

ENFERMEDADES MUSCULARES

ASPECTOS HISTOPATOLOGICOS E HISTOQUIMICOS

J.L. SIERRA, H. ALVARADO, J. BOSHELL

EMBRIOGENESIS Y MORFOFISIOLOGIA

Los mioblastos se desarrollan en los miotomas de las somitas embrionarias, en el mesénquima de los arcos branquiales y en el mesodermo que origina las extremidades, a excepción del esfínter de la pupila, el cual proviene probablemente del ectodermo, como lo confirman algunos estudios experimentales en aves y reptiles (1). Inicialmente los mioblastos se multiplican por división mitótica y más tarde se elongan apareciendo miocitos multinucleados por división amitótica. Hacia la novena semana de la vida fetal cada célula forma un miotubo largo con núcleo central y citoplasma escaso en el cual se encuentran algunas fibrillas dispersas. Los filamentos de actina, de 6-7 nm de diámetro, son los

primeros en formarse; más tarde aparecen filamentos más gruesos de miosina, de 10 nm de diámetro, los cuales se rodean de filamentos de actina. Estos complejos adquieren una estructura hexagonal que se mantiene durante la vida adulta y se orientan en forma lineal, constituyéndose una miofibrilla no estriada, pero ya en la 11ª semana pueden demostrarse estriaciones transversales. Al mismo tiempo el núcleo se mueve a su disposición definitiva periférica.

El tejido conjuntivo se desarrolla simultáneamente pero no penetra entre las fibras individuales hasta tarde en la vida fetal. Las fibras nerviosas se presentan más temprano en el tejido conjuntivo y alcanzan las fibras musculares en la 11ª semana de la embriogénesis. En la 13ª semana ya se pueden reconocer terminaciones nerviosas.

En el adulto las fibras musculares son largas, multinucleadas, envueltas en una membrana plasmática (sarcolema), separadas por un espacio uniforme de la membrana externa basal. El citoplasma está constituido por miofibrillas con disposición paralela al eje longitudinal de las fibras. El sarcoplasma contiene mitocondrias, partículas de glicógeno, lípidos, lisosomas y un complejo tubular intermiofibrilar compuesto por retículo sar-

La presente publicación constituye una revisión bibliográfica que intenta mostrar el estado actual de las enfermedades musculares. La ilustración de ésta se basa en material propio y en material estudiado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Baylor*.

* Beca otorgada al Dr. Jorge Boshell Samper por la OMS, en el laboratorio de diagnóstico de enfermedades neuromusculares del "Neurosensory Hospital", Centro Médico de Texas, Houston.

Dr. José Luis Sierra Callejas, Profesor Asociado, Departamento de Patología. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.E.

Dr. Hernán Alvarado Castiblanco, Profesor Asociado, Jefe Departamento de Patología. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.E.

Dr. Jorge Boshell Samper, Instructor Asistente, Departamento de Patología, Universidad Nacional de Colombia, y Patólogo del INS, Bogotá, D.E.

Solicitud de separatas al Dr. Sierra.

coplasmico y un sistema tubular transverso (sistema T). Este último se forma por invaginaciones de la membrana plasmática. El sistema tubular se abre entonces en la superficie de las fibras y se cree que conduce al impulso eléctrico hacia la fibra liberando calcio desde el retículo sarcoplásmico.

Las estriaciones transversales están producidas por el alineamiento de partes correspondientes de las miofibrillas las cuales tienen diferente índice de refracción. Con el microscopio de luz aparecen dos bandas claramente visibles: una oscura que es anisotropa (bandas A) y una clara isotropa (banda I). En la zona intermedia de la banda I hay una zona más oscura (Zwischenscheibe) denominada banda o disco Z. Con microscopía electrónica se encuentra una zona adicional clara, la banda H, en el centro de la banda A, y ésta a su vez contiene una banda más oscura central, la banda M (Mittelscheibe) (Figura 1).

La unidad estructural de la fibra muscular-sarcómera se extiende entre dos bandas Z. El aspecto en bandas es el resultado de la disposición intracelular de la actina y la miosina. Las fibras finas de actina se adosan al disco zeta en ángulo recto y se entremezclan con las fibras de miosina gruesas, las cuales ocupan la porción central de la sarcómera. La banda clara I se compone solamente de filamentos de actina

a ambos lados del disco zeta. La banda oscura A se forma por superposición de filamentos de actina y miosina. La banda H está formada por filamentos de miosina y su banda M central por una substancia denominada substancia M. El espesor de todas las bandas con excepción del disco Z varía con el estado de concentración muscular.

En el músculo normal se localizan prácticamente todos los núcleos en la región subsarcolemal pero pueden encontrarse núcleos centrales cerca de las uniones miotendinosas. Algunos pocos núcleos están localizados entre la membrana plasmática y la membrana basal; éstos corresponden a células satélites o mioblastos persistentes, los cuales tienen la capacidad de proliferar cuando hay daño muscular poseyendo capacidad regenerativa.

El tejido conjuntivo de soporte llamado endomisio es una vaina fina de fibras reticulares, las cuales rodean la membrana basal de cada fibra. El endomisio se extiende al perimisio el cual rodea varias fibras dispuestas en fascículos. El músculo total está compuesto por varios fascículos rodeados por el epimisio que forma la unión con la fascia y los tendones.

Cada músculo está innervado por uno o más nervios motores originados en las alfa motoneuronas, en uno o varios niveles de la médula espinal o del cerebro. En los músculos extraoculares cada neurona inerva una fibra pero en los otros músculos cada axón se divide en múltiples ramas innervadas a través de las placas motoras, en la superficie de cada fibra (unidad motora). El axón en la placa motora está desprovisto de mielina y cubierto por células de Schwann que se unen en contacto sináptico en los pliegues que forma el sarcolema. El axón presenta dilataciones terminales que contienen vesículas de acetilcolina, la cual es liberada en gran cantidad cuando es alcanzada por un impulso nervioso. La acetilcolina alcanza la membrana post-sináptica haciéndola más permeable a los

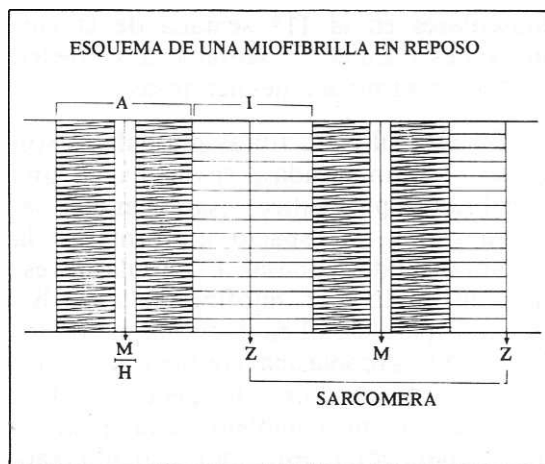


Figura 1.

iones de Na, K y Ca, iniciándose así la despolarización celular. La colinesterasa de las membranas postsinápticas y presinápticas y de las células de Schwann hidroliza la acetilcolina y la repolarización ocurre cuando la fibra muscular se relaja.

Las fibras musculares contienen un 30-40% de fibras sensoriales, muchas de las cuales están localizadas en el perimisio, entre los fascículos. Cada huso muscular está constituido por fibras musculares centrales y pequeñas rodeadas por una cápsula gruesa de tejido conectivo. Las fibras centrales (intrafusales) penetran en las terminaciones de la cápsula, tomando con ello una localización extrafusil parcial. Terminaciones nerviosas sensitivas especializadas rodean las fibras intrafusales y son responsables de la tensión muscular (Figura 2).

El diámetro transversal de las fibras musculares normales varía entre 20 nm en los músculos extraoculares a más de 100 nm en el glúteo mayor. En los niños el diámetro es de 15 nm incrementándose en 2-4 nm anualmente hasta alcanzar el diámetro adulto a los 15 años (Figura 3). Las fibras esqueléticas humanas se componen de una mezcla de dos tipos de fibras identificadas por las reacciones histoquímicas, propiedad intrínseca que derivan de su iner-

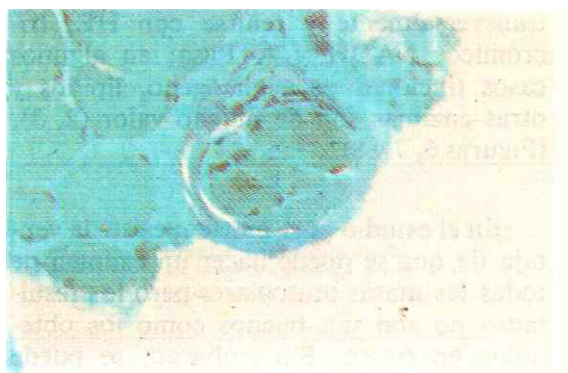


Figura 2. Huso muscular. Receptor sensitivo, importante en la actividad refleja muscular. Está innervado por fibras pobres en mielina de conducción lenta.

vación: el tipo I contiene numerosas mitocondrias, gotitas de lípidos y son ricas en actividad enzimática oxidativa (nicotinamida-adenina-dinucleótido-NADH-y dehidrogenasa succínica-SDH). Tienen bajo contenido de glicógeno, miofosforilasay ATP-asa.

Las fibras tipo II se caracterizan por tener pocas mitocondrias y tienen mayor actividad glicolítica para obtención de energía. La fibra I corresponde a los músculos rojos de contracción lenta y el tipo II a los músculos blancos de ciertos animales, de contracción rápida. Sin embargo, en el hombre todos los músculos tienen una mezcla de los dos tipos de fibras con una distribución de un tercio para el tipo I y dos tercios para el tipo II. La reacción de la

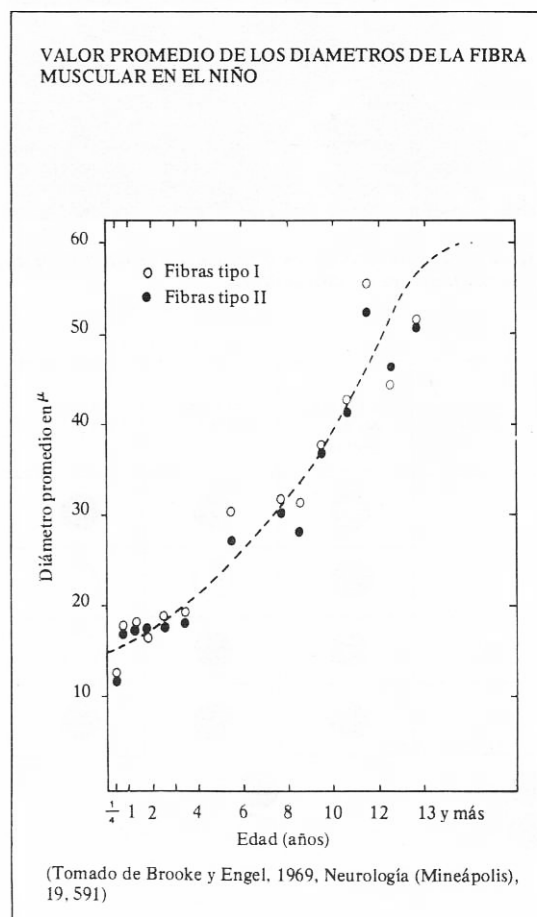


Figura 3.

miosina ATP-asa es probablemente la mejor para la clasificación de las fibras y su realización es simple. Con esta reacción a un pH de 9,4 las fibras tipo I tiñen claras y las tipo II oscuro (Figura 4). La preincubación de los cortes a un pH de 4,6 invierte estas cualidades histoquímicas y revela dos subtipos IIa y IIb, aproximadamente en igual proporción. Las fibras tipo I bajo estas condiciones se tiñen oscuro y el tipo IIa permanece sin teñirse y el IIb aparece de intensidad intermedia (Figura 5).

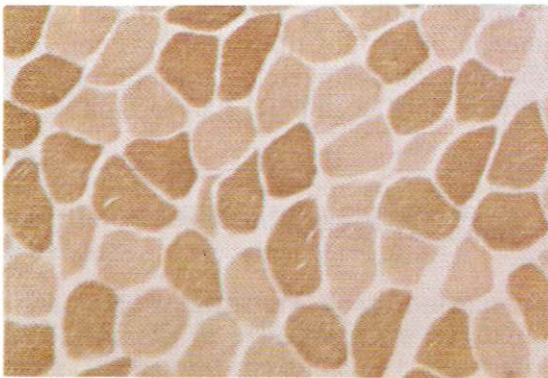


Figura 4. Reacción ATP-asa- en la fibra muscular (pH 9,4). Se diferencian claramente dos tipos de fibras.

TIPO	ATP-asa pH 9.4 (rutina)	ATP-asa pH 4.6	ATP-asa pH 4.3
I			
IIA			
IIB			
IIC			

= +++ = +
 = ++ = 0

Figura 5. Reacción de la ATP-asa con la variación del pH. Las fibras II C, son muy escasas en el hombre.

Biopsia muscular. El uso de la biopsia muscular para la evaluación de las miopatías se remonta a hace 100 años. Se debe en primer lugar hacer una selección adecuada del grupo muscular afectado y evitar tomar biopsias donde hay lesión previa por inyecciones o implantación de electrodos para electromiografía ya que en estos lugares puede encontrarse necrosis focal o inflamación reactiva. Después de la anestesia local se toma la biopsia aproximadamente de 2 cm de longitud por 1 cm de diámetro en el sitio en el cual las fibras están orientadas longitudinalmente. La contracción de las miofibrillas y la fijación en formalina pueden ocasionar retracciones y contracciones las cuales ocultan los cambios patológicos finos. Esto se evita congelando inmediatamente el material obtenido a - 160°C en nitrógeno líquido. Por esto se debe tener un termo con nitrógeno líquido en el sitio de toma de la biopsia o en su defecto avisar al patólogo para que traiga estos implementos. A continuación se procesa en criostato a - 30°C haciendo cortes para teñirlos con los métodos de rutina e histoquímicos. El material sobrante debe conservarse, previamente identificado, envuelto en papel de aluminio dentro del termo con nitrógeno líquido, para estudios posteriores de inmunofluorescencia. Otra parte del tejido no congelado, orientado longitudinalmente se puede procesar en porciones de 3 x 1 mm y se fija en glutaraldehído para estudios de microscopía electrónica. Algunos cortes deben orientarse transversalmente y teñirse con HE, tricrómico, NADH y ATPasa; en algunos casos tinciones para glicógeno, lípidos y otras enzimas son de mucho valor (2, 3), (Figuras 6, 7 y 8).

En el estudio post-mortem existe la ventaja de que se puede hacer un examen de todas las masas musculares pero los resultados no son tan buenos como los obtenidos en fresco. Sin embargo, se puede efectuar histoquímica hasta 48 horas post-mortem. Después de este período desaparece la actividad enzimática. (4).

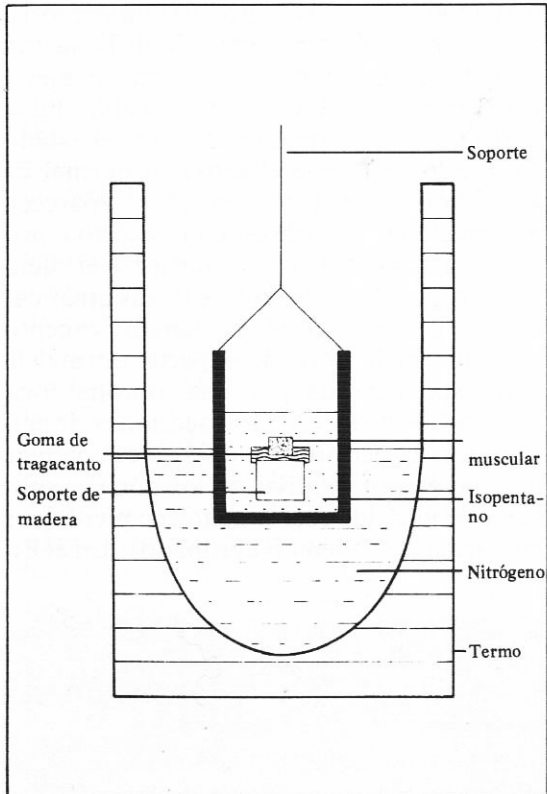


Figura 6. El uso del isopentano, además del nitrógeno líquido, evita la formación de cristales de hielo.

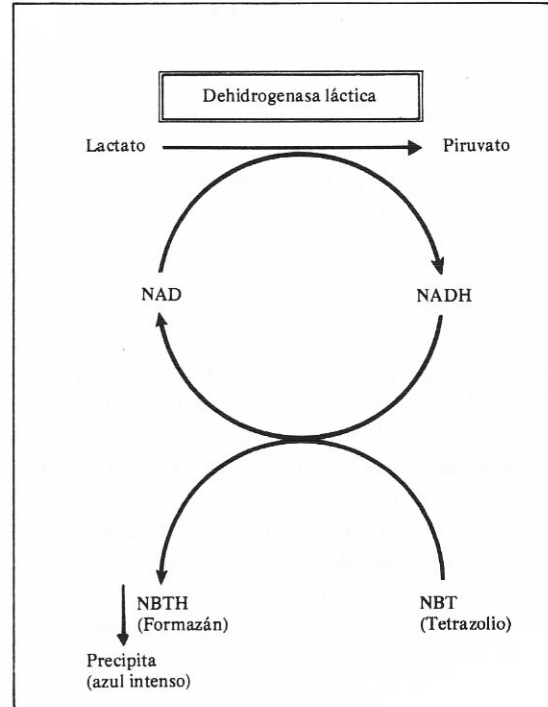


Figura 8. La deshidrogenasa láctica es una enzima oxidativa que toma electrones (hidrogeniones) del lactato con la ayuda indispensable de la coenzima I (NAD). El principio histoquímico consiste en utilizar una sal de tetrasodio soluble e incolora, que toma electrones en algún lugar de la cadena oxidativa, transformándose en un compuesto azul insoluble, formazán, que se precipita en el sitio de la reacción.

TECNICA DE ATPasa Y CORRELACION DE LA REACCION QUIMICA	
1. Incubar a 37°C el corte por congelación durante 30' en la siguiente solución (pH 9,4) a. 2 ml de barbitol sódico 0,2 M b. 2 ml de cloruro de calcio 0,18 M c. 6 ml de agua destilada d. 15 mg de sal disódica de ATP	$\text{ATP} \xrightarrow[\text{ATPasa}]{\text{Ca}^{++}} \text{ADP} + \text{Pi}$ $\text{Pi} + \text{Ca}^{++} \longrightarrow \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \downarrow$
2. Transferir el tejido a una solución al 2% de cloruro de cobalto por 3 minutos y después lavar en agua destilada	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{CoCl}_2 \longrightarrow \text{CaCl}_2 + \text{Co}_3(\text{PO}_4)_2 \downarrow$
3. Por último, colocar el corte en sulfuro de amonio al 1% por 10 segundos y lavar en agua destilada	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 3 \text{NH}_4\text{S} \longrightarrow \text{3 CaS} + 3 \text{NH}_4\text{PO}_4$ ↓ Negro
4. Deshidratar en alcoholes y montar la lámina	

Figura 7.

I. ATROFIA POR DENERVACION (NEUROGENICA)

Esta es secundaria a una interrupción de la inervación motora. Las afecciones más comunes que causan denervación son las neuropatías periféricas y las enfermedades motoneuronales. La apariencia macroscópica muscular no es llamativa sino muy tarde en el curso de la enfermedad cuando el músculo es reemplazado por tejido fibroso y adiposo. Los cambios musculares secundarios a denervación conviene dividirlos en 3 estados: temprano, avanzado y terminal. En la fase temprana, se detecta en los cortes transversales la presencia de fibras pequeñas anguladas con márgenes cóncavos. Las fibras atroficas se encuentran algunas veces en grupos pequeños rodeados de fibras de tamaño normal (Figura 9).

Las fibras tipo I y tipo II están igualmente comprometidas. Los núcleos sarcolemas permanecen en la periferia. La característica de "células en diana" no siempre está presente y puede corresponder a fibras recientemente denervadas o reinervadas. Este cambio compromete por lo general a las fibras tipo I las cuales con la NADH muestran una zona central desprovista de reactividad rodeada por una zona de actividad aumentada y luego de una zona de

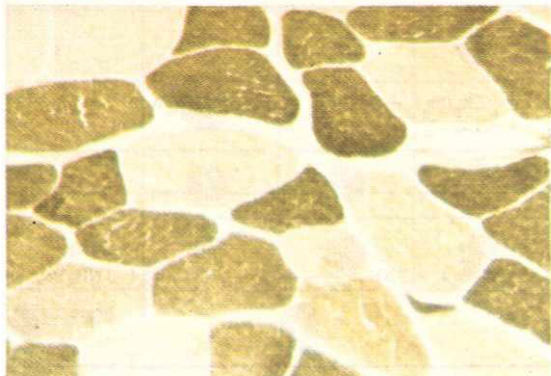


Figura 9. Reacción de ATP-asa. Atrofia neurogénica leve con bordes cóncavos e iniciación de angulación (las fibras I aparecen claras y las II oscuras) 250x.

actividad normal (Figura 10). La necrosis, los cambios regenerativos y la inflamación intersticial son cambios muy ocasionales y probablemente indican una susceptibilidad anormal a traumas menores. En el estado avanzado se pierde el mosaico normal de las fibras tipo I y tipo II y aparecen agrupaciones de fibras con reacción histoquímica igual. Posteriormente se encuentran grupos de fascículos de fibras atroficas de más o menos el mismo tamaño excepto una que otra fibra de aspecto normal la cual está inervada por una motoneurona intacta (Figura 11). En secciones longitudinales la pérdida sarcoplásmica conduce a un aumento relativo de los núcleos subsarcolemas los cuales aparecen picnóticos en forma de cadena o agrupados. En el es-

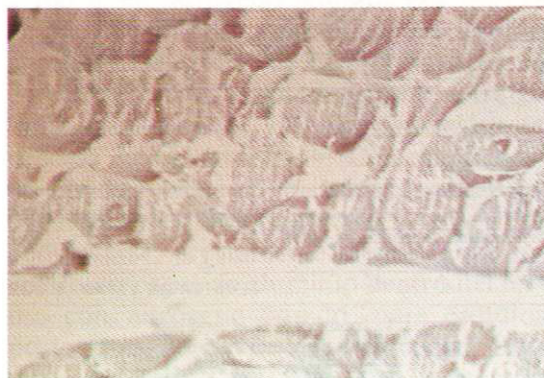


Figura 10. Células en "diana" en atrofia por denervación. Tricrómico de Mallory. 250x.

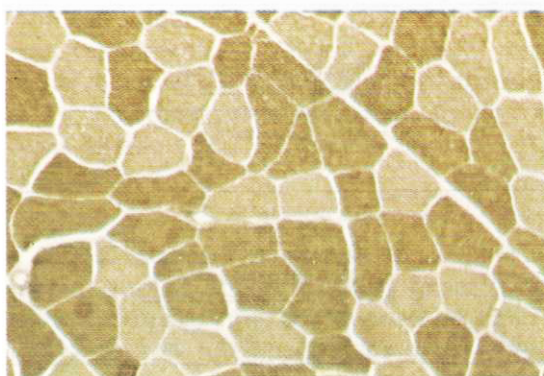


Figura 11. Agrupamiento de fibras del mismo tipo celular. Característico de reinervación muscular. Reacción de ATP-asa. 250x.

tado terminal desaparecen muchas fibras y las que aún permanecen tienen un diámetro de sólo 10 a 15 nm, con apariencia de una vaina sarcolemal con núcleos amontonados (Figura 12). El músculo es reemplazado por grasa y tejido fibroso, pero esto ocurre muy tardíamente en comparación con cambios similares de las distrofias musculares y algunos casos de polimiositis. Los husos musculares permanecen intactos y se hacen prominentes en el estado final. Las alteraciones de esta atrofia en microscopía electrónica son similares a las descritas en la atrofia por desuso en las fibras tipo II, pero la atrofia muscular espinal infantil severa (Werdnig-Haffmann) difiere de otros procesos de denervación porque las fibras atroficas permanecen redondeadas y hay una hipertrofia selectiva de algunos fascículos de las fibras tipo I (Tabla 1).

II. DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son un grupo de trastornos genéticamente determinados que se caracterizan por degeneración progresiva del músculo esquelético sin alteración estructural concomitante en el sistema nervioso (5). Su clasificación basada en diferencias clínicas y genéticas se hace en cuatro grupos (6):

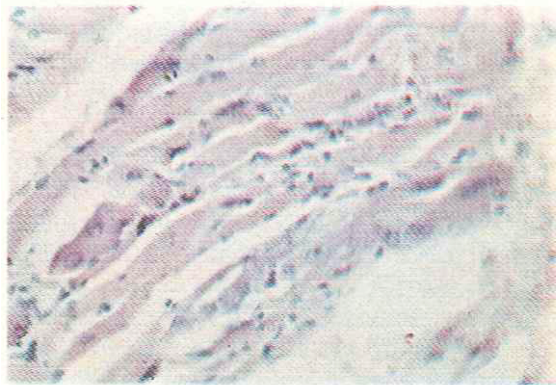


Figura 12. Atrofia neurogénica severa con disposición nuclear en forma de cadena. HE 400x.

Distrofia de Duchenne	recesiva ligada al sexo.
Distrofia cintura-extremidades ("Limb-girdle")	autosómica recesiva.
Distrofia escápulo-humeral	autosómica recesiva.
Distrofia fascioescápulo-humeral	autosómica dominante.
Distrofia ocular, óculo-faríngea	autosómica dominante.
Distrofia miotónica	autosómica dominante.

Tabla 1 Atrofia neurogénica

PARAMETROS	SECUNDARIA A NEUROPATIA PERIFERICA (%)	SECUNDARIA A ENFERMEDAD DE LA MOTONEURONA (%)
A. TAMAÑO Y FORMA DE LA FIBRA		
Angulación	85	90
Atrofia {	Tipo I 75	80
	Tipo IIA 75	60
	Tipo IIB 85	75
Hipertrofia {	Tipo I 10	0
	Tipo II 10	50
	Tipo IIB 0	30
B. CAMBIOS DE DISTRIBUCION		
Atrofia de grupo	55	80
Agrupamiento por tipo {	I 10	30
	IIA 10	8
	IIB 0	20
Predominio de Tipo {	I 0	8
Deficiencia de Tipo {	IIA 0	25
	IIB 0	
C. NUCLEOS		
Migración interna	15	15
Agregados picnóticos	30	40
D. CAMBIOS DEGENERATIVOS	Mínimos	Mínimos
E. RESPUESTA CELULAR	Mínima	Mínima
F. ALTERACIONES ESTRUCTURALES		
Fibras en diana	38	22
Fibras dianoides	48	32
Fibras moteadas	15	12
Fibras en anillo	0	0

Tomado de "Muscle Biopsy": A modern approach. Dubowitz and Brooke 1973.

Dentro del grupo de distrofias ligadas al sexo está la forma severa que corresponde a la distrofia de Duchenne y la forma benigna tipo Becker(1).

Distrofia de Duchenne. Fue descrita en 1868 y es conocida también con el nombre de distrofia pseudohipertrofica. Es la forma severa más común. Aparece casi siempre en hombres en los cuales se manifiesta antes de los 5 años. Se han informado casos en hombres jóvenes y parece debida a mutaciones genéticas. Walton en 1956, Ferrier y col. en 1965, describieron 2 casos en niñas las cuales presentaban también un síndrome de Turner. Se caracteriza por retardo en la bipedestación y en la marcha (7, 8). La debilidad comienza en los grandes músculos de la pelvis y de los hombros. Hay imposibilidad para subir escaleras y para levantarse del suelo. Gowers en 1879 (9) fue el primero en describir la forma que adoptan estos niños para levantarse del suelo empleando los brazos para levantar el tronco sobre las piernas. La debilidad muscular se asocia con hipotonía e hiporreflexia. Los músculos afectados presentan algunas veces pseudohipertrofia, especialmente los músculos de la pantorrilla, cuádriceps o deltoides. La debilidad es siempre progresiva con imposibilidad para caminar y finalmente la muerte ocurre en la segunda o tercera década. Hay compromiso cardíaco siempre (10), el cual puede ser causa de muerte. No se ha logrado comprobar compromiso del músculo liso (5).

La forma de distrofia tipo Becker es recesiva ligada al sexo, pero de presentación en el adolescente y progresión más lenta (11, 12). En esta forma es muy raro el compromiso cardíaco. Se piensa que el mismo gen es responsable pero con diferente penetración. El curso menos severo de la enfermedad permite que los hombres que la padecen transmitan la enfermedad a sus hijas no afectadas y luego a los nietos varones.

Aspectos patológicos de los músculos. Macroscópicamente aparece el músculo

anormal, translúcido, grisáceo y muchas veces la consistencia es semejante a tejido graso. Esto se debe a reemplazo de los músculos por tejido graso y fibroso. Se conserva la forma del músculo y de los fascículos individuales. Frecuentemente el músculo aparece atrofiado pero se ve pseudohipertrofia en algunos estados de la enfermedad.

Microscópicamente se consideran los cambios distróficos dentro de los siguientes parámetros: pérdida de las fibras musculares, reemplazo por tejido fibroso y graso, degeneración de las fibras musculares, cambios citoplasmáticos y alteraciones nucleares (Figura 13).

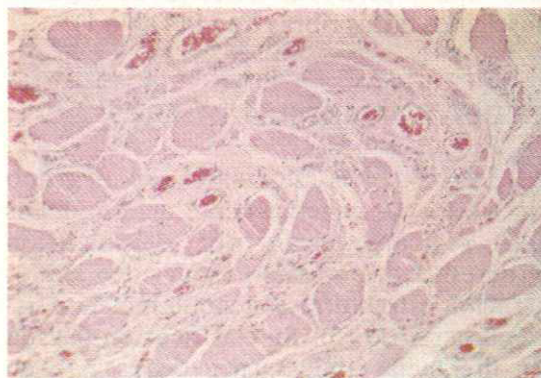


Figura 13. Distrofia muscular. Desorganización de la arquitectura muscular. H E 250x.

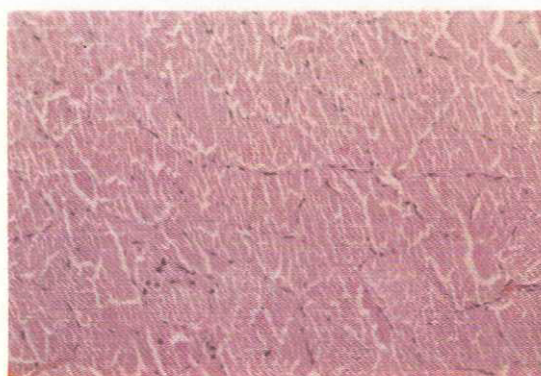


Figura 14. Distensión de las fibras musculares por sarcoplasma homogéneo en la distrofia muscular. H E 250x.

En los cambios degenerativos el citoplasma aparece vacuolar y granular. Hay desorganización de las miofibrillas y pérdida de las estriaciones. El sarcoplasma se convierte en una masa homogénea que distensionada la fibra muscular (Figura 14). Puede existir fagocitosis de los productos de desintegración celular. Ya que el proceso de degeneración es relativamente lento la reacción inflamatoria es moderada, pero cuando la degeneración es muy rápida puede encontrarse una severa reacción inflamatoria que plantea un diagnóstico diferencial con polimiositis. La variación del tamaño de las fibras musculares es un hallazgo importante en las distrofias y no solamente se presenta en aquellos músculos afectados clínicamente sino también en los músculos "normales".

Las fibras anormales son más redondeadas que las fibras normales o del músculo denervado, hallazgo importante para el diagnóstico diferencial entre distrofia y atrofia por denervación. En esta última, las fibras son anormalmente pequeñas y son más o menos anguladas. Al microscopio electrónico los cambios en la fase temprana no son específicos y consisten en fragmentación de los discos Z, fragmentación de las miofibrillas, dilatación del retículo sarcoplásmico, edema y disrupción de las mitocondrias, acúmulos de vacuolas lipídicas y aparición de figuras de mielina. En procesos avanzados las fibras individuales están separadas por incremento del tejido fibroso o endomisial (4).

La CPK o CK está elevada tempranamente pero estos niveles caen rápidamente después de la edad de los 10 años. La elevación de esta enzima sérica es un hallazgo común en todas las formas de distrofia excepto en la miotónica y su elevación se atribuye a la cantidad de fibras necróticas: los mayores niveles se encuentran en los periodos de destrucción aguda de las fibras musculares y cuando la enfermedad es rápidamente progresiva.

La tipificación histoquímica es menos demostrativa que en el músculo normal, y afecta a los dos tipos de fibras musculares (Tabla 2).

Distrofia cintura-extremidades (limb-girdle). Se presenta más comúnmente después de la segunda década y tiene un curso relativamente benigno pero causa debilidad severa después de los 20 años. Afecta característicamente los músculos grandes del hombro y de la pelvis; inicialmente

Tabla 2. Distrofia muscular

PARAMETROS	TIPO	
	Duchenne (%)	Becker (%)
A. TAMAÑO Y FORMA DE LA FIBRA		
Angulación	0	0
Atrofia	Tipo I Tipo IIA Tipo IIB	80 40 60
Hipertrofia	Tipo I Tipo IIA Tipo IIB	0 40 60
B. CAMBIOS DE DISTRIBUCION		
Predominio de tipo I	80	40
Disminución de tipo	IIA IIB	0 0
C. NUCLEOS		
Migración interna	60	80
Agregados picnóticos	0	0
D. CAMBIOS DEGENERATIVOS		
Necrosis	45	60
Fibras hendidas	22	60
Basofilia	90	80
Fagocitosis	70	80
E. RESPUESTA CELULAR		
Inflamación	50	80
Fibrosis	100	100
F. ALTERACIONES ESTRUCTURALES		
Fibras en diana	0	0
Fibras dianoides	0	0
Fibras moteadas	15	20
Fibras en anillo	10	20
Tomado de "Muscle Biopsy": A modern approach. Dubowitz and Brooke, 1973.		

pueden estar afectados uno o dos grupos musculares (cuadriceps o vastomedialis) y solo después de muchos años se compromete el resto. En algunos casos puede encontrarse pseudohipertrofia de los músculos afectados y usualmente no hay deformidades óseas ni contracturas articulares, las cuales pueden aparecer. No hay compromiso cardíaco ni daño mental (Tabla 3).

Distrofia fascio-escápulo-humeral. Conocida como distrofia de Dejerine-Lan-

douzy quienes la describieron en 1884. Generalmente es de curso benigno. En una familia pueden presentarse casos subclínicos cuya demostración se hace casualmente. El desarrollo de la enfermedad es lento y algunas veces recidivante. Hay compromiso secuencial de los músculos de la cara, cintura escapular y pélvica. Es raro que haya pseudohipertrofia y no ocurren cambios óseos ni contracturas articulares. No hay compromiso cardíaco ni alteración general.

Tabla 3. *Distrofia muscular*

CAMBIOS	DISTROFIA MIOTONICA %	LIMB-GIRDLE %
A. TAMAÑO Y FORMA DE LA FIBRA		
Angulación	20	0
Atrofia	Tipo I Tipo IIA Tipo IIB	50 50 25
Hipertrofia	Tipo I Tipo IIA Tipo IIB	50 65 25
B. CAMBIOS DE DISTRIBUCION		
Predominio de tipo I	9	I: 32 II A: 45
Disminución de tipo II	52	I: 8 II B: 75
C. NUCLEOS		
Migración interna	100	100
Agregados picnóticos	65	28
D. CAMBIOS DEGENERATIVOS		
Necrosis	18	85
Fibras hendidas	18	78
Basofilia	0	25
Fagocitosis	15	40
E. RESPUESTA CELULAR		
Inflamación	0	22
Fibrosis	22	75
F. ALTERACIONES ESTRUCTURALES		
Fibras en diana	0	0
Fibras dianoides	0	0
Fibras moteadas	85	95
Fibras en anillo	68	55
Tomado de "Muscle Biopsy": A modern approach. Dubowitz and Brooke, 1973.		

Síndromes miotónicos. Este término agrupa las entidades clínicas caracterizadas por miotonía (rejalación retardada o contracción sostenida). Dubowitz describe cuatro entidades: miotonía congénita (enfermedad de Thomsen); paramiotonía congénita (enfermedad de Eulenburg); distrofia miotónica (enfermedad de Steiner) y la distrofia miotónica congénita.

Entre éstas, la mejor caracterizada es la distrofia miotónica o enfermedad de Steiner.

Distrofia miotónica (enfermedad de Steiner). Descrita en 1909 por Steiner, se caracteriza por compromiso simétrico de los músculos faciales, esternocleidomastoideo y músculos del antebrazo; ptosis y parálisis bulbar con alteración de la fonación y deglución; calvicie frontal, atrofia testicular y alteración vasomotora con cambios mentales. Greenfield en 1911 (13) añade un signo cardinal de la enfermedad que es la presencia de catarata juvenil o presenil (92% de los casos) (14). Se han descrito casos de presentación infantil. En el esófago y la faringe hay compromiso del músculo estriado y también del músculo liso; se han informado casos con megacolon y otros con compromiso de la vejiga urinaria y del útero (15-17).

Además de los rasgos histológicos característicos de las distrofias, Hughes describe masas sarcoplásmicas desprovistas de miofibrillas, orientadas longitudinal-

mente que se tiñen intensamente y disposición central de núcleos en cadena, en mayor número que todas las demás distrofias. En alto porcentaje de los casos, el electrocardiograma es anormal (18) y se describen casos de muerte súbita por anestesia, secundarios a daño cardíaco (19, 20), (Tabla 3).

III. MIOPATIAS METABOLICAS

Entre las miopatías metabólicas se estudian: A. las asociadas a una enfermedad endocrina, B. las que tienen como causa un defecto enzimático conocido o no, y C. una miscelánea de enfermedades musculares en las cuales no se conoce hasta el presente si tienen una base metabólica, pero tienen particularidades propias en histoquímica y microscopía electrónica sugiriendo una etiología metabólica.

A. Miopatías asociadas a enfermedad endocrina. Es interesante el hecho que hayan sido descritas miopatías secundarias a disfunción de hipófisis, tiroides, paratiroides, suprarrenales, componente endocrino pancreático y corto circuitos quirúrgicos para tratamiento de obesidad (21).

Enfermedad de Cushing. La excesiva producción de ACTH en la enfermedad de Cushing es una causa de miopatía. En las primeras descripciones de la enfermedad (22, 23) se hizo mención a la debilidad muscular y rigidez que presentaban estos pacientes. Esta miopatía no mejora con adrenalectomía y, por el contrario, puede precipitar la miopatía (24, 25). El cuadro clínico compromete preferencialmente los músculos proximales, puede ocurrir ptosis palpebral y llama la atención la fatiga muscular después de un moderado ejercicio; las enzimas séricas suelen ser normales y el ejercicio conlleva a un aumento de lactatos. Hay las alteraciones electrolíticas propias de la enfermedad de Cushing, no se han descrito mioglobulinurias. El electromiograma demuestra cambios miopáticos inespecíficos e histológicamente, con HE, no se en-

cuentra alteración. El hallazgo más frecuente es el incremento de lípidos intracelulares (Figura 15). A la microscopía electrónica se confirma el aumento de gotitas de lípidos cerca al sarcolema y en medio de las miofibrillas, algunas veces se acompaña además de aumento del glicógeno. Los exámenes histoquímicos para las enzimas musculares suelen ser normales.

Tirotoxicosis (parálisis periódica). En 1895 Bathurst llamó la atención por primera vez sobre una miopatía asociada a tirotoxicosis al describir un caso de bocio exoftálmico (26). El electromiograma muestra alta incidencia de trastornos, los cuales desaparecen cuando se trata la enfermedad básica (27). Hay aumento del CPK y de la creatinina en la orina.

En las biopsias musculares no se encuentra anormalidad o solamente cambios mínimos; lo más llamativo es la atrofia, pudiéndose observar linforragia y raramente degeneración de las fibras musculares con aumento del tejido conjuntivo y graso. La etiología es desconocida; Ramsay en 1966 sugirió que la tiroxina en exceso es causa de alteración en la fosforilización oxidativa a nivel mitocondrial (28). Engel en 1972 describe también manifestaciones neuromusculares en tirotoxicosis (29).



Figura 15. Incremento de gotitas de lípidos en miopatía metabólica asociada a enfermedad endocrina. Tinción de aceite rojo dorado. 400x.

Hipotiroidismo. También el hipotiroidismo puede acompañarse de alteraciones musculares, tales como síndrome pseudomiotónico, síndrome de hipertrofia muscular dolorosa, debilidad y miotonía (síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne en cretinos y de Hoffman en adultos), síndrome de calambres musculares sugestivo de tétanos y el síndrome miasténico. Hay cambio electromiográfico manifestado por un silencio eléctrico en los músculos.

Histológicamente se han descrito focos de necrosis (30) y se han encontrado depósitos de un material homogéneo que se tiñe positivamente con las coloraciones para mucopolisacáridos ácidos (31). Se han descrito también hipertrofia de fibras aisladas con vacuolización central marcada (32). Al microscopio electrónico hay daños miofibrilares con atrofia. Las bandas Z están afectadas apareciendo más anchas. Algunas veces aparecen bastoncitos de material de bandas Z semejantes a las vistas en la miopatía nemalínica. Los cambios mitocondriales más frecuentes consisten en cuerpos rectangulares estratificados dispuestos paralelamente dentro de las crestas. Aparecen lisosomas, gránulos de lipofusina y dilatación del retículo sarcoplásmico.

Hiperparatiroidismo. Los primeros casos descritos presentaban debilidad, fatiga y dolor muscular con predominio de la debilidad (33). Los músculos son hipotónicos, siendo afectados los proximales con gran debilidad en la cintura escapular y a menudo se acompaña de síntomas mentales. Los cambios bioquímicos no muestran una relación directa entre la intensidad de la miopatía y los niveles del calcio sérico. No hay cambios electromiográficos específicos. Histopatológicamente hay fibras atróficas y degenerativas. En la microscopía electrónica no se han descrito cambios específicos.

Parálisis periódica por alteración del potasio. Se caracteriza por episodios de

debilidad matutina, es familiar pero esporádica, puede estar ligada a un potasio sérico bajo y la parálisis se presenta con niveles de potasio entre 3,3 y 3,5 mEq; permanece bajo durante la parálisis. Posteriormente con la recuperación sube a cifras normales. En la forma familiar se conocen tres tipos de presentación siendo los niveles de potasio sérico: normal, bajo o elevado. Los pacientes sufren ataques por varias horas, con parálisis flácida de los 4 miembros y del tronco. No hay compromiso de los pares craneanos y el paciente puede hablar y deglutir. Esta enfermedad es hereditaria mendeliana dominante, con penetrancia completa. La etiología se atribuye a un trastorno metabólico. Su presentación más frecuente es en la 2ª y 3ª década. La forma hipocalémica es la más corriente, pudiendo estar el sodio elevado. La única anomalía histológica es la presencia de vacuolas dentro de las fibras, las cuales se evidencian mejor con el microscopio electrónico y están en relación con los lisosomas, sugiriendo degeneración miofibrilar (34).

Hiperpirexia maligna. Descrita en 1960 por Denboroug y Lovell en una familia australiana en la cual hubo 10 muertes después de anestesia (35). Hasta ahora se han informado 200 casos. Se caracteriza por elevación rápida y sostenida de la temperatura durante la anestesia, acompañándose de rigidez muscular generalizada, taquicardia, taquipnea y cianosis. Puede haber acidosis metabólica y respiratoria severas. El potasio sérico está elevado y la CK por encima de 50.000 U, I/e. La necrosis muscular masiva lleva a falla renal por mioglobinuria. La enfermedad se precipita con cualquier anestésico, en especial con halotano, pero también con otras drogas como succinilcolina y cafeína (36). Es de carácter autosómico dominante, los cambios histológicos son inespecíficos en el músculo y el único método de diagnóstico es la demostración de sensibilidad anormal de la fibra muscular *in vitro* a la droga.

Mioglobinuria. La lesión de la fibra muscular altera la permeabilidad de la membrana celular apareciendo mioglobina en la orina. Se conocen cinco causas: metabólica, tóxica, traumática e isquémica, paroxística y la rabdomiolisis idiopática.

B. Miopatías debidas a deficiencia enzimática conocida. McArdle describió el primer caso en 1951 en un hombre de 30 años (37). A partir de esta publicación se han descrito 8 tipos de glicogenosis (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de las enfermedades de depósito de glucógeno.

TIPO EPONIMO	DEFICIENCIA ENZIMATICA	AFECCION CLINICA DE LOS MUSCULOS
I Enfermedad de Van Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Ninguna
II Enfermedad de Pompe	Amilo-1, 4-glucosidasa. (maltasa ácida)	Forma infantil: cardiomiopatía y debilidad generalizada con hipotonía Forma tardía: síndrome de musculatura del hombro
III Enfermedad de Cori-Forbes	Amilo-1, 6-glucosidasa. (enzima desramificadora)	Inicio en la edad adulta, con debilidad proximal con consunción distal o sin ella
IV Enfermedad de Anderson	Amilo-1, 4-1, 6 trans glucosidasa (enzima desramificadora)	Hipotonía, debilidad, poco frecuente
V Enfermedad de McArdle	Fosforilasa muscular	Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria
VI Enfermedad de Hers	Fosforilasa hepática	Ninguna
VII Enfermedad de Tarui	Fosfofructocinasa	Intolerancia al ejercicio, mioglobinuria.
VIII	Fosforilasa b cinasa hepática	Ninguna
Según Bosch y Munsat 1979.		

En la miopatía de McArdle no hay aumento de piruvatos ni lactatos después de un ejercicio prolongado. El trastorno de esta enfermedad es un déficit de fosforilasa muscular. Es de carácter recesivo. Hay elevación de CPK y aldolasa y puede aparecer hemoglobina en la orina después de ejercicios severos.

Al microscopio de luz aparecen vacuolas en las fibras musculares y en la histoquímica los cortes por congelación muestran gránulos PAS positivos (que se negativizan con el uso de diastasa) y ausencia de fosforilasa. En microscopía electrónica se encuentra aumento de glucógeno en la región subsarcolemal entre las miofibrillas y algunas veces entre los miofilamentos. Fuera de esto hay aumento de lisosomas lo cual indica degeneración fibrilar. De esta entidad se han descrito 60 casos y la frecuencia es mayor en varones de 4: 1 (38).

C. Misceláneas. Dentro de este grupo se conocen la "central core disease", miopatía centronuclear, miopatía nemalínica y las miopatías mitocondriales.

Central core disease. Descrita en 1956 por Shy y Magee en 5 miembros pertenecientes a la misma familia, sugiriendo que se trata de una enfermedad autosómica dominante (39). La tinción de NADH muestra una zona clara en la región central de las fibras que es diferente a las miofibrillas adyacentes (Figuras 16 y 17) con la

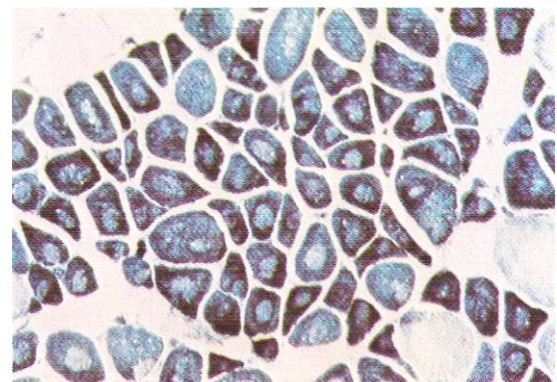


Figura 16. Con la reacción de NADH se observan espacios claros en la enfermedad de alteración central muscular. 160x.

tinción de tricrómico de Masson muestra un área central más oscura (40). Se piensa que estas regiones centrales están funcionalmente excluidas. Clínicamente se manifiesta por una debilidad muscular moderada no progresiva que afecta más a los miembros inferiores que a los superiores y proximales más que distales. Puede presentarse a cualquier edad. Los reflejos tendinosos son normales, no hay cambios sensitivos y el desarrollo intelectual es normal. El electromiograma muestra cambios de una miopatía primaria. Se hace el diagnóstico por la presencia casi exclusiva de fibras tipo I (41). El centro de la fibra es negativo o débilmente teñido apareciendo los espacios claros centrales. Al microscopio electrónico se observa que hay disrupción de la arquitectura miofibrilar, algunas veces total pero en otras solamente se encuentra una alteración parcial. Las miofibrillas aparecen muy cerradas entre sí con poco espacio interfibrilar y sin mitocondrias. La línea Z está agrandada y forma numerosas bandas onduladas. La etiología es desconocida hasta ahora y no hay evidencia de que se trate de una enfermedad metabólica. Se cree que es una falla en el desarrollo muscular. Se han encontrado cambios similares en pacientes con atrofia neurogénica de larga data. Sugierimos para esta enfermedad el nombre en español de enfermedad de alteración central.

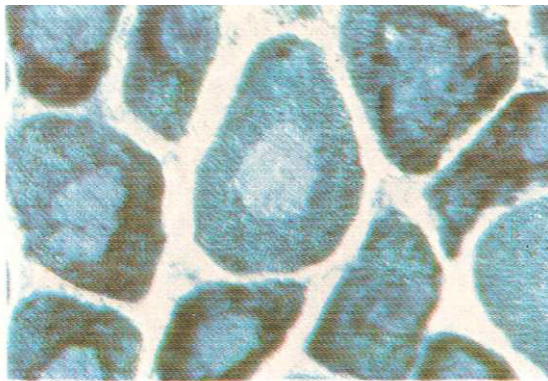


Figura 17. Un mayor aumento muestra mejor la alteración central; la cual originaría la "exclusión" funcional de la fibra muscular. Reacción de NADH. 400x.

Miopatía centronuclear o miotubular. El primer caso se informó en un niño de 12 años el cual durante toda su vida mostró debilidad muscular, muy marcada en los músculos faciales y extraoculares (42).

Se denominó como miopatía tubular debido a la semejanza que presentaban las fibras musculares al estado miotubular del desarrollo fetal y concluyeron que se debía a una detención en el desarrollo de la fibra muscular. Actualmente se prefiere el nombre de miopatía centronuclear refiriéndose al hallazgo de numerosos núcleos centrales en las escasas y pequeñas miofibrillas.

Esta enfermedad puede presentarse a cualquier edad entre 1 y 67 años pero generalmente el cuadro clínico está presente desde la infancia y se manifiesta como debilidad de los grandes músculos del tronco y miembros; en la mayor parte pero no en todos se asocia a debilidad facial y ptosis. Histopatológicamente las fibras musculares no miden más de 20 micras y algunas veces se encuentran dos poblaciones de fibras musculares, unas pequeñas y otras grandes, las pequeñas son del tipo I y las grandes del tipo II. Las fibras musculares tienen una zona central grande sin sarcoplasma, núcleos grandes centrales y un ribete de miofibrillas. A la microscopía electrónica aparecen procesos degenerativos en el centro de la fibra, lipofuscina, lisosomas y vacuolas autofágicas. En el centro están las miofibrillas delgadas, deformadas o degeneradas. Con las tinciones de plata y azul de metileno parece que la innervación motora es normal.

Miopatía nemalínica. Esta enfermedad congénita no progresiva descrita por Shy y col. en 1963 (43), cursa con debilidad muscular de los músculos proximales con cuadro histopatológico caracterizado por cuerpos en forma de bastón de situación subsarcolemal (Figuras 18 y 19), miden un poco más de 5 micras de longitud por 2,5 de diámetro; aparecen brillantes y refringentes especialmente con el contraste de

fase, se tiñen bien con hematoxilina, PTAH, tricrómico de Mallory y tricrómico de Gomori. Estas propiedades tintoriales son similares a las de la tropomiosina B la cual se presenta en las bandas Z (44). Con el microscopio electrónico hay estructuras muy semejantes a las bandas Z y muchas son anormales y están engrosadas. La desorganización de las bandas Z desarrollan los bastones y sugieren por ello su origen en las mismas. Los bastoncitos posiblemente no son específicos de esta enfermedad ya que se han encontrado estructuras semejantes en distrofias, polimiositis, parkinsonismo y esquizofrenia (45, 46).

En los casos descritos se sugiere una forma autosómica dominante con com-

promiso de ambos sexos. A la alteración muscular se suman deformidades óseas (cifoescoliosis, tórax en quilla, pie excavado, mala implantación dentaria, prognatismo y paladar excavado).

Miopatías mitocondriales. Descrita por Shy, Gonatas y Pérez en 1966 como "miopatía megalónica" en una niña de 8 años con pérdida progresiva de fuerza muscular y una evolución de 5 años (47). El compromiso muscular es proximal en las cuatro extremidades. Al microscopio de luz no hay especificidad pero en el microscopio electrónico se encontraron mitocondrias gigantes hasta de 5 milimicras de longitud, de localización subsarcolémica; algunas de las mitocondrias presentan inclusiones rectangulares cristalinas (48).

IV. POLIMIOSITIS

Las polimiositis y dermatomiositis describen la presentación clínica de una sola entidad con una misma causa nosológica. Debido a que el diagnóstico de todas las variantes requiere la confirmación del compromiso muscular se le conoce con el nombre genérico de polimiositis. Su espectro clínico es muy amplio y el cuadro morfológico que distingue esta entidad del resto de otras miopatías primarias y secundarias, es la degeneración individual o de grupos de miofibrillas acompañada de un infiltrado intersticial de células inflamatorias crónicas especialmente de linfocitos e histiocitos (Figuras 20, 21, y Tabla 5).

Unverricht describió la entidad caracterizada por lesiones cutáneas inflamatorias en asociación con debilidad y dolor muscular en 1887 (49). Clínicamente se manifiesta este síndrome por debilidad y dolor muscular pudiéndose o no acompañar de lesiones dérmicas inflamatorias características o no (50).

El cuadro inicial, por así decir patognomónico, debilidad y dolor en músculos proximales de cintura pélvica y escapular debe orientarnos de una forma precisa en el

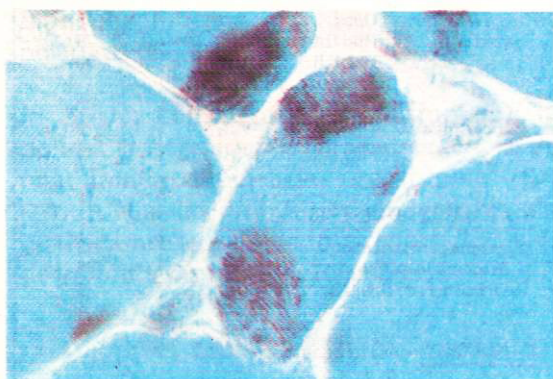


Figura 18. Miopatía nemalínica. La desorganización de las bandas Z origina posiblemente, formaciones en forma de bastón. Reacción de NADH 450x.

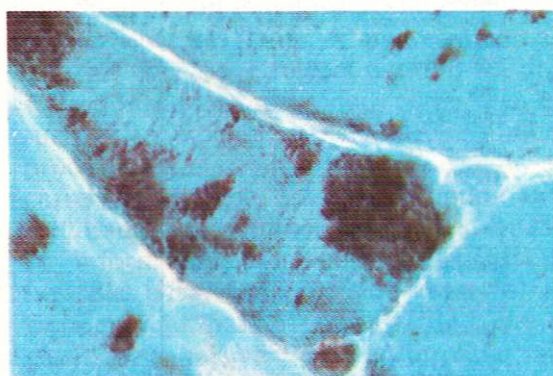


Figura 19. Un detalle más de la miopatía nemalínica. NADH. 450x.

diagnóstico, el cual debe confirmarse por medio del análisis de las enzimas séricas: creatina, fosfoquinasa, aldolasa y transaminasa glutámica oxalacética y pirúvica, las cuales casi invariablemente aumentan en la etapa subaguda y en los casos clínicamente subactivos o en remisión pueden estar normales o en límites casi normales (51).

La observación de este material al microscopio electrónico muestra cambios degenerativos que incluyen la pérdida de los filamentos dentro del sarcoplasma con aparición de vacuolas autofágicas, cuerpos de lipofusina, presencia de estructuras lisosómicas, figuras de mielina y bastones, amontonamiento desordenado de lípidos y

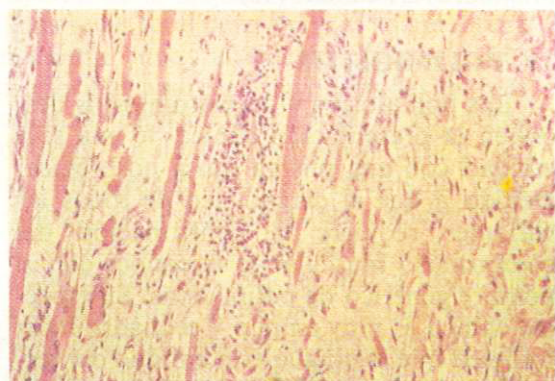


Figura 20. Polimiositis subaguda. Pérdida de fibras musculares e infiltración de células inflamatorias. HE 160x.

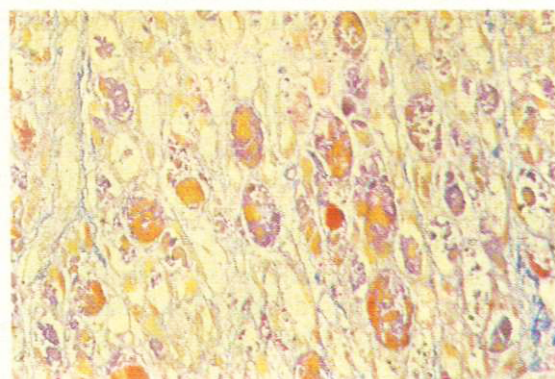


Figura 21. Polimiositis aguda. Destrucción severa de fibras musculares con aparición de "vainas" sarcolemas. Desintegración y foculación del sarcoplasma. Tinción de PTAH. 250x.

la presencia de desplazamiento nuclear hacia el centro así como doblamiento (invaginaciones) del sarcolema (52); hipertrofia de células endoteliales y engrosamiento de la membrana basal. Algunos autores consideran que estos cambios contribuyen al desarrollo de los cambios musculares. Chou en 1968 (53) vió formaciones tubulares dentro del núcleo y sarcoplasma de los músculos afectados de polimiositis, parecidas a partículas del myxovirus demostrados en otros estudios e interpretados

Tabla 5. Polimiositis

PARAMETROS	%	
A. TAMAÑO Y FORMA DE LA FIBRA		
Angulación	30	
Atrofia	Tipo I	78
	Tipo IIA	75
	Tipo IIB	90
Hipertrofia	Tipo I	0
	Tipo IIA	0
	Tipo IIB	0
B. CAMBIOS DE DISTRIBUCION		
Atrofia perifascicular	33	
Predominio de tipo I	28	
Deficiencia de tipo IIB	8	
C. NUCLEOS		
Migración interna	60	
Agregados picnóticos	0	
D. CAMBIOS DEGENERATIVOS		
Necrosis	55	
Fibras "fantasmas"	50	
Basofilia	30	
Fagocitosis	30	
E. RESPUESTA CELULAR		
Inflamatoria	68	
Fibrosis	35	
F. TRASTORNOS ARQUITECTURALES		
Fibras en diana	0	
Fibras dianoides	0	
Fibras moteadas	45	
Fibras en anillo	10	
Tomado de "Muscle Biopsy": A modern approach. Dubowitz and Brooke, 1973.		

ocasionalmente como agentes etiológicos de las polimiositis.

Se han argumentado una serie de agentes etiológicos: a. bacterianos: tuberculosis, escarlatina, prostatitis (54), b. virales: myxovirus y coxsackie tipo A (53, 55-58), y c. respuesta de hipersensibilidad causada por error del mecanismo inmune tal como ocurre en la asociación de esta enfermedad con neoplasia maligna (59, 60). Martínez y col., 1974, argumentan que la miositis puede ser debida a una reacción primaria a sustancias antigénicas cuya manifestación morfológica es la respuesta alterada de los macrófagos (61).

Con técnicas inmunológicas se han encontrado anticuerpos antimiosina, inmuconglutinina y factor antinuclear positivos (62, 63).

Se ha considerado así mismo que la polimiositis puede ser la consecuencia de una inmunodeficiencia preexistente (64, 65), la cual ha podido ser ya determinada genéticamente, habiéndose reportado casos de polimiositis familiar (66, 67).

CONCLUSION

El estudio de las enfermedades neuromusculares se aborda actualmente con una historia y un examen físico meticuloso que sugieren un diagnóstico clínico el cual se confirma mediante diferentes técnicas que incluyen la electromiografía, la dosificación de enzimas "musculares" en el suero y la biopsia muscular. Este último procedimiento se ha convertido con el correr del tiempo en una disciplina tan elaborada que permite obtener un caudal de información elemental, indispensable hoy día para el diagnóstico correcto de cada entidad, para el consiguiente consejo genético y tal vez para determinar su pronóstico. Es preciso, sin embargo, tener cuidado en la sobrevaloración de los hallazgos morfológicos de la biopsia, los cuales pueden representar un fenómeno

asociado a la enfermedad y no el rasgo característico primario de la misma. Se describen cambios mitocondriales en gran cantidad de miopatías sin que ello implique su clasificación como miopatía mitocondrial (atrofia neurógena, distrofia miotónica, dermatomiositis, entre otras), los bastones de la enfermedad nemalínica se encuentran por lo menos en dos enfermedades diferentes; las fibras "dianoides" pueden confundirse con fibras de la enfermedad "central-core", etc.

A medida que progresan los conocimientos en las ciencias básicas, este grupo de enfermedades depende menos del territorio clínico y pertenece cada vez más al terreno molecular enzimático; el hecho que la distrofia "limb-girdle" que presenta un cuadro clínico tan variado con pruebas de laboratorio tan poco específicas, por ejemplo, sugiere que la entidad reúna en realidad a un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedades de diversas etiologías y en efecto, pacientes con ese diagnóstico durante mucho tiempo se sabe hoy que desarrollan en la edad adulta deficiencia de la enzima maltasa ácida (46). Con todo, la clasificación bioquímica de estas enfermedades no parece ser exacta ni tampoco la más adecuada. Existen también alteraciones metabólicas, por ejemplo en el metabolismo de la carnitina, que presentan síntomas clínicos impredecibles: la deficiencia de la enzima carnitina-palmitiltransferasa, se caracteriza por dolores musculares durante el ayuno o el ejercicio prolongado, en cambio la deficiencia de carnitina (que se encuentra también en la misma vía alterna para obtener energía a partir de la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria) - y que la lógica indicaba debía manifestarse en forma clínica similar, lo hace con debilidad muscular fluctuante, a veces muy severa e inclusive asociada a falla hepática (46).

Por otro lado, no siempre parece ser posible atribuir una enfermedad a una deficiencia enzimática específica. Se des-

cribe, por ejemplo, deficiencia de la enzima adenil-deaminasa en enfermos con dolores musculares, a raíz de lo cual, dosificando la cantidad de la enzima en otras enfermedades diferentes (como atrofia espinal muscular o distrofia fascio-escapulo-humeral) se encuentra ésta también deficiente, sin que necesariamente haya relación de causa-efecto. Parece ser que la enzima adquiere importancia solamente en condiciones de ejercicio violento (46).

Pero el panorama caótico que ofrecía el estudio y el diagnóstico de todas estas entidades va despejándose paulatinamente en el mundo entero y el estudio de las mismas se hace cada vez basado en fundamentos científicos más avanzados que permiten el enfoque de los casos clínicos en forma más precisa. Creemos, entonces, que va siendo tiempo ya de comenzar en nuestro medio a dar los primeros pasos en este campo, estudiando estas enfermedades como ocurre en el resto del mundo médico dentro del contexto coherente de las disciplinas descritas en esta revisión.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Doctor Fernando Chalem, Jefe de la Sección de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia (Hospital San Juan de Dios) por la oportunidad que nos ha dado para revisar este tema.

Igualmente agradecemos al Doctor Bernardo M. Patten, Profesor de Neurología de la Universidad de Baylor, por la generosidad inapreciable que ha tenido al poner a nuestra disposición su laboratorio de histoquímica muscular.

Queremos además agradecer de manera muy especial al Señor Karam Matta, Histotecnólogo del "Neurosensory Hospital" de Houston, por su paciente enseñanza en las técnicas de histoquímica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Hughes, J.T.: Pathology of muscle. London, W.B. Saunders Co., 1974.
- 2.— Dubowitz, V. and Brooke, M.: Muscle: a modern approach. London, W.B. Saunders Co., Ltd., 1973.
- 3.— Patten, B.M. et al.: Muscle biopsy histochemistry: a useful tool for evaluating patients who have neuromuscular disease. Texas Medicine, August, 73: 43-49, 1977.
- 4.— Pathology: W.A.D. Anderson and J.M. Kissane (eds.) Seventh Ed. pp. 2055-2073, Saint Louis, C.V. Mosby Co., 1977.
- 5.— Dubowitz, V.: Muscle disorders in childhood. London, W.B. Saunders. Co., Ltd., 1978.
- 6.— Appel, S.H.: Biological and physiological approaches to the muscular dystrophies. 8th. Neuromuscular Disease Symposium. Baylor College of Medicine, Mar., 1980.
- 7.— Walton, J.N.: The inheritance of muscular dystrophy: further observations. Ann. Hum. Genet. 21: 40-58, 1956.
- 8.— Ferrier, P., Bamatter, F. and Klein, D.: Muscular dystrophy (Duchenne) in a girl with Turner's syndrome. J. Med. Genet. 2: 38-46, 1965.
- 9.— Gowers, D.R.: Pseudohypertrophic muscular paralysis. London, Churchill, 1879.
- 10.— Berenbaum, A.A. and Horowitz, W.: Heart involvement in progressive muscular dystrophy, report of a case of sudden death. Amer. Heart J. 51: 622, 1956.
- 11.— Becker, P.E., and Keiner, F.: Eine Heve X-chromosomale Muskel dystrophie. Arch. - Psychiat (Berlin) 193: 427-428, 1955.
- 12.— Becker, P.E.: Two new families of benign sex-linked recessive muscular dystrophy. Rev. Canad. Biol. 21: 551, 1962.
- 13.— Greenfield, J.G.: Notes on a family of "Myotonia atrophica" and early cataract, with a report of a additional case of "Myotonia atrophica". Review of Neurology and Psychiatry (Edinburgh) 9: 169, 1911.
- 14.— Espadaler, J.M., Balcells, M. y Jubert, J.: Enfermedades musculares. p. 81, Barcelona, Salvat Ed., 1971.
- 15.— Goldberg, H.I. and Sheft, D.J.: Esophageal and colon changes in Myotonia dystrophica. Gastroenterology, 63: 134, 1972.
- 16.— Harvey, J.C., Sherbourne, D.H. and Siegel, C.I.: Smooth muscle involvement in Myotonic dystrophy. Am. J. Med. 39: 81, 1965.
- 17.— Sciatra, J.J. and Steer, C.M.: Uterine contractions during labor in myotonic muscular dystrophy. Am. J. Obstetrics and Gynecology. 68: 52. 1962.
- 18.— Fisch, C.: The heart in dystrophica myotonica. Am. Heart Journal. 41: 525, 1951.
- 19.— Dundee, J.W.: Thiopentone in dystrophica myotonica. Current Researches in Anesthesia and Analgesia, 31: 357, 1952.
- 20.— Bourke, T.D. and Zuck, D.: Thiopentone in dystrophica myotonica. British J. of Anesthesia, 29:35, 1957.
- 21.— Patten, B.M.: Neuromuscular complications for general medical disease. 8th Neuromuscular Disease Symposium. Baylor College of Medicine, Houston, Mar., 1980.
- 22.— Cushing, H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (Pituitary basophilism) John Hopkins. Hosp. Bul. 50: 137, 1932.
- 23.— Plotz, C.M., Knowlton, A.I. and Ragan, C.: The natural history of Cushing's syndrome. Amer. J. Med. 13:597, 1952.
- 24.— Muller, R. and Kugelberg, E.: Myopathy in Cushing's Syndrome, J. Neurol. Neurosurg-Psychiat. 22: 314, 1959.
- 25.— Princes, J., Hall, R., Barwick, D.D. and Watson, A.J.: Myopathy associated with pigmentation following adrenalectomy for Cushing's Syndrome, Quart. J. Med. 37: 63, 1968.
- 26.— Bathurst, L.W.: A case of Graves disease associated with idiopathic muscular atrophy. Remarks. Lancet 2: 529, 1895.
- 27.— Satoyoshi, E. and Kinoshita, M.: Some aspects of thyrotoxic and steroid myopathy in muscle diseases. J.N. Walton, N-Canal and A. Scarlato, Eds. Amsterdam. Excerpta Medica, 1970.

- 28.— Ramsay, I.D.: Muscle dysfunction in hyperthyroidism - *Lancet*: 2: 931, 1966.
- 29.— Engel, A.G.: Neuromuscular manifestations of Graves disease. *Mayo Clinic Proc.*: 47: 919, 1972.
- 30.— Astron, K.E., Kugelberg, E. and Muller, R.: Hypothyroid myopathy *Arch. Neurol.* 5: 472, 1961.
- 31.— Asboe-Hansen, G., Iverson, K. and Wickmann, R.: Malignant exophthalmos; muscular changes and thyrotrophin content in serum. *Acta endocrinol.* 11:376, 1952.
- 32.— Pearce, J., Aziz, H.: The neuromyopathy of hypothyroidism. Some new observations. *J.N. Sci.* 9: 243, 1969.
- 33.— Hannon, R.R., Shorr, E., McClellan, W.S. and Dubois, E.F.: Case of osteitis fibrosa cystica (Osteomalacia) with evidence of hyperactivity of parathyroid bodies; metabolic study-J. *Clin. Invest.* 8: 215,1930.
- 34.— Howes, E.L., Price, H.M. and Blumberg, J.M.: Hypokalemic periodic paralysis: Electron microscopic changes in the sarcoplasm. *Neurology (Minneapolis)*. 16: 242, 1966.
- 35.— Denborough, M.A. and Lovell, R.R.H.: Anaesthetic deaths in a family. *Lancet*, 2: 45 (Letter), 1960.
- 36.— Moulds, R.F.N. and Kugelberg, E.: Procaine in malignant hyperpyrexia. *Br. Med. J.* 4: 526, 1972.
- 37.— McArdle, B.: Myopathy due to defect in muscle glycogen break down. *Clin. Sci.*: 10: 13,1951.
- 38.— Bosch, E.P. y Munsat, Th. L.: Miopatías metabólicas. *Clínicas Médicas de Norteamérica*, p. 760 , Nov. 1979.
- 39.— Shy, G.M. and Magee, K.R.: A new congenital non-progressive myopathy. *Brain*: 79: 610, 1956.
- 40.— Adams, R.D., Denny-Brown, D. and Pearson, C.M.: *Diseases of muscle*, p. 671. New York.Hanger and Row Publishers, 1962.
- 41.— Dubowitz, V. and Roy, S.: Central core disease of muscle; clinical, histochemical and electron microscopic studies of an affected mother and child. *Brain* 93: 133, 1970.
- 42.— Spiro, A.J., Shy, G.M. and Gonatas, N.K.: Myotubular myopathy, Persistence of foetal muscle in an adolescent boy. *Arch. Neurol.* 14:1, 1966.
- 43.— Shy, G.M., Engel, W.K., Somers, J.E.. and Wanko, T.: Nemaline myopathy: a new congenital myopathy. *Brain*: 86: 793,1963.
- 44.— Nienhuis, A.W., Coleman, R.F., Brown, W.J., Munsat, T.L. and Pearson, C.M.: Nemaline myopathy. A histopathologic and histochemical Study. *Amer J. Clin. Path.* 48: 1, 1967.
- 45.— Mair, W.G.P., and Tome, F.M.S.: *Atlas of ultrastructure of diseased human muscle*. Edinburgh and London, Churchill Livingston, 1972.
- 46.— Brooke, M.: Clinical review of muscle diseases. 8th Neuromuscular Disease Symposium, Baylor College of Medicine, Mar. 1980.
- 47.— Shy, G.M., Gonatas, N.K. and Pérez, M.: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I Megaconial myopathy. II Pleoconial myopathy. *Brain*. 89: 133, 1966.
- 48.— Di Mauro, S.E.: Mitochondrial myopathies. 8th Neuromuscular Disease Symposium. Baylor College of Medicine, Houston, Mar. 1980.
- 49.— Unverricht, H.: Polymiositis Acuta progressiva. *Zeitschrift für Klin. Med.*: 12:533, 1877.
- 50.— Pearson, C.M.: Polymyositis and Dermatomyositis, In *Arthritis and Allied Conditions: A textbook of Rheumatology*. Daniel J. McCarty, Ed.. 9th Edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1979.
- 51.— Pearson C.M., and Bohan, A.: El "espectro de manifestaciones" de las polimiositis y la dermatomiositis. *Clínicas Médicas de Norteamérica. Enfermedades reumáticas*, p. 439. Mar. 1977.
- 52.— Rose, A.L., Walton, J.N. and Pearce G.W.: Polymyositis. An ultramicroscopic study of the muscle biopsy material. *J. Neurol. Sci.* 5,: 457, 1967.
- 53.— Chou, S.: Myxovirus-like structures and accompanying nuclear changes in chronic polymyositis. *Arch. Pathol.* 86: 649, 1968.
- 54.— Garcin, R., Lapresle, J., Gruner, J., et al.: 1955, (citado por Pearson y Bohan).
- 55.— van Bogaert, L., Radermecker, M.A., Lowenthal, A. et al. 1955, (citado por Pearson y Bohan).
- 56.— Choe, S.: Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science* 158: 1453,1967.
- 57.— Yunis, E.J., Samaha, F.J.: Inclusión body myositis. *Lab. Invest.* 25:240,1971.
- 58.— Tang, T.T., Sedmak, G.V., Siegesmund, K.A. et al. 1975, (citado por Pearson y Bohan).
- 59.— Curtis, A.C., Heckaman, J.K. and Wheeler, A.H.: Study of autoimmune reaction in dermatomyositis. *JAMA* 178: 571, 1961.
- 60.— Grace, J.T. and Dao T.L.: Dermatomyositis in cancer: A possible etiological mechanism. *Cancer*. 12: 648, 1959.
- 61.— Martínez, A.J., Hoosmand, H., Indolos Mendoza, G. and Winston, Y.E.: Fatal polymyositis: Morphogenesis and ultrastructural features. *Acta Neuropath.* 29: 251, 1974.
- 62.— Caspary, E.A., Gubbay, S.S. and Stern, G.M.: Circulating antibodies in polymyositis and other muscle-wasting disorders. *Lancet* 2: 941, 1964.
- 63.— Wolfe, J.F.,Adelstein, E. and Sharp, G.C.: Antinuclear antibody with distinct specificity for polymyositis. *J. Clin. Invest.* 39:176, 1977.
- 64.— Dawkins, R.L. and Mastaglia, F.L.: Cell-mediated cytotoxicity to muscle in polymyositis. *N. Eng. J. Med.* 288: 434, 1973.
- 65.— Dawkins, R.L. and Zilko, P.J.: Polymiositis and myasthenia gravis: Immunodeficiency disorders involving sketal muscle. *Lancet* 1: 200, 1975.
- 66.— Lambie, J.A. and Duff, I.F.: Familial occurrence of dermatomyositis. *Ann. Intern. Med.* 59:839,1963.
- 67.— Lewkonja, R.M. and Buxton, P.H.: Myositis in a father and daughter. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 36: 820, 1973.