

Miopatías estructurales congénitas

Ricardo Erazo-Torricelli

Introducción. Las miopatías congénitas son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten clínica de inicio precoz y alteraciones histopatológicas musculares específicas. El estudio genético permite determinar la mutación causal en la mayoría de los casos. Existe heterogeneidad fenotípica y genotípica, lo que se ilustra al observar que un genotipo puede expresarse en más de una forma clinicopatológica y un fenotipo puede estar causado por diferentes mutaciones genéticas.

Desarrollo. En esta revisión, se detallan las características de las principales miopatías congénitas que permiten su identificación clínica, patológica y genética. Se describen los hallazgos de la biopsia muscular que constituyen el principal pilar diagnóstico. Se enfatiza y se detalla la importancia del diagnóstico diferencial, descartando otras patologías que se presentan con hipotonía en la lactancia o el período neonatal. Se destacan las formas neonatales graves (nemalínica, miotubular ligada al X) que se deben identificar precozmente para establecer el pronóstico y brindar un consejo genético adecuado. Se subrayan las mutaciones del gen rianodina (*RYR1*) por su asociación a la hipertermia maligna y las mutaciones de la selenoproteína 1 (*SEPN1*) y la miopatía nemalínica por su asociación a hipoventilación nocturna.

Conclusiones. El conocimiento profundo de las miopatías estructurales congénitas facilita la confirmación diagnóstica de la miopatía congénita, lo que permite la aplicación oportuna de medidas relacionadas con la respiración y la alimentación de los casos más graves y con la optimización de la función motora en todos los pacientes con miopatía congénita.

Palabras clave. Atrofia fibras tipo 1. Hipotonía. Biopsia muscular. *Central core*. Centronuclear. Miopatías congénitas. Miotubular. Nemalínica.

Servicio de Neurología Pediátrica.
Hospital Luis Calvo Mackenna.
Providencia, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Erazo Torricelli. Carlos Silva Vildósola, 8085-I. La Reina, Santiago, Chile.

E-mail:

ricardoerazo@yahoo.com

Declaración de intereses:

El autor declara la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

10.06.13.

Cómo citar este artículo:

Erazo-Torricelli R. Miopatías estructurales congénitas. *Rev Neurol* 2013; 57 (Supl 1): S53-64.

© 2013 Revista de Neurología

Introducción

Las miopatías congénitas son un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común una expresión clínica precoz (en los primeros meses de vida) y una biopsia muscular con alteraciones estructurales específicas de la fibra muscular [1]. Son genéticamente heterogéneas. Una entidad específica puede estar asociada a mutaciones en más de un gen y muchos de los genes causales pueden asociarse a más de un fenotipo clinicopatológico [2-4].

La presentación clínica de las miopatías congénitas es característica: hipotonía desde el nacimiento o los primeros meses de vida, debilidad muscular proximal, reflejos osteotendinosos disminuidos, diparesia facial y trastornos respiratorios y alimentarios o ambos en los casos más graves. La oftalmoparesia es también un signo relevante y su presencia orienta a tipos específicos de miopatía congénita [4-6]. El curso de las miopatías es no progresivo o lentamente progresivo.

En la actualidad, las miopatías congénitas pueden clasificarse, de acuerdo con las alteraciones pa-

tológicas del músculo observadas con microscopía óptica y electrónica, en miopatías con acumulación de proteínas (nemalínica y otras), miopatías con *cores*, miopatías con núcleos centrales y miopatías con variación del tamaño de las fibras [3,7]. Avances recientes sugieren que una anomalía en el acoplamiento excitación-contracción muscular puede ser un tema común en todas las miopatías congénitas, a través de filamentos contráctiles malformados como ocurre en las miopatías nemalínicas o por alteración de la homeostasis del calcio en la tríada (el componente funcional más pequeño de la fibra muscular que incluye el túbulo T y el retículo sarcoplásmico), en el caso de la miopatía miotubular/centronuclear y la miopatía con *cores* [7].

En esta revisión, se va a realizar una descripción de cada una de las principales miopatías congénitas y se van a detallar todos los avances alcanzados en la última década en la genética de estas enfermedades, su correlación con la clínica y la histopatología y la descripción de nuevos cuadros clinicopatológicos que expanden el universo de las miopatías congénitas.

Tabla 1. Miopatías congénitas y genes asociados (modificado de [4]).

	Herencia	Gen	Proteína	Histología	
Miopatía nemalínica	<i>De novo</i> /dominante autosómica recesiva rara	<i>ACTA 1</i>	α -actina	<i>Rod</i> sarcoplasma <i>Rod</i> intranuclear <i>Caps</i> DCTF Cuerpos cebra <i>Core-rods</i>	
	Autosómica recesiva	<i>NEB</i>	Nebulina	<i>Rod</i> sarcoplasma <i>core</i> y <i>rods</i>	
	Autosómica recesiva o dominante	<i>TPM3</i>	Tropomiosina 3	<i>Rod</i> sarcoplasma DCTF	
	Autosómica dominante	<i>TPM2</i>	β -tropomiosina 2	<i>Rod</i> sarcoplasma <i>caps</i>	
	Autosómica recesiva	<i>TNNT1</i>	Troponina lenta	<i>Rod</i> sarcoplasma	
	Autosómica recesiva	<i>CFL2</i>	Cofilina 2	<i>Core</i> y <i>rod</i>	
Miopatía con <i>cores</i>	<i>Central core</i>	Autosómica dominante	<i>RYR1</i>	Receptor de rianodina 1	<i>Central core</i> núcleos centrales
		Autosómica recesiva	<i>RYR1</i>	Receptor de rianodina 1	<i>Central core</i> núcleos centrales
	<i>Minicore</i>	Autosómica recesiva	<i>SEPN1</i>	Selenoproteína N1	<i>Multiminicores</i>
		Autosómica recesiva	<i>RYR1</i>	Receptor de rianodina	<i>Multiminicores</i>
Miopatía centronuclear	Recesiva ligada X	<i>MTM1</i>	Miotubularina	Núcleos centrales	
	Autosómica dominante	<i>DNM2</i>	Dinamina 2	Núcleos centrales	
	Autosómica recesiva	<i>BIN1</i>	Anfifisina	Núcleos centrales	
	Autosómica recesiva	<i>RYR1</i>	Receptor de rianodina 1	Núcleos centrales	

Clínica

Las miopatías congénitas tienen elementos clínicos comunes, aunque pueden diferenciarse entre sí en algunos aspectos. Coinciden en un inicio precoz en los primeros meses de vida, algunas desde el primer día de vida con trastornos respiratorios graves, se trata por ejemplo de la miopatía miotubular y la miopatía nemalínica grave. Las miopatías congénitas leves pueden expresarse en la edad escolar e incluso en la edad adulta.

El signo cardinal de las miopatías congénitas es la hipotonía. Es de inicio precoz y casi siempre es detectable en el recién nacido, aún en los casos no graves. Si bien la hipotonía es generalizada, está más marcada en las cinturas y la musculatura cervical. La diparesia facial y la cefaloparesia son signos característicos.

La oftalmoparesia/ptosis palpebral se observa en general en los casos de miopatía miotubular y centronuclear, pero también puede estar presente en casos de miopatía nemalínica y *multicore/minicore*. La debilidad muscular es más prominente en la musculatura proximal y cervical.

Los reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o abolidos. Se asocian trastornos de succión/

deglución y, en los más graves (miopatía miotubular y forma neonatal de miopatía nemalínica), existe debilidad de la musculatura respiratoria que lleva a una dependencia de la ventilación mecánica prolongada o permanente desde el nacimiento.

Clasificación

Las miopatías congénitas se clasifican actualmente de acuerdo con la alteración estructural/histoquímica del músculo y en relación con la mutación genética causal (Tabla 1) [2]. Los tres tipos clínicos clásicos son las miopatías nemalínicas, con *cores* y con núcleos centrales [2,4,6], pero se debe agregar la miopatía con desproporción congénita del tipo de fibras, en la que la única alteración es la atrofia de las fibras de tipo 1, hallazgo observado en las demás miopatías pero asociado a otras alteraciones patológicas específicas.

Miopatías nemalínicas

Las miopatías nemalínicas o miopatías con agregados (acúmulos) de proteínas [2] son un grupo heterogéneo de miopatías que tienen en común la pre-

sencia de bastoncillos o *rods* en las fibras musculares esqueléticas y se ven rojas con la tinción de tricrómico de Gomori modificada (Fig. 1) [8,9]. En ocasiones, es necesaria la inclusión plástica de toluidina o un análisis con microscopía electrónica para visualizarlas cuando las inclusiones nemalínicas son escasas o pequeñas. Shy et al [10] documentaron el primer caso de miopatía con inclusiones citoplasmáticas, al que denominaron nemalínico por su parecido con los hilos (*nema* en griego) y esta denominación se mantiene hasta hoy.

La microscopía electrónica permite identificar los cuerpos nemalínicos en la banda Z del sarcómero y comprobar que están formados principalmente por acúmulos de α -actinina, aunque también contienen tropomiosina, nebulina, actina y miotilina [11,12]. Los cuerpos nemalínicos pueden aparecer también en el núcleo o estar ahí de manera exclusiva [13].

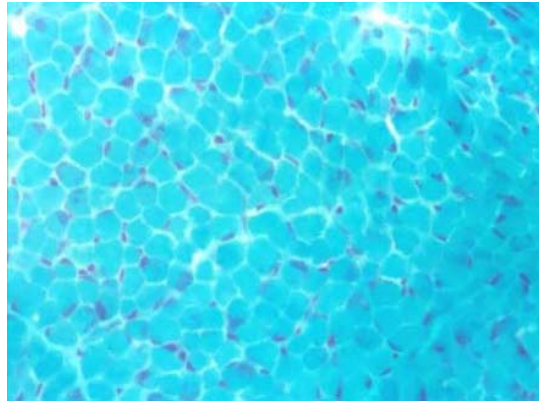
Muchos defectos genéticos se han relacionado con la presencia de cuerpos nemalínicos en el músculo. El espectro clínico de las miopatías nemalínicas es muy amplio, aunque estén causadas por el mismo defecto genético y van de cuadros graves a leves. El término 'miopatía nemalínica' se utiliza para los casos congénitos de inicio precoz. Los casos de inicio en la edad adulta se denominan miopatías con *rods*. También se observan *rods* en las miopatías por defectos del receptor de rianodina (*RYR1*), que en este caso se llaman miopatías *rod-core* [14].

Respecto a la herencia de las miopatías nemalínicas, ésta es siempre autosómica y varía entre la autosómica dominante (AD) y la autosómica recesiva (AR), con la excepción de casos aislados de mutación nueva dominante. Hay siete mutaciones genéticas descritas y seis de ellas codifican proteínas de los filamentos finos del sarcómero o asociadas a ellos [15]. Las mutaciones dominantes del gen que codifican la α -actina (*ACTA1*) y las recesivas que codifican la nebulina (*NEB*) son las más frecuentes [16].

Clínica

La clínica de las miopatías nemalínicas es por lo general de inicio neonatal, pero hay casos de inicio en la niñez e incluso en la edad adulta. La debilidad es generalizada y simétrica, con predilección por los músculos proximales y flexores del cuello. La afectación de la musculatura respiratoria es frecuente, en ocasiones más grave que el resto de la musculatura, por lo que puede haber pacientes ambulantes con insuficiencia ventilatoria significativa [15]. La creatincinasa (CK) está en rangos normales o levemente altos. No hay relación entre las miopatías

Figura 1. Biopsia muscular. Tinción de Gomori modificada: cuerpos nemalínicos sarcoplásmicos en la periferia de las fibras.



nemalínicas y la hipertermia maligna, aun en los casos de miopatía *rod-core* por mutación del *RYR*.

Se han definido cinco categorías clínicas de miopatía nemalínica [17]:

- *Forma congénita grave:* pacientes sin movimientos o con respiración espontánea al nacer, o con contracturas graves o fracturas al nacer.
- *Forma congénita intermedia:* pacientes con movimientos y respiración espontánea al nacer pero que posteriormente son incapaces de alcanzar la marcha o una respiración independiente.
- *Forma congénita típica:* con debilidad simétrica, hitos motores retrasados pero alcanzados y curso no progresivo o lentamente progresivo.
- *Forma leve de inicio en la niñez.*
- *Forma de inicio en la adultez.*

El Consorcio Internacional de Miopatía Nemalínica añadió una sexta categoría: otras miopatías nemalínicas con asociaciones inusuales, es decir aquellas que no coinciden con los otros cinco tipos. En un momento más reciente, se ha descrito la miopatía nemalínica esporádica de inicio tardío (SLONM), caracterizada por insuficiencia respiratoria, *head-drop* o camptocormia y de origen autoinmune [18].

Subtipos de miopatía nemalínica según el defecto genético

Miopatía nemalínica causada por una mutación del gen de α -tropomiosina lenta TPM3 (NEM1)
Hay casos de mutación del *TPM3* dominante de expresión leve y otra recesiva expresada como formas

intermedias de miopatía nemalínica [19]. La biopsia muscular muestra cuerpos nemalínicos casi en exclusiva en las fibras tipo 1 atroficas. La mutación del *TPM3* puede producir exclusivamente desproporción del tipo de fibras [20].

Miopatía nemalínica causada por una mutación del gen nebulina NEB (NEM2)

La mutación del *NEB* es recesiva y produce por lo general la forma típica de miopatía nemalínica, aunque también puede producir formas graves, intermedias y leves [21]. Desde el punto de vista clínico, se observa debilidad de los músculos axiales y de cinturas. Recientemente, se ha descrito una forma clínica en exclusiva distal con biopsia muscular que puede no mostrar cuerpos nemalínicos [22,23]. Existe la miopatía *rod-core* por mutación del *NEB* [14].

Miopatía nemalínica por mutación en el gen α -actina ACTA1 (NEM3)

La clínica de la miopatía nemalínica por mutación del gen *ACTA1* es en general grave, a veces expresada con ausencia de movimientos y respiración espontánea al nacer. Con menos frecuencia, se observan formas intermedias, leves o típicas de miopatías nemalínicas. Los *ACTA1* son generalmente dominantes *de novo*, por lo que no hay riesgo de recurrencia de la enfermedad, excepto en casos muy infrecuentes de mosaicismo en unas pocas familias [24]. Estas mutaciones pueden expresarse raramente como miopatía de cuerpos cebrá, de clínica no grave [25].

Cuando los *ACTA1* son recesivos corresponden a mutaciones *null* expresadas casi siempre por una miopatía nemalínica grave con grado de afectación cardíaca dependiente del grado de expresión de la α -actina cardíaca [26].

La biopsia muscular de algunos pacientes con mutación del *ACTA1* no muestra cuerpos nemalínicos, en cambio se detectan *cores* o sólo desproporción del tipo de fibras [15]. Cuando los cuerpos nemalínicos se ubican en el núcleo en lugar del sarcoplasma, se presentan casi siempre cuadros graves de mal pronóstico [15].

Miopatía nemalínica causada por una mutación en el gen β -tropomiosina TPM2 (NEM4)

Mutaciones dominantes del gen *TPM2* se asocian a cuadros leves y típicos de miopatía nemalínica así como a casos de artrogriposis distal [27,28] o a casos de síndrome de Escobar asociado a una miopatía nemalínica. Las mutaciones dominantes se asocian también a una *cap myopathy* [29,30]. La mutación homocigótica recesiva sin sentido de la tropo-

nina lenta TPNN1 produce miopatía nemalínica en los niños de la comunidad amish [31].

Miopatía nemalínica causada por una mutación en la repetición Kelch y en dominio BTB (POZ) que contiene KBTBD13 (NEM6)

Mutaciones del *KBTBD13* se han descrito recientemente como causa de miopatías nemalínicas de herencia dominante. Esta miopatía produce clínica de inicio en la infancia temprana y destaca alteraciones posturales que provocan caídas [32].

Miopatía nemalínica por mutación del gen cofilina-2 CFL2 (NEM7)

Hay sólo dos pacientes descritos con una mutación del gen *CFL2* que, a diferencia de la miopatía nemalínica clásica, no mostraron diparesia facial [33].

Miopatías con cores

Bajo esta denominación, se agrupa un tipo heterogéneo de miopatías que presentan en la biopsia muscular un defecto común focal en la tinción oxidativa de la fibra muscular. Según la característica del defecto, se han denominado *central core*, *multicores*, *minicores* y *multiminicores* [34,35].

En 1956, Shy y Magee describieron los primeros casos de miopatía *central core* (CCD) [36]. El nombre se acuñó al describir una carencia de actividad oxidativa en el *core* debida a la ausencia de mitocondrias en ese sector de la fibra muscular (Fig. 2) [37]. Con posterioridad, Engel describió la miopatía *multicore*, que en la actualidad se denomina enfermedad *multiminicore* (MmD).

Hace poco se ha determinado con más exactitud la alteración genética de las miopatías con *cores*, al detectar varias mutaciones en el gen del receptor de la rianodina (*RYR1*) en la CCD [38], involucrado en la homeostasis del calcio y el mecanismo excitación-contracción (EC) y al identificar el gen de la selenoproteína N (*SEPN1*) en la miopatía *minimulticore* (MmD) [39], cuyo producto también está involucrado, entre otras funciones, en la homeostasis del calcio.

La presentación clínica de la CCD de herencia dominante se evidencia en la lactancia por hipotonía o en la infancia temprana por retraso motor [40]. Los casos más graves se expresan como secuencia de acinesia fetal [41,42].

Enfermedad central core (CCD)

La miopatía o CCD se produce por mutaciones dominantes en el gen *RYR1*, en el cromosoma 19q13.1

[43]. Además de en la MCC, el gen *RYR1* se ha implicado con la susceptibilidad a presentar hipertermia maligna (HM), un cuadro grave potencialmente letal desencadenado por anestésicos volátiles y relajantes musculares [44].

La relación entre la CCD y la HM se sospechaba desde hacía muchos años debido a la superposición clinicopatológica entre ambos cuadros [45]. En la actualidad, hay 200 mutaciones del *RYR1* descritas relacionadas con la HM, la CCD y la MmD [43,46,47], pero también con la miopatía centronuclear y una desproporción congénita del tipo de fibras [48,49]. La mayoría de las mutaciones del *RYR1* relacionadas con la HM y la CCD son dominantes *missense* [50]. En cambio, las mutaciones recesivas del *RYR1* se asocian a la miopatía *multiminicore* [51].

La presentación clínica clásica de la CCD se caracteriza por una hipotonía y debilidad muscular proximal desde los primeros meses de vida. Si se expresa en la infancia predomina el retraso motor [40]. Existen casos muy graves de acinesia fetal y también cuadros leves de inicio en la edad adulta [41,42].

Mialgias, calambres e intolerancia al ejercicio pueden ser signos asociados o la única manifestación de la enfermedad [45,52].

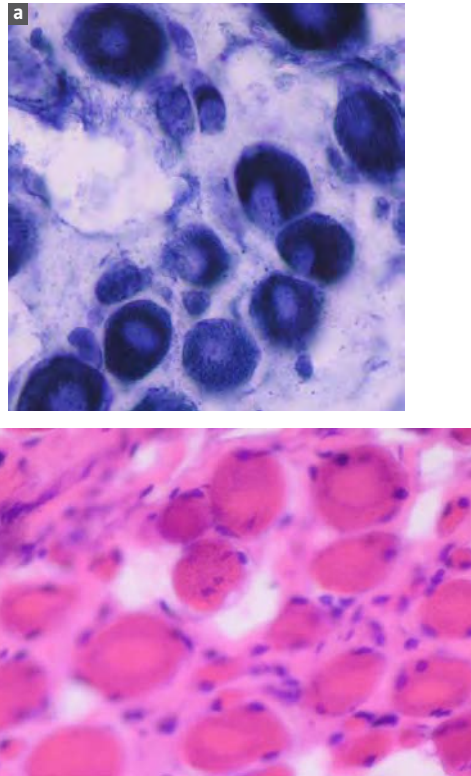
La distribución típica de la debilidad se da en la cintura pelviana y la musculatura axial [40]. Es destacable que la diplejía o paresia facial no se observa en la CCD [50]. La afectación bulbar y respiratoria es infrecuente en la CCD dominante relacionada con el *RYR1*, pero puede existir en casos neonatales graves [41,42].

Las alteraciones ortopédicas son frecuentes en la CCD por mutación del *RYR1*, en especial luxación de caderas, escoliosis y deformidades de los pies [50]. La artrogriposis es rara, pero se observa en el síndrome de King-Denborough, cuadro que está asociado a la HM y hace poco que se ha confirmado como genéticamente alélico con la CCD [53,54]. En nuestro centro, hemos diagnosticado a tres hermanos con esta patología, dos de ellos con artrogriposis generalizada, insuficiencia respiratoria y hernia diafragmática.

Casi todos los pacientes con CCD alcanzan la marcha independiente. La mayoría de casos son no progresivos o sólo lentamente progresivos en la edad adulta.

La relación entre CCD e HM es compleja. No todos los casos de CCD tienen susceptibilidad de sufrir HM. Sin embargo, hay que considerar los niños con esta enfermedad como altamente susceptibles de presentar hipertermia maligna con la anestesia general [50]. La CK puede estar normal pero puede estar elevada unas 6 a 14 veces [50].

Figura 2. a) Biopsia muscular: NADH. Se observa un defecto de tinción (*cores*) en el centro de las fibras; b) Tinción H-E. Destaca un defecto de tinción en la mayoría de las fibras. Aumento del tejido conectivo.



Enfermedad *multiminicore* (MmD)

La miopatía o enfermedad *multiminicore* se clasifica clínicamente en forma clásica, forma con oftalmoplejía externa, forma moderada con afectación de manos y forma neonatal grave [50].

La forma clásica de la enfermedad *multiminicore* se debe a una mutación recesiva del gen que codifica la selenoproteína, el *SEPN1* [39,55,56], y se caracteriza por una espina rígida de inicio temprano, escoliosis e insuficiencia respiratoria [39]. Destaca la dificultad de alimentación y el retraso del crecimiento. Hallazgos frecuentes son voz aguda, diparesia facial e indemnidad de la musculatura extraocular, excepto en las formas graves [50,55,56].

La debilidad muscular axial es relevante en el tronco y los flexores del cuello, con incapacidad de lograr sostén cefálico [57]. La debilidad también está en la musculatura de la cintura escapular. La esco-

liosis y la insuficiencia respiratoria aparecen en la segunda década de la vida [50]. Es típica la discordancia entre la gravedad de la afectación respiratoria y la escasa debilidad de la muscular segmentaria [56,58].

La hipertermia maligna no se ha descrito en pacientes con MmD producida por mutación del *SEPNI*, pero sí en pacientes con mutación del *RYRI* sin debilidad muscular [59].

La histopatología de la miopatía de la CCD se define como zonas extensas con reducción de la actividad oxidativa en el eje central de la fibra muscular (*central cores*), mientras que la característica de la miopatía *multiminicore* (MmD) consiste en múltiples áreas focales que afectan sólo a unos pocos sarcómeros (*minicores*) con una reducción de la actividad oxidativa [60]. En las CCD relacionadas con la mutación del *RYRI* los *cores* pueden ser centrales, periféricos o haber más de uno por fibra [60]. La miopatía o enfermedad *multiminicore* (MmD) por mutación del *SEPNI* muestra histopatología con *cores* menos definidos, pequeños y evidenciados por zonas de tinción irregular (*multiminicores*) [55,57]. Cuando la MmD se debe a una mutación del *RYRI* se observan lesiones más grandes llamadas *multicores* [55,57].

Los *central cores* se ubican en las fibras de tipo 1 y los *minicores* se observan en ambos tipos de fibras (1 y 2) [40,60]. Sin embargo, la diferenciación del tipo de fibras puede ser indistinguible en la miopatía *central core* por mutación del *RYRI*, pues suele haber predominio o existencia exclusiva de fibras de tipo 1 [49,60,61]. En ocasiones, puede encontrarse sólo desproporción del tipo de fibras en mutaciones de los genes *RYRI* y *SEPNI* [49,61].

Puede haber asociación de *cores* con núcleos centrales en mutaciones del *RYRI* [46]. Puede observarse un aumento del tejido adiposo y conectivo en mutaciones de los genes *SEPNI* y *RYRI*, que simulen un *pattern* de distrofia muscular [39]. En la microscopía electrónica, se evidencia una ausencia de mitocondrias en los *cores* [50].

Los *cores* de la CCD y la MmD pueden no estar presentes cuando la biopsia muscular se practica a una edad muy temprana [50].

Miopatías centronucleares

Las miopatías centronucleares (MCN) son enfermedades hereditarias caracterizadas por una alta incidencia de núcleos que conforman hileras en la parte central de la fibra muscular [5]. De acuerdo con la herencia y la presentación clínica, se clasifican en tres tipos:

- Herencia recesiva ligada al X o miopatía miotubular: forma grave de inicio prenatal o neonatal causada por una mutación del gen *MTM1*.
- Forma clásica autosómica dominante o esporádica de miopatía centronuclear: de presentación leve, moderada o grave producida por una mutación del gen *DMN2*.
- Cuadros recesivos con fenotipo moderado o grave producidos por mutaciones en el gen *BINI* [62].

Los tres genes de las MCN participan en la remodelación y el tráfico de membrana y también en la función de los túbulos T de acuerdo con descripciones recientes de disfunción de estos orgánulos en las MCN [62]. Las miopatías centronucleares se describieron en los años 60. Los primeros casos fueron adultos con oftalmoplejía externa y recién nacidos varones con forma grave de herencia recesiva ligada al X. La miopatía miotubular recesiva ligada al X (XLMTM) está causada por la mutación del gen *MTM1*, que codifica la proteína miotubularina 1 (MTM1) [63]. Existen formas esporádicas y autosómicas, identificadas por dos genes autosómicos, el gen *DNM2*, que codifica la dinamina 2, forma autosómica dominante (AD) de la MCN [64], y el gen *BINI*, que codifica la anfifisina 2, que causa la MCN autosómica recesiva [65].

Además, hay casos familiares sin gen identificado y formas esporádicas. Finalmente, se ha descrito una MCN producida por mutación en el gen *RYRI* en la que se asocia presencia de núcleos internalizados y áreas de desorganización miofibrilar. Se expresa en el período neonatal y constituye la MCN relacionada con una mutación del *RYRI* autosómica recesiva [46].

Signos clínicos y neuropatológicos de las MCN

Miopatía miotubular recesiva ligada al X

En 1966, Spiro et al [66] describieron una miopatía con alteraciones morfológicas musculares similares a la etapa miotubular del desarrollo embrionario muscular. Fardeau restringió esta denominación a la forma recesiva ligada al X (XLMTM) que afecta a pacientes de sexo masculino [1]. Los niños con XLMTM presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada grave desde el nacimiento, casi siempre asociada a una insuficiencia respiratoria grave y dificultad de deglución grave. Con frecuencia se dan polihidramnios, movimientos fetales disminuidos y costillas finas. La diplejía facial, la oftalmoparesia externa y la ptosis palpebral son signos muy frecuentes. El pronóstico de esta enfermedad es muy desfavorable, con fallecimiento en los pri-

meros meses de vida en la mayoría de los casos, aunque una pequeña proporción de casos muestra una forma menos grave con supervivencia hasta la niñez e incluso la edad adulta. Pocos niños alcanzan la marcha independiente y autonomía completa [67,68]. En nuestro centro neuromuscular, hemos atendido a cuatro niños con la forma menos grave de XLMTM. Todos han alcanzado la marcha independiente. Uno presentó peliosis hepática de curso letal [69]. La evolución clásica de los niños que sobreviven es la dependencia al ventilador mecánico y alimentación por gastrostomía.

La histología muestra una gran proporción de fibras atroficas, núcleos centrales, disminución de actividad de la ATPasa miofibrilar y aumento de la actividad enzimática oxidativa en el centro de las fibras [70] (Fig. 3). En la microscopía electrónica, destaca escasez de miofibrillas en la periferia de las fibras, importante acumulación de mitocondrias y ausencia de miofilamentos. El estudio inmunohistoquímico permite marcar un canal de calcio de los túbulos T y el receptor de rianodina 1 (*RYR1*) utilizando anticuerpos específicos. La desmina se marca positiva en el núcleo y sarcolema de las fibras.

Recientemente, se ha observado una tinción en collar de las fibras musculares en casos esporádicos con la forma menos grave de XLMTM [64,70,71]. En nuestro centro neuromuscular (Clínica Alemana), hemos encontrado esta alteración histopatológica en dos hermanos con XLMTM (Fig. 4).

MCN relacionada con una mutación AD del gen DMN2

La MCN de herencia AD por mutación del gen *DMN2* se expresan clínicamente con un espectro amplio desde formas leves del adulto hasta formas graves del lactante [64]. Sin embargo, la presentación clásica es un fenotipo leve de inicio tardío en la infancia o edad adulta temprana [64].

Existe una gran variabilidad clínica en los casos con mutación del *DMN2*. La presentación pediátrica se caracteriza por hipotonía y debilidad generalizada, diparesia facial, ptosis palpebral y oftalmoparesia. La biopsia muscular muestra tres alteraciones típicas como son una importante centralización e internalización nuclear, un predominio y atrofia de las fibras de tipo 1 y una disposición radial de las cadenas sarcoplásmicas con gran actividad oxidativa central [64,70]. Esta tríada histopatológica sólo se ve en las MCN por mutación del gen *DMN2* [70], pero puede estar ausente en pacientes muy pequeños [72].

MCN por mutación AR del gen BIN1

Corresponden a un grupo pequeño de pacientes

Figura 3. a) Biopsia muscular, tinción hematoxilina-eosina: fibras atroficas con núcleos centrales; b) Tinción NADH: aumento de la tinción en el centro de las fibras, con halo claro periférico.

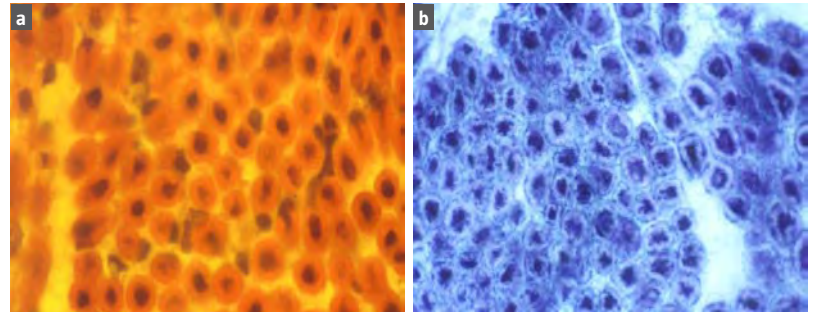
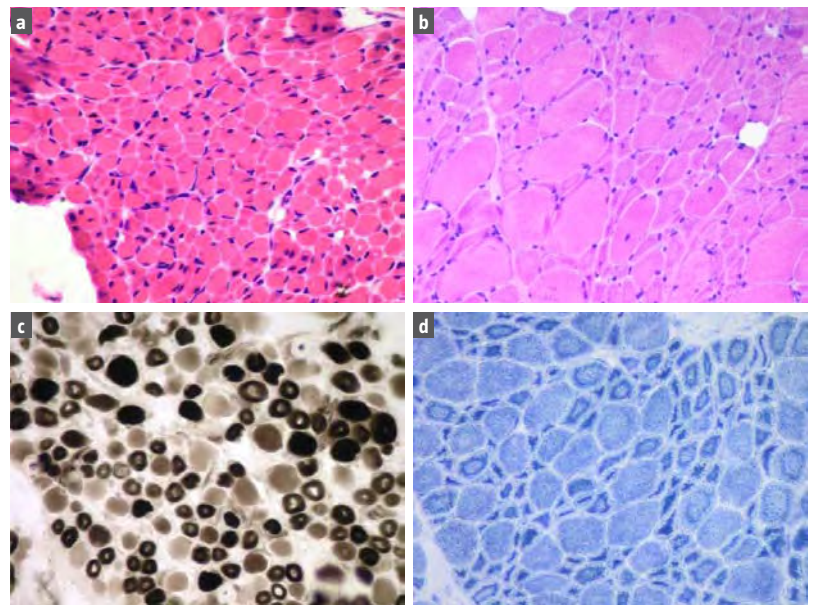
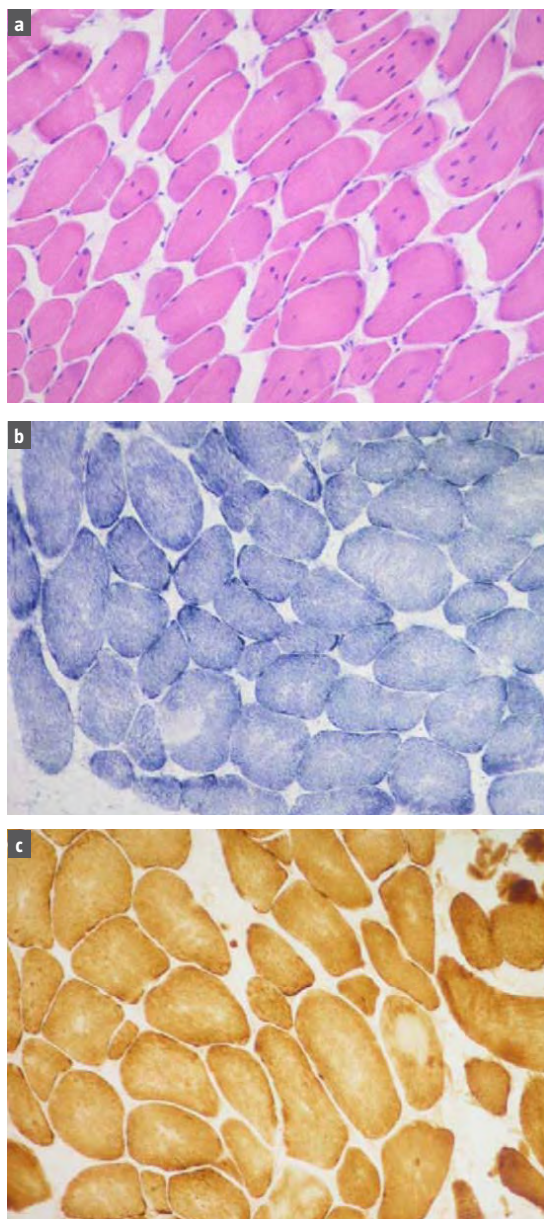


Figura 4. a y b) Biopsia de ambos niños, hematoxilina-eosina: núcleos centrales en numerosas fibras; c) Biopsia del recién nacido (ATPasa 4.6) que muestra tinción en collar en varias fibras; d) Biopsia del hermano. Tinción NADH: se observa la tinción en collar en especial en las fibras más atroficas (tipo 1).



con MCN, pero se han descrito varias formas clínicas moderadas y graves [65]. La debilidad y la atrofia muscular generalizada, la diparesia facial y la oftalmoparesia están casi siempre presentes [70]. La biopsia muscular de la MCN relacionada con el gen *BIN1* muestra fibras de tipo 1 atroficas con núcleos centrales [62,70].

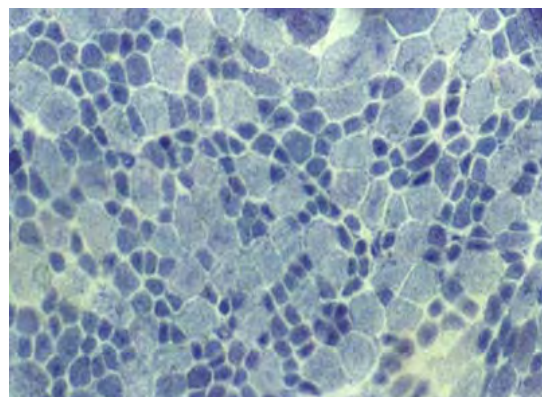
Figura 5. a) Biopsia muscular, tinción hematoxilina-eosina: fibras con múltiples núcleos internos; b y c) Tinción COX y NADH respectivamente: defectos de tinción en fibras.



Miopatía congénita por mutación del gen RYR1 con múltiples núcleos internos y desorganización miofibrilar

Se denomina así la miopatía congénita relacionada con una mutación del gen *RYR1* y se expresa clíni-

Figura 6. Biopsia muscular, tinción NADH: se observa una importante atrofia de las fibras de tipo 1, un 50% más pequeñas que las de tipo 2, característico de la desproporción congénita del tipo de fibras.



camente por hipotonía desde el nacimiento, debilidad muscular axial y proximal, diparesia facial, ptosis palpebral, oftalmoplejía externa, afectación respiratoria ocasional y contracturas [46].

La biopsia muscular muestra una internalización nuclear múltiple inusual asociada a extensas áreas con defecto de actividad de la ATPasa y actividad oxidativa irregular [46,62]. En uno de estos pacientes, se detectó una mutación heterocigótica del gen *RYR1* y posteriormente se detectó en siete pacientes no relacionados una mutación del gen *RYR1* recesiva [46]. En nuestra unidad neuromuscular (Hospital Luis Calvo Mackenna), hemos estudiado a dos hermanos con hipotonía, debilidad generalizada, diplegia facial, oftalmoparesia y trastorno de alimentación desde el período neonatal, con múltiples núcleos internos en biopsia muscular compatibles con la distrofia miotónica. En la adolescencia, una nueva biopsia muscular mostró múltiples núcleos internos más defecto de tinción con ATPasa y NADH, lo que planteó una miopatía CN con *cores* (Fig. 5).

Miopatías con desproporción del tipo de fibras (DCTF)

Las miopatías con DCTF constituyen más un síndrome que una entidad definida [73]. Se caracterizan por una importante atrofia de las fibras de tipo 1, sin otras alteraciones de la patología muscular [73]. Cuando la diferencia de tamaño entre las fibras de tipo 1 y 2 resulta modesta, se pueden incluir un

Tabla II. Diagnóstico diferencial de las miopatías congénitas (hipotonía del recién nacido y lactante). Modificado de [3].

	Diferencias clínicas	Diferencias de laboratorio
Distrofia muscular congénita	Indemnidad facial Hiperlaxitud distal (C. VI) Hipertrofia gemelar (α -DG)	CK elevada RM cerebro: leucodistrofia, displasia cortical Biopsia muscular: <i>pattern</i> distrófico
Distrofia miotónica congénita	Diplejía facial Miotonía materna Madre asintomática	Biopsia muscular: puede ser similar al <i>MTM1</i> Estudio genético de la DM1
Miopatías metabólicas	Visceromegalia Cardiomegalia (Pompe)	Lactato, amonio o ácidos orgánicos elevados Resonancia cerebral anormal Biopsia muscular: depósito glicógeno, lípidos Fibras rojas rasgadas o COX(-) (mitocondrial)
Síndromes miasténicos congénitos	Ptoxis, oftalmoplejía Debilidad musculatura bulbar Paresia facial	Estimulación repetitiva: EMG de fibra única Anticuerpos anti-R acetilcolina maternos
Atrofia muscular espinal	Hipotonía grave, arreflexia Indemnidad facial Fasciculaciones linguales	EMG con denervación Test del gen <i>SMN1</i>
Neuropatía hipomielinizante congénita	Alteraciones sensitivas	EMG: denervación VCN enlentecida Biopsia de nervio
Síndrome de Prader-Willi	Hipotonía grave (predominio axial) Ojos almendrados, manos/pies pequeños Trastornos bulbares (deglución)	Test de metilación del cromosoma 15

considerable número de patologías centrales y periféricas [73].

En 1973, Brooke describió la desproporción del tipo de fibras como entidad independiente [74]. El hallazgo posterior de múltiples patologías centrales, metabólicas y periféricas extendió el concepto de DCTF como hallazgo inespecífico [75].

Sin embargo, hay pacientes con DCTF y mutaciones genéticas identificadas que mantienen sus características patológicas a través del tiempo, lo que apoya su denominación como entidad clínica independiente y explica el consenso actual existente respecto a su validación como miopatías congénitas DCTF [76].

Aunque se considera la DCTF como una miopatía de segundo orden por no ser específica [73], se han definido elementos para hacer posible su diagnóstico. Así, debe existir clínica categórica de miopatía y en la biopsia deben observarse fibras de tipo 1 al menos un 35-40% más pequeñas que las de tipo 2 [73] (Fig. 6). En estos pacientes, se han encontrado mutaciones genéticas específicas [73]. Hay varias mutaciones relacionadas con la miopatía por desproporción del tipo de fibras que en orden de frecuencia son de los genes *TPM3*, *RYR1* y *ACTA1* [73].

Diagnóstico diferencial de las miopatías congénitas

El diagnóstico de las miopatías congénitas se apoya de modo importante en los signos clínicos [77]. La histopatología es fundamental para la confirmación diagnóstica y también el estudio genético. La imagenología muscular es de gran ayuda para diferenciar las miopatías congénitas [78]. El diagnóstico diferencial se basa fundamentalmente en el descarte de cuadros expresados por hipotonía (Tabla II) [79,80]. La miopatía nemalínica presenta diplejía facial y paladar ojival. El sello clínico de la miopatía centronuclear (*DMN2*) es la oftalmoplejía externa. Cuando la cefaloparesia es muy grave después del año de vida hay que considerar la distrofia muscular congénita *head-drop* por mutación del gen *LMNA* [81].

La miopatía *central core* no presenta diparesia facial y se asocia con luxación de caderas, escoliosis y contracturas. Debe diferenciarse de las distrofias musculares congénitas [80,82]. La presencia de polihidroamnios y movimientos fetales disminuidos predice una enfermedad neuromuscular grave como la miopatía nemalínica, la distrofia miotónica neonatal y, en recién nacidos varones, la miopatía mio-tubular (*XLMTM*) [80]. Los cuadros neonatales gra-

ves o rápidamente progresivos del lactante obligan a descartar una miopatía mitocondrial por depleción del ADNmt, en especial por mutación en la timidincinasa 2 (TK2) [83].

Conclusiones

Las miopatías congénitas constituyen un grupo heterogéneo clinicopatológico de entidades no progresivas o de progresión lenta cuyo diagnóstico se basa fundamentalmente en la clínica y el estudio histopatológico y genético.

En la última década, se han hecho enormes progresos en la identificación genética de las diversas miopatías, aunque aún hay varios cuadros no bien definidos y no asociados a ninguna mutación genética conocida.

El diagnóstico certero de las miopatías estructurales congénitas permite establecer pronóstico y estrategia de manejo/rehabilitación adecuados y posibilita la elaboración de un consejo genético eficaz, para lo que es indispensable el diagnóstico precoz.

La tarea actual es continuar avanzando en el conocimiento de las miopatías congénitas para lograr terapias eficaces en el futuro.

Bibliografía

- Sewry CA. Pathological defects in congenital myopathies. *J Muscle Res Cell Motil* 2008; 29: 231-8.
- Goebel HH. Congenital myopathies. Introduction. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 213-6.
- North KN. Clinical approach to congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 216-20.
- Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. Congenital myopathies: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 165-74.
- Fardeau M, Tome FMS. Congenital myopathies. In Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*. 3 ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1487-532.
- Taratuto AL. Congenital myopathies and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 553-61.
- North KN. What is new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 433-42.
- Lake BD, Wilson J. Zebra body myopathy. Clinical, histochemical and ultrastructural studies. *J Neurol Sci* 1975; 24: 437-46.
- Gonatas NK. The fine structure of the rod-like bodies in nemaline myopathy and their relation to the Z-discs. *J Neuropathol Exp Neurol* 1966; 25: 409-21.
- Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanco T. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. *Brain* 1963; 86: 793-810.
- Ilkovski B, Cooper ST, Nowak K, Ryan MM, Yang N, Schnei CH, et al. Nemaline myopathy caused by mutations in the muscle alpha-skeletal-actin gene. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1333-45.
- Yamaguchi M, Robson RM, Stromer MH, Dahl DS, Oda T. Nemaline myopathy rod bodies. Structure and composition. *J Neurol Sci* 1986; 56: 35-56.
- Goebel HH, Warlo I. Nemaline myopathy with intranuclear rods-intranuclear rod myopathy. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 13-9.
- Romero NR, Lehtokari VL, Quijano-Roy S, Monnier N, Claeys KG, Carlier LY, et al. Rod-core myopathy caused by mutations in the nebulin gene. *Neurology* 2009; 73: 1159-61.
- Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ, Laing NG. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 230-8.
- Wallgren-Pettersson C, Pelin K, Nowak KJ, Muntoni F, Romero NB, Goebel HH, et al. Genotype-phenotype correlations in nemaline myopathy caused by mutations in the genes for nebulin and skeletal muscle α -actin. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 461-70.
- Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Schield LK, Ianaccone S, Laing NG, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 patients. *Ann Neurol* 2001; 50: 312-20.
- Chahin N, Selcen D, Engel AG. Sporadic late-onset nemaline myopathy. *Neurology* 2005; 65: 1158-64.
- Tan P, Briner J, Boltshauser E, Davis MR, Wilton SD, North K, et al. Homozygosity for a nonsense mutation in the alpha-tropomyosin slow gene TPM3 in a patient with severe infantile nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 575-9.
- Clarke NF, Kolski H, Dye DE, Lim E, Smith RL, Patel R, et al. Mutations in TPM3 are a common cause of congenital fiber type disproportion. *Ann Neurol* 2008; 63: 329-37.
- Lehtokari VL, Pelin K, Sandbacka M, Ranta S, Donner K, Muntoni F, et al. Identification of 45 novel mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Hum Mutat* 2006; 27: 946-56.
- Wallgren-Pettersson C, Lehtokari VL, Kalimo H, Paetau A, Nuutinen E, Hackman P, et al. Distal myopathy caused by homozygous missense mutations in the nebulin gene. *Brain* 2007; 130: 1465-76.
- Lehtokari VL, Pelin K, Herzegfalvi A, Karcagi V, Pouget J, Franques J, et al. Nemaline myopathy caused by mutations in the nebulin gene may present as a distal myopathy. *Neuromuscul Disord* 2011; 8: 556-62.
- Laing NG, Dye DE, Wallgren-Pettersson C, Richard G, Monnier N, Lillis S, et al. Mutations and polymorphisms of the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Hum Mutat* 2009; 30: 1267-77.
- Sewry CA, Holton J, Dick DJ, Jacques T, Muntoni F, Hanna M, et al. Zebra body myopathy resolved. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 637.
- Nowak KJ, Sewry CA, Navarro C, Squier W, Reina C, Ricoy JR, et al. Nemaline myopathy caused by absence of alpha-skeletal muscle actin. *Ann Neurol* 2007; 61: 175-84.
- Donner K, Ollikainen M, Ridanpaa M, Christen HJ, Goebel HH, De Viser M, et al. Mutations in the β -tropomyosin (TPM2) gene – a rare cause of nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 151-8.
- Sung SS, Brassington AM, Grannatt K, Rutherford A, Whitby FG, Krakoviak PA, et al. Mutations in genes encoding fast-twitch contractile proteins cause distal arthrogyriposis syndromes. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 681-90.
- Tajsharghi H, Ohlsson M, Lindberg C, Oldfors A. Congenital myopathy with nemaline rods and cap structures caused by a mutation in the β -tropomyosin gene (TPM2). *Arch Neurol* 2007; 64: 1334-8.
- Tajsharghi H, Ohlsson M, Lindberg C, Oldfors A. Myopathies associated with tropomyosin mutations. *Neuromuscul Disord* 2012; 11: 923-33.
- 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. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 814-21.
- Sambuughin N, Yau KS, Olivé M, Duff RM, Bayarsaikhan M, Lu S, et al. Dominant mutations in KBTBD13, a member of the BTB/Kelch family, cause nemaline myopathy with cores. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 842-7.
- Agrawal PB, Greenleaf RS, Lehtokari VL, Wallgren-Pettersson C, Wallefeld W, Laing G, et al. Nemaline myopathy with minicores caused by mutation of the CFL2 gene encoding the skeletal muscle acting-binding proteins, cofilin 2. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 162-7.
- Jungbluth H. Multi-minicore disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 31.

35. Jungbluth H. Central core disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 25.
36. Magee KR, Shy GM. A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 1956; 79: 610-21.
37. Dubowitz V, Pearse AG. Oxidative enzyme and phosphorilase in central core disease of muscle. *Lancet* 1960; 2: 23-4.
38. Zhang I, Chen Hs, Kanna VK, De Leon S, Phillips MS, Schappert K, et al. A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nat Genet* 1993; 5: 46-50.
39. Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C, Moghadazadeh B, Goemans N, Bonnemann C, et al. Mutations of the selenoprotein N gene which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multiminicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathy. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 739-49.
40. Dubowitz V. *Muscle disorders in childhood*. 2 ed. London: W.B. Saunders; 1995.
41. Romero NB, Monnier N, Viollet L, Cortey A, Chevally M, LeRoy JP, et al. Dominant and recessive central core disease associated with RYR1 mutations and fetal akinesia. *Brain* 2003; 126: 2341-9.
42. Hernández-Lain A, Husson I, Monnier N, Farnoux G, Brochere C, Lacene E, et al. De novo RYR1 heterozygous mutation (I4898T) causing lethal core-rod myopathy in twins. *Eur J Med Genet* 2011; 54: 29-33.
43. Wu S, Ibarra MC, Malicdan MC, Murayama K, Ichihara Y, Kikuchi H, et al. Central core disease is due to RYR1 mutations in more than 90% of patients. *Brain* 2006; 129: 1460-70.
44. Denborough MA, Dennett X, Anderson RM. Central core disease and malignant hyperpyrexia. *BMJ* 1973; 1: 272-3.
45. Shuaib A, Paasuke RT, Brownell KW. Central core disease. Clinical features in 13 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 389-96.
46. Bevilacqua JA, Monnier N, Bitoun M, Eymard B, Ferreiro A, Monges S, et al. Recessive RYR1 mutations cause unusual congenital myopathy with prominent nuclear internalization and large areas of myofibrillar disorganization. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37: 271-84.
47. Tilgen N, Zorzato F, Halliger-Keller B, Muntoni F, Sewry C, Palmucci LM, et al. Identification of four novel mutations in the C-terminal spanning domain of the ryanodine receptor 1: association with central core disease and alteration of calcium homeostasis. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2879-87.
48. Wilmshurst JM, Lillis S, Zhou H, Pillay K, Henderson H, Kress W, et al. RYR1 mutations are a common cause of congenital myopathies with central nuclei. *Ann Neurol* 2010; 68: 717-26.
49. Clarke NF, Waddell LB, Cooper ST, Perry M, Smith RL, Komberg AJ, et al. Recessive mutations in RYR1 are a common cause of congenital fiber type disproportion. *Hum Mutat* 2010; 31: E1544-50.
50. Jungbluth N, Sewry C, Muntoni F. Core myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 239-49.
51. Jungbluth N, Zhou H, Hartley L, Halliger-Keller B, Messina S, Longman C, et al. Minicore myopathy with ophthalmoplegia caused by mutations in the ryanodine receptor type 1 gene. *Neurology* 2005; 65: 1930-5.
52. Bethlem J, Van Gool J, Hulsmann WC, Meijer AE. Familial non-progressive myopathy with muscle cramps after exercise. A new disease associated with cores in the muscle fibres. *Brain* 1966; 89: 569-88.
53. D'Arcy CE, Bjorksten A, Yiu EM, Bankier A, Gillies R, McLead CA, et al. King-Denborough caused by a novel mutation in the ryanodine receptor gene. *Neurology* 2008; 71: 776-7.
54. Dowling JJ, Lillis S, Amburgey K, Zhou H, Al-Sarraj S, Buk SJ, et al. King-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 420-7.
55. Ferreiro A, Stournet 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.
56. Jungbluth H, Sewry C, Brown SC, Manzur AY, Mercuri E, Bushby, et al. Mini-core myopathy in children: a clinical and histopathological study of 19 cases. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 264-73.
57. D'Amico A, Haliloglu G, Richard P, Talim B, Maugeenre S, Ferreiro A, et al. Two patients with 'dropp head syndrome' due to mutations in LMNA or SEPN1 genes. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 521-4.
58. Rowe PW, Eagle M, Pollit C, Bullock RE, Bushby KM. Multicore myopathy: respiratory failure and paraespal muscle contractures are important complications. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 340-3.
59. Tosch V, Vasli N, Krets C, Nicot AS, Gasnier C, Dondaine N, et al. Novel molecular diagnostic approaches for X-linked centronuclear (myotubular) myopathy reveal intronic mutations. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 375-81.
60. Dubowitz V, Sewry CA. *Muscle biopsy: a practical approach*. 3 ed. London: W.B. Saunders; 2006.
61. Sewry CA, Muller C, Davis M, Dwyer JS, Dove J, Evans G, et al. The spectrum of pathology in central core disease. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 930-8.
62. Romero NB, Bitoun M. Centronuclear myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 250-6.
63. Laporte J, Hu IJ, Krets C, Mandel JL, Kioschis P, Cov JF, et al. A gene mutated in a X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nat Genet* 1996; 13: 175-82.
64. Bitoun M, Maugeenre S, Jeannot PY, Lacen E, Ferrer X, Laforet P, et al. Mutations in dynamin 2 causes dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2005; 37: 1207-9.
65. Nicot AS, Toussaint A, Tosch B, Kretz M, Wallgren-Petersson E, Iwarsson E, et al. Mutations in amphiphysin2 (BIN1) disrupt interaction with dynamin 2 and causes a dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2007; 39: 1134-9.
66. Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy. *Arch Neurol* 1966; 14: 1-14.
67. Biancalana V, Caron O, Gallati S, Baas F, Kress W, Novelli G. Characterization of mutations in 77 patients with X-linked myotubular myopathy including a family with very mild phenotype. *Hum Genet* 2003; 112: 135-42.
68. Chanzy S, Routon MC, Moretti S, De Genes C, Mselati JC. Unusual good prognosis for X-linked myotubular myopathy. *Arch Pediatr* 2003; 10: 707-9.
69. Karger B, Varchmin-Schultheiss K, Fechner G. Fatal hepatic haemorrhage in a child peliosis hepatitis versus maltreatment. *Int J Legal Med* 2005; 119: 44-6.
70. Romero NB. Centronuclear myopathies: a widening concept. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 223-8.
71. Bevilacqua JA, Bitoun M, Biancalana V, Oldfors A, Stoltenburg G, Claeys KG, et al. 'Necklace' fibers, a new histological marker of late-onset MTM1-related centronuclear myopathy. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 283-91.
72. Bitoun M, Bevilacqua JA, Eymard B, Prudhon B, Fardeau M, Guicheney P, et al. New centronuclear myopathy due to a novel dynamin 2 mutation. *Neurology* 2009; 72: 93-5.
73. Clarke NF. Congenital fiber-type disproportion. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 264-71.
74. Brooke MH, Engel WK. The histographic analysis of human muscle with regard to fiber types. 4. Children's biopsies. *Neurology* 1969; 19: 591-605.
75. Dubowitz V. Congenital fibre type disproportion: a pathology in search of a disease. In Dubowitz V, ed. *Muscle disorders of childhood*. 2 ed. London: Bailliere Tindall; 1995.
76. Clarke NF. Congenital fibre type disproportion – a syndrome at the crossroads of the congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 252-3.
77. Cabello A, Ricoy-Campo JR. Miopatías congénitas. *Rev Neurol* 2003; 37: 779-86.
78. Quijano-Roy S, Carlier RY, Fischer D. Muscle imaging in congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 221-9.
79. Alfonso I, Papazian O, Valencia P. Hipotonía neonatal generalizada. *Rev Neurol* 2003; 37: 228-39.

80. Erazo-Torricelli R. Hipotonía neonatal. *Rev Neurol* 2000; 31: 252-62.
81. Quijano-Roy S, Mbieleu M, Bonnemann C, Jeannet PY, Colomer J, Clarke LF, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008; 64: 177-86.
82. Erazo-Torricelli R. Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol* 2004; 39: 860-71.
83. Oskoui M, Davidzon D, Pascual J, Erazo R, Gurgel-Giannetti J, Krisna S, et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutation in thymidin kinase two gene. *Arch Neurol* 2006; 63: 1122-6.

Structural congenital myopathies

Introduction. Congenital myopathies are a heterogeneous group of diseases that share clinical early onset and specific histopathological alterations in muscle. Genetic studies allow to determine the causative mutation in most cases. Genotypic and phenotypic heterogeneity exists, which is illustrated by noting that a genotype can be expressed in more than one clinicopathologic way and a phenotype may be caused by different genetic mutations.

Development. In this review we detail the characteristics of major congenital myopathies that allow clinical, pathological and genetic identification. We describe the findings of muscle biopsy that are the mainstay diagnosis. We emphasize and detail the importance of differential diagnosis by ruling out other diseases that present with hypotonia in infancy or neonatal period. We highlight the severe neonatal forms (nemaline, X-linked myotubular) to be identified early to establish prognosis and provide appropriate genetic counseling. We emphasize mutations of ryanodine gene (*RYR1*) through its association with malignant hyperthermia and mutations of selenoprotein 1 (*SEPN1*) and nemaline by its association with nocturnal hypoventilation.

Conclusions. The deep knowledge of structural congenital myopathies facilitates diagnostic confirmation of congenital myopathy, allowing the timely implementation of measures related to breathing and feeding in more severe cases and the optimization of motor function in all patients with myopathy congenital.

Key words. Center core. Centronuclear. Congenital myopathies. Hypotonia. Muscle biopsy. Myotubular. Nemaline. Type 1 fiber atrophy.