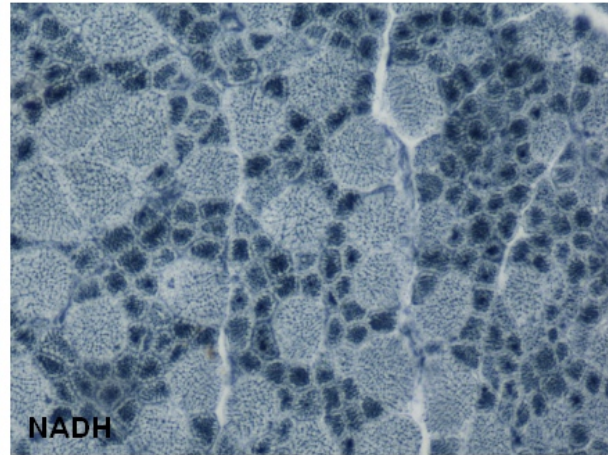
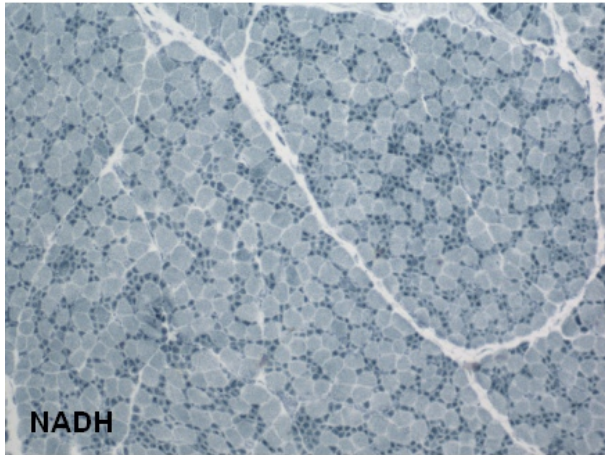
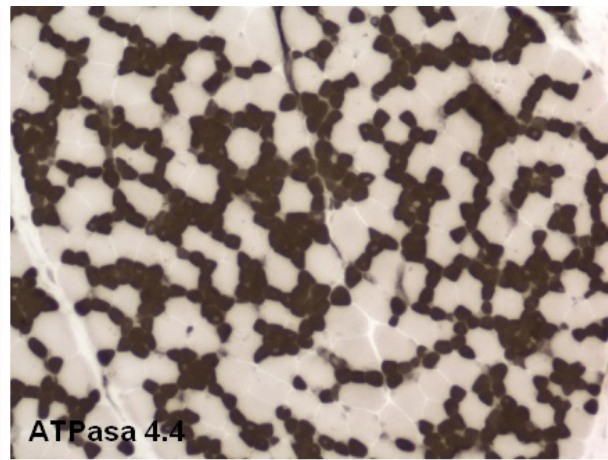
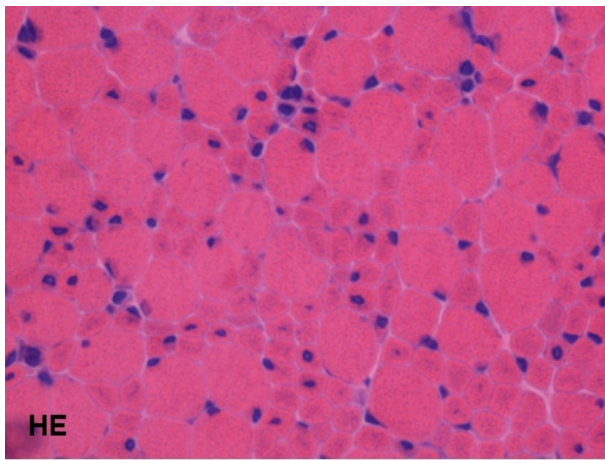
M. Miotubular ligada al X (MTM1)

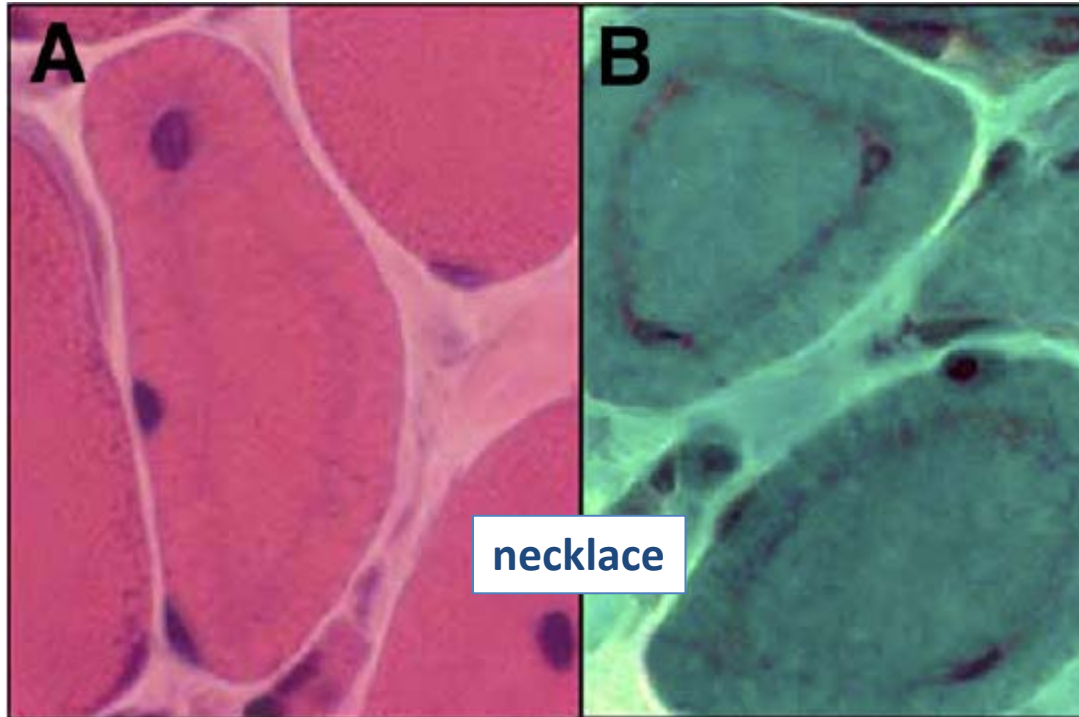
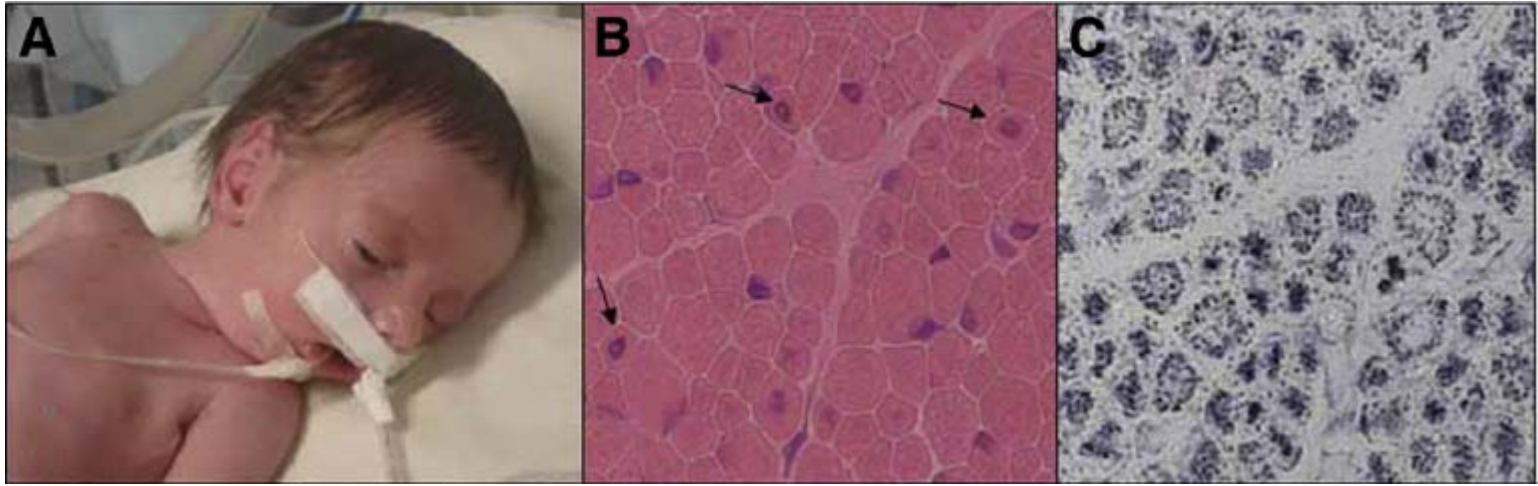
- **Varones**
- Prenatal: escasos movimientos fetales, polihidramnios, costillas delgadas
- Neonatal,
 - **hipotonía + debilidad severa + insuficiencia respiratoria (VM) + alteraciones en deglución**
 - **Oftalmoplegia externa, ptosis** (moderada)
 - Macrosómicos con estenosis pilórica, hernia inguinal o criptoorquidia, alteraciones hematológicas, litiasis, peliosis.
- Pronóstico severo:
 - Fallecimiento en primeros meses, SI SOBREVIVEN pueden mejorar y llegar a hacer vida independiente
 - Formas más leves que alcanzan edad adulta

MIOPATÍAS CENTRO NUCLEARES

M. Miotubular ligada al X

- AP
 - Fibras musculares pequeñas
 - **Núcleo centralizado**
 - Predominio fibras tipo 1
 - **Áreas centrales de actividad ATPasa reducida, aumento de actividad oxidativa y glucógeno**
 - **Halo periférico**
 - **Cadenas de nucleo centrales** en cortes longitudinales
 - Ultraestructuralmente:
 - Miofibrillas periféricas
 - Área central con agregados de mitocondria y glucógeno
 - Fibras en collar .En formas de inicio tardío





MIOPATÍAS CENTRO NUCLEARES

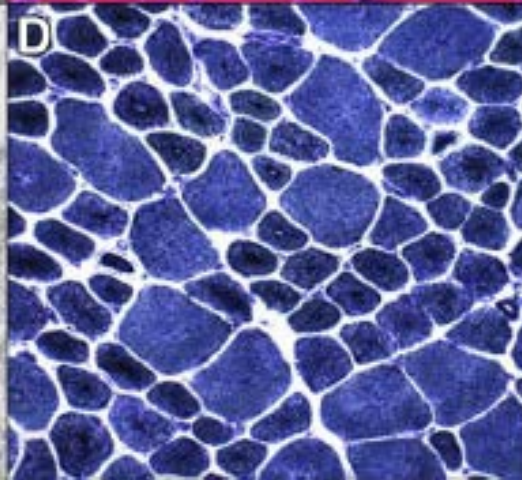
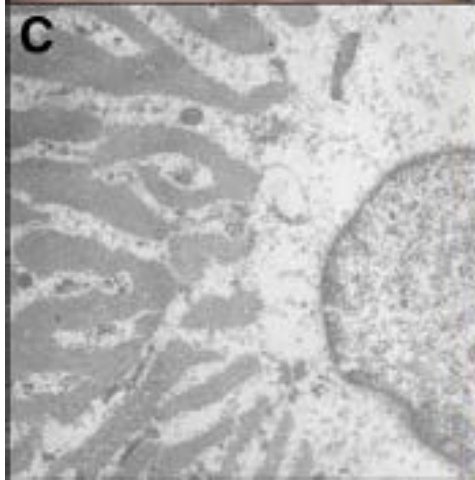
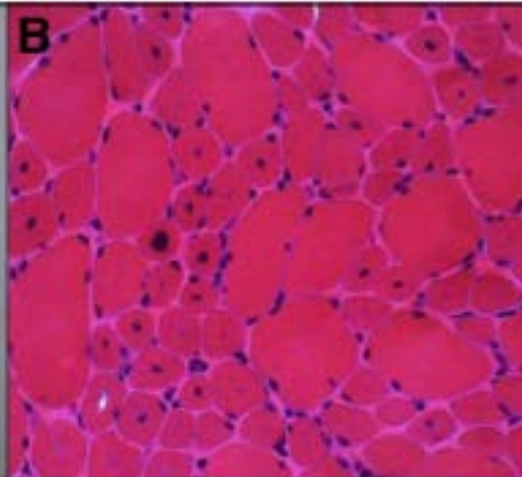
M. Centronuclear *DNM2*

- Fenotipo clásico: inicio variable
- Adolescentes y adultos jóvenes: retraso desarrollo motor (al caminar, subir escaleras o correr) + debilidad moderada + **ptosis + oftalmoplegia**
- Niños: **debilidad generalizada + debilidad facial + ptosis + oftalmoplegia**. Contractura aquilea, limitación mandibular, escoliosis, **pies cavos y atrofia de gemelos y eminencia tenar**
- **AP: triada:**
 - Disposición radial de las bandas de sarcoplama (“rueda”)
 - Nucleos centrales e internos numerosos
 - Predominio fibras tipo 1 con hipotrofia

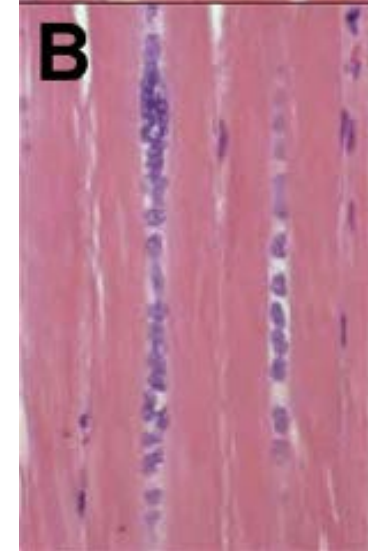
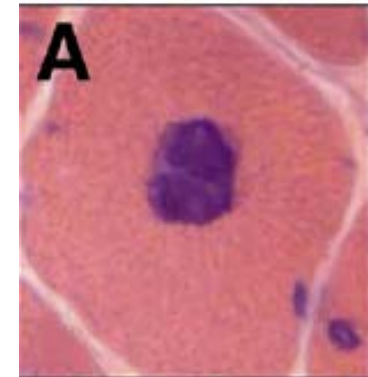
MIOPATÍAS CENTRO NUCLEARES

M.Centronuclear *BIN1*

- Pocos casos
- Desarrollo psicomotor retrasado
- Debilidad difusa, ptosis, oftalmoplegia, diplegía facial
- AP: Fibras tipo 1 pequeñas con nucleos centrales en forma de hilera

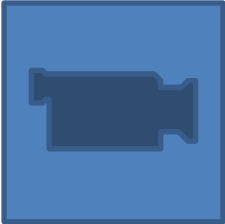


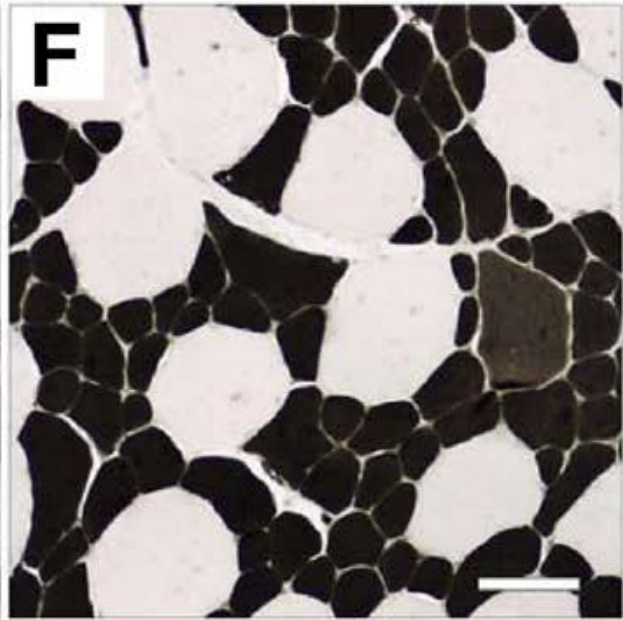
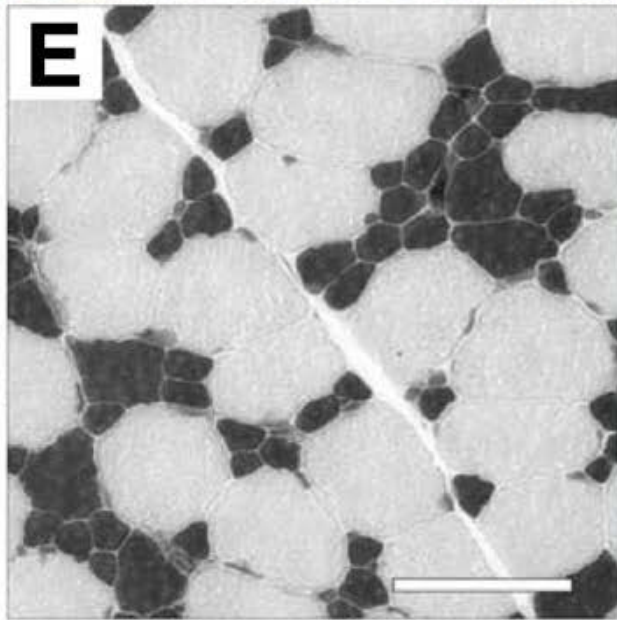
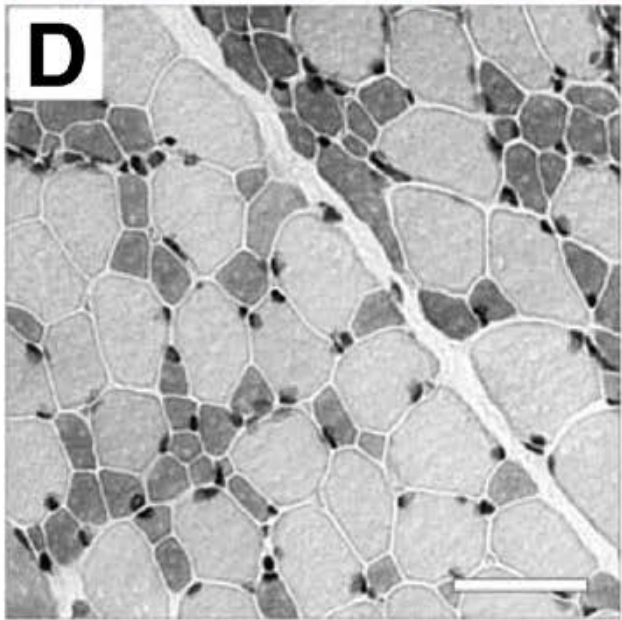
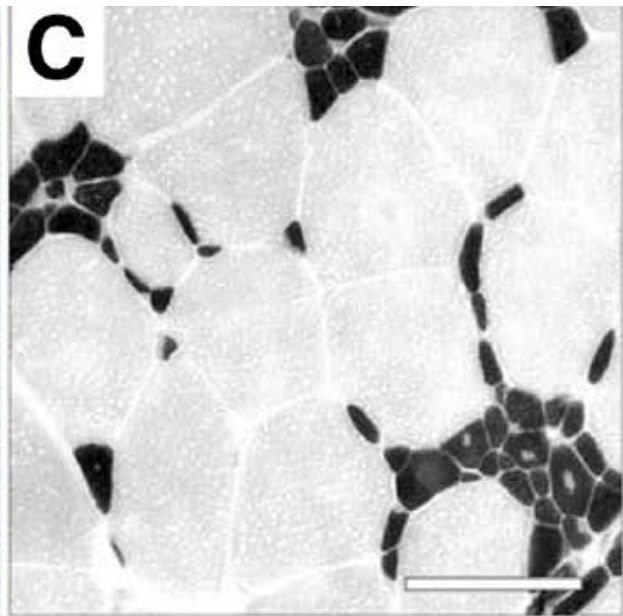
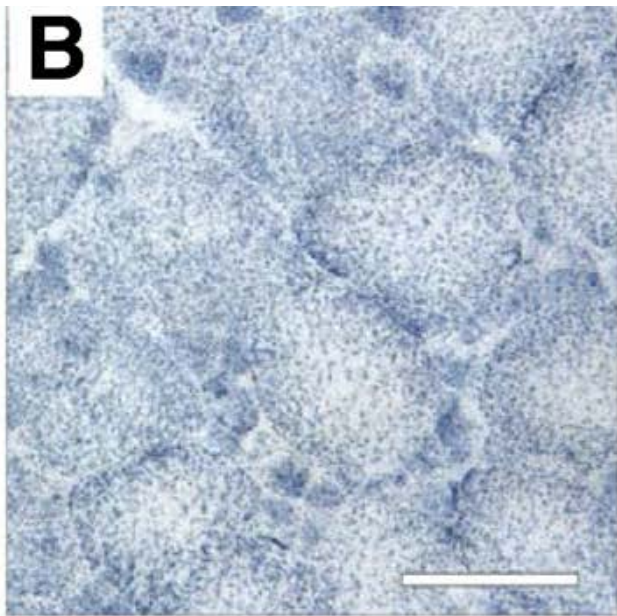
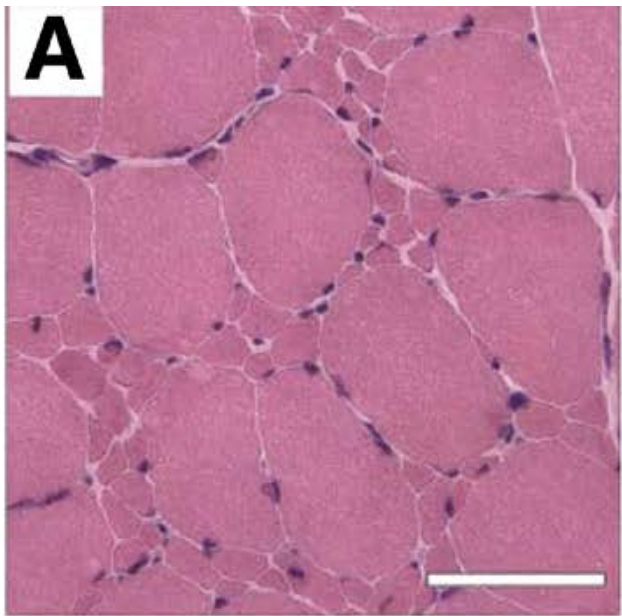
DNM2

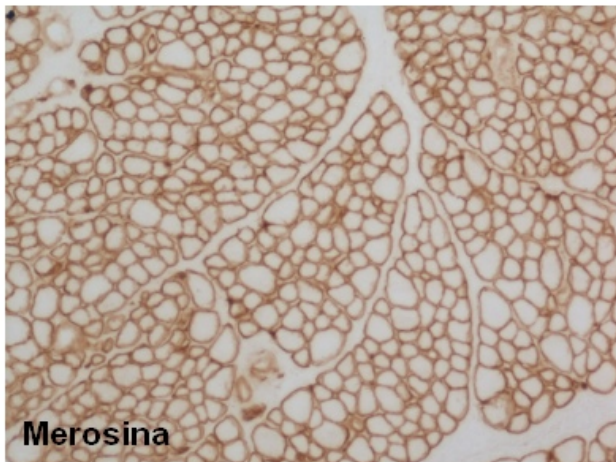
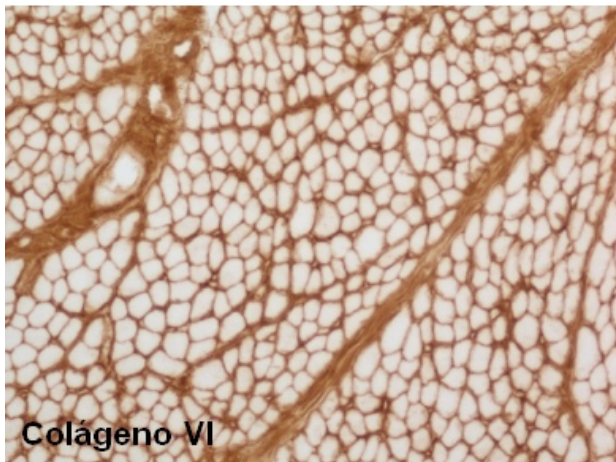
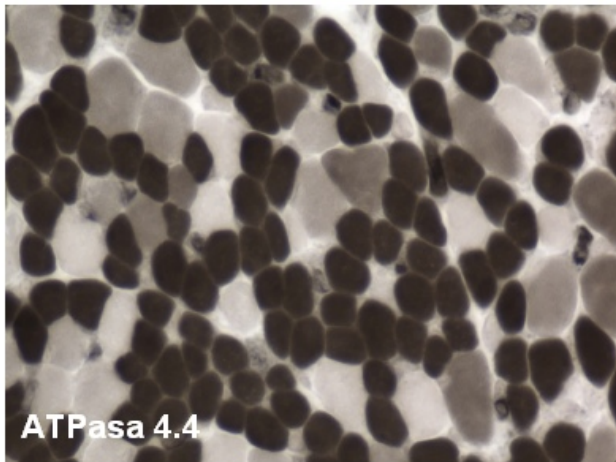
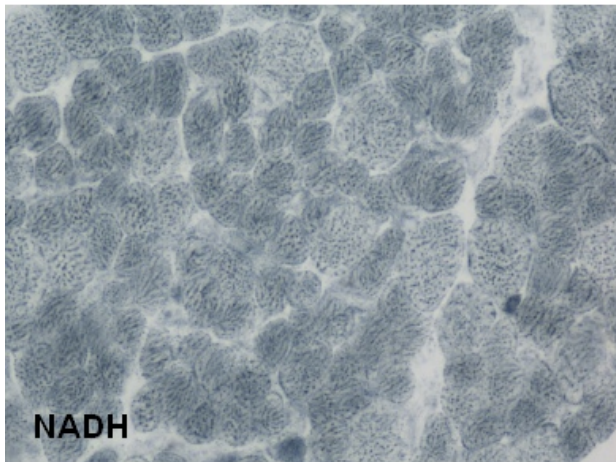
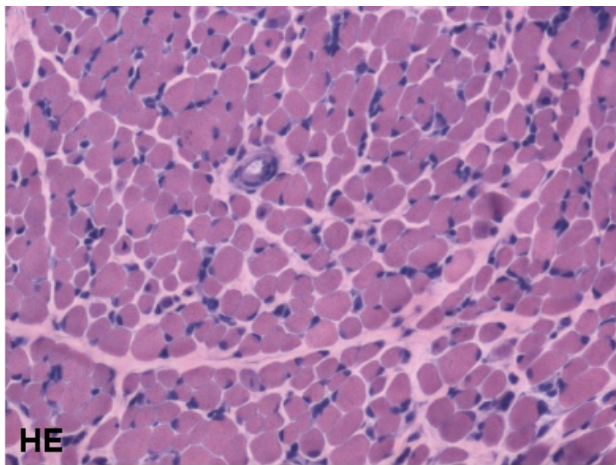
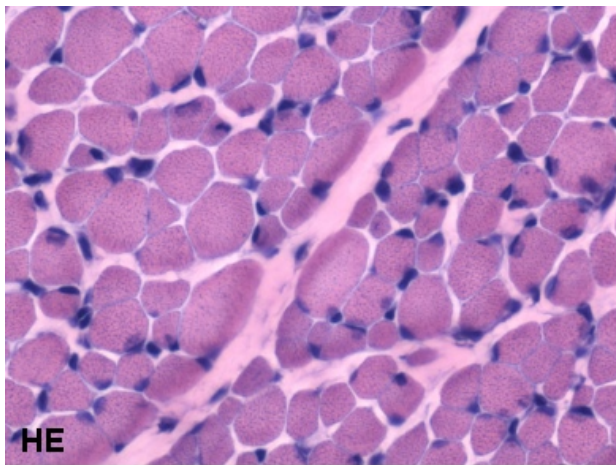


B1N1

MIOPATÍA CONGÉNITA POR DESPROPORCIÓN DEL TIPO DE FIBRAS

- En discusión si es una entidad clínica independiente:
 - Diferencia significativa de tamaño entre las fibras tipo I (más pequeñas) que las tipo 2
 - A veces asociado Predominio de fibras tipo I (>55%)
 - Ausencia otro cambios estructurales (rods, nemalinas...)
 - Genes
 - *TPM3* (AD)
 - *RYR1* (AR)
 - *ACTA1* (AD)
 - *TPM2* (AD)
 - *MYH7* (AD)
 - *LIGADA AL X*
- } **AFECTACIÓN RESPIRATORIA**
- AFECTACIÓN CARDIACA**
- 



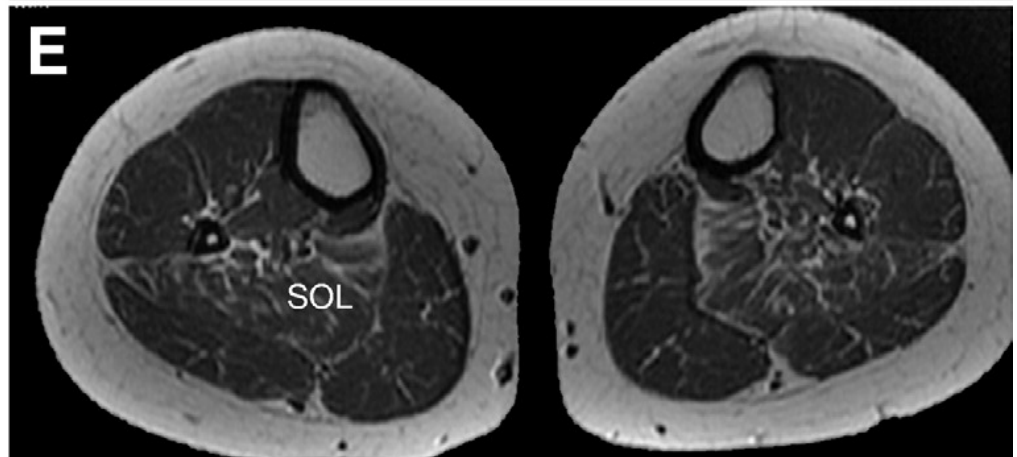
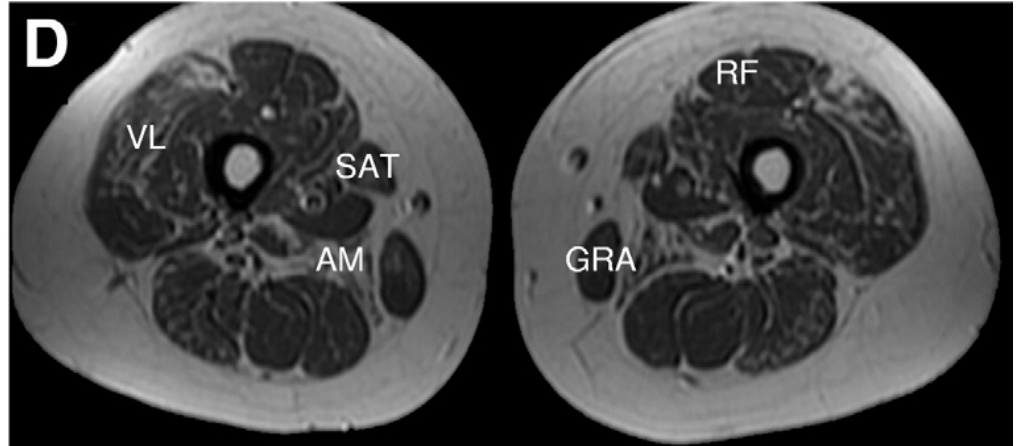
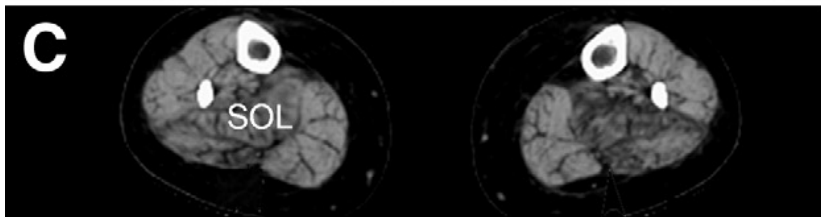
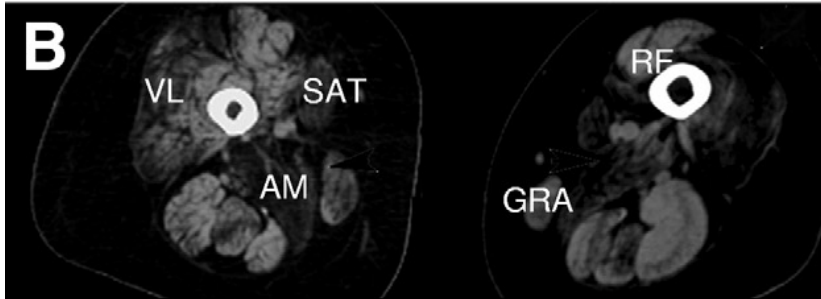
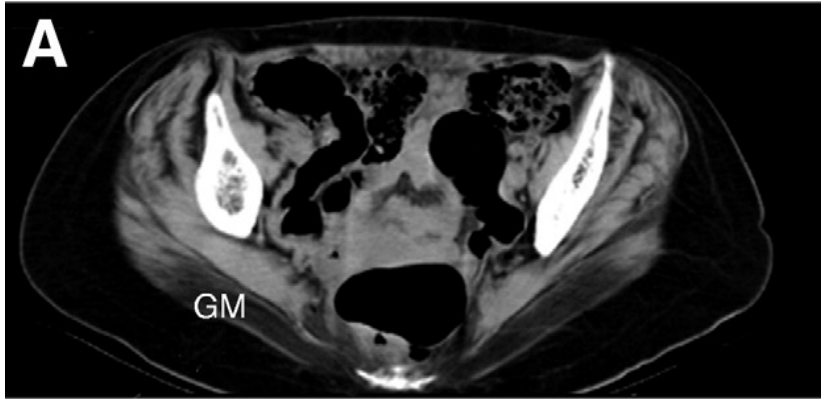


Resonancia magnética

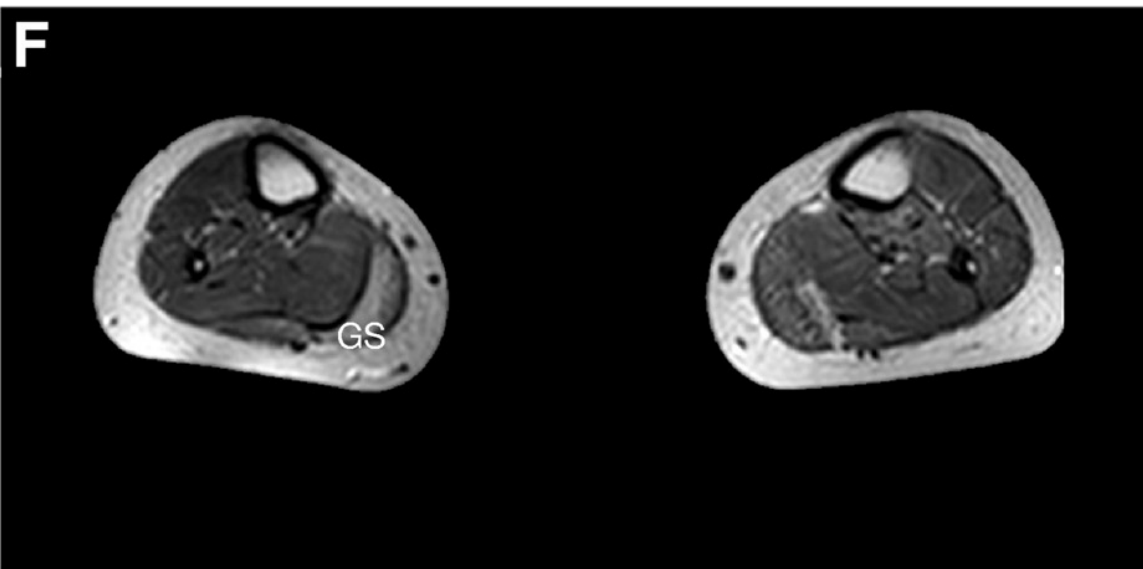
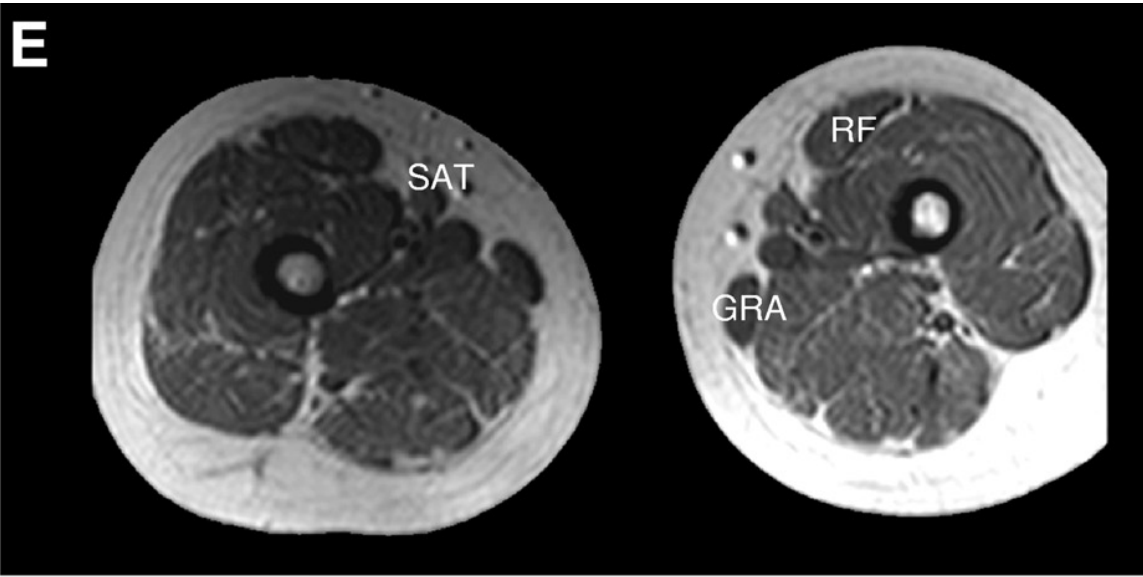
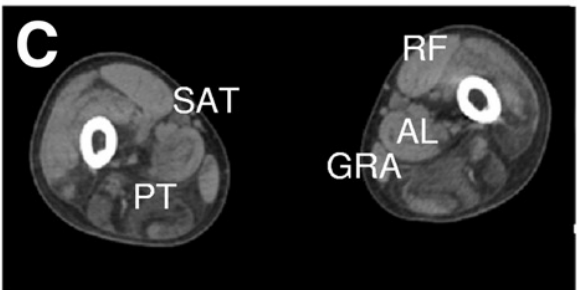
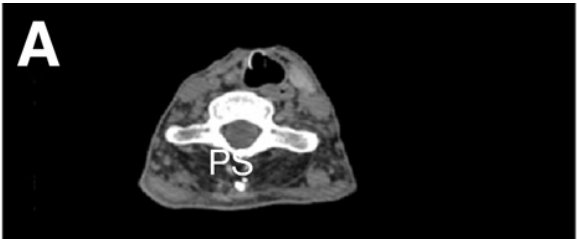
Muscle Imaging in Congenital Myopathies

Susana Quijano-Roy, MD, PhD,^{*,†} Robert Y. Carlier, MD, PhD,^{‡,§} and Dirk Fischer, MD^{¶,**}

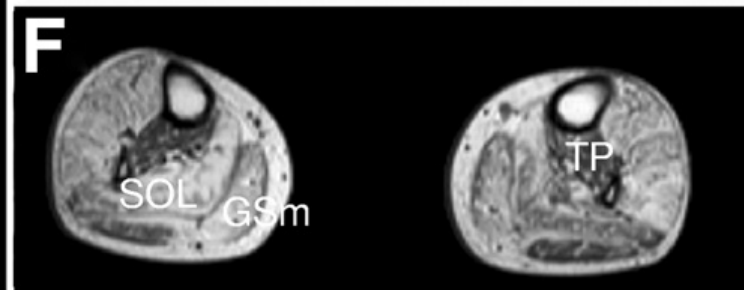
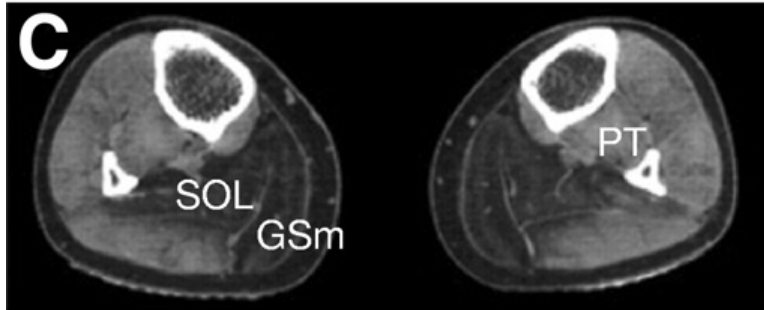
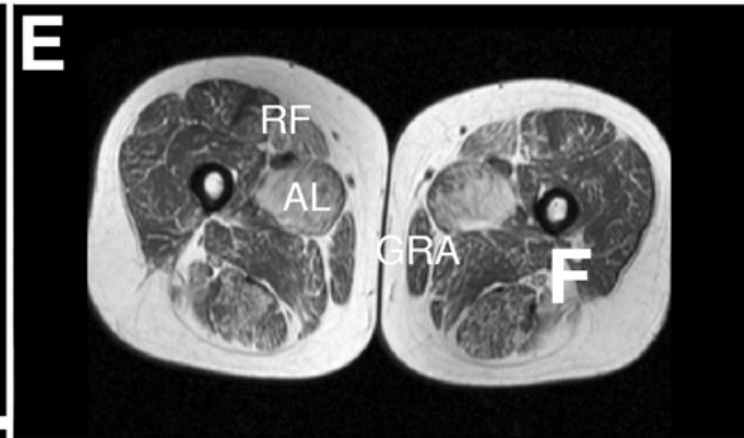
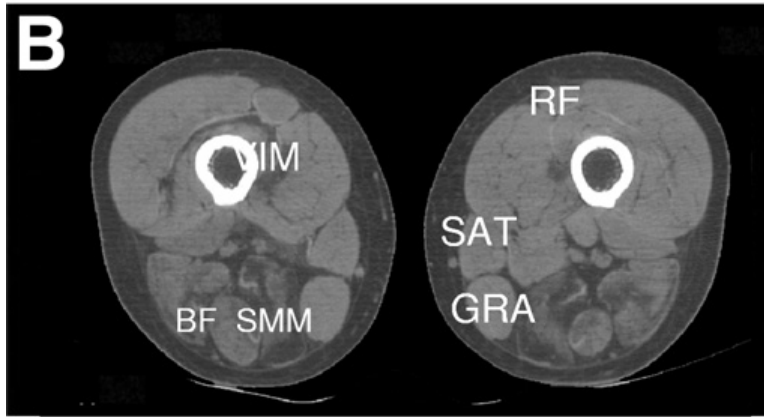
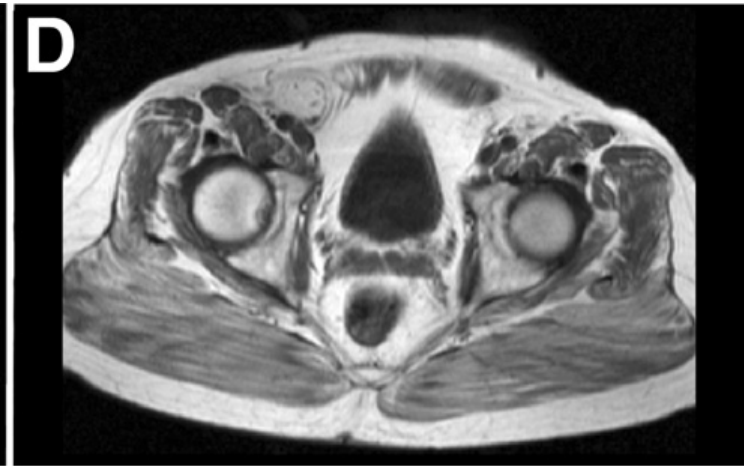
Semin Pediatr Neurol 2011; 18: 221-229



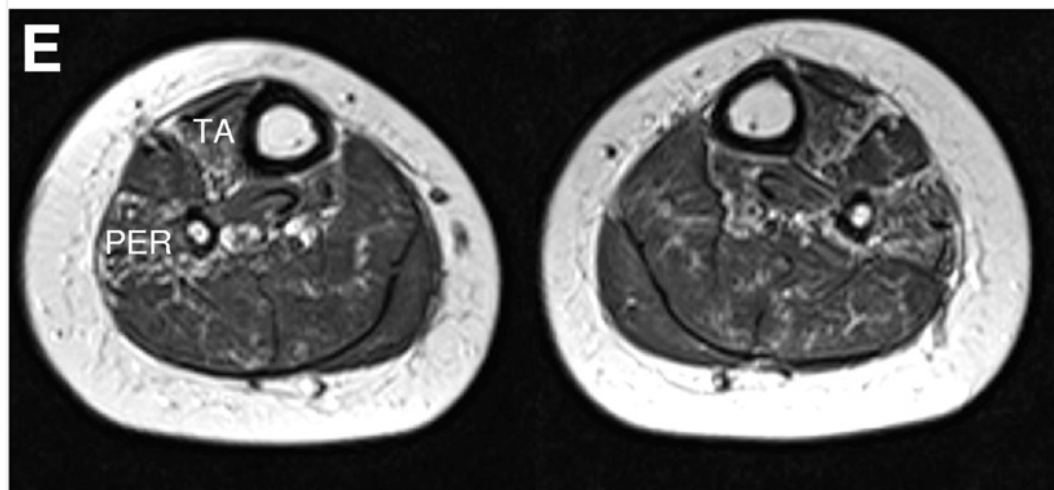
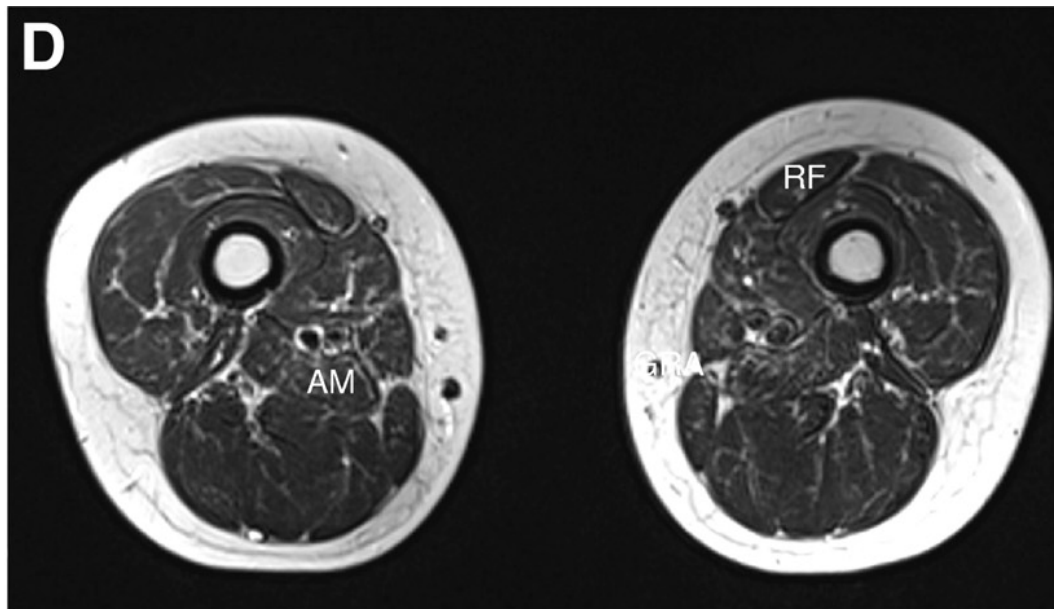
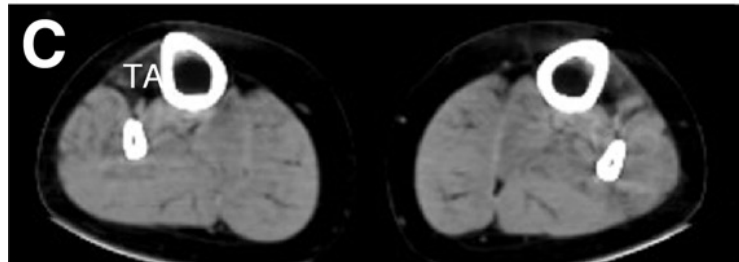
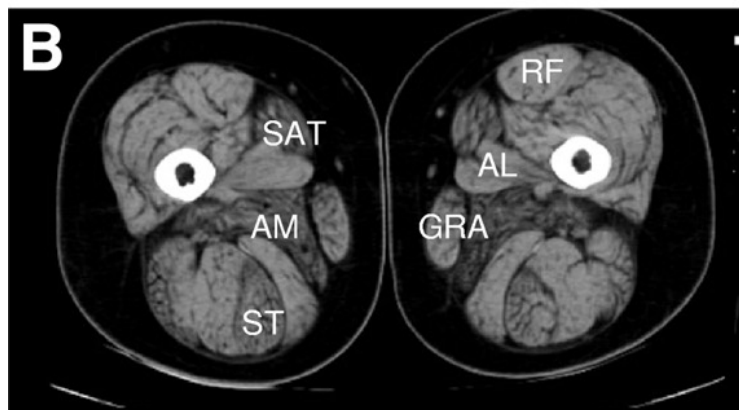
RYR1



SEPN1: COMPARTIMENTO POSTERIOR



***DNM2*: mayor afectación distal que proximal**



ACTA 1

Proximal thigh > distal lower leg involvement

Proximal

Distal

Predominant lower leg involvement?

Predominant lower leg involvement?

TA spared ?

TA involved ?

Anterior (TA)

Posterior

Diffuse ?

GS > SOL

SOL

SOL spared ?

SOL

SEPN1 ?

RYR1 ?

BIN1 ?

MTM1 ?

NEB1 ?

MYH7 ?

ACTA1 ?

DNM2 ?

TPM2 ?

APROXIMACIÓN CLÍNICA

SIGNO CLÍNICO	TIPO DE MIOPATÍA (GEN)	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Debilidad facial	NM (<i>NEB, ACTA1</i>) CN (<i>MTM1, DNM2, RYR1</i>)	Distrofias Miotónica Congénita S Miasténico Congénito (SMC)
S. Bulbares/ Respiratorios	NM (<i>NEB, ACTA1</i>) CN (<i>MTM1, DNM2, RYR1</i>)	AME
Respiratorios >>	MmD (<i>SEPN1</i>)	
Oftalmoparesia	CN (<i>MTM1, DNM2, RYR1</i>)	SMC
Debilidad axial	MmD (<i>SEPN1</i>) NM (<i>NEB, ACTA1, TPM3</i>)	Distrofias M (<i>LMNA</i>) Distrofias Musculares Cong (<i>SEPN1</i>)
Debilidad distal	NM (<i>NEB, TPM3, MYH7</i>), CN (<i>DNM2</i>)	Charcot-Marie-Tooth
Problemas ortopédicos	NM (<i>RYR1</i>) CCD (<i>RYR1</i>)	
Artrogriposis	NM (<i>NEB, ACTA1, RYR1, TPM2</i>)	
Miocardiopatía	NM (<i>ACTA 1, MYH7</i>)	

TERAPIAS

- Prevención de hipertermia maligna en la anestesia (RYR1)
- Ejercicio
- Cuidados respiratorios
- Tratamiento ortopédico y traumatología
- L-triptófano: M nemalínicas
- Salbutamol: Miopatías cores
- N-Acetilcisteína: antioxidante en SEPN1 miopatías
- TERAPIA GÉNICA
 - Read-through of nonsense mutations
 - Antisense Oligonucleotide–Induced Exon Skipping
 - Gene Replacement Therapy
 - Upregulation Therapy
- CUIDADOS PALIATIVOS



Seminars in
Pediatric
Neurology



Seminars in

EXPERIMENTAL CELL RESEARCH 313 (2007) 156–167



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/yexcr



Research Article

Loss of selenoprotein N function causes disruption of muscle architecture in the zebrafish embryo

Marzanna Deniziak^{a,1}, Christine Thisse^b, Mathieu Rederstorff^a, Colette Hindelang^b, Bernard Thisse^b, Alain Lescure^{a,*}