

La histología muscular puede ser normal, pero habitualmente muestra cambios miopáticos. Un signo frecuente de la parálisis periódica hipopotasémica familiar es la presencia de vacuolas en las fibras, especialmente asociada con debilidad permanente. Los agregados tubulares son un signo de la parálisis periódica hipopotasémica causada por mutaciones del canal del sodio (Kleopa y Barchi, 2002; Sternberg et al, 2001).

Las crisis de parálisis deben tratarse con 5-10 g de potasio oral. Si no tiene efecto, la dosis debe repetirse al cabo de una hora. La función renal debe ser normal antes de administrar el potasio a un paciente con parálisis. El tratamiento preventivo se ha centrado en la acetazolamida. Este fármaco puede originar una acidosis metabólica leve, que quizás influya en los cambios de potasio que se producen en la enfermedad. La diclorfenamida, otro inhibidor de la anhidrasa carbónica, también puede ser eficaz. Entre los efectos adversos de la acetazolamida se incluyen hormigueo de los dedos y tendencia a la formación de cálculos renales. También se producen reacciones de hipersensibilidad. Puede usarse triamtereno o espironolactona como tratamientos complementarios, y una dieta baja en sodio e hidratos de carbono para obtener el efecto máximo.

Parálisis hipopotasémica secundaria

La asociación de la parálisis periódica con la tirotoxicosis está establecida. La incidencia es máxima en los asiáticos. La herencia del gen es autosómica dominante, pero los casos esporádicos son frecuentes, y afectan más a los hombres que a las mujeres. La insuficiencia renal o suprarrenal puede asociarse con cambios en el potasio. Se observa una forma más habitual de debilidad inducida por potasio en los pacientes tratados con diuréticos que reducen el potasio. Otros compuestos, como la regaliz, se asocian con una pérdida de potasio. La acidosis tubular renal (ATR) secundaria a defectos genéticos en el riñón o la ATR secundaria al abuso de inhaladores (p. ej., tolueno) también pueden causar hipopotasemia y parálisis.

Anomalías de los canales del sodio (parálisis periódica sensible al potasio, parálisis periódica hiperpotasémica, paramiotonía congénita, miotonía fluctuante y parálisis periódica hipopotasémica de tipo 2)

La parálisis periódica y las miotonías sensibles al potasio se asocian con mutaciones en la subunidad α del canal del sodio; el gen se localiza en el cromosoma 17q. Incluso en las primeras descripciones de estos trastornos, se identificó la asociación de un descenso de actividad eléctrica, parálisis y signos de hiperactividad (paramiotonía). La actividad adecuada del canal del sodio depende de una serie complicada de procesos de activación y desactivación que abren el poro para permitir el paso de sodio, pero también protege a la célula frente a un flujo excesivo e inadvertido de sodio. El canal puede existir en diferentes estados: abierto, cerrado, inactivado, etc. Los estudios fisiológicos han sugerido que el dominio IV del segmento S3 desempeña un papel dominante en la recuperación de los canales inactivados, mientras que el segmento S4 interviene en la desactivación y la inactivación del canal abierto (Ji et al, 1996). Entre las varias mutaciones conocidas del canal del sodio, algunas alteran su inactivación rápida o cambian el impulso a la hiperpolarización. Existen pruebas de que dos mutaciones habituales en la parálisis periódica hiperpotasémica en el dominio II (S5) y el dominio IV (S6) causan una inactivación lenta defectuosa, acen-

tuando la debilidad (Hayward et al, 1997). Las mutaciones en el dominio de conexión III-IV, que originan miotonía con o sin debilidad, no alteran la inactivación lenta.

Los estudios musculares durante una crisis paralítica muestran que está ligeramente despolarizado. Los niveles intracelulares de potasio disminuyen, y aumenta el contenido de sodio, agua y cloro. Los estudios de biopsias de músculo intercostal in vitro muestran un alto nivel de actividad muscular espontánea, incluso en suero salino fisiológico normal. El aumento gradual de la concentración externa de potasio despolariza las células y se asocia con un aumento de la conductancia de sodio. La tetrodotoxina aumenta la conductancia del sodio, hecho que indica que esta parte de la función del canal del sodio no está afectada. El examen de las corrientes de sodio de miotubos cultivados de los músculos de pacientes con concentraciones crecientes de potasio en el medio dio lugar a un mayor tiempo de apertura o retrasó la inactivación del canal del sodio asociado con una despolarización sostenida.

En los pacientes con paramiotonía, el enfriamiento de fibras musculares intactas obtenidas de biopsias intercostales redujo el potencial de membrana en reposo desde aproximadamente -80 hasta -40 mV, punto en el que las fibras eran inexcitables. A medida que se enfría el músculo, pasa por una fase de hiperexcitabilidad. La tetrodotoxina evita la inexcitabilidad al bloquear los canales del sodio. Las manifestaciones clínicas reflejan los hallazgos fisiológicos.

El síntoma predominante en los pacientes con *parálisis periódica hiperpotasémica* es la debilidad causada por exposición al potasio. Puede existir miotonía, y algunos pacientes presentan el síntoma, pero el problema predominante son las crisis recurrentes de parálisis. La enfermedad alélica, la paramiotonía congénita, causa síntomas diferentes. En estos pacientes, el síntoma predominante es la rigidez muscular, y los brotes de debilidad son benignos, causados con frecuencia por la exposición al frío. En algunas familias, la distinción es clara, pero en otras el cuadro es mixto. A continuación, se describen los síntomas y signos de las dos patologías.

Parálisis periódica hiperpotasémica. La parálisis periódica sensible al potasio es hereditaria autosómica predominante con penetrancia alta, y afecta a los dos sexos. El comienzo puede producirse en la infancia o en la primera adolescencia. El llanto de los niños se interrumpe bruscamente o es inusual. En ocasiones, permanecen completamente quietos en la cuna. Algunos padres notan una mirada extraña en los bebés, especialmente al quedar expuestos al frío. La primera crisis suele aparecer a las primeras semanas de escolarización, debido a la posición sentada obligada. En la adolescencia, las crisis están mejor definidas. El descanso después del ejercicio provoca una crisis, y la debilidad se presenta rápidamente, casi siempre en pocos minutos. La debilidad es más ligera que la de la parálisis periódica hipopotasémica, y las crisis son de duración más corta. Los pacientes pueden evitar los síntomas si realizan ejercicio al principio de la crisis. Muchos prefieren no hacerlo porque la crisis es leve y va seguida de un período relativamente asintomático. Además del descanso después del ejercicio, otros factores que actúan como desencadenantes pueden ser la exposición al frío, la anestesia y el sueño. Los pacientes suelen evitar los zumos de frutas que contengan altas concentraciones de potasio, porque han notado su efecto perjudicial. En muchos casos, pueden diferenciarse dos clases de crisis: las ligeras y las intensas. La crisis ligera se caracteriza por una sensación de fatiga y ligera debilidad que, habitualmente, desaparece en menos de una hora. La crisis intensa puede ir acompañada de parálisis intensa hasta el punto de que el paciente es incapaz de levantarse de la silla o de la

cama. La frecuencia de las crisis varía desde dos o tres crisis ligeras al día hasta intensos ataques separados por meses. A partir de la edad madura puede quedar una debilidad residual.

Paramiotom'a congénita. Además de la debilidad, la parálisis periódica hiperpotasémica puede ir acompañada de una forma de miotonía que afecta a los músculos de la cara, los ojos, la lengua y las manos. La paramiotonía de la cara se nota por la rigidez de la expresión, el estrechamiento de las hendiduras palpebrales, y el hoyuelo de la barbilla por la contracción de los músculos del mentón. A diferencia de la miotonía en la distrofia miotónica, la paramiotonía suele acentuarse con los ejercicios repetidos. Los pacientes se quejan de dolores y rigidez. Una prueba clínica interesante de la paramiotonía paradójica es la repetición vigorosa del cierre de los ojos. Después de cada repetición, la dificultad de relajación va aumentando hasta que los ojos no se pueden abrir. La exposición al frío en estos trastornos no solamente empeora la miotonía, sino que también produce debilidad muscular, síntomas que los pacientes pueden notar al tomar un helado o salir en invierno a quitar la nieve con una pala. Una prueba valiosa consiste en mojar una toalla pequeña en agua helada y colocarla sobre los ojos del paciente durante 2 minutos. La miotonía del párpado se comprueba pidiendo al paciente que mire hacia arriba durante unos pocos segundos, y luego que mire hacia abajo; entonces los párpados permanecen levantados, descubriendo la esclerótica por encima del iris. Cuando el músculo está suficientemente enfriado, la paramiotonía desaparece y el músculo queda flácido y paralizado. La debilidad puede durar más que la exposición al frío, y es frecuente que el músculo no recupere todo el uso durante horas después de volver a estar a la temperatura ambiente. La contracción voluntaria intensa puede ir acompañada de una disminución duradera de la fuerza, que no está claramente originada por un aumento de la miotonía. La inmersión del antebrazo en agua helada puede causar, asimismo, una debilidad que podría pasar desapercibida en el examen inicial.

El diagnóstico de los diferentes trastornos sensibles al potasio se basa en la demostración de los defectos genéticos. Se sospecha el trastorno cuando las crisis de debilidad se acompañan de una concentración alta de potasio en suero. En la paramiotonía, el estudio electromiográfico de los músculos en reposo a la temperatura ambiente muestra descargas miotónicas a la percusión o con el movimiento de la aguja. Más destacable es el hallazgo de actividad espontánea al enfriar la extremidad. Cuando el músculo se enfría, aparecen potenciales de fibrilación de baja amplitud, que son más intensos cuando la temperatura del músculo se acerca a los 30 °C. Esta actividad espontánea desaparece completamente si continúa el enfriamiento. En contraste con la miotonía, durante la relajación muscular retardada de la paramiotonía la actividad eléctrica del músculo no es prominente. Los estudios de EMG también son útiles para demostrar el empeoramiento de las descargas miotónicas con la exposición al frío o al potasio. Como el ejercicio puede empeorar los síntomas, puede realizarse una prueba de ejercicio breve, como se ha descrito en la sección de la parálisis periódica hipopotasémica.

El ECG muestra los cambios de la hiperpotasemia, y la concentración de CK en suero puede estar elevada durante o después de la crisis. Si se consideran, las pruebas de provocación deben realizarse con cuidado, porque la administración de potasio puede ser peligrosa. La presencia de una anomalía cardíaca contraindica las pruebas de provocación. El potasio oral puede administrarse utilizando aproximadamente 1 mEq/kg. El aumento máximo de potasio se produce de 90 a 180 minutos después de la administración. Si esta dosis de potasio no

origina una crisis pero el índice de sospecha es alto, pueden usarse 2 mg/kg por vía oral, posteriormente.

Las biopsias musculares muestran agregados tubulares en los pacientes con parálisis, especialmente en los pacientes con debilidad fija. Los cambios miopáticos incluyen núcleos internos, vacuolas y fibrosis. La biopsia muscular puede ser anormal en la paramiotonía congénita, con variabilidad en el tamaño de las fibras, con núcleos internos y vacuolas ocasionales.

Las crisis agudas no acostumbran a requerir tratamiento, porque son ligeras y breves. Los pacientes saben que deben tomar un terrón de azúcar o ingerir una bebida dulce para evitar la crisis. Si la debilidad es más intensa, se recomienda la administración intravenosa de gluconato cálcico. La administración intravenosa de cloruro sódico puede abortar en ocasiones una crisis. El tratamiento de sostén con diclorfenamida o acetazolamida puede ser igualmente beneficioso. La combinación de hidrocortizida con potasio puede ser eficaz, aunque la razón no está muy clara. La mexiletina, un fármaco relacionado con la lidocaína y la tocainida, bloquea los canales del sodio. Puede proporcionar alivio a los pacientes con miotonía. Se puede empezar con una dosis de 200 mg tres veces al día. Muchos pacientes se benefician incluso con dosis relativamente bajas.

Miotonía fluctuante. La miotonía fluctuante es un trastorno hereditario dominante de los canales del sodio. Se caracteriza por rigidez muscular que se exagera con el ejercicio o la ingestión de potasio. El inicio en la adolescencia se caracteriza por crisis de rigidez. La rigidez afecta a los músculos extraoculares, bulbares y de las extremidades. Mejora levantando las extremidades, como en la miotonía congénita, pero los músculos se vuelven rígidos después o durante el ejercicio. Con frecuencia, después de un descanso de 15 a 30 minutos después del ejercicio o durante el mismo, los músculos se vuelven rígidos y el paciente queda incapacitado. La debilidad de los músculos no forma parte de esta enfermedad, a diferencia de la paramiotonía congénita. Se cree que las alteraciones en el axón 22 y el axón 14 del gen del canal del sodio son las responsables. La mexiletina y la acetazolamida son fármacos eficaces.

Parálisis periódica hiperpotasémica secundaria. La hiperpotasemia puede causar debilidad en otros trastornos, además de la parálisis periódica hiperpotasémica familiar. La diferencia entre la parálisis periódica hiperpotasémica secundaria y la patología familiar es que se requieren niveles muy altos de potasio en la primera antes de que se produzca la debilidad. Las causas de la parálisis periódica hiperpotasémica secundaria incluyen insuficiencia renal o administración de potasio asociada con diuréticos ahorradores de potasio.

Canalopatía del calcio

Parálisis periódica hipopotasémica de tipo 2. Aunque la mayoría de pacientes con parálisis periódica hipopotasémica (tipo 1) tienen mutaciones en el canal del calcio, aproximadamente el 9% de los casos se deben a una mutación en el gen del canal del sodio muscular (tipo 2) (Bulman et al, 1999; Kleopa y Barchi, 2002; Sternberg et al, 2001). Los signos clínicos y analíticos son similares al tipo más frecuente de parálisis periódica hipopotasémica, pero existen algunas diferencias que pueden ayudar a distinguir los subtipos. Los pacientes con parálisis periódica hipopotasémica de tipo 2 probablemente tienen mialgias graves después de las crisis paralíticas, agregados tubulares en la biopsia muscular, más que vacuolas, y empeoramiento de los síntomas con acetazolamida.

Canalopatía del potasio

Síndrome de Andersen-Tawil. Aunque se ha identificado la aparición de disritmias cardíacas con debilidad periódica, no ha recibido la atención que merece. En una serie de informes se destacó la constelación de hallazgos (parálisis periódica, disritmias cardíacas y signos dismórficos). Se denominan *síndrome de Andersen-Tawil* (SAT) (Sansone et al, 1997). El trastorno se hereda de forma autosómica dominante, y está causado por mutaciones en el gen del canal del potasio (*KCNJ2*) localizado en el cromosoma 17q23 (Plaster et al, 2001).

Las crisis de parálisis pueden producirse en la primera infancia o aparecer más tarde. La frecuencia de las crisis es baja, y se produce con potasio alto y bajo. Por tanto, difiere de la variedad hipopotasémica más habitual, en la que se esperan niveles bajos de potasio. Los miembros de las familias afectadas tienen muchas veces características dismórficas, como ojos ampliamente separados, orejas de implantación baja, mentón pequeño, clinodactilia del quinto dedo y sindactilia en los dedos de los pies. En algunos pacientes es característica la debilidad muscular permanente.

Es importante reconocer este síndrome por el alto índice de participación cardíaca. Varía desde una prolongación del intervalo QT hasta una taquicardia ventricular o parada cardíaca mortal. El riesgo de complicaciones cardíacas es tan alto que las pruebas de provocación hiperpotasémica o hipopotasémica no son aconsejables. Algunos miembros de las familias afectadas tienen solamente fracciones del síndrome (p. ej., clinodactilia o intervalo QT anormal), por lo que es necesaria una evaluación genealógica completa.

Canalopatía del cloro

Miotonía congénita. Actualmente, se reconocen dos formas de miotonía congénita: la autosómica dominante y la autosómica recesiva. Ambas están asociadas con anomalías del gen del canal del cloro del cromosoma 7q35. La introducción del gen por el canal del cloro mutante dentro del sistema celular anula la corriente de cloro y trastoca la función normal del canal del cloro (Fahlke et al, 1997). Asimismo, la conductancia del cloro se halla reducida en los músculos del paciente, y la resistencia de la membrana es superior a lo normal. El potencial de acción en la célula muscular sana está relacionado con la salida de potasio, que se puede acumular en los túbulos transversos sencillamente porque la estructura física del túbulo no favorece la fácil difusión. Ordinariamente, esto no constituye un problema, porque la conductancia del cloro es tan grande que el paso relativamente libre de los iones de cloro anula el efecto de cualquier pequeño cambio en el potasio. Si la conducción del cloro está impedida, el aumento de la concentración de potasio en los túbulos transversos puede originar una despolarización suficiente para activar los canales del sodio de nuevo, y entonces se produce la descarga eléctrica repetitiva de la membrana, y aparece una miotonía eléctrica y clínica.

La enfermedad dominante fue originalmente descrita por Thomson entre los miembros de su propia familia. Habitualmente, es más leve que la forma recesiva descrita por Becker, en la cual existe debilidad. Ante un caso esporádico, a veces es difícil decidir el patrón hereditario. Esto es cierto porque los miembros de las familias afectadas que portan la mutación anormal pueden permanecer asintomáticos o estar afectados levemente. Hace falta una evaluación completa de la familia con pruebas genéticas adecuadas.

En el examen inicial, especialmente si el paciente ha estado sentado en la sala de espera durante un tiempo, se observa una debilidad obvia, porque un músculo con miotonía intensa no se puede emplear

con toda su fuerza. Con la actividad repetida, el músculo se relaja y la fuerza acostumbra a volver a la normalidad. Esto ocurre especialmente en los músculos proximales de las extremidades. Los síntomas se manifiestan de una forma estereotipada. Después del reposo, los músculos se hallan rígidos y son difíciles de movilizar. Cuando el paciente se levanta de la silla, los músculos se mueven en bloque, dando un aspecto torpe y desordenado, que recuerda al hombre de hojalata oxidada de *El mago de Oz*. Si el movimiento continúa, el paciente llega a caminar con libertad, y finalmente puede correr sin problemas. Todos los músculos del cuerpo se hallan implicados y, aunque se destaca más en las extremidades, la miotonía puede aparecer también en la cara y la lengua. Además, y particularmente en la forma recesiva, la hipertrofia muscular puede ser destacada.

En la miotonía congénita, el EMG muestra señales indudables de miotonía, sin ninguna de las características distróficas que acompañan a la distrofia miotónica. La biopsia muscular puede mostrar ausencia de fibras de tipo 2B, sin que se haya dado ninguna explicación a este hallazgo. La biopsia muscular puede señalar igualmente un aumento del tamaño de las fibras, así como núcleos internos y otros cambios ligeros no específicos.

A diferencia de los pacientes con distrofia miotónica, los que presentan miotonía congénita pueden quedar completamente incapacitados por la miotonía. El tratamiento con mexiletina merece tenerse en consideración, y en algunos pacientes proporciona un alivio extraordinario. Las medicaciones más antiguas incluyen la quinina, la procainamida y la fenitoína.

Miopatías metabólicas

Cualquier trastorno en las vías bioquímicas que mantienen los niveles de ATP conducen inevitablemente a una intolerancia al ejercicio. Un síntoma habitual es la fatiga muscular, que es la sensación de que el músculo no puede funcionar durante más tiempo de una forma normal. Se trata de una fatiga verdadera y no simplemente de una sensación de cansancio o desfallecimiento. Para el paciente, puede resultar especialmente difícil describir la fatiga en unos términos que el médico pueda comprender, porque no se parece en nada a las sensaciones que experimenta una persona sana después de realizar un ejercicio vigoroso. Tiene una calidad desagradable, y los pacientes lo describen como un obstáculo contra el que no pueden luchar. Otros síntomas incluyen el dolor muscular y, a veces, los calambres musculares. La fatiga normal después de un ejercicio intenso es indolora. El dolor muscular después de un ejercicio enérgico (p. ej., al día siguiente) es casi universal en el individuo desentrenado, pero el dolor que aparece durante el ejercicio indica un trastorno de la función muscular. El funcionalismo normal del músculo comprende una serie de mecanismos de seguridad que evitan que el ejercicio alcance un punto a partir del cual se pueda producir la destrucción del músculo.

En las enfermedades musculares metabólicas, el mantenimiento de los niveles de ATP está alterado, y el mecanismo protector de las personas sanas aquí se halla ausente. Cuando un paciente con miopatía metabólica realiza ejercicio, aparece dolor muscular seguido de contractura, en la que el músculo está duro, tumefacto y sensible. Esto señala la destrucción del músculo. Puede acompañarse de liberación de mioglobina en sangre y orina. A veces, se reconoce por el cambio de color de la orina, que parece té o cola. La fatiga, el dolor muscular, las contracturas y la mioglobinuria van agravando las secuelas del defecto bioquímico. En el tratamiento de estas enfermedades, es esencial prevenir el desarrollo de una mioglobinuria. Existe la posibilidad de que cause necrosis tubular renal.

Este grupo de enfermedades se clasifica en tres grandes grupos: los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, los trastornos del metabolismo lipídico y los trastornos de la función mitocondrial. Finalmente, algunas situaciones, en teoría, podrían alterar las vías de mantenimiento de ATP, aunque no parecen producir un gran trastorno. Los tejidos en los que la ATP está completamente agotada son tejidos muertos. En las miopatías metabólicas, el músculo raras veces alcanza este estado crítico. En cambio, muchas vías de soporte se hallan sobrecargadas y menoscabadas por los productos elaborados, que probablemente son los responsables de los síntomas.

Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

Deficiencia de miofosforilasa. Los depósitos intramusculares de hidratos de carbono son importantes porque proporcionan la fuente de energía en los primeros momentos del ejercicio, antes de que los mecanismos que compensan el aumento de metabolitos de origen sanguíneo y el incrementado metabolismo de los lípidos subsanen las demandas añadidas. El primer trastorno bioquímico registrado fue un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono conocido como *deficiencia de miofosforilasa* (enfermedad de McArdle). En 1952, McArdle observó a un hombre joven con intolerancia al ejercicio que experimentaba dolor y rigidez de los músculos con el ejercicio intenso. La isquemia de los antebrazos producida por el ejercicio causaba, a los pocos minutos, una contractura dolorosa del músculo. La inserción de una aguja de electromiografía indicó que no existía actividad eléctrica, por lo cual esta contractura se diferenciaba del calambre muscular. McArdle comentó que este fenómeno se parecía a la reacción que aparece en el músculo de un pescado intoxicado con yodoacetato, un compuesto que bloquea la glucólisis. Estudios posteriores demostraron que el defecto consistía en la ausencia de actividad de la miofosforilasa, codificada por un gen del cromosoma 1 q13. La fosforilasa existe en dos formas: la fosforilasa a, que es el tetrámero activo, y la fosforilasa b, un dímero inactivo. La conversión de la forma inactiva en la forma activa está catalizada por la fosforilasa b cinasa, que a su vez se activa por una proteincinasa bajo el control del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Cualquier alteración en esta reacción en cascada conduce a la ausencia de la actividad de la fosforilasa. Ambas deficiencias de fosforilasa a y de fosforilasa b cinasa son causas conocidas de intolerancia al ejercicio, e igualmente ambas son hereditarias autosómicas recesivas.

Los síntomas aparecen en los primeros 10 años de vida, pero se reconocen solamente de forma retrospectiva. Al igual que ocurre en los niños, los afectados pueden quejarse de estar cansados y de ser incapaces de seguir a sus compañeros. Los síntomas característicos aparecen en la adolescencia. La fatiga y el dolor comienzan en los primeros minutos del ejercicio, especialmente si es vigoroso. Se percibe la sensación de chocar contra una barrera, que obliga a ralentizar la actividad. Si continúa el ejercicio, el dolor se instala en el músculo, al principio profundo y sensible, pero que se va convirtiendo rápidamente en una rigidez dolorosa. Cuando se examina el músculo, está duro y contraído, y cualquier intento de estiramiento produce un dolor intenso. La contractura muscular puede permanecer varias horas, y se diferencia del calambre muscular por dos características: el EMG aparece eléctricamente silencioso y la duración de la contractura es superior a la del calambre fisiológico, que desaparece en pocos minutos.

Otro aspecto de la enfermedad de McArdle es la aparición del fenómeno de la segunda oportunidad. Si al comenzar la fatiga el enfermo entenece el movimiento, pero no se detiene, puede desaparecer la sensación anormal, y a continuación el músculo puede funcionar con más

normalidad. Si aumenta el ritmo del ejercicio, el paciente puede ser capaz de romper la barrera y realizar el ejercicio a cierto nivel durante largos períodos. Este fenómeno de la segunda oportunidad, semejante al que experimentan los corredores de fondo, puede observarse mejor en los pacientes con deficiencia de fosforilasa. Probablemente se debe a un cambio del aporte sanguíneo del músculo, y a un cambio intrínseco del metabolismo muscular. El fenómeno de la segunda oportunidad suele asociarse con un incremento del empleo de ácidos grasos, y se puede bloquear con ácido nicotínico.

Se han descrito formas poco corrientes de deficiencia de fosforilasa. Una de ellas se observó en una niña pequeña que murió de insuficiencia respiratoria. También se ha registrado deficiencia de fosforilasa en un paciente ocasional con debilidad proximal, pero sin calambres ni fatiga. En la exploración, los pacientes no mostraban ni atrofia ni debilidad detectables, pero se resistían a ejercer mucha fuerza en las pruebas de resistencia muscular, por la posibilidad de exacerbar los dolores.

Una sencilla prueba diagnóstica es la prueba del ejercicio del antebrazo. Se inserta una aguja de mariposa en la vena cubital anterior y se obtienen las concentraciones basales de ácido láctico y amonio. Entonces, el paciente abre y cierra la mano repetidamente y con la máxima rapidez posible durante un minuto. Es importante tener en cuenta que para la prueba no es necesario que el brazo quede isquémico. De hecho, el ejercicio que produzca isquemia está contraindicado porque puede causar mioglobinuria. Los niveles de amonio y ácido láctico en suero se obtienen al 1, 2, 3 y 5 minutos de comenzado el ejercicio. La respuesta normal consiste en una elevación de tres o cuatro veces el valor del amonio y del ácido láctico. En las deficiencias de fosforilasa, fosforilasa b cinasa, fosfoglicerato mutasa, fosfoglicerato cinasa, lactato deshidrogenasa y enolasa, la concentración de amonio se eleva, pero no aumenta la concentración de ácido láctico. La prueba del amonio es preceptiva para saber si el paciente realiza suficiente ejercicio. La subida de ácido láctico sin incremento de amonio se observa en la deficiencia de mioadenilato desaminasa.

El examen de la biopsia muscular con el microscopio óptico puede mostrar un aumento del glucógeno de las vesículas subsarcolémicas. Asimismo, puede observarse necrosis de fibras musculares. Los resultados con los métodos de tinción habitual son completamente normales. Sin embargo, no hay tinción de la miofosforilasa, y en la biopsia muscular las pruebas bioquímicas de la actividad enzimática están significativamente reducidas.

Deficiencia de fosfofructocinasa (PFK). La PFK es la enzima que convierte la fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6-difosfato y es un paso del flujo de la cadena glucolítica en la que se activa por la fosforilasa. La reacción está limitada en proporción a la glucólisis. La deficiencia de PFK es hereditaria autosómica recesiva, el gen se halla en el cromosoma 1 y los heterocigotos tienen disminuido, pero no ausente, el nivel de actividad enzimática.

La deficiencia de PFK es un trastorno autosómico recesivo con características casi idénticas a la deficiencia de fosforilasa, aunque aquí el fenómeno de la segunda oportunidad no es frecuente. Muchas crisis se acompañan de náuseas, vómitos y dolor muscular. Pueden existir anemia hemolítica ligera y cálculos pigmentados en la vesícula biliar, con aumento de la concentración de bilirrubina y de reticulocitos, debido a la deficiencia de PFK en los eritrocitos. La PFK, como la fosforilasa, es un tetrámero con diferentes subunidades, M y R. La PFK del músculo se compone de subunidades M idénticas, mientras que la enzima de los eritrocitos comprende ambos tipos M y R. En la deficiencia de PFK se ha perdido la subunidad M y hay

ausencia de PFK en el músculo, y alteración de PFK en los eritrocitos, porque la subunidad R todavía está respetada.

Deficiencia de fosfoglicerato cinasa. El fosfoglicerato cinasa está involucrado en otro paso de la serie glucolítica. La deficiencia en el músculo ocasiona un cuadro previsible muy parecido al de la deficiencia de fosforilasa. La concentración de lactato venoso no se eleva después del ejercicio como cabría esperar. La histología del músculo es normal, así como la concentración de glucógeno. El fosfoglicerato cinasa es un polipéptido único. El gen para esta alteración se halla en el cromosoma Xq13. Se producen varias mutaciones puntuales que originan alteraciones en el eritrocito, con anemia hemolítica, retraso mental y convulsiones.

Deficiencia de fosfoglicerato mutasa. El fosfoglicerato mutasa es un dímero con subunidades M y B. La forma predominante en el músculo normal es la MM. Debido a la existencia de la forma BB, puede aparecer una pequeña cantidad de actividad residual. Los pacientes con ausencia de esta enzima presentan crisis de dolor muscular y mioglobinuria, y en un caso apareció una crisis característica de artritis gotosa. El nivel alto de ácido úrico puede estar asociado con una sobreactividad de la reacción adenilato cinasa-adenilato desaminasa. Esto ocurre en muchos trastornos metabólicos y se produce ácido úrico como producto final. La prueba de ejercicio señala una elevación del lactato, pero no a las concentraciones vistas. Con la bicicleta ergométrica progresiva se observó un aumento normal del lactato con el VO_{2max}, y la frecuencia cardíaca normales, de difícil explicación. El gen responsable está en el cromosoma 7p12-13.

Deficiencia de lactato deshidrogenasa. La deficiencia de LDH va acompañada de intolerancia al ejercicio, fatiga y mioglobinuria. Existen algunas diferencias en las pruebas de laboratorio entre la deficiencia de LDH y otros trastornos estudiados aquí. En muchas enfermedades musculares, las concentraciones de LDH en el músculo y de CK en suero fluctúan juntas. En esta enfermedad es habitual encontrar una marcada discrepancia entre los niveles altos de CK y los niveles bajos de LDH. Además, debido a que la acción de la LDH en el ejercicio es convertir el piruvato en lactato, se formó piruvato después de ejercicio isquémico del antebrazo, pero no lactato. El gen responsable se encuentra en el cromosoma 1p15.4.

Deficiencia de S-enolasa. Se ha registrado solamente un paciente con intolerancia al ejercicio, mialgias y episodios de elevación de la concentración de CK causados por una mutación en el gen que codifica la β -enolasa.

Tratamiento de los trastornos glucolíticos. No se dispone de ningún tratamiento efectivo para estos trastornos. Se aconseja al paciente que evite las situaciones que puedan desencadenar mioglobinuria. Se han realizado intentos de derivar el bloque metabólico empleando glucosa o fructosa. La administración sublingual de isoproterenol se ha empleado sin éxito. Se aconseja la administración de aminoácidos de cadena ramificada y una dieta rica en proteínas, pero estos regímenes no resultan más eficaces que una dieta bien equilibrada. Se puede informar al paciente de la existencia del fenómeno de la segunda oportunidad. El ejercicio gradual en una cinta sin fin puede servir de entrenamiento para que el paciente adquiera conciencia de cuándo debe entretener el ejercicio al aparecer los primeros síntomas, y continuar después con pequeños incrementos. El entrenamiento se realiza mejor en un laboratorio de fisiología del ejercicio.

Trastornos del metabolismo de los lípidos

Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa. La síntesis de ATP procedente de la oxidación de ácidos grasos se realiza por un sistema tan complejo como el de la glucólisis. Aunque los ácidos grasos no se utilizan al comienzo del ejercicio, su importancia va aumentando significativamente después de 20-30 minutos de soportar el ejercicio. Al cabo de una hora representan el mayor aporte de energía. En consecuencia, los defectos en el metabolismo de los lípidos pueden ocasionar síntomas después de una actividad sostenida. La carnitina palmitoil transferasa (CPT) es una enzima que enlaza la carnitina con los ácidos grasos de cadena larga, necesaria para transportar los ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial de fuera a dentro (CPT-I). También es responsable de desprender la carnitina cuando el complejo alcanza el interior (CPT-II). La deficiencia de CPT-II es una de las anomalías más frecuentes en el músculo. El trastorno es hereditario autosómico recesivo.

El paciente típico de CPT es un hombre joven que padece su primera crisis de debilidad y mioglobinuria después de un ejercicio intenso, como subir una montaña o jugar varios sets de tenis. Con anterioridad, había experimentado en la infancia breves episodios de dolor muscular, atribuidos erróneamente a dolores de crecimiento y a calambres ordinarios. Los pacientes se hallan especialmente predispuestos a sufrir estas crisis si el ejercicio se produce en ayunas. Esto no debe sorprender, porque el ayuno hace que el cuerpo dependa de los ácidos grasos. Los primeros síntomas pueden producirse durante el entrenamiento militar, cuando tienen que realizar una marcha forzada con la mochila llena después de desayunar. En la deficiencia de CPT, las crisis de mioglobinuria suelen ser más intensas que las que aparecen en los trastornos de la glucólisis, y tienen mayor tendencia a causar una lesión renal. Esto puede suceder porque los síntomas son tan rápidos en los trastornos glucolíticos que, al cesar el ejercicio, el músculo vuelve inmediatamente al estado de reposo. En los trastornos metabólicos de los lípidos el paciente está muchas veces alejado del hogar, y puede necesitar usar músculos previamente dañados. Además, los músculos todavía dependen del metabolismo de los ácidos grasos, incluso después de finalizar el trabajo. Frecuentemente, los ataques van acompañados de parálisis respiratoria. Los pacientes con deficiencia de CPT notan en ocasiones que su vitalidad varía con ciertas dietas. Llevan un terrón de azúcar para tomarlo durante el ejercicio. Otros saben que el ejercicio en ayunas les resulta más difícil. A pesar de estas limitaciones, muchos pacientes con deficiencias de CPT llegan a ser bastante deportistas. Sin embargo, suelen ser más levantadores de pesas o velocistas que corredores de maratón. Ambas actividades arrastran los aportes energéticos de los hidratos de carbono y utilizan las fibras glucolíticas, no las fibras oxidativas. Los resultados del examen del músculo son normales, y muchos pacientes están musculados, quizá porque su ejercicio favorito es el levantamiento de pesas.

Se dispone de pruebas genéticas para estudiar las mutaciones en el gen CPT-II. La concentración de CK puede ser normal, salvo que el paciente haya sufrido una reciente crisis de lesión muscular. La biopsia muscular en las deficiencias de CPT es normal, salvo que la necrosis se asocie con un reciente brote de daño muscular. El análisis bioquímico de la biopsia muscular revela la deficiencia de CPT, pero el hecho de sospechar el diagnóstico para pedir el análisis hace que sea útil sólo como prueba confirmatoria. Una prueba de detección útil es una relación de intercambio respiratorio (RER). La relación entre el dióxido de carbono producido y el oxígeno consumido indica el tipo de combustible utilizado por el paciente. En el individuo sano en reposo, la RER es aproximadamente de 0,8, porque los ácidos

grasos son la principal fuente de combustible en reposo. En la deficiencia de CPT, la RER está raras veces por debajo de 1,0 incluso con el paciente completamente en reposo. Son importantes los resultados que proporciona la cicloergometría progresiva, porque además de la RER también se pueden determinar el $VO_{2\max}$ y el $W_{máx}$. Ambos valores probablemente están disminuidos. La frecuencia cardíaca máxima permanece normal, con el pulso lleno. La prueba del ejercicio del antebrazo no es útil en la deficiencia de CPT, porque esta prueba acentúa las vías glucolíticas.

Se debe advertir a los pacientes con deficiencia de CPT que deben evitar cualquier circunstancia que produzca dolor muscular, ya que les pondría en riesgo de sufrir mioglobinuria. Se les debe explicar el efecto que el ayuno tiene en la fisiología, y por tanto se tienen que abstenerse de cualquier ejercicio en este estado. El empleo de pastillas de glucosa o terrones de azúcar durante el ejercicio puede mejorar ligeramente su tolerancia. Si aparece mioglobinuria, el paciente debe ingresar en el hospital para monitorizar su función renal. La diuresis alcalina forzada puede ser útil para prevenir la necrosis tubular aguda. Se debe suspender cualquier ejercicio, y el paciente ha de permanecer en cama hasta normalizar la concentración de CK en suero y comprobar que la función renal no está afectada.

Miopatía por deficiencia de carnitina. La carnitina es un compuesto importante para el metabolismo intermediario. Interviene en el equilibrio entre la coenzima libre A (CoA) y la CoA acilada en la mitocondria, y se emplea para transferir los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial bajo la acción de la enzima CPT. Las fuentes de carnitina son dietéticas, además de la síntesis hepática y renal. La carnitina es transportada al músculo, que la incorpora activamente. Muchos procesos metabólicos producen acil-CoA, que es utilizada en varias vías metabólicas, y posteriormente es degradada por el hígado o excretada por los riñones. La formación de acilcarnitina es muchas veces un paso de estos procesos, facilitando el transporte de la grasa y los ácidos orgánicos a través de las membranas, como la membrana mitocondrial. Un exceso de acil-CoA puede causar diversos grados de daño. Inhibe reacciones tan diversas como la oxidación de piruvato, pasos en el ciclo del ácido tricarboxílico y gluconeogénesis. Por tanto, se necesita una cantidad adecuada de carnitina para la función normal. La adecuación del aporte de carnitina se decide a partir del valor absoluto y del porcentaje de carnitina libre (no acilada). Si no hay carnitina libre, existe una deficiencia de carnitina, sin importar la cantidad de carnitina total. Debido a que el 98% de la carnitina corporal se halla en el músculo, no es sorprendente que la deficiencia de carnitina se asocie con una enfermedad neuromuscular. En la mayoría de pacientes con deficiencia de carnitina, la pérdida de carnitina libre se debe a un defecto de otro sistema enzimático que causa una hiperproducción de ácidos orgánicos o un defecto de la eliminación de acil-CoA.

La deficiencia primaria de carnitina está causada por mutaciones en el gen transportador de carnitina dependiente del sodio, *OCTN2* (también denominado gen *SLC22A5*), que se localiza en el cromosoma 5q33.1 (Nezu et al, 1999). Las causas de la deficiencia secundaria de carnitina incluyen: deficiencias múltiples de acil-CoA deshidrogenasa, que causa una hiperabundancia de ácidos orgánicos, que luego se unen a la carnitina disponible; deficiencia de propionil-CoA carboxilasa; deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa, y varios trastornos mitocondriales. La hemodiálisis, la cirrosis, el embarazo, el síndrome de Reye, la terapia con valproato y el síndrome de Fanconi renal también disminuyen las reservas de carnitina. En la deficiencia de carnitina muscular, los niveles séricos de carnitina con frecuencia son nor-

males, pero el músculo presenta una reducción de las concentraciones de carnitina total y libre. La deficiencia sistémica de carnitina incluye deficiencia de carnitina en el músculo, el hígado y el suero.

El cuadro clínico más frecuente de los pacientes con deficiencia de carnitina muscular es el de una debilidad lentamente progresiva, con exacerbaciones bruscas o siguiendo un curso fluctuante. Se ha descrito fatiga y dolores relacionados con el ejercicio, pero habitualmente no constituyen grandes problemas. La mioglobinuria casi nunca llega a ser una complicación importante. La debilidad acostumbra a ser proximal, y los síntomas empiezan en la infancia o la adolescencia. Además de la debilidad de las extremidades, se ha descrito también debilidad facial y bulbar.

La deficiencia sistémica de carnitina puede presentarse en la infancia, y cuando la debilidad muscular va acompañada de crisis encefalopáticas, se asemeja al síndrome de Reye. El síntoma inicial habitual de la encefalopatía es el vómito prolongado, con cambios en el nivel de la consciencia que culminan en coma. Habitualmente, aparece hipoglucemia acompañada de signos de lesión hepática, con el hígado hipertrofiado, sensible, y un aumento de la concentración de enzimas hepáticas en el suero. Son frecuentes la hipotrombinemia, hiperamonemia y el exceso de lípidos en el hígado. El ayuno puede exacerbar los síntomas de la deficiencia de carnitina, porque el organismo queda dependiente de los ácidos grasos.

El EMG es característico de miopatía, pero no presenta señales específicas que sugieran el diagnóstico de deficiencia de carnitina. Este trastorno puede sospecharse cuando en la biopsia muscular se observan gotitas de lípidos en las fibras musculares (Fig. 83.25), pero

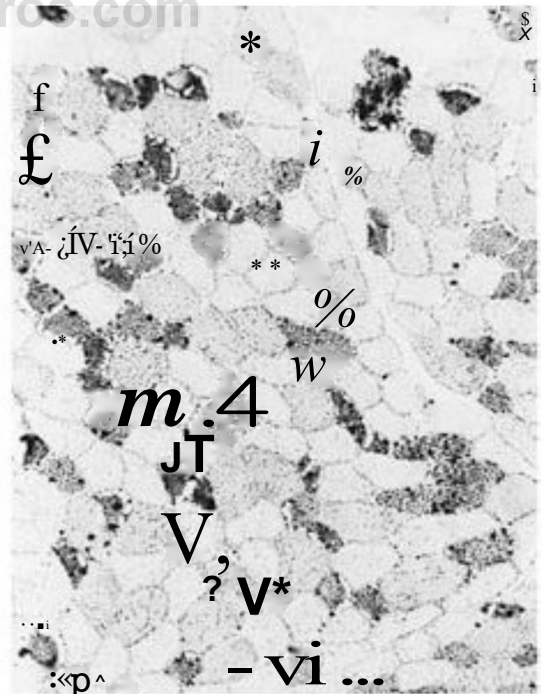


FIGURA 83.25 Deficiencia de carnitina. La tinción de lípidos muestra el depósito de grasa en las fibras musculares.

para establecer el diagnóstico es necesario determinar la medición bioquímica de carnitina, tanto total como libre. Cuando se encuentra un valor anormal, se debe investigar el defecto subyacente.

El tratamiento de la deficiencia de carnitina por reposición de la L-carnitina no ha obtenido un éxito uniforme. En los adultos se administran aproximadamente 2-4 g/día en dosis fraccionadas, con el equivalente de 100 mg/kg en los niños. No se han observado efectos adversos importantes, aunque a los pacientes les resulta desagradable la toma de L-carnitina porque produce náuseas y una sudoración con olor a pescado. Los resultados del tratamiento varían. Algunos pacientes experimentan una mejoría notable, mientras que otros apenas la notan. La eficacia de otros tratamientos es asimismo variable. Unos pacientes responden a la riboflavina con altas dosis y otros a la prednisona. Las estrategias dietéticas, como la reducción de la cantidad de ácidos grasos de cadena larga y el suministro de una dieta con triglicéridos de cadena media, tienen éxito en algunos pacientes.

Otros trastornos del metabolismo lipídico. El resto de la cadena complicada del metabolismo de los ácidos grasos no siempre funciona normalmente. Varios pacientes con síntomas indicativos de una deficiencia de CPT presentan cantidades normales de la enzima y deben tener alguna otra anomalía.

Trastornos del metabolismo anormal de los nucleótidos

Deficiencia de mioadenilato desaminasa. Aproximadamente, del 1 al 2% de la población tiene una deficiencia de la enzima mioadenilato desaminasa (AMP desaminasa o AMPDA). El trastorno es hereditario autosómico recesivo. Esta enzima es importante para el mantenimiento de los niveles de ATP actuando conjuntamente con el adenilato cinasa. El adenilato cinasa convierte la molécula de difosfato de adenosina en una molécula de ATP y otra de AMP. El adenilato desaminasa convierte entonces el AMP en miofosfato de inosina con producción de amonio. Esta reacción se produce cuando el músculo se halla en tensión.

Los primeros estudios sugerían que la deficiencia de AMPDA causaba mialgia o intolerancia al ejercicio. Sin embargo, muchas personas con deficiencia de AMPDA permanecen asintomáticas. En efecto, se ha observado en individuos perfectamente sanos. Se ha descrito una deficiencia de la enzima casi en cada forma, desde la hipotonía congénita hasta la esclerosis lateral amiotrófica. La confusa relación entre el defecto de la enzima y los síntomas clínicos dificulta la interpretación correcta de la entidad.

No se observan anomalías en la biopsia muscular por microscopio óptico, aunque la reacción histoquímica a AMPDA se halla ausente. La prueba de ejercicio del antebrazo es una prueba de detección útil. Los pacientes con deficiencia de AMPDA producen cantidades normales de lactato, pero pocas o nulas de hipoxantina; estas dos sustancias son productos derivados de la reacción de la AMPDA.

Miopatías mitocondriales

La causa de este grupo de trastornos son varios defectos en la función de la cadena respiratoria. En este grupo se incluyen el *síndrome de Keams-Sayre* (KSS), algunos trastornos del metabolismo oxidativo del músculo con intolerancia al ejercicio, la *epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas* (*ragged-red fibers*) (MERRF), y la encefalopatía mitocondrial asociada con acidosis láctica y episodios tromboembólicos (MELAS) (Taylor et al, 2004).

Los productos finales del metabolismo de los ácidos grasos y de la glucólisis son los dos fragmentos de carbono que penetran en el ciclo del ácido tricarboxílico. La vía oxidativa final afecta a la cadena respiratoria en las mitocondrias. Las alteraciones mayores de la función mitocondrial producen lesión neurológica grave y alteraciones en el músculo. En un grupo de enfermedades conocidas como *miopatías mitocondriales*, el daño no es tan grave y los síntomas son los de la intolerancia al esfuerzo. En condiciones normales, la velocidad de oxidación mitocondrial se asocia con la necesidad de ATP. Si el recambio de ATP es rápido, se activa la oxidación mitocondrial, con el consumo resultante de oxígeno y otros metabolitos. Cuando el recambio de ATP es mínimo, la oxidación mitocondrial se halla relativamente inactiva. La respuesta del organismo al aumento de la demanda por el ejercicio (y aumento de la oxidación mitocondrial) es previsible. El mayor consumo de oxígeno requiere aumentar la liberación de oxígeno hacia el músculo, que se pone de manifiesto por vasodilatación, taquicardia y aumento del débito cardíaco y de la respiración. La generación de calor que acompaña a esta oxidación se traduce en sudoración. Éstas son las manifestaciones que acompañan habitualmente al ejercicio vigoroso. Cuando la función mitocondrial se halla alterada, el mantenimiento de los niveles de ATP en reposo puede necesitar que la oxidación mitocondrial funcione al máximo. En estas circunstancias, el paciente en reposo puede experimentar todos los síntomas que acompañan habitualmente al ejercicio intenso. Además, como los mecanismos oxidativos son insuficientes para acoplarse a las demandas de ATP, se precisan mecanismos anaerobios, con la producción resultante de niveles altos de lactato.

Luft et al hicieron la primera descripción de un trastorno mitocondrial en 1962, aunque los síntomas musculares eran menores. Se trataba de dos mujeres que tenían fiebre sostenida, sudoración profusa e intolerancia al calor. Una de ellas prefería pasar el tiempo en una habitación refrigerada a 4 °C. Otros síntomas eran sed y apetito excesivos y poliuria. La exploración física general demostró un aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, sudoración profusa y piel caliente y enrojecida. Se observaron cambios eritematosos y manchas en la piel de las piernas. Aunque se produjo cierto grado de debilidad muscular, ésta era leve y no localizada. La biopsia muscular mostró numerosas fibras rojas rasgadas, y por EMG se observaron llamativas alteraciones mitocondriales. Han aparecido informes de otros pacientes con defectos más específicos de la cadena mitocondrial. Varios de ellos tenían molestias musculares importantes. Los síntomas se iniciaron en la infancia, y el ejercicio se asoció con una sensación de peso en las piernas y dolores musculares. Después del ejercicio, los pacientes con frecuencia estaban cansados, con náuseas y sin aliento. La enfermedad progresaba con los años, hasta que los pacientes sólo podían realizar una cantidad de ejercicio limitada. El desencadenante de las crisis agudas era una actividad no habitual, el ayuno o pequeñas cantidades de alcohol. Durante una crisis aguda, un paciente presentó ptosis bilateral, debilidad extraocular, nistagmo y debilidad generalizada profunda de todos los grupos musculares. Esto se asoció con un nivel sanguíneo de lactato de 18 mEq/l (el nivel normal en reposo es inferior a 2 mEq/l). Los defectos específicos se han localizado en el complejo 1, el complejo 3 y la citocromo oxidasa.

En las formas más graves, las enfermedades mitocondriales se detectan en reposo. Las concentraciones séricas altas de lactato en reposo constituyen un signo de un defecto de la función mitocondrial. Después de excluir un hipertiroidismo o una intoxicación por compuestos infrecuentes (p. ej., dinitrofenol) que desacoplan la oxidación mitocondrial, pocas explicaciones hay para pacientes con frecuencia de pulso y respiratoria altas en reposo, con un nivel sérico de lactato superior

a 8 mEq/l. En los pacientes no tan afectados, la prueba más útil es la bicicleta ergométrica gradual. El aumento de la carga incluso con niveles bajos causa un aumento excesivo de la frecuencia del pulso y un consumo de oxígeno con un W_{mk} bajo. Esta discrepancia entre VO_{2mfa} normal, frecuencia cardíaca normal y W_{max} muy bajo es característica de la enfermedad. Si no se dispone de una bicicleta ergométrica, el ejercicio gradual del antebrazo puede mostrar una producción excesiva de lactato en relación con los niveles requeridos por el trabajo. Ante la sospecha del trastorno por la historia clínica y los resultados de las pruebas de esfuerzo, la biopsia muscular confirma el diagnóstico.

En una visión rutinaria del músculo por el microscopio óptico pueden observarse fibras rojas rasgadas o puede ser relativamente normal; por ME a veces se encuentran mitocondrias anormales (Fig. 83.26). Las fibras rojas rasgadas no son específicas y forman parte del envejecimiento normal, aunque no en esta cantidad. La biopsia puede mostrar fibras dispersas que carecen de citocromo oxidasa. Los estudios de ME muestran distorsiones irregulares de las mitocondrias. Aunque en muchos pacientes el cuadro clínico característico de las fibras rojas rasgadas en el músculo puede establecer el diagnóstico, hay que tener en cuenta que algunos enfermos presentan pocos cambios patológicos, incluso valores bioquímicos normales. Para confirmar el diagnóstico pueden practicarse pruebas de la actividad enzimática mitocondrial y un análisis mutacional del ADN de la mitocondria (ADNmt).

El defecto se puede localizar por la evaluación bioquímica de la cadena del citocromo. Sin embargo, el análisis de la oxidación mitocondrial requiere cantidades de músculo relativamente grandes. La introducción de técnicas no invasivas para monitorizar el metabolismo

del músculo ha causado un gran impacto en el análisis de los trastornos mitocondriales, aunque quizá tiene menos utilidad en el diagnóstico de estas alteraciones. La espectroscopia por RM de los compuestos de 3P permite el análisis de la ATP, fosfato de creatina, fosfato inorgánico y del pH del músculo. En los trastornos mitocondriales existe una rápida caída de la concentración de fosfato de creatina y una acumulación anormal de fosfatos inorgánicos. Igualmente, es importante el retraso de la recuperación de la concentración de fosfocreatina hasta los valores normales después del ejercicio. Se pueden emplear estas técnicas para evaluar los efectos del tratamiento con procedimientos no invasivos, cosa que no ocurre con la biopsia muscular.

El tratamiento de la mayoría de los trastornos mitocondriales se limita a tratar la acidosis láctica, cuando se presenta. Se ha hecho bastante popular un «cocktail» compuesto de riboflavina, ubiquinona, vitamina C, menadiona, coenzima Q10 y niacina, pero su eficacia no se ha podido demostrar.

A continuación, se explican algunos de los trastornos mitocondriales más frecuentes asociados con la miopatía.

Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas

El espectro completo de la MERRF incluye mioclonia, convulsiones generalizadas (mioclónicas y tonicoclónicas), ataxia, demencia, pérdida de audición neurosensorial, atrofia óptica y debilidad muscular con atrofia. La debilidad muscular y la atrofia acostumbra a ser más prominentes en los músculos proximales. Además, algunos pacientes presentan una polineuropatía sensitivomotora generalizada, con pies muy arqueados (pies cavos). El trastorno puede iniciarse en la infancia o en la edad adulta. El curso y la intensidad suelen ser progresivos, aunque pueden existir variaciones dentro de la misma familia. Igualmente, se afecta el músculo cardíaco y los pacientes pueden sufrir arritmias o insuficiencia cardíaca. Los pacientes con MERRF pueden padecer hipoventilación, con riesgo vital en situaciones quirúrgicas, sedación o infecciones intercurrentes.

La concentración de CK en suero puede ser normal o estar ligeramente elevada. La concentración de lactato en suero suele estar alta. El electroencefalograma puede mostrar entretencimiento general de la actividad de fondo, así como descargas de agujas y ondas lentas. La RM y la TC del cerebro revelan atrofia cerebral y cerebelosa.

No existe herencia mendeliana materna en la MERRF. Aproximadamente, el 80% de los pacientes afectados tienen una mutación puntual en la posición del nucleótido 8344 del genoma mitocondrial, produciendo una transición de A a G en el gen *tRNA^{Lys}*. En los pacientes con MERRF se han registrado igualmente otras mutaciones en este gen (posiciones 8356 y 8366), en el gen *tRNA^{Utr}* (el gen mutado con mayor frecuencia en la MELAS; véase más adelante) y en el gen *tRNA^{Ser}*. La MERRF también puede aparecer por deleciones múltiples del ADN mitocondrial (ADNmt). Las mutaciones en el gen *tRNA* impiden el traslado de las proteínas de la cadena respiratoria del ADNmt codificado. Se ha demostrado un descenso de la actividad de los complejos I y IV. Se pueden evidenciar mutaciones mediante la reacción en cadena de la polimerasa del ADNmt en los leucocitos de las muestras musculares, pero con mayor frecuencia se observa ADNmt anormal en el músculo.

Miopatía mitocondrial, acidosis láctica y embolias

La MELAS se caracteriza por evidencias bioquímicas y morfológicas de anomalías mitocondriales, altas concentraciones de lactato en suero y LCR, y episodios de tromboembolias. Este trastorno se mani-

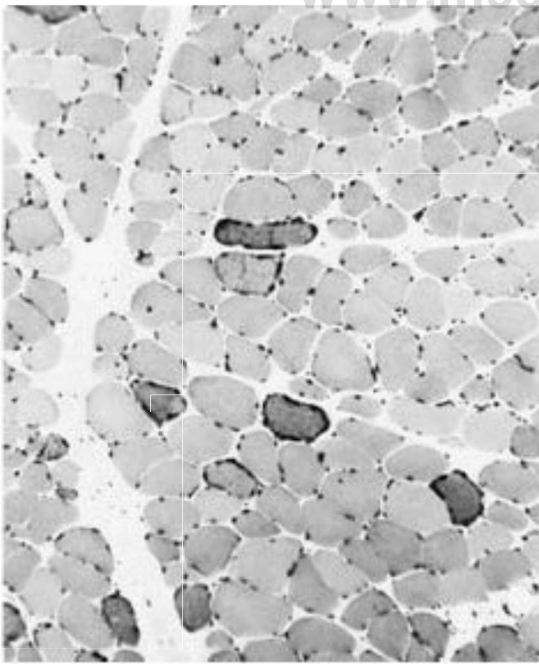


FIGURA 83.26 Síndrome de Kearns-Sayre. Aspecto característico de las fibras rojas rasgadas en una biopsia (tinción tricrómica de Gomori modificada).

fiesta habitualmente en la infancia, aunque también se han registrado presentaciones infrecuentes de comienzo a los 80 años. Muchos pacientes presentan cefaleas recurrentes de tipo migrañoso, hemiparesia, hemianopsia y ceguera central. Estas crisis pueden originarse por el ejercicio o por una infección intercurrente. Algunos pacientes después de crisis repetidas desarrollan demencia progresiva. La debilidad de los músculos proximales se halla presente en la mayoría de pacientes junto con la intolerancia al ejercicio. Muchos pacientes son de estatura baja. Algunos sufren mioclonías, convulsiones y ataxia.

La concentración de CK en suero puede ser normal o estar elevada. En la mayoría de pacientes, las concentraciones de lactato están elevadas en el suero y en el LCR. En la exploración por RM y TC del cerebro se observan atrofia cortical y alteraciones focales con señal baja. Las biopsias musculares no se diferencian de las otras miopatías mitocondriales descritas anteriormente. En muestras musculares se han demostrado defectos en las actividades de los complejos I, III, IV y V.

La MELAS es de herencia materna, con un patrón no mendeliano. La mayoría de casos están producidos por una mutación ADNmt y una sustitución de G por A en el gen que codifica el tRNA^{I^{eu}} en la posición nucleótida 3243. También se han identificado mutaciones en otras posiciones del gen tRNA^{L^u}, así como en los genes del tRNA^{Val}, tRNA^{Cys} y ND5 del complejo I y en el citocromo *b* del complejo III.

Miopatías mitocondriales asociadas con mioglobinuria recurrente

Las miopatías mitocondriales pueden presentarse como una mioglobinuria recurrente de comienzo en la infancia o al principio de la edad adulta. Las características de laboratorio e histopatológicas no se diferencian de otras miopatías mitocondriales, pero sirven para descartar otras causas más frecuentes de mioglobinuria, como la deficiencia de CPT, las enfermedades por depósito de glucógeno o formas ligeras de distrofia muscular.

Existe un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos. Se han demostrado múltiples delecciones en el ADNmt de dos hermanos con presunta herencia autosómica recesiva. Además se han descubierto mutaciones puntuales en el tRNA^{Pro} en parientes con herencia materna de mioglobinuria recurrente, y en pacientes con enfermedad esporádica se han identificado microdelecciones en el gen que codifica la citocromo oxidasa III (COX III). Otras formas de intolerancia al ejercicio y mioglobinuria recurrente han sido atribuidas a mutaciones en los genes del ADNmt que codifican la subunidad 4 del dinucleótido nicotinamida adenosina reducida (NADH) deshidrogenasa (ND4) y del citocromo *b*.

Síndrome de Kearns-Sayre

El KSS se caracteriza por la tríada clínica de oftalmoplejía externa progresiva (OEP), retinitis pigmentaria y bloqueo cardíaco de comienzo habitual antes de los 20 años. Puede observarse una debilidad proximal ligera de los brazos y las piernas. El KSS va acompañado de otros defectos, como estatura baja, pérdida neurosensorial de la audición, demencia, ataxia, depresión del impulso ventilatorio y endocrinopatías múltiples.

El nivel de CK en suero suele ser normal; sin embargo, las concentraciones de lactato y piruvato pueden estar elevadas. La concentración de proteínas en el LCR suele estar aumentada. El ECG revela defectos de conducción. La biopsia de las muestras musculares con el método de tinción del tricromo de Gomori muestra la presencia de fibras rojas rasgadas. El número de fibras rojas rasgadas y de fibras

COX negativas se corresponde con el porcentaje de mitocondrias con delecciones grandes.

En muchos pacientes con KSS se pueden observar delecciones solamente de un gran ADNmt de varios tamaños (variando desde 1,3 hasta 8,8 kb). Las delecciones del ADNmt pueden estar en los leucocitos y en otros tejidos, pero la sensibilidad es mucho menor de la que se observa en el músculo. Las grandes delecciones acostumbran a afectar a varios genes tRNA, que impiden la traslación adecuada del ADNmt que codifica las proteínas.

Oftalmoplejía externa progresiva

Los pacientes presentan ptosis y oftalmoparesia con o sin debilitamiento de las extremidades. A diferencia del KSS, estos enfermos no presentan retinopatía pigmentaria, defectos de la conducción cardíaca ni otras manifestaciones sistémicas (p. ej., endocrinopatías). Los pacientes con oftalmoplejía externa progresiva (OEP) pueden padecer hipoventilación como respuesta a los sedantes y a los anestésicos generales. Los pacientes con delecciones en el ADNmt acostumbran a tener disfagia, además de debilidad extraocular debida a acalasia cricofaríngea.

Las concentraciones de creatinina y lactato en suero y en el LCR pueden ser normales o estar elevadas. Las proteínas en el LCR pueden estar elevadas. En contraste con el clásico KSS, el ECG no demuestra defectos de la conducción cardíaca. Los cambios patológicos del músculo no se distinguen de los del KSS.

Genéticamente, se trata de un trastorno muy heterogéneo (Hirano y Di Mauro, 2001). Existen formas hereditarias autosómicas dominantes y maternas de OEP que se distinguen genéticamente del subtipo esporádico. Algunos pacientes con OEP esporádica presentan grandes delecciones únicas que no se pueden distinguir de las que se observan en el KSS. Esto podría representar una expresión parcial de KSS. Es importante saber que estas delecciones parecen producirse esporádicamente y no son hereditarias. Se han demostrado mutaciones puntuales dentro de varios RNAt mitocondriales (Leu, Ile, Asn y Trp). Asimismo, se han descrito múltiples delecciones en algunos familiares con herencia autosómica dominante.

Se sospecha que los defectos moleculares están en los genes nucleares implicados en la regulación del genoma mitocondrial. La OEP autosómica dominante parece ser genéticamente heterogénea, porque este trastorno se ha localizado en mutaciones de los genes que codifican el translocador 1 del nucleótido adenina (ANT1) del cromosoma 4q34-q35, el Twinkle del cromosoma 10q23.3-24.3, y la gamma polimerasa del cromosoma 15q22-q26. El ANT1 es responsable del transporte de fosfato de adenosina a lo largo de la membrana mitocondrial interna, mientras que el Twinkle y la gamma polimerasa están implicados en la replicación del ADN mitocondrial.

Síndrome de agotamiento del ADN mitocondrial

En este síndrome, la intensidad del debilitamiento muscular puede variar. La miopatía infantil mortal es una forma grave de comienzo precoz que se caracteriza por hipotonía generalizada y debilidad al nacimiento. El debilitamiento es progresivo, y ocasiona dificultades para la alimentación, insuficiencia respiratoria y muerte, habitualmente dentro del primer año de vida. Algunos niños presentan ptosis y oftalmoplejía. Muchas veces, al examen se observa una neuropatía subclínica. Los reflejos tendinosos profundos se hallan disminuidos o están ausentes.

También existe una forma de miopatía infantil benigna precoz que puede parecerse a la forma mortal. La hipotonía generalizada y la debi-

lidad, y las dificultades respiratoria y alimentaria comienzan en la infancia. Aunque a veces puede ser necesaria ventilación asistida, la fuerza muscular mejora durante el primer año de vida. La adquisición de las pautas motoras puede estar retrasada, pero acostumbra a conseguirse, y en ocasiones los niños pueden parecer normales a los 2 o 3 años. Los individuos enfermos pueden tener una esperanza de vida normal, aunque algunos fallecen en las dos primeras décadas de la vida.

La concentración de CK en suero puede ser normal o estar elevada. Si se asocia un defecto tubular renal aparece glucosuria, proteinuria y aminoaciduria. La RM cerebral puede revelar atrofia cerebral y áreas parcheadas de hipomielinización de la sustancia blanca subcortical. La biopsia del músculo muestra fibras rojas rasgadas, focos de tinción intensa a la NADH y a la succinildeshidrogenasa, y muchas fibras COX negativas. Los estudios bioquímicos del tejido muscular esquelético de los pacientes afectados muestran que la actividad de COX está muy disminuida o se halla ausente.

La herencia de esta enfermedad es autosómica recesiva y está asociada con un defecto cuantitativo del ADNmt. Diferentes mutaciones de genes nucleares (p. ej., gen de la timidina cinasa) importantes para la regulación del genoma mitocondrial se consideran responsables de la delección del ADNmt (Saad et al, 2001). La intensidad de la delección se corresponde con la gravedad de la enfermedad. En la enfermedad con la forma letal de miopatía infantil, la reducción del ADNmt alcanza el 99%, mientras que las miopatías más benignas tienen una depleción inferior (36-88%) de ADNmt.

Miopatías congénitas

En ocasiones, los niños presentan pérdida de tono al nacimiento o muy poco después. En algunos casos, esta hipotonía va acompañada de un debilitamiento evidente de las extremidades, y entonces el bebé permanece inmóvil en la cuna. Estos niños suelen tener una atrofia muscular espinal o un trastorno metabólico (p. ej., una miopatía mitocondrial) o, raramente, la causa puede ser una sustancia tóxica (p. ej., botulismo). Otros bebés pueden mover las extremidades, si no de forma normal, por lo menos con un recorrido completo, y lo hacen espontáneamente. La determinación de la fuerza del músculo en un bebé es difícil; sin embargo, cuando no se puede esclarecer con seguridad la debilidad, se considera que el niño tiene una hipotonía congénita. Una de las causas más frecuentes de hipotonía congénita es la lesión del SNC. Al crecer, la hipotonía se reemplaza muchas veces por un aumento del tono, acompañado de retraso del desarrollo intelectual. Esta hipotonía cerebral no se debe a una anomalía primaria del músculo, si bien puede acompañar a un trastorno del tono reflejo. La atrofia selectiva de fibras musculares de tipo 2 puede apreciarse en la biopsia, un cambio que, por otra parte, no es indicativo de una enfermedad primaria del músculo sino que es secundario a la lesión cerebral. Los bebés con hipotonía congénita benigna no presentan ninguna otra alteración neurológica más que la hipotonía. Los reflejos tendinosos están respetados, pero ligeramente disminuidos. Los resultados de la biopsia muscular y la electromiografía son normales, y la concentración de CK en suero es la apropiada para la edad del niño. Al pasar el tiempo, el niño gana tono y el desarrollo motor progresa con normalidad. En la adolescencia, estos niños no llegarán a ser quizá «lumbreras» en los estudios, pero, no obstante, su función neuromuscular puede ser normal.

El único tratamiento necesario en todas estas situaciones es la estimulación del niño para que participe en una terapia de juegos con el fin de incrementar la actividad motora. Es aconsejable la referencia a un fisioterapeuta ocupacional.

Enfermedad del core central

La enfermedad del core central fue la primera miopatía congénita no progresiva descrita. El método genético habitual de transmisión es la herencia autosómica dominante. La herencia es autosómica recesiva, aunque los casos esporádicos son frecuentes. El gen defectuoso se encuentra en el brazo largo del cromosoma 19 (19q 13.1). La enfermedad está relacionada con una mutación en el receptor de rianodina, y es alélica a una forma de hipertermia maligna hereditaria. La hipertermia maligna y la enfermedad del core central coexisten ciertamente en algunas familias; sin embargo, la asociación no está muy clara.

El paciente con enfermedad del core central puede estar hipotónico poco después de nacer e, al igual que en muchas de estas enfermedades, la luxación congénita de la cadera es frecuente. A medida que el niño crece, la adquisición de las pautas motoras se va retrasando. En la edad en que el niño debería poder correr con normalidad los afectados se muestran torpes y desganados. La familia se da cuenta pronto de que la debilidad no empeora. La fuerza, aunque inferior a la normal, no acostumbra a impedir ni causar una incapacidad importante. Igual que en otros trastornos similares, el niño puede estar delgado y ser corto de estatura. La exploración revela debilitamiento difuso de las extremidades. También existe una ligera debilidad facial y del cuello. La norma es un descenso de los reflejos tendinosos profundos. Las anomalías esqueléticas comunes, como pies cavos, cara larga y paladar ojival aún son habituales. En la enfermedad del core central y en la miopatía nemalínica puede producirse una forma discapacitante y grave de la enfermedad, con insuficiencia respiratoria. La patología muscular no parece diferente, pero el paciente puede quedar confinado en una silla de ruedas. Si se encuentra este tipo de enfermedad del core central, la estabilización quirúrgica de la espalda puede ser útil, aunque la falta de reserva respiratoria puede impedirlo.

El EMG en la enfermedad del core central muestra cambios miopáticos no específicos. El nivel de CK en suero acostumbra a ser normal, aunque puede existir una elevación ligera. La biopsia muscular es diagnóstica. El músculo muestra una combinación de predominio de fibras de tipo 1 con cores centrales, un área de la fibra muscular en la que las miofibras centrales están desordenadas. En la sección transversal del músculo, muchas reacciones histoquímicas oxidativas y la tinción con ácido periódico de Schiff muestran cores centrales sin teñir en el centro de las fibras (Fig. 83.27).

No se dispone de ningún tratamiento específico para la enfermedad del core central. Una ortesis puede corregir una deformidad, como el pie caído. Debe advertirse a los pacientes con esta enfermedad de la posibilidad de hipertermia maligna, una complicación potencialmente mortal.

Miopatía nemalínica

La presencia de pequeñas partículas en forma de bandas en las fibras musculares es la base para el diagnóstico de la miopatía nemalínica. Las bandas se detectan por tinción con tricromo modificado (Fig. 83.28), aunque se caracterizan mejor por ME. Se originan en el disco Z, y muestran continuidad estructural con filamentos delgados. Tienen una estructura regular, y cuando se seccionan transversalmente presentan una disposición filamentosa tetragonal con líneas periódicas perpendiculares y paralelas al eje largo. Los principales constituyentes de las bandas son la α -actina, la desmina y la nebulina, proteínas que habitualmente están presentes en la línea Z.

La miopatía es genéticamente heterogénea, y se han identificado mutaciones en los genes que codifican a-tropomiosina (TPM3), P-tropomio-

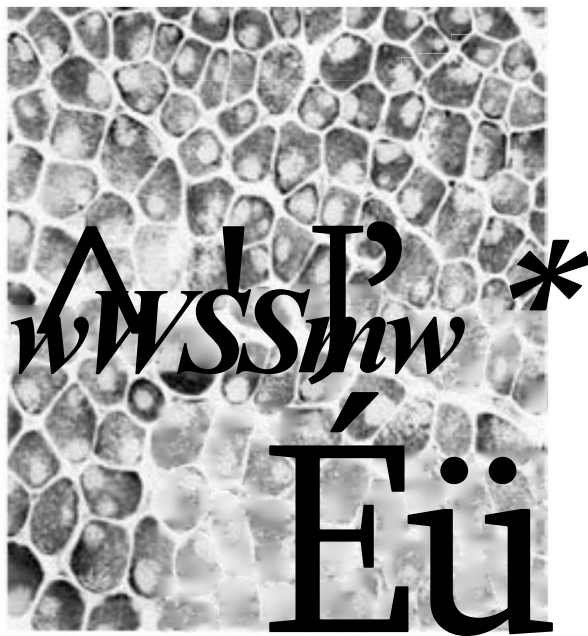


FIGURA 83.27 Enfermedad del cuerpo central. El área sin tñir de la mayoría de fibras es característica de esta enfermedad (tñción con deshidrogenasa-tetrazolio reductasa del dinucleótido nicotinamida adenina).

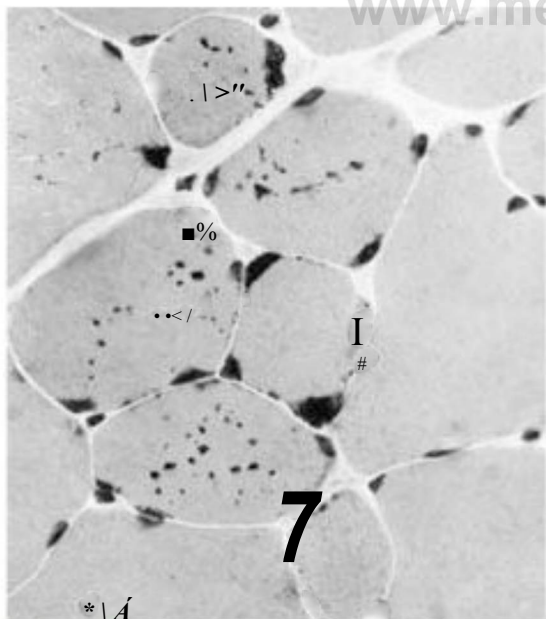


FIGURA 83.28 Miopatía nemalínica. Aunque se estudian mejor con el microscopio electrónico, las masas de nemalina también pueden apreciarse en las reacciones histoquímicas. El aspecto granuloso de estas fibras se debe a la presencia de muchas masas (tñción tricrómica de Gomori modificada).

sina (TPN2), nebulina (NEM2), troponinaT (TnT1) y a-actinina (ACTA1) (Wallgren-Pettersson y Laing, 2006). La miopatía nemalínica autosómica dominante se ha relacionado con mutaciones en el gen de la a-tropomiosina del cromosoma 1q21-q23 (Laing et al, 1995) y de la β -tropomiosina en el cromosoma 9p13 (Donneret et al, 2002). La miopatía nemalínica autosómica recesiva se ha relacionado con mutaciones en los genes que codifican la nebulina en el cromosoma 2q21,2-q22 (Pelin et al, 2002) y la troponina T en el cromosoma 19q13 (Jin et al, 2003). En las dos formas, dominante y recesiva, se han descrito mutaciones en la a-actina del cromosoma 1q42.1 (Nowak et al, 1999).

El cuadro clínico de la miopatía nemalínica es heterogéneo (Ryan et al, 2001; Wallgren-Pettersson et al, 2005). La presentación más frecuente es la hipotonía precoz, seguida de un debilitamiento difuso de los brazos y las piernas, debilidad ligera de la cara y otros músculos bulbares y un aspecto dismórfico. La cara es larga y estrecha, y la mandíbula puede presentar prognatismo o acortamiento anormal. Los pies y el paladar suelen tener el arco alto, y cuando el niño va creciendo es frecuente la cifoescoliosis. Se considera que el trastorno no es progresivo, aunque en algunos pacientes aumenta la debilidad con el tiempo. En algunos puede sobrevenir una insuficiencia respiratoria desproporcionada con la debilidad general. Puede asociarse una cardiomiopatía. Existe una variedad infantil grave letal. Estos recién nacidos tienen hipotonía importante e insuficiencia respiratoria. Existe otra forma de comienzo en la edad adulta con debilidad proximal ligera. No existe tratamiento específico de la miopatía nemalínica. Los aparatos de contención y la cirugía se emplean cuando se considera indicado.

En la miopatía nemalínica, el EMG muestra cambios miopáticos no específicos. La concentración de CK en suero puede estar normal o elevada. La biopsia de las muestras musculares, además de mostrar las bandas de nemalina, señala muchas veces predominio de fibras de tipo I, atrofia selectiva de fibras de tipo I y deficiencia de fibras de tipo 2B. Los estudios con microscopio electrónico muestran las bandas características (Fig. 83.29). Se observan con mayor frecuencia en el citoplasma, aunque también se han observado bandas intranucleares relacionadas con la forma infantil grave (Goebel y Warlo, 1997).

Miopatía centronuclear o miotubular

El término *miopatía centronuclear* o *miotubular* (MTM) se empleó para identificar un grupo de enfermedades en las que el hallazgo patológico consistía en la presencia de fibras con núcleos centrales, que se creyeron similares al estado de miotubo del desarrollo del músculo. La forma mejor conocida es una enfermedad infantil grave, con frecuencia mortal, cuya peculiaridad es la debilidad extraocular, facial y de las extremidades, a menudo con insuficiencia respiratoria (Wallgren-Pettersson, 2005).

Los signos de presentación son hipotonía grave y dificultad respiratoria. El trastorno suele ser mortal durante los primeros meses por insuficiencia respiratoria. La debilidad es grave e incluye la debilidad de los músculos faciales y del cuello, además de los músculos extraoculares. Se produce ptosis y oftalmoparesia. Las costillas son finas, y existen contracturas en las caderas y, con menor frecuencia, en rodillas y tobillos. La miopatía miotubular ligada al cromosoma X se debe a mutaciones en el gen *MTM1* que codifica la miotubularina 1 (Laporte et al, 1997). A veces, las mujeres manifiestan una enfermedad menos grave.

En la miopatía miotubular autosómica dominante, la enfermedad es leve y aparece en periodos avanzados de la vida. Esta forma es menos frecuente que la forma grave ligada al cromosoma X. Se apre-

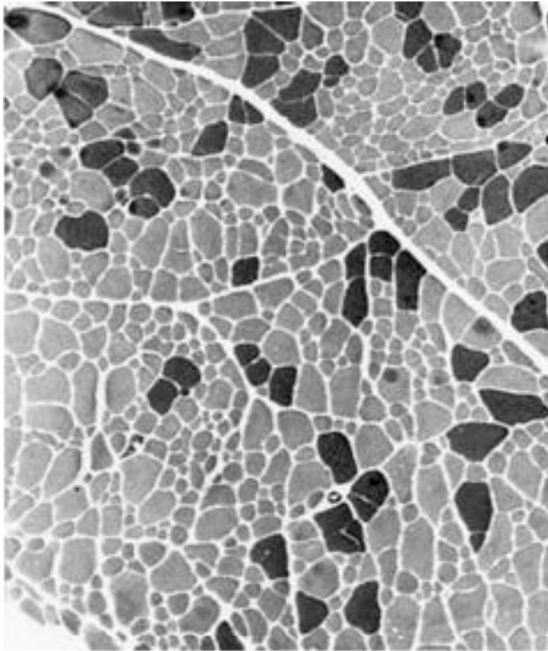


FIGURA 83.29 Miopatía nemalínica. Como en la enfermedad del cuerpo central, la miopatía nemalínica muestra predominio y atrofia de las fibras de tipo 1. Obsérvese que en esta biopsia las fibras más pequeñas son todas de tipo 1 (tinción con trifosfato de miosina adenosa, pH 9.4).

cia ptosis, debilidad extraocular y facial, y debilidad moderada en las extremidades que causa alguna discapacidad. A veces, aparece pie equinovaro. La variedad autosómica recesiva, mucho menos frecuente, parece poseer una intensidad intermedia entre las otras variedades. Algunos casos autosómicos dominantes de miopatía centronuclear se han relacionado con mutaciones en el gen *DNM2* en el cromosoma 19p13.2 que codifica la dinamina-2 (Bitoun et al, 2005; Fischer et al, 2006). Debe señalarse que las mutaciones en este gen causan la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) 2B (Zuchner et al, 2005), lo que explica algunas de las manifestaciones superpuestas (debilidad distal, anomalías sensitivas leves).

Las pruebas de laboratorio muestran el nivel de CK en suero normal o ligeramente elevado. El EMG muestra una destacada inestabilidad de membrana en forma de potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, descargas repetitivas complejas y, a veces, descargas miotónicas. La biopsia del músculo ofrece resultados característicos. Con la tinción corriente de hematoxilina-eosina o el tricrómico, es escasa la variabilidad en el tamaño de las fibras, muchas de las cuales son pequeñas. Muchas fibras tienen en su centro un núcleo grande y robusto parecido al estadio de miotubo del desarrollo muscular. Con la reacción de la enzima oxidativa, muchas de estas fibras muestran una mancha central teñida intensamente. Casi todas las fibras presentan un área de tinción pálida, con la reacción de la ATPasa que discurre a través de la línea media de la fibra. Aunque superficialmente se ve como un núcleo, muchos núcleos centrales no son visibles con la tinción de la ATPasa. En la sección longitudinal, la fibra tiene un área central larga con núcleos diseminados a intervalos. Al-

gunos detalles de la biopsia se parecen a los de otros trastornos congénitos con predominio de fibras de tipo 1 y, frecuentemente, atrofia de fibras de tipo 1. La biopsia en la enfermedad recesiva ligada al cromosoma X es similar. Aunque superficialmente las fibras musculares parecen miotubos, de hecho son bastante diferentes, de aquí que se prefiera el término *miopatía centronuclear*. La diferenciación entre los tipos de fibras histoquímicamente bien marcadas y la citoarquitectura de la fibra recuerda más a la fibra adulta. Mediante estudios inmunocitoquímicos en las fibras de muchos pacientes con miopatía miotubular, se ha demostrado la presencia de dos proteínas citoesqueléticas fetales (vimentina y desmina). El electromiograma registra en ocasiones trastornos paroxísticos.

El tratamiento incluye medidas de soporte generales y respiratorias. El tratamiento de la forma infantil grave debe considerarse teniendo en cuenta que tiene muy mal pronóstico. La decisión de proporcionar soporte vital a estos niños es difícil; la mayoría muere en los 2 primeros años.

Desproporción congénita de tipos de fibras

Los niños afectados están fofos al nacer, con varios grados de debilidad. Ésta es difusa y suele afectar a la cara y al cuello. A veces, en la primera infancia, se presenta una mejoría de la fuerza, si bien no se puede asegurar si se trata de una mejoría de la enfermedad o si es consecuencia del crecimiento normal. Con frecuencia, aparecen contracturas, especialmente del tendón de Aquiles, y luxación congénita de la cadera. Las complicaciones respiratorias son habituales durante los primeros 2 años de vida, en los que la enfermedad puede ser muy grave. Con el crecimiento, el niño queda bajo de talla y con debilidad. Asociados con la enfermedad aparecen varias deformidades de los pies, paladar ojival y cifoescoliosis.

En la desproporción congénita de tipos de fibras, el EMG muestra potenciales miopáticos, pero no evidencias de inestabilidad de la membrana muscular (p. ej., no hay potenciales de fibrilación ni ondas agudas positivas). El nivel de CK en suero puede ser normal o estar ligeramente elevado. La biopsia del músculo es diagnóstica. En las muestras biopsicas, en la desproporción congénita de tipos de fibras aparece una destacada desproporción entre el tamaño de las fibras de tipo 1 y las de tipo 2, con predominio de las fibras de tipo 1 atroficas. Ha resultado ser incorrecta la propuesta original de que un diámetro medio un 15% más pequeño de las fibras de tipo 1 en comparación con las fibras de tipo 2 era diagnóstica. El diagnóstico debe establecerse solamente cuando la discrepancia entre las fibras de tipo 1 y las de tipo 2 sea superior al 45%, y cuando más del 75% de las fibras sean de tipo 1 (Fig. 83.30). La razón de la discrepancia de las fibras se desconoce.

La enfermedad es hereditaria autosómica dominante aproximadamente en el 40% de los casos registrados. Esta enfermedad puede representar una miopatía nemalínica sin bandas. Esta opinión se refuerza por la presencia inconstante de bandas y núcleos en biopsias de pacientes con las dos enfermedades. Esta cuestión solamente podrá resolverla en el futuro el estudio adecuado del ADN.

Miopatías inflamatorias

En las biopsias de pacientes afectados de una gran variedad de miopatías y distrofias se observan reacciones celulares inflamatorias. Muchas veces se sospecha que los cambios se deben a otro trastorno subyacente. En las miopatías inflamatorias se supone que la enfermedad básica es una anomalía del sistema inmunitario o una infección directa en el mismo músculo. La polimiositis y la dermatomiositis

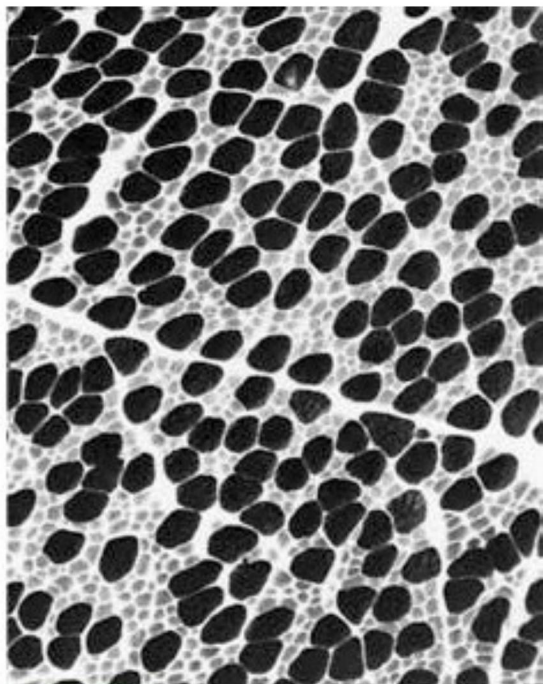


FIGURA 83.30 Desproporción congénita de tipos de fibras.

El diagnóstico sólo puede establecerse si existe una clara discrepancia entre las fibras hipertroóficas de tipo 2 y las fibras atroóficas de tipo 1, como aparece en esta figura (tinción con trifosfatasa de miosina adenosa, pH 9,4).

son ejemplos de anomalías en el sistema inmunitario, mientras que otras formas de contaminación vírica, bacteriana o parasitaria representarían las infecciones del músculo. La participación patológica del músculo puede observarse igualmente en otras enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide. Esta afectación con frecuencia queda enmascarada por el trastorno primario.

La polimiositis y la dermatomiositis, junto con la miositis con cuerpos de inclusión, representan las tres enfermedades inflamatorias más habituales con las que el clínico se puede enfrentar con mayor frecuencia (Amato y Barohn, 1997). Tanto la polimiositis como la dermatomiositis tienen una base inmunológica, pero el mecanismo fundamental es muy diferente. En la dermatomiositis, la enfermedad es consecuencia de un ataque humoral en los capilares del músculo, mientras que en la polimiositis las fibras musculares se hallan afectadas por las células T citotóxicas.

Como todas las enfermedades autoinmunitarias, las proteínas de membrana, determinadas por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), desempeñan un destacado papel. Estas moléculas en animales o seres humanos pueden actuar como antígenos si encuentran el tipo característico preciso. En los seres humanos, el sistema MHC es equivalente al etiquetado como HLA. Los antígenos de clase 1 (HLA-A, HLA-B y HLA-C) se hallan presentes prácticamente en la membrana de todas las células. Los antígenos de clase 2 (HLA-DR) no están tan extendidos, y se limitan predominantemente al sistema linfocitario, al endotelio vascular y a algunos epitelios. Para que una célula sea diana del ataque de una célula T citotóxica, ambas

células han de compartir la molécula de clase 1 HLA. Las reacciones en las que participan las células CD4 necesitan compartir moléculas de clase 2. En los enfermos con miositis existe un predominio de antígenos B8 y DR3. Aunque el músculo normal expresa moléculas de clase 1 HLA, la expresión de clase 2 puede estar inducida por citocinas u otras condiciones anormales. Las células T pueden etiquetarse por medio de una serie de marcadores de superficie (marcadores CD) que determinan cuándo una célula es citotóxica, inductora, inducida, etc. Como las células CD8 están implicadas en los mecanismos citotóxicos, el análisis del tipo de células que aparecen en la respuesta celular es una forma de determinar cuándo el proceso primario se debe a factores celulares y cuándo a factores humorales.

Dermatomiositis

La dermatomiositis es una enfermedad en la que la debilidad va acompañada de una erupción característica de la piel. Esta es la forma habitual de miositis que aparece desde la infancia hasta la edad media de la vida. La erupción aparece habitualmente con el comienzo de la debilidad muscular, aunque también puede padecerse durante el curso de la enfermedad. Es característica la coloración liliácea de la piel de las mejillas y los párpados. A menudo tiene una distribución «en alas de mariposa» y blanquea a la presión. Otra área que puede afectarse muestra una distribución en forma de V en el pecho, por debajo del cuello. La erupción puede extenderse por todo el cuerpo y acompañarse de edema cutáneo, con la piel escamosa y húmeda. La piel que recubre los codos, las rodillas y los nudillos es particularmente proclive a presentar un aspecto indurado y enrojecido (signo de Gottron y pápulas). Como la peculiaridad de la enfermedad es la anomalía de los capilares, puede ser útil el empleo de una lupa para examinar la piel que rodea el lecho ungueal. En este punto pueden encontrarse capilares hemorrágicos, ensortijados, dilatados y a veces trombados, junto con áreas avasculares. La cutícula está descolorida. En la dermatomiositis crónica de la infancia, los cambios cutáneos pueden ser más incapacitantes que la debilidad muscular. En la fase terminal, la piel puede estar brillante, frágil, como cubierta por una cáscara que se fragmenta al más ligero movimiento. Al progresar la enfermedad, en algunos pacientes aparecen calcificaciones de las partes blandas, habitualmente en periodos avanzados, y ello no indica necesariamente el grado de actividad de la enfermedad.

La debilidad es simétrica, y afecta más a la parte proximal que a la distal de los músculos de brazos y piernas. El dolor muscular aparece en un tercio de los pacientes. La enfermedad suele seguir un curso de remisiones y recaídas, aunque en ocasiones es claramente monofásica incluso hasta el punto de recuperarse espontáneamente sin tratamiento.

El músculo no es el único tejido afectado en la dermatomiositis. Existen pruebas de alteraciones vasculares, como fenómeno de Raynaud, especialmente en los síndromes solapados. La afectación cardíaca oscila entre defectos de conducción e insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a miocardiopatía. La neumonitis intersticial y la fibrosis pueden causar tos no productiva y dificultad respiratoria. Las radiografías de tórax muestran cambios en la mayoría de pacientes, con consolidación irregular, especialmente subpleural, y engrosamiento peribroncovascular. Los cambios revierten con el tratamiento (Mino et al, 1997). Se produce un retraso del vaciado esofágico y gástrico, lo cual indica una anomalía del músculo liso del tubo digestivo superior. Existe un riesgo aumentado de cáncer en los adultos con dermatomiositis. Aproximadamente del 10 al 15% de los adultos desarrollará un cáncer a los 2-3 años de presentación de la miositis.

La concentración de CK en suero suele estar elevada en la dermatomiositis, pero puede permanecer normal al principio si la enfermedad es de curso muy indolente. La concentración de CK en el suero no refleja necesariamente el estado de actividad de la enfermedad. Así pues, puede aparecer una exacerbación clínica sin ir acompañada de cambios destacados en la concentración de CK en suero, especialmente en los pacientes cuya enfermedad parece estar en una fase inactiva y que tienen un nivel de CK en suero relativamente elevado. La concentración de CK en suero puede elevarse varias semanas antes de que se presente una recaída clínica.

El EMG muestra una combinación de características miopáticas junto con indicios de hiperirritabilidad muscular. Estos pequeños potenciales de acción motores polifásicos (PAM) se acompañan a menudo de una actividad postinsercional aumentada, potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y descargas repetitivas complejas.

La característica histológica de la biopsia muscular es la atrofia perifascicular (una corteza de fibras pequeñas que rodea a un núcleo de fibras de tamaño más normal en la profundidad del fascículo) (Fig. 83.31). La atrofia perifascicular es una alteración bastante específica, y suele observarse sólo en la dermatomiositis y en síndromes solapados (v. sección posterior sobre dermatomiositis).

Además, muchas fibras presentan signos de degeneración y necrosis, por lo que pierden las características de coloración frente a muchas reacciones enzimáticas. Hay que destacar que la atrofia perifascicular es un signo poco frecuente (aparece en menos del 50% de las biopsias, según la experiencia de los autores), especialmente en los adultos y en los pacientes a quienes se les ha practicado la biopsia en las primeras fases de la enfermedad. Antes de aparecer la atrofia perifascicular, en

los capilares y los pequeños vasos sanguíneos se observa la expresión del complejo de ataque a la membrana y de las inmunoglobulinas, y en las fibras musculares perifasciculares se registra la expresión de MHC de clase I. Los infiltrados inflamatorios son escasos o están ausentes. Cuando se presentan, las células inflamatorias se localizan alrededor de los vasos sanguíneos (inflamación perivascular) y en el tejido conjuntivo del perimisio, más que en el endomisio (Fig. 83.32). La preponderancia relativa de células B y CD4, más que de CD8 (células citotóxicas), en la reacción inflamatoria que acompaña a los vasos sanguíneos, ratifica la evidencia de que se trata más de factores humorales que de factores citotóxicos. Al avanzar la enfermedad, los capilares se destruyen y el músculo presenta signos semejantes a microinfartos. A diferencia de la polimiositis y la miositis con cuerpos de inclusión, la inflamación del endomisio con invasión de fibras musculares no necróticas por macrófagos no se observa en la dermatomiositis. El examen con microscopía electrónica revela inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales, otra anomalía histopatológica que precede a la atrofia perifascicular.



FIGURA 83.31 Dermatomiositis. Atrofia perifascicular (tinción con trifosfatasa de miosina adenosina, pH 9,4).

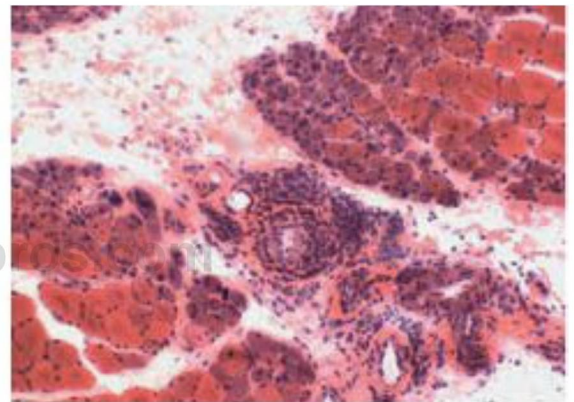


FIGURA 83.32 Dermatomiositis. La biopsia muscular muestra atrofia perifascicular. Cuando existen células inflamatorias, se localizan alrededor de los vasos sanguíneos (perivascular) y se encuentran principalmente en el tejido conjuntivo perimisial, en contraste con la polimiositis y la miositis con cuerpos de inclusión, en las que se localizan en el endomisio.

En estudios recientes, se ha demostrado que la mayoría de estas células CD4⁺ que antes se pensaba que eran células T colaboradoras, son realmente células dendríticas plasmacitoides (CDP) (Greenberg et al, 2005b). Las CDP forman parte del sistema inmunitario innato, y actúan como células presentadoras de antígeno y como secretoras de interferones de tipo 1. Los estudios de expresión génica en las biopsias de músculo y sangre periférica en pacientes con dermatomiositis muestran una expresión aumentada de interferones de tipo 1 y las proteínas que regulan (Walsh et al, 2007). Una de estas proteínas, la *proteína de resistencia al virus del mixoma* (Mx), se expresa en pequeños vasos sanguíneos y fibras musculares (con una predilección temprana por las fibras perifasciculares). Es interesante destacar que un papel de Mx es que puede servir para formar inclusiones tubuloreticulares que rodean el virus ARN, evitando su replicación. Estas inclusiones tubuloreticulares formadas por Mx tienen un aspecto parecido a las inclusiones observadas por ME en las células

endoteliales de pacientes con dermatomiositis. Se evidencia la expresión de proteínas reguladas por interferón 1 antes de la expresión del complejo de ataque a la membrana (MAC) en los capilares, lo cual sugiere que el depósito de MAC puede ser realmente secundario. La hiperexpresión de interferón puede ser directamente tóxica para los pequeños capilares y las fibras musculares.

Desgraciadamente, muchos pacientes con dermatomiositis presentan cambios menos definidos. La existencia de fibras necróticas desparramadas y fagocitosis con algún grado de revestimiento perivascular debe hacer sospechar dermatomiositis. Cuando las respuestas celulares están relacionadas exclusivamente con las fibras musculares, el diagnóstico es más dudoso, porque algunas formas de distrofia muscular y otras enfermedades van acompañadas de respuestas inflamatorias que rodean las fibras musculares.

Los análisis de sangre señalan la existencia de un estado inmunitario alterado, con aparición de anticuerpos poco habituales. Estos últimos se incluyen en dos categorías diferentes, que dependen del tipo de antígeno. Una serie de anticuerpos se dirige contra las sintetasas de tRNA (antisintetasas), y, de éstas, parece ser especialmente importante el anticuerpo Jo-1 contra la histidil tRNA sintetasa por su asociación con la enfermedad pulmonar intersticial. Está presente en más del 20% de los pacientes con dermatomiositis, y es relativamente específica de esta enfermedad. También se ha encontrado una serie de anticuerpos específicos de la miositis. De éstos, los anti-Mi-2 parecen ser específicos de la dermatomiositis, pero la baja frecuencia de su presentación les concede una utilidad moderada como prueba diagnóstica. Los resultados de los anticuerpos antinucleares y los factores reumatoides pueden ser positivos, especialmente cuando hay evidencia de la presencia de otras enfermedades vasculares.

Polimiositis

La polimiositis es una infección aguda o subaguda que aparece principalmente en los adultos. La presencia de polimiositis en la infancia conlleva probablemente distrofias musculares con inflamación. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres, al igual que otras enfermedades autoinmunitarias. Del mismo modo que en la dermatomiositis, la debilidad es simétrica y afecta más a los músculos más proximales que a los distales de brazos y piernas. El patrón de debilidad puede ayudar a distinguir la polimiositis de la miositis con cuerpos de inclusión (Amato et al, 1996). Se podría esperar un trastorno inflamatorio del músculo que causara dolor intenso, pero esto no ocurre en la polimiositis. Aunque aproximadamente la mitad de los pacientes con polimiositis presenta una calidad muscular dolorosa o sensible, el dolor intenso disminuye las posibilidades de polimiositis. Al comienzo, suelen existir síntomas sistémicos, como malestar, fiebre y anorexia. A veces, la enfermedad viene precedida de un pródromo vírico, pero estos sucesos son tan corrientes en la población general que su asociación con el comienzo de una polimiositis es más bien una coincidencia.

La exploración neuromuscular revela pocos signos que ayuden a establecer el diagnóstico específico. La debilidad es más proximal y difusa que la distribución específica que aparece en las distrofias musculares. Habitualmente, cuando los pacientes presentan debilidad proximal intensa (p. ej., grado 4 o menor, según el Medical Research Council), un minucioso examen puede detectar también debilidad distal en los pacientes con polimiositis. Si un paciente tiene debilidad proximal intensa sin ninguna debilidad distal, se debe sospechar una LGMD. Los músculos oculares y bulbares no suelen estar afectados. Puede aparecer disfagia con alteración de la motilidad faríngea y esofágica, especialmente en los síndromes solapados, en los

que la polimiositis va acompañada de otras enfermedades reumáticas, como la esclerodermia. En ocasiones, los músculos están dolorosos a la palpación, con una sensación granulosa, ligeramente nodular. Los reflejos tendinosos disminuyen o pueden estar ausentes, en proporción con la debilidad muscular.

Los estudios diagnósticos de la polimiositis son similares a los de la dermatomiositis, e incluyen la concentración de CK en suero, anticuerpos del suero y la EMG con biopsia muscular como piedra angular. La concentración de CK en suero puede estar marcadamente elevada en la polimiositis, a diferencia de la dermatomiositis o la miositis con cuerpos de inclusión, en las que la concentración de CK puede ser normal.

La polimiositis es un trastorno mediado por células, y el ataque inmunológico va directamente dirigido contra algún antígeno u antígenos desconocidos de las fibras musculares. Las células inflamatorias están compuestas principalmente por linfocitos T (mayor cantidad de CD8 que de CD4) y macrófagos. Las células T citotóxicas se observan alrededor e invadiendo las fibras musculares necróticas (Fig. 83.33). No se aprecian atrofia perifascicular ni depósitos de inmunoglobulinas o de complemento en los pequeños vasos sanguíneos.

La pregunta más importante por contestar es cómo se activa el sistema inmunitario. Durante mucho tiempo se sospechó que los mecanismos víricos desempeñaban un papel importante en la polimiositis y la dermatomiositis. La infección por el virus Cocksackie B debe considerarse en los animales y en los seres humanos como causa de miositis aguda. Varios pacientes con polimiositis o dermatomiositis tienen signos indirectos de infección por Cocksackie B, que es de la misma clase de virus que el de la encefalomiocarditis (VEMC), otro virus que causa miositis. Estos picornavirus tienen una cubierta formada por varias proteínas de revestimiento. La secuencia de aminoácidos en una región de una de estas proteínas es muy semejante a la secuencia de una enzima (histidil tRNA sintetasa, el antígeno del anticuerpo Jo-1) presente en muchos pacientes con polimiositis y en secuencias de la miosina de cadena ligera. La proteína de recubrimiento de EMCV muestra una analogía adicional con la miosina de cadena pesada. La inducción de la polimiositis podría deberse a la infección por uno de los picornavirus, como el Cocksackie B o el EMCV,

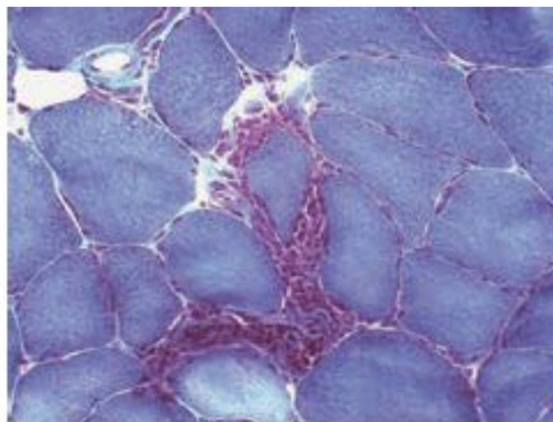


FIGURA 83.33 Polimiositis. Células inflamatorias mononucleares compuestas de células T citotóxicas y macrófagos que rodean e invaden el endomisio del músculo no necrótico.