

con SLE que no tienen SCLC, la producción de anticuerpos anti-VGCC puede formar parte de una enfermedad inmunitaria más general.

## Tratamiento del síndrome de Lambert-Eaton

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de SLE es obligatorio realizar una amplia investigación de un cáncer subyacente, en especial de SCLC. A los fumadores crónicos debe realizárseles una broncoscopia y/o una tomografía por emisión de positrones si los estudios de imagen torácicos son normales. El tratamiento inicial debe ser el del cáncer subyacente y la debilidad puede mejorar tras el tratamiento eficaz de éste. En algunos pacientes, el defecto neuromuscular no requiere más tratamiento. La búsqueda de cáncer oculto debe repetirse de forma periódica, sobre todo durante los primeros 2 años posteriores al comienzo de los síntomas. La frecuencia de la reevaluación puede determinarse según los factores de riesgo de cáncer del paciente.

El tratamiento debe ajustarse al individuo y basarse en la intensidad de la debilidad, la enfermedad subyacente, la esperanza de vida y la respuesta al tratamiento previo.

Estudios controlados aleatorizados han demostrado que DAP e IVIG mejoran los índices de fuerza muscular y las amplitudes de CMAP en pacientes con SLE (Maddison y Newsom-Davis, 2005). Otros tratamientos, como plasmaféresis, corticosteroides e inmunosupresores, pueden ser beneficiosos en algunos pacientes, pero no se han probado en estudios controlados.

El siguiente plan de tratamiento para el SLE es una guía general que requiere modificación para adaptarse a situaciones específicas.

Los inhibidores de la ChE mejoran la fuerza en algunos pacientes con SLE. Puede probarse piridostigmina, 30-60 mg cada 6 horas, durante varios días. En algunos pacientes el principal beneficio es el alivio de la sequedad de boca.

El clorhidrato de guanidina mejora la fuerza en muchos pacientes con SLE, pero la grave toxicidad limita su uso. La dosis oral inicial de 5-10 mg/kg diarios debe dividirse en tres dosis con 4-6 horas de diferencia; debe aumentarse conforme sea necesario hasta un máximo de 30 mg/kg/día. La depresión de la médula ósea es un riesgo importante y puede suceder incluso con dosis de 500 mg/día. No debe aumentarse la dosis con una frecuencia mayor de cada 3 días, porque puede no observarse la máxima respuesta en 2-3 días. El uso concomitante de piridostigmina, 30-60 mg cada 4-6 horas, aumenta la respuesta terapéutica a la guanidina. Otros efectos secundarios son acidosis tubular renal, nefritis intersticial crónica, arritmia cardíaca, toxicidad hepática, disfunción pancreática, parestesias, ataxia, confusión y alteraciones del estado de ánimo. Los pacientes que reciben guanidina necesitan realizarse análisis de sangre mensuales.

La DAP facilita la liberación de ACh de los terminales de los nervios motores y produce una mejoría clínica considerable de la fuerza y de los síntomas autónomos en la mayoría de los pacientes con SLE (Sanders et al, 2000; Tim et al, 2000). Se producen respuestas terapéuticas con dosis de 5 a 25 mg tres o cuatro veces al día; pueden producirse convulsiones a dosis superiores a 100 mg/día. El uso concomitante de piridostigmina, 30-60 mg, tres o cuatro veces al día, aumenta la respuesta a la DAP. Los efectos secundarios suelen ser desdeñables (se producen parestesias digitales y periorales transitorias con dosis superiores a 10-15 mg). Pueden producirse calambres y diarreas cuando se administra DAP con piridostigmina, que pueden minimizarse reduciendo la dosis de esta última. La DAP es un tratamiento seguro y eficaz del SLE, pero no está disponible para su uso general en Estados Unidos; sólo se dispone de ella

en casos concretos y el médico que la administra debe remitir una solicitud de empleo terapéutico de nuevo fármaco en fase de investigación (Treatment-Use Investigational New Drug). Se puede obtener información sobre el proceso de solicitud en Jacobus Pharmaceutical Co., Inc., Princeton, NJ (fax: 609-799-1176).

Tanto la plasmaféresis como la IVIG proporcionan una mejoría a corto plazo en algunos pacientes con SLE (Tim et al, 2000), pero los resultados no suelen ser tan buenos como en la MG. Si no son eficaces estos tratamientos, debe determinarse si la debilidad es lo suficientemente grave como para justificar la inmunoterapia con prednisona, azatioprina o Cs. En pacientes con debilidad grave, deben emplearse en primer lugar plasmaféresis o IVIG y añadir prednisona y azatioprina después de que se inicie la mejoría. El mantenimiento de ésta puede requerir la administración de tandas de tratamiento repetidas.

En pacientes con SLE y cáncer, la respuesta al tratamiento anticanceroso determina el pronóstico. En pacientes sin cáncer, el tratamiento con inmunosupresión produce una mejoría en muchos de ellos, pero la mayoría necesitan dosis considerables y continuas de inmunosupresores (Maddison et al, 2001).

La debilidad del SLE puede empeorar cuando la temperatura ambiental es elevada o cuando el paciente se encuentra febril. Los pacientes deben evitar las duchas o los baños calientes. Las enfermedades sistémicas de cualquier tipo pueden producir un empeoramiento transitorio de la debilidad en pacientes con SLE.

## Síndrome de superposición de miastenia gravis/síndrome de Lambert-Eaton

Las presentaciones clínicas de MG y de SLE suelen ser bastante diferentes (Wirtz et al, 2002), pero en algunos pacientes los hallazgos clínicos y electrodiagnósticos pueden ser similares y el diagnóstico correcto puede no ser obvio. Las características que van a favor de la MG incluyen debilidad importante de los músculos oculares, debilidad de los miembros con predominio en los brazos y reflejos de estimulación muscular normales (Wirtz et al, 2002). Entre las características a favor del SLE se incluyen debilidad que predomina en los músculos de la cintura pélvica, reflejos hipoactivos o ausentes y síntomas autónomos, en especial sequedad de boca.

En la bibliografía aparecen varios pacientes con características superpuestas de MG y SLE. Dos ejemplos son: 1) características clínicas de una condición pero facilitación de las pruebas musculares manuales o EMG, o falta de las mismas, habituales del otro, y 2) patrones clínicos y EMG habituales de una condición, al principio, que cambian posteriormente a los de la otra, o patrones habituales de MG en un músculo y de SLE en otro. Se han descrito unos pocos pacientes que parecen tener un verdadero síndrome de superposición MG/SLE, con anticuerpos tanto contra AChR como contra VGCC (Oh y Sher, 2005). El diagnóstico definitivo en pacientes con características mixtas de MG y SLE puede ser discutible porque la mayoría de los tratamientos son iguales para ambas enfermedades. Las excepciones son que no se busca ningún cáncer, aparte de timoma, en la MG y que la timectomía nunca es un tratamiento del SLE.

## Fármacos que empeoran la miastenia gravis y el síndrome de Lambert-Eaton

Los fármacos que alteran la transmisión neuromuscular hacen que los pacientes con MG o SLE se encuentren más débiles. Algunos fármacos poseen un efecto directo sobre la transmisión sináptica

y pueden desenmascarar una MG subclínica o exagerar la debilidad en pacientes con alteración de la transmisión neuromuscular (MG, SLE o botulismo). Un contexto familiar en MG y SLE es el retraso de la recuperación de la fuerza, en particular de la función respiratoria, tras la anestesia general y mediante el empleo de bloqueadores neuromusculares.

Otros fármacos pueden provocar un trastorno del sistema inmunitario que causa la aparición de la MG. El mejor ejemplo es la MG provocada por la D-penicilamina. Han aparecido informes de casos similares en pacientes que reciben tiopronina, pirritoxina, fármacos hidantoínicos, trimetadiona y cloroquina.

En pacientes con MG o SLE, los efectos de los bloqueadores neuromusculares competitivos, como d-tubocurarina y pancuronio, son exagerados y prolongados. Los despolarizantes, como la succinilcolina, deben ser empleados con precaución. Algunos antibióticos (en particular aminoglucósidos, macrólidos y cetólidos), antiarrítmicos (quinina, quinidina y procainamida) y bloqueadores de los canales de calcio y P-adrenérgicos alteran la transmisión neuromuscular y aumentan la debilidad. Debido a los informes de grave exacerbación de MG en pacientes que toman telitromicina, un antibiótico cetólido, este fármaco lleva una advertencia específica contra su utilización en la MG (Turner et al, 2006). Los medios de contraste yodados pueden producir un empeoramiento transitorio en pacientes con MG y SLE, posiblemente por sus efectos quelantes del calcio. Los preparados oftálmicos con bloqueadores  $\beta$  y tobramicina pueden desenmascarar o exacerbar la debilidad miasténica. Muchos otros fármacos elevan la debilidad miasténica en casos aislados, pero muchos de esos informes son anecdóticos, a menudo son casos aislados de pacientes con aumento de debilidad al emplear un fármaco concreto.

Los posibles efectos adversos de los fármacos son una consideración al decidir qué fármacos deben utilizarse en la MG o en el SLE. Aunque es deseable evitar fármacos que se sabe que afectan a la transmisión neuromuscular, esto no siempre es posible. Tras iniciar cualquier nuevo fármaco los pacientes con MG y SLE deben ser sometidos a observación por si presentan un empeoramiento clínico. Es útil colocar una lista de los fármacos potencialmente peligrosos al principio de la historia clínica (Tabla 82.4) y proporcionar a nuestros pacientes una lista similar.

## BOTULISMO

El botulismo está causado por una toxina producida por la bacteria anaeróbica *Clostridium botulinum*, que bloquea la liberación de ACh de la terminal del nervio motor (Cherington, 2007). El resultado es una parálisis muscular intensa y duradera. El botulismo suele seguir a la ingestión de alimentos contaminados esterilizados de manera inadecuada. De los ocho tipos de toxinas botulínicas (A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E, F y G), los tipos A y B son la causa de la mayoría de los casos de botulismo en Estados Unidos. El tipo E es transmitido por mariscos. Todas las formas de la toxina bloquean la liberación de ACh de la terminal presináptica del nervio motor y de los ganglios nerviosos parasimpáticos y simpáticos. El objetivo intracelular son las proteínas SNARE de la membrana presináptica. Los síntomas neuromusculares suelen empezar 12-36 horas después de la ingestión de alimentos contaminados y se ven precedidos por náuseas y vómitos. No todas las personas que ingieren alimentos contaminados presentan síntomas.

TABLA 82.4

### Alerta farmacológica en pacientes con miastenia gravis (MG) o síndrome de Lambert-Eaton (SLE)

1. Nunca deben utilizarse Interféron  $\alpha$  o D-penicilamina en pacientes miasténicos. Debe evitarse la toxina botulínica o usarla con mucha prudencia
2. Los siguientes fármacos producen un empeoramiento de la debilidad miasténica en la mayoría de los pacientes que los reciben. Deben emplearse con precaución y vigilar al paciente ante la posible exacerbación de los síntomas miasténicos
  - Succinilcolina, d-tubocurarina u otros bloqueadores neuromusculares
  - Quinina, quinidina y procainamida
  - Antibióticos
  - Aminoglucósidos, en especial gentamicina, kanamicina, neomicina y estreptomina
  - Quinolonas (p. ej., ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, ofloxacina y pefloxacina)
  - Macrólidos (eritromicina, azitromicina) y estólidos (en especial telitromicina)
  - Bloqueadores  $\beta$  (sistémicos y preparados oculares): propranolol, gotas oculares de maleato de timolol
  - Antagonistas del calcio
  - Sales de magnesio (Incluyendo laxantes y antiácidos con elevadas concentraciones de  $Mg^{2+}$ )
  - Medios de contraste yodados
3. Muchos otros fármacos se ha descrito que exacerban la debilidad en algunos pacientes con MG. Todos los pacientes con MG y SLE deben ser sometidos a observación para detectar cualquier aumento de la debilidad siempre que se inicie la administración de un nuevo fármaco. En la página web de la Myasthenia Gravis Foundation of America ([http://www.myasthenia.org/docs/MGFA\\_MedicationsandMG.pdf](http://www.myasthenia.org/docs/MGFA_MedicationsandMG.pdf)) se publica un documento de referencia actualizado de dichas Interacciones adversas

El botulismo clínico se presenta de cinco formas: clásica o transmitida por alimentos, infantil, por heridas, oculto y iatrogénico. La forma más frecuente de botulismo en Estados Unidos es el botulismo por heridas, que se presenta sobre todo en drogadictos, tras la inyección subcutánea de heroína. Las bacterias *Clostridium* colonizan el sitio de inyección y liberan toxinas que producen debilidad local y sistémica irregular.

### Características clínicas del botulismo

Los principales síntomas del botulismo son visión borrosa, disfagia y disartria. Las respuestas pupilares a la luz se encuentran alteradas y la reducción de las respuestas de los reflejos tendinosos es variable. La debilidad progresa durante unos días y después se estabiliza. La parálisis respiratoria mortal puede presentarse de forma rápida. La mayoría de los pacientes presentan síntomas de disfunción autónoma, como sequedad de boca, estreñimiento o retención urinaria. La prueba del edrofonio es positiva en aproximadamente un tercio de los pacientes y no diferencia el botulismo de otras causas de bloqueo neuromuscular. Los cultivos de la herida y la prueba sérica de toxina botulínica confirman el diagnóstico de botulismo por herida.

El botulismo infantil es el resultado del crecimiento de *C. botulinum* en el tracto gastrointestinal inmaduro y de la elaboración de pequeñas

cantidades de toxina durante periodos prolongados (Jones, 2002). La miel es un vehículo frecuentemente incriminado como portador de las esporas del *C. botulinum* que producen el botulismo infantil. Los síntomas de estreñimiento, letargia, mala succión y debilidad del lloro suelen comenzar a los 4 meses de edad, aproximadamente. La exploración revela debilidad de los músculos de los miembros y orofaríngeos, pupilas poco reactivas y reflejos tendinosos hipoactivos. La mayoría de los pacientes necesitan apoyo ventilatorio. El hallazgo de la toxina botulínica en las heces o el aislamiento de *C. botulinum* del coprocultivo confirma el diagnóstico de botulismo infantil.

### Hallazgos electromiográficos en el botulismo

Las anomalías electrofisiológicas del botulismo tienden a evolucionar con el tiempo y pueden no estar presentes al principio de la enfermedad. Entre los hallazgos EMG en el botulismo se incluyen los siguientes:

- Reducción de la amplitud de los CMAP en al menos dos músculos.
- Al menos un 20% de facilitación de la amplitud de los CMAP durante la estimulación tetánica.
- Persistencia de la facilitación durante al menos 2 minutos después de la activación.
- Ausencia de agotamiento después de la activación.

No todos los pacientes con botulismo satisfacen el primer criterio. El diagnóstico es improbable en pacientes que no satisfacen ninguno de los criterios y la hipermagnesemia está presente en el diagnóstico diferencial de los pacientes que cumplen los cuatro criterios.

La SFEMG demuestra un importante aumento del *jitter* y del bloqueo. Es anómala en todos los casos descritos con botulismo por heridas o transmitido por alimentos. El *jitter* y el bloqueo pueden disminuir a medida que aumenta el ritmo de disparo, pero no es un hallazgo constante.

### Tratamiento del botulismo

El tratamiento consiste en administrar antitoxina bivalente (tipos A y B) o trivalente (A, B y E). El tratamiento antibiótico no es eficaz porque la causa de los síntomas (en todos menos en el botulismo infantil) es la ingestión de la toxina en vez de los microorganismos. En el botulismo infantil, la inmunoglobulina humana contra el botulismo neutraliza la toxina durante varios días después del comienzo de la enfermedad, acorta la duración y el coste de la estancia hospitalaria, y reduce la gravedad de la enfermedad (Amon et al, 2006). Por lo demás, el tratamiento es de apoyo; la asistencia respiratoria es raramente necesaria. Los inhibidores de la ChE no son beneficiosos; la guanidina o la DAP pueden mejorar la fuerza, pero no la función respiratoria. La recuperación tarda muchos meses, pero suele ser completa.

Las inyecciones de toxina botulínica empleadas para el tratamiento de la distonía focal han producido debilidad focal o regional, incluyendo diplopía, disfagia, incontinencia urinaria, debilidad focal, plexopatía braquial y el desenmascaramiento de SLE y ELA. La SFEMG demuestra anomalías de la transmisión neuromuscular en músculos alejados del lugar de la inyección, que persiste durante muchos meses.

## OTRAS CAUSAS DE ANOMALÍAS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

La UNM es excepcionalmente sensible a los efectos de las neurotoxinas y a otros trastornos de la unidad motora (Howard y Sanders, 2007).

A diferencia de la barrera hematoencefálica que protege el encéfalo y la médula espinal, y de la barrera hematonerviosa que protege los nervios periféricos, no hay barrera que proteja a la UNM de esos agentes. La intoxicación por mordedura o picadura de artrópodos y ofidios venenosos es la causa más frecuente de toxicidad UNM en el mundo. La debilidad muscular progresiva, habitualmente simétrica, es característica de todas las formas de toxicidad UNM. Los músculos de los movimientos oculares o de los párpados se ven afectados con mayor frecuencia, al igual que los músculos de la flexión del cuello y las cinturas pectoral y pélvica. En los casos más graves de esta intoxicación, también se encuentran afectados los músculos bulbares y respiratorios. La cognición y la sensación están intactas a menos que se vean afectadas otras partes del sistema nervioso. Los reflejos de estiramiento de los músculos están conservados a menudo o sólo mínimamente disminuidos, en especial durante las fases iniciales de la enfermedad, pero pueden estar abolidos si la debilidad muscular es intensa.

Entre los venenos de artrópodos que afectan a la UNM se incluyen los de las arañas de tela en embudo y las viudas negras, que facilitan mucho la liberación de neurotransmisores despolarizando la terminal nerviosa presináptica y aumentando la entrada de calcio en la terminal nerviosa. La parálisis por garrapatas, la produce una neurotoxina que bloquea la función del AChR postsinápticamente.

La intoxicación por mordedura de serpiente se produce sobre todo por las especies *Elapidae* e *Hydrophiidae*. Las toxinas de serpientes pueden actuar presináptica o postsinápticamente. Las neurotoxinas P-presinápticas (P-bungarotoxina, notexina y taipoxina) inhiben la liberación de ACh. A menudo se produce un aumento inicial de la liberación de ACh, seguido por la depleción del neurotransmisor. Las toxinas presinápticas tienden a ser más potentes que las que actúan postsinápticamente. Las neurotoxinas postsinápticas producen un bloqueo neuromuscular no despolarizante, curare mimético, que es reversible de forma variable. La mayoría de los venenos contienen ambos tipos de neurotoxinas, aunque puede predominar uno de ellos.

Las toxinas marinas que afectan a la UNM son raras y vienen fundamentalmente de peces venenosos, unos pocos moluscos (conotoxinas) y dinoflagelados. La mayoría de las intoxicaciones marinas se producen como resultado de la ingestión humana. Característico de algunas toxinas marinas es un aumento de la concentración de toxinas a través de la transvección predatoria sucesiva a lo largo de la cadena alimentaria.

La intoxicación por metales pesados es una causa rara de toxicidad neuromuscular. La ingestión del grano contaminado con el fungicida metilmercurio, que se utilizaba en panadería para la elaboración de harina, producía debilidad con respuestas decrecientes características e inversión parcial con inhibidores de la ChE.

Los organofosforados alteran la transmisión neuromuscular inhibiendo irreversiblemente la acetilcolinesterasa, lo que produce un bloqueo neuromuscular despolarizante.

La transmisión neuromuscular también puede encontrarse alterada en enfermedades de la unidad motora que no afectan primariamente a la UNM. Por ejemplo, los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica pueden presentar una debilidad fluctuante que responde a los inhibidores de la ChE, una respuesta decreciente a la ENR y un aumento del *jitter* y del bloqueo en la SFEMG. También se han comunicado informes de características atribuibles a anomalías de la transmisión neuromuscular en siringomielia, poliomieltis, neuropatía periférica y miopatía inflamatoria.

## Bibliografía

- AAEM Quality Assurance Committee, American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2001, Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement, *Muscle Nerve*, vol. 24, pp. 1236-1238
- Andrews, P. I., & Sanders, D. B. 2002, Juvenile myasthenia gravis, in *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence*, edited by H. R. Jones, D. C. DeVivo, & B. T. Darras, Butterworth Heinemann, Boston, pp. 575-597
- Anlar, B., Senbil, N., Kose, G., et al. 2005, Serological followup in juvenile myasthenia: clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years, *Neuromuscul Disord*, vol. 15, pp. 355-357
- Arnon, S. S., Schechter, R., Maslanka, S. E., et al. 2006, Human botulinum immune globulin for the treatment of infant botulism, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 462-471
- Caress, J. B., Hunt, C. H., & Batish, S. D. 2005, Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings, *Arch Neurol*, vol. 62, pp. 1002-1003
- Chan, K. H., Lachance, D., & Lennon, V. 2006, Definition and frequency of seronegativity in generalized myasthenia gravis acquired in adulthood, *Neurology*, vol. 66, suppl. 2, p. A256
- Cherington, M. In press, Botulism, in *Neuromuscular Junction Disorders*, 3rd ed., edited by A. G. Engel, Elsevier, New York
- Ciafaloni, E., Nikhar, N. K., Massey, J. M., et al. 2000, Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis, *Neurology*, vol. 55, pp. 448-450
- Conti-Fine, B. M., Protti, M. P., Belone, M., et al. 1997, *Myasthenia Gravis and Its Experimental Model: The Immunobiology of an Autoimmune Disease*, Landes Bioscience Publishers, Georgetown, TX
- de Feo, L. G., Schottlender, J., Martelli, N. A., et al. 2002, Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis, *Muscle Nerve*, vol. 26, pp. 31-36
- Drachman, D. B., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. 2002, Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" the immune system with high-dose cyclophosphamide, *Neurology*, vol. 58, suppl. 3, pp. A328-A329
- Engel, A. G. In press, Congenital myasthenic syndromes, in *Neuromuscular Junction Disorders*, 3rd ed., edited by A. G. Engel, Elsevier, New York
- Evoli, A., Di Schino, C., Marsili, F., et al. 2002, Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus, *Muscle Nerve*, vol. 25, pp. 111-114
- Evoli, A., Tonali, P. A., Padua, L., et al. 2003, Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis, *Brain*, vol. 126, pp. 2304-2311
- Farrugia, M. E., Robson, M. D., Clover, L., et al. 2006, MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis, *Brain*, vol. 129, pp. 1481-1492
- Ferrero, S., Pretta, S., Nicoletti, A., et al. 2005, Myasthenia gravis: management issues during pregnancy, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 121, pp. 129-138
- Gajdos, P., Chevret, S., & Toyka, K. 2006, Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD002277
- Gajra, A., Vajpayee, N., & Grethlein, S. J. 2004, Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma, *Am J Hematol*, vol. 77, pp. 196-197
- Gronseth, G. S., & Barohn, R. J. 2000, Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review), *Neurology*, vol. 55, pp. 5-15
- Harper, C. M., & Engel, A. G. 2000, Treatment of 31 congenital myasthenic syndrome patients with 3,4-diaminopyridine, *Neurology*, vol. 54, suppl. 3, p. A395
- Harper, C. M., Fukudome, T., & Engel, A. G. 2003, Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine, *Neurology*, vol. 60, pp. 1710-1713
- Hatanaka, Y., Claussen, G. C., & Oh, S. J. 2005, Anticholinesterase hypersensitivity or intolerance is common in MuSK antibody positive myasthenia gravis, *Neurology*, vol. 64, pp. A79-A79
- Howard, J. F. Jr., & Sanders, D. B. In press, Drugs and other toxins with adverse effects on the neuromuscular junction, in *Neuromuscular Junction Disorders*, 3rd ed., edited by A. G. Engel, Elsevier, New York
- Ing, E. B., Ing, S. Y., Ing, T., et al. 2005, The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis, *Can J Ophthalmol*, vol. 35, pp. 141-144
- Jaretzki, A. 2003, Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies—Patient management, *Neurologist*, vol. 9, pp. 77-92
- Jones, H. R. 2002, Infantile botulism and other acquired neuromuscular junction disorders of infancy and childhood, in *Neuromuscular Function and Disease*, edited by W. F. Brown, C. F. Bolton, & M. J. Aminoff, WB Saunders, Philadelphia, pp. 1697-1702
- Kuks, J. B. M., & Oosterhuis, H. J. G. H. 2004, Clinical presentation and epidemiology of myasthenia gravis, in *Current Clinical Neurology: Myasthenia Gravis and Related Disorders*, edited by H. J. Kaminski, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 93-113
- Kupersmith, M. 2004, Does early treatment of ocular myasthenia gravis with prednisone reduce progression to generalized disease? *J Neurol Sci*, vol. 217, pp. 123-124
- Kupersmith, M. J., Latkany, R., & Homel, P. 2003, Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis, *Arch Neurol*, vol. 60, pp. 243-248
- Lamer, A. J. 2004, The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis, *Int J Clin Pract*, vol. 58, pp. 887-888
- Lauriola, L., Ranelletti, F., Maggiano, N., et al. 2005, Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis, *Neurology*, vol. 64, pp. 536-538
- Lavrnjc, D., Losen, M., de Baets, M., et al. 2005, The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, pp. 1099-1102
- Leite, M. I., Strobel, P., Jones, M., et al. 2005, Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG, *Ann Neurol*, vol. 57, pp. 444-448
- Levin, N., Abramsky, O., Lossos, A., et al. 2005, Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis, *J Neurol Sci*, vol. 237, pp. 39-43
- Llabres, M., Molina-Martinez, F. J., & Miralles, F. 2005, Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, pp. 1297-1300
- Maddison, P., Lang, B., Mills, K., et al. 2001, Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 70, pp. 212-217
- Maddison, P., & Newsom-Davis, J. 2005, Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*, 18, CD003279
- McConville, J., Farrugia, M. E., Beeson, D., et al. 2004, Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis, *Ann Neurol*, vol. 55, pp. 580-584
- Meriggioli, M. N., Ciafaloni, E., Al Hayk, K. A., et al. 2003, Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability, *Neurology*, vol. 61, pp. 1438-1440
- Murthy, J. M. K., Meena, A. K., Chowdary, C. V. S., et al. 2005, Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality, *Neurology India*, vol. 53, pp. 37-40
- Norgard, B., Pedersen, L., Jacobsen, J., et al. 2004, The risk of congenital abnormalities in children fathered by men treated with azathioprine or mercaptopurine before conception, *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 19, pp. 679-685
- Oh, S. J., & Sher, E. 2005, MG and LEMS overlap syndrome: case report with electrophysiological and immunological evidence, *Clin Neurophysiol*, vol. 116, pp. 1167-1171
- Palace, J., Newsom-Davis, J., Lecky, B., et al. 1998, A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis, *Neurology*, vol. 50, pp. 1778-1783
- Pascuzzi, R. M. 2003, The edrophonium test, *Semin Neurol*, vol. 23, pp. 83-88
- Phillips, L. H. 2004, The epidemiology of myasthenia gravis, *Semin Neurol*, vol. 24, pp. 17-20
- Polizzi, A., Huson, S. M., & Vincent, A. 2000, Teratogen update: maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogryposis, *Teratology*, vol. 62, pp. 332-341
- Ponseti, J. M., Azem, Z., Fort, J. M., et al. 2005, Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis, *Neurology*, vol. 64, pp. 1641-1643

- Pringle, C. E., & Atkins, H. L. 2005, Stem cell transplant results in sustained remission of generalized myasthenia gravis, *J Neurol Sci*, vol. 238, pp. S95-S96
- Qureshi, A. I., Choudhry, M. A., Akbar, M. S., et al. 1999, Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis, *Neurology*, vol. 52, pp. 629-632
- Rabinstein, A., & Wijdicks, E. F. M. 2002, BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation, *Neurology*, vol. 59, pp. 1647-1649
- Romi, F., Skeie, G. O., Aarli, J. A., et al. 2000, Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients, *J Neurol*, vol. 247, pp. 369-375
- Romi, F., Skeie, G. O., Gilhus, N. E., et al. 2005, Striational antibodies in myasthenia gravis—Reactivity and possible clinical significance, *Arch Neurol*, vol. 62, pp. 442-446
- Sanders, D. B., Andrews, P. I., Howard, J. F. Jr., et al. 1997, Seronegative myasthenia gravis, *Neurology*, vol. 48, suppl. 5, pp. 40-51
- Sanders, D. B., El Salem, K., Massey, J. M., et al. 2003, Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG, *Neurology*, vol. 60, pp. 1978-1980
- Sanders, D. B., Massey, J. M., Sanders, L. L., et al. 2000, A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome, *Neurology*, vol. 54, pp. 603-607
- Schrager, J. B., Deeb, M. L., Mick, R., et al. 2002, Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy, *Ann Thorac Surg*, vol. 74, pp. 320-327
- Somnier, F. E., & Engel, P. J. H. 2002, The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas, *Neurology*, vol. 59, pp. 92-98
- Stickler, D. E., Massey, J. M., & Sanders, D. B. 2005, MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns, *Clin Neurophysiol*, vol. 116, pp. 2065-2068
- Tim, R. W., Massey, J. M., & Sanders, D. B. 2000, Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Electrodiagnostic findings and response to treatment, *Neurology*, vol. 54, pp. 2176-2178
- Turner, M., Corey, G. R., & Abrutyn, E. 2006, Telithromycin, *Ann Intern Med*, vol. 144, pp. 447-448
- Tuzun, E., Meriggioli, M. N., Rowin, J., et al. 2005, Myasthenia gravis patients with low plasma IL-6 and IFN- $\gamma$  benefit from etanercept treatment, *J Autoimmun*, vol. 24, pp. 261-268
- Vincent, A., Clover, L., Buckley, C., et al. 2003, Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 74, pp. 1105-1108
- Vincent, A., Sanders, D. B., Drachman, D. B., et al. 2004, Multicenter study of clinical, geographical, and ethnic features of MuSK-antibody-associated myasthenia gravis, *Ann Neurol*, vol. 56, suppl. 8, p. 63
- Wirtz, P. W., Sotodeh, M., Nijhuis, M., et al. 2002, Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 73, pp. 766-768
- Zinman, L., Ng, E., & Bril, V. 2007, IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial, *Neurology*, vol. 68, pp. 837-841

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en [www.nicp.com](http://www.nicp.com).

[www.medilibros.com](http://www.medilibros.com)



ENFERMEDADES DEL MÚSCULO  
ESQUELÉTICO

Anthony A. Amato y Michael H. Brooke

## Histología muscular 2423

Cambios de deservación 2424

Cambios miopáticos 2425

Otros cambios 2426

Inmunohistoquímica 2427

## Trastornos específicos 2428

Distrofias musculares 2428

Canalopatías 2446

## Miopatías metabólicas 2450

Miopatías mitocondriales 2454

Miopatías congénitas 2457

Miopatías inflamatorias 2459

Miopatías tóxicas 2466

Rabdomiólisis 2468

Las enfermedades del músculo esquelético incluyen varios trastornos que causan debilidad, dolor y fatiga, solos o combinados. Varían desde síntomas dolorosos versátiles, calambres y otras molestias, muchas veces sin explicación, hasta la distrofia muscular, reconocibles con facilidad por las manifestaciones clínicas. Los trastornos con afectación primaria de las células del asta anterior (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica y atrofia muscular espinal), trastornos en la unión neuromuscular (miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton y miastenia congénita) y algunas polineuropatías (p. ej., polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica) pueden causar síntomas parecidos, en ocasiones difíciles de distinguir de los trastornos primarios del músculo. Algunas definiciones antiguas se hallan actualmente en revisión. *Miopatía* significa una anomalía del músculo, y no tiene ninguna otra connotación. La *distrofia muscular* es una miopatía genética causada habitualmente por una alteración de una proteína estructural. Las *miopatías congénitas* forman un grupo de enfermedades que, habitualmente, se presentan en los niños pequeños; muchas de ellas son relativamente no progresivas. Sin embargo, «miopatías congénitas» infrecuentes pueden manifestarse inicialmente en los adultos (p. ej., miopatía centronuclear y miopatía nemalínica) y pueden ser progresivas. Con la aparición de la genética molecular, se sabe que muchas son alélicas con otras que se han descrito como distrofias. La *miositis*

es un trastorno inflamatorio, y se reserva este término para los trastornos en los que las preparaciones histológicas del músculo señalan que existe una respuesta inflamatoria. Las *miotonías* son enfermedades en las que la aparición de actividad muscular involuntaria y persistente, acompañada de descargas eléctricas repetitivas anormales, distorsiona el proceso contráctil normal. Se producen después de una percusión o contracción voluntaria. El término *miopatía metabólica* se refiere principalmente a alteraciones de la bioquímica muscular que interfieren en la producción de energía. En el contexto general, las *miopatías metabólicas* se refieren principalmente a anomalías de la bioquímica muscular que alteran la resíntesis de la adenosina trifosfato (ATP) o causan un depósito anormal de material en la célula. El término *miopatía endocrina* hace referencia a miopatías asociadas con trastornos

de las glándulas tiroideas y paratiroideas, y a miopatías asociadas con los corticoides.

El músculo estriado es el tejido que convierte la energía química en energía mecánica: el proceso componente consta de: 1) excitación y contracción, que tienen lugar en la membrana muscular; 2) el mecanismo de contracción; 3) los elementos de soporte estructural que permiten al músculo soportar el estrés mecánico, y 4) el sistema energético que mantiene la actividad y la integridad de los tres sistemas anteriores. Lógicamente, las miopatías deberían clasificarse según la parte del sistema afectado. Hasta hace poco, esto era imposible porque se desconocía la base molecular de la actividad muscular. Esta clasificación fue posible a partir de los avances científicos alcanzados desde 1980.

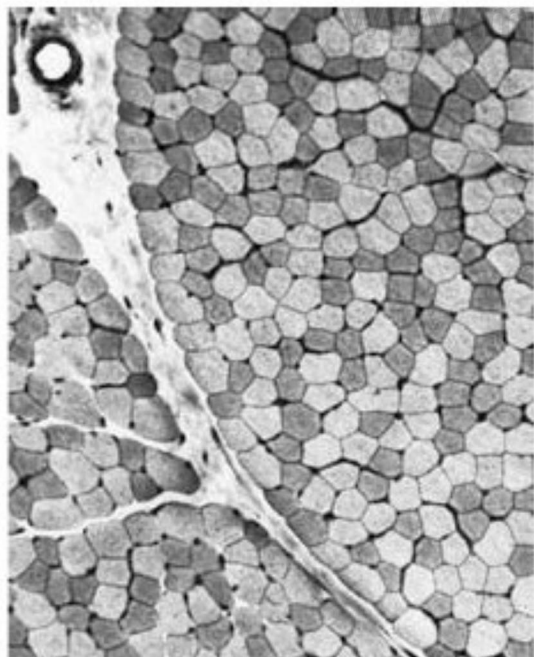
Las alteraciones de los canales iónicos de la membrana (*canalopatías*) que intervienen en la excitación muscular causan varias formas de miotonía y parálisis periódica. El complejo de proteínas, que incluye la distrofina, las proteínas sarcoglucanos y la laminina, constituyen un mecanismo estructural vital que enlaza las proteínas contráctiles con las estructuras de soporte extracelular. En varias formas de distrofia muscular aparecen defectos de estas proteínas. Aunque su conocimiento todavía es incompleto, parece razonable modificar la descripción clásica de las miopatías e incorporar los nuevos descubrimientos. Por esta razón, en las siguientes secciones se describen las enfermedades, en lo posible, bajo el encabezamiento de su defecto molecular conocido; las denominaciones clásicas aparecen entre paréntesis. Antes de describir las enfermedades individuales se revisan brevemente las técnicas utilizadas para la evaluación clínica de los pacientes.

## HISTOLOGÍA MUSCULAR

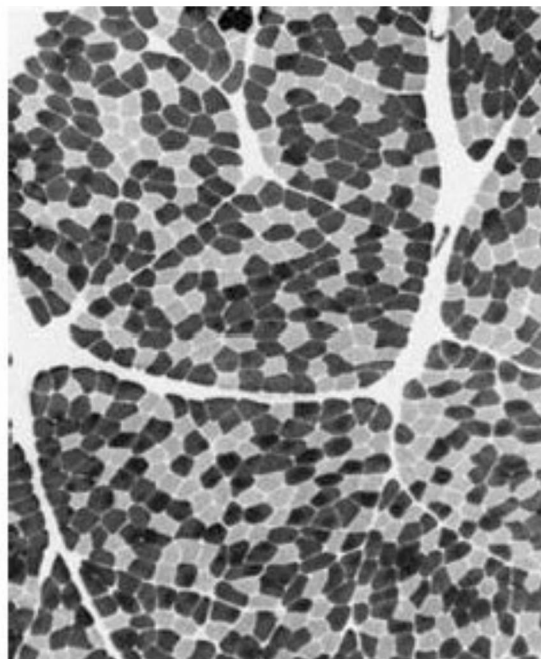
La técnica de la biopsia muscular no es difícil. Con anestesia local, se practica una pequeña incisión en el músculo que permite, con una disección cuidadosa, la extirpación de una pequeña tira de músculo. En algunas situaciones son útiles las biopsias con aguja. Los estudios histoquímicos de secciones congeladas son esenciales para realizar una

interpretación correcta. En las secciones transversales, las fibras del músculo normal son aproximadamente todas del mismo tamaño y tienen un diámetro promedio de unos 60 ( $\mu$ m) (Fig. 83.1). Las fibras musculares de los niños y los jóvenes son proporcionalmente más pequeñas. Cada fibra contiene cientos de miofibrillas separadas por una red intermiofibrilar que contiene sarcoplasma acuoso, mitocondrias y el retículo sarcoplasmático asociado con el sistema tubular transverso. Cada fibra muscular está rodeada de una fina capa de tejido conjuntivo (endomisio). Las fibras se agrupan en fascículos mediante filamentos de tejido conjuntivo, el perimisio, que separa los fascículos. Éstos, a su vez, se agrupan en haces musculares rodeados del epimisio.

En la periferia de las fibras se sitúa el núcleo sarcolémico. Las fibras son de diferentes tipos. La división más sencilla es la de fibras de tipo 1 y 2, que se diferencian muy bien por la reacción bioquímica a la adenosina miosina trifosfatasa (ATPasa) (Fig. 83.2). Las fibras de tipo 1 y 2 son equivalentes a fibras lentas y rápidas, o fibras oxidativas y glucolíticas del músculo humano. El patrón de la red intermiofibrilar se muestra claramente en las reacciones histoquímicas a las enzimas oxidativas, como la deshidrogenasa reducida del dinucleótido adenina nicotinamida. A lo largo de toda la fibra se extiende visiblemente una red homogénea. Además de los métodos habituales de tinción con hematoxilina-eosina, del método tricrómico modificado por Gomori, de la ATPasa miosina y de la deshidrogenasa del dinucleótido adenina nicotinamida, pueden emplearse otras tinciones especiales que sirven para demostrar la existencia de grasa (negro Sudán o aceite rojo O), complejos de hidratos de carbono (ácido periódico de Schiff), amiloide (rojo Congo) o enzimas específicas



**FIGURA 83.1** Biopsia de un músculo sano. Las fibras son aproximadamente de igual tamaño, el núcleo se halla situado en la periferia y las fibras están firmemente adosadas entre sí, sin tejido fibroso que las separe (tinción de Verhoeff-Van Gieson).



**FIGURA 83.2** Biopsia de un músculo sano. La tinción por el método de trifosfatasa miosina adenosina a pH 9,4 muestra la proporción relativa del tamaño de las fibras de tipo 1 (claro) y de tipo 2 (oscuro). Las fibras musculares pertenecientes a una unidad motora inervada por la misma célula del asta anterior son de tipo uniforme, lo cual indica que existen células del asta anterior rápidas y lentas. Además, se han descrito subclases de tipos de fibras, a saber fibras de tipos 2A, 2B y 2C. El metabolismo de las fibras de tipo 2A es más oxidativo que el de las de tipo 2B. Las fibras de tipo 2C se hallan presentes en el músculo fetal.

(p. ej., fosforilasa, lactato deshidrogenasa [LDH], succinato deshidrogenasa y citocromooxidasa). Las técnicas inmunocitoquímicas se utilizan para demostrar la localización y la integridad de las proteínas estructurales, como la distrofina. También caracterizan los tipos de células en las biopsias con cambios inflamatorios.

### Cambios de desnervación

Cuando el músculo pierde su suministro nervioso, la fibra muscular se atrofia y, muchas veces, queda comprimida entre los espacios de las fibras normales y adquiere un aspecto angulado (Fig. 83.3). Las fibras anguladas esparcidas se observan precozmente en la desnervación. A veces, los cambios en la red intermiofibrilar son pintorescos, como en la *fibra diana*, con desnervación e innervación características. Esta fibra presenta tres zonas, con la zona intermedia teñida más intensamente, con «ojos de buey» centrales teñidos mucho menos que el tejido sano (Fig. 83.4). Muchas veces, la rama del nervio circundante reinerva una fibra desnervada. Esto hace que la misma célula del asta anterior inerve dos o más fibras contiguas. Si esta ramita nerviosa sufre una degeneración, en vez de producirse una fibra pequeña angulada aparece un pequeño grupo de fibras atroficas. Los pequeños grupos atroficos son síntomas de desnervación (Fig. 83.5). Si el proce-

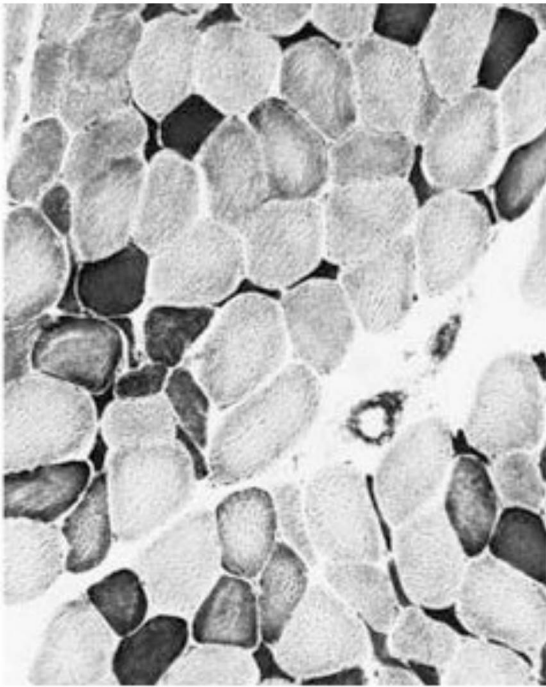


FIGURA 83.3 Desnervación. Obsérvense las fibras pequeñas, oscuras y anguladas que aparecen con la reacción enzimática oxidativa. (tinción con la deshidrogenasa del dinucleótido nicotinamida adenina).

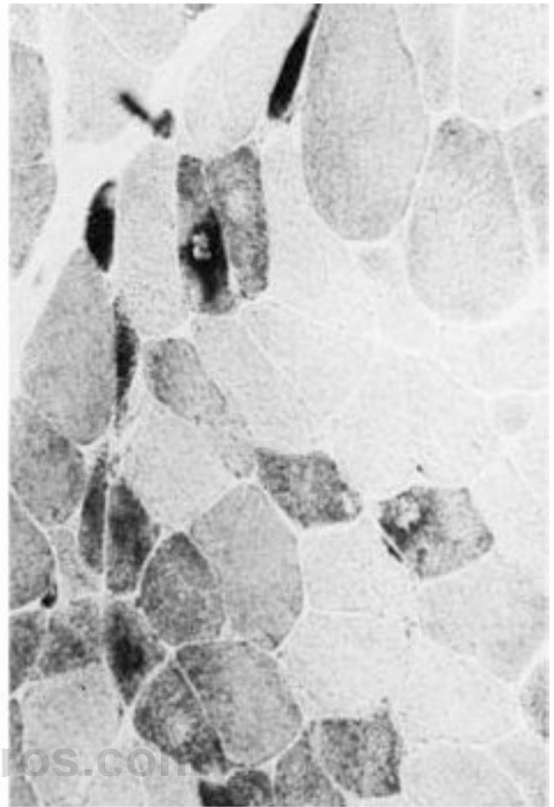


FIGURA 83.4 Desnervación. Fibras diana (tinción con la deshidrogenasa del dinucleótido nicotinamida adenina).

so continúa, se produce una atrofia de grandes grupos o atrofia geográfica, en la que pueden atrofiarse fascículos enteros. Además del cambio de tamaño, existe una distribución aleatoria de fibras musculares de tipos 1 y 2, incorrectamente denominada *patrón en mosaico* o *en tablero de ajedrez*. El mismo proceso de desnervación y reinervación puede ocasionar grupos cada vez más grandes de fibras contiguas abastecidas por el mismo nervio. Como todas las fibras inervadas por el mismo nervio pertenecen al mismo tipo de fibra, el patrón de mosaico normal queda reemplazado por grupos de fibras de tipo 1 junto con grupos de tipo 2. Esta asociación por grupos de fibras es patognomónica de reinervación (Fig. 83.6). Cuando la desnervación es persistente, las fibras musculares atroficas llegan casi a desaparecer, dejando pequeños montones de núcleos picnóticos en su lugar.

### Cambios miopáticos

Las enfermedades primarias del músculo causan una variación mucho mayor en los cambios patológicos que la desnervación. El cambio depende del tipo de enfermedad muscular. El núcleo situado habitualmente en la periferia puede desplazarse y emigrar hacia el centro de la fibra. Pueden verse núcleos centrales ocasionales en el músculo sano (hasta el 2% de las fibras), pero cuando son numerosos, suelen indicar una enfermedad miopática, con frecuencia distrófica. Los numerosos núcleos internos son una característica de las distrofias miotónicas y distrofias musculares de cinturas (LGMD). Ocasionalmente, se observan núcleos internos en algunas patologías desnervantes

crónicas (p. ej., atrofia muscular espinal juvenil). En muchas de las miopatías se produce una necrosis de las fibras musculares, en la que la fibra aparece licuada, y más adelante se presenta como un foco de fagocitosis. Estos cambios suelen representar un proceso degenerativo activo. Con frecuencia son una característica de la mioglobinuria, miopatías tóxicas, miopatías inflamatorias y miopatías metabólicas, y también se observan en las distrofias. Puede producirse una variación del tamaño de las fibras en enfermedades primarias del músculo, con fibras grandes y pequeñas entremezcladas de forma aleatoria. A veces, es la única indicación del proceso patológico. La hipertrofia de las fibras musculares con frecuencia va acompañada de escisión de las fibras. En una sección transversal, se identifican fibras escindidas por un fino septo fibroso, asociado con frecuencia con un núcleo que cruza parte, pero no todo, el trayecto de la fibra. Un estudio detallado de una sección transversal seriada puede mostrar más fibras escindidas que en una única sección. La escisión de las fibras es especialmente visible en trastornos distróficos, como la LGMD, pero no es una manifestación de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), la distrofia muscular de Becker (DMB) ni las miopatías adquiridas, como la polimiositis.

Muchas enfermedades se caracterizan por degeneración y regeneración de fibras. Cuando sucede, las fibras en regeneración con frecuencia se vuelven basófilas, y los mionúcleos se dilatan por la acu-



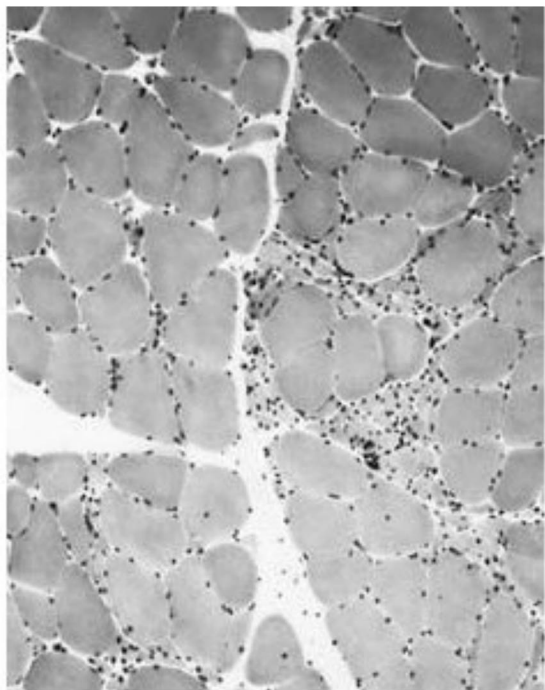


FIGURA 83.5 Desnervación. Alrededor de la biopsia se observan pequeños grupos esparcidos de fibras atroficas (tinción tricrómica de Gomori modificada).

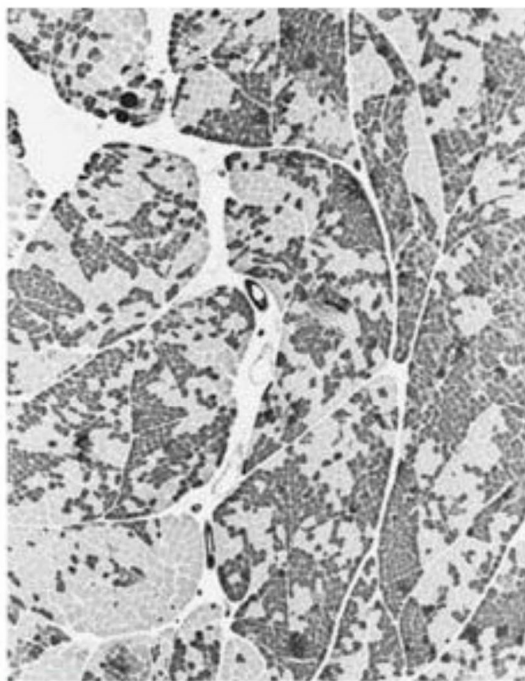


FIGURA 83.6 Desnervación crónica y reinervación. En vez del patrón normal en mosaico de los dos tipos de fibras, aquí las fibras están amontonadas juntas, con grupos de un tipo al lado de grupos de otro tipo (tinción con trifosfatasa de miosina adenosina, pH 9,4).

ululación de ARN necesario para la síntesis de las proteínas. La basofilia de las fibras es un signo de miopatía activa. Esto es especialmente característico de la DMD, en la que pequeños grupos basófilos de fibras pueden ser importantes. Las respuestas celulares incluyen reacciones inflamatorias intensas alrededor de los vasos sanguíneos, características de las enfermedades del colágeno vascular y de la dermatomiositis. En la miositis y la polimiositis con cuerpos de inclusión se produce una inflamación del endomisio con invasión de fibras musculares. Es importante destacar que pueden observarse respuestas celulares inflamatorias pronunciadas en las distrofias, especialmente la distrofia muscular facioescapulohumeral y en las disferlinopatías. Incluso las llamadas miopatías inflamatorias congénitas son realmente formas de distrofia muscular congénita.

La fibrosis es otro cambio reactivo en el músculo. Habitualmente, una capa muy delgada de tejido conjuntivo rodea y separa las fibras musculares individuales. En las situaciones distróficas, el engrasamiento de esta capa (fibrosis muscular) puede ser pronunciado. En la DMD y en algunas distrofias congénitas, la fibrosis muscular confiere al músculo una textura dura, arenosa. En las miopatías inflamatorias, se observa una separación edematosa laxa de las fibras, aunque la fibrosis no caracteriza la fase activa de la enfermedad, excepto cuando va asociada a una esclerosis sistémica.

Los cambios en el patrón de la red intermiofibrilar son frecuentes en las enfermedades miopáticas. Con frecuencia existe un cambio en remolino y de aspecto apolillado en la red intermiofibrilar en la LGMD y la distrofia facioescapulohumeral (DFEH) (Fig. 83.7);

la red intermiofibrilar pierde su disposición ordenada y se arremolina, de forma parecida a la turbulencia de un río. Estos cambios pueden observarse en varias enfermedades, pero tienden a ser mucho más habituales en las miopatías.

### Otros cambios

Son importantes los cambios selectivos del tipo de fibras. La atrofia de las fibras de tipo 2 es una de las alteraciones musculares más frecuentes (Fig. 83.8). La atrofia de tipo 2, especialmente si se limita a las fibras de tipo 2B, no es específica e indica un músculo que está sujeto al desuso. Si se escayola un miembro y se examina el músculo semanas después, se observa una atrofia selectiva de fibras de tipo 2. Cualquier enfermedad sistémica crónica tiende a producir una atrofia de fibras de tipo 2. Esto se observa en la artritis reumatoide, enfermedades inespecíficas del colágeno vascular, el cáncer (de ahí el nombre *atrofia caquética*), el retraso mental en los niños y la enfermedad de la vía piramidal. La atrofia de fibras de tipo 2B también puede deberse a la administración crónica de corticoides. Por tanto, debe considerarse que la atrofia de fibras de tipo 2 es probablemente un resultado inespecífico de cualquier cosa, pero no de un buen estado de salud.

La atrofia de fibras de tipo 1 es más específica. Se produce en algunas de las miopatías no progresivas congénitas, como la miopatía nemalínica y en la desproporción congénita de tipos de fibras, y es característica de la distrofia miotónica. Los cambios en la proporción de fibras en la biopsia son bastante distintos de los cambios en el

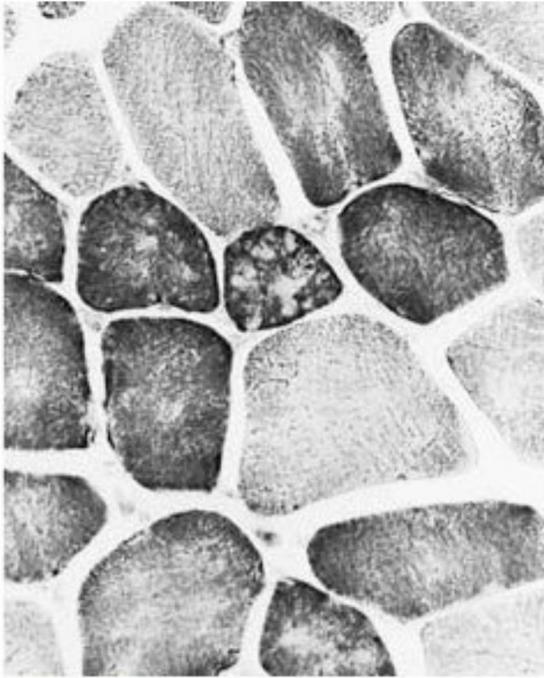


FIGURA 83.7 Miopatía. Fibras apolilladas, en ovillo. El patrón de la red intramiofibrilar está distorsionado, y en algunas áreas falta la tinción apropiada (tinción con la deshidrogenasa del dinucleótido nicotinamida adenina).

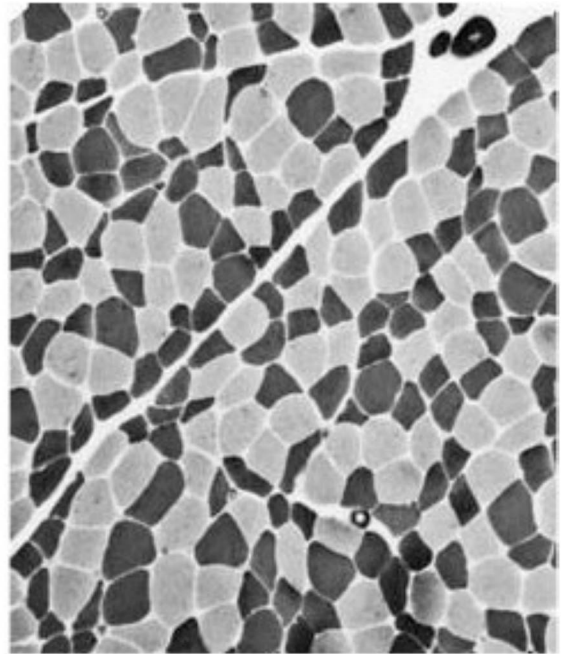


FIGURA 83.8 La atrofia de fibras de tipo 2 es un cambio frecuente de atrofia difusa o miopatía por esféroides (tinción con trifosfatasa de miosina adenosina).

tamaño de las fibras. El término *predominancia de tipo de fibra* se aplica al cambio en el número relativo de un tipo particular de fibra. El predominio de fibras de tipo 1 es normal en los músculos gemelos y deltoides. También es el rasgo distintivo de las miopatías congénitas y de muchas distrofias de inicio precoz.

Se observa un predominio de fibras de tipo 2 en la cabeza lateral del músculo cuádriceps. El predominio de fibras de tipo 2 se observa ocasionalmente en la atrofia muscular espinal juvenil y en las enfermedades de las motoneuronas, pero no se asocia firmemente con una enfermedad concreta.

Algunos cambios en la biopsia muscular son patognómicos de una enfermedad concreta. Así, la atrofia perifascicular, en la que las fibras atroficas son más numerosas alrededor del borde de los fascículos musculares, es el rasgo distintivo de la dermatomiositis. Varias miopatías metabólicas se caracterizan por la presencia de vacuolas lipídicas o bolsas anormales de glucógeno. Algunas deficiencias de enzimas, como la deficiencia de fosforilasa, de fosfofructocinasa (PFK), de lactato deshidrogenasa (LDH) y de mioadenilato desaminasa, pueden detectarse con tinciones histoquímicas apropiadas. La interpretación de una biopsia muscular debe incluir la descripción de los cambios morfológicos e histoquímicos y la relación que estos cambios puedan tener con un diagnóstico particular. En la atrofia muscular espinal juvenil se observan cambios histológicos característicos, así como en la dermatomiositis, miositis con cuerpos de inclusión, miopatías congénitas no progresivas (incluidas la enfermedad del cuerpo central y nemalínica), desproporción congénita de tipos de fibras, miopatías miotubulares,

miopatías por depósito de lípidos, deficiencia de ácido maltasa y deficiencia de fosforilasa. La tinción inmunohistoquímica de la distrofina y otras muchas proteínas sarcolémicas y miofibrilares puede diferenciar varias distrofias musculares entre sí. Aunque no sea específico de la enfermedad, existen cambios patológicos característicos que diferencian la deservación crónica de la deservación aguda simple.

### Inmunohistoquímica

El uso de material de biopsia para identificar proteínas perdidas está aumentando con la mayor disponibilidad de anticuerpos comerciales frente a las proteínas de interés. Si los estudios de ADN son irrelevantes en un paciente con una DMD, como sucede en el caso de una delección puntual, el diagnóstico se basa en demostrar la ausencia o la presencia de distrofina anormal en el tejido. Todos los sarcoglucanos se demuestran con técnicas similares. La deficiencia de cualquiera de los sarcoglucanos causa una distrofia muscular. Debido a que los sarcoglucanos incluyen un complejo, cuando se pierde uno, pueden faltar todos o algunos de los otros sarcoglucanos en la biopsia. El a-sarcoglucano tiende especialmente a perderse, lo que hace que sea una herramienta de cribado adecuada y económica. En algunas formas de distrofia muscular congénita se produce una ausencia o una reducción de la cadena  $\alpha_2$  de laminina (merosina) o a-sarcoglucano. En la *distrofia muscular de Emery-Dreifuss* ligada al cromosoma X se produce una ausencia de tinción de la membrana nuclear con anticuerpos antiemerina. Los estudios histoquímicos son útiles para buscar varias proteínas, como

desmina, ubiquitina y amiloide. Además, el material de la biopsia puede dar información sobre el tipo de célula inflamatoria y la afinidad por varios marcadores, como CD68 (macrófagos y células dendríticas), CD20 (células B), CD3 (células T activadas), CD8 (células T citotóxicas) y CD4 (células T colaboradoras y dendríticas); identifican células que intervienen en mecanismos inmunitarios citotóxicos, humorales e innatos. El complejo de anticuerpos antimembrana puede señalar las células marcadas para ser destruidas por el proceso inmunitario, como el endotelio vascular en la dermatomiositis.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

Distrofias musculares

Las distrofias musculares constituyen un grupo de trastornos musculares hereditarios que se presentan a cualquier edad con diversos grados de intensidad. La clasificación tradicional es clínica. La creciente información sobre la base molecular de estos trastornos proporciona tranquilidad y perplejidad a los médicos (Tabla 83.1). Las diferentes distrofias se deben a distintas anomalías moleculares; sin embargo, pacientes con defectos moleculares similares pueden mostrar una amplia variabilidad en el fenotipo que no siempre se explica con facilidad.

En gran parte, las alteraciones moleculares subyacentes de las distrofias incluyen proteínas estructurales. Por tanto, es útil revisar estas

proteínas de la forma que se producen en el músculo normal (Brown, 1997). Las proteínas contráctiles actina y miosina están ordenadas con otras proteínas, como la troponina, para formar los conocidos filamentos gruesos y finos del sarcómero. La reacción entre la actina y la miosina produce una realineación de las dos moléculas. En el modelo de filamentos deslizantes, los filamentos gruesos y finos se enfrentan deslizándose adelante y atrás.

Las proteínas contráctiles se conectan con el «exterior» de la célula por un complejo de proteínas que se unen finalmente a la lámina basal. El primer paso de esta conexión es la proteína *distrofina*, que se localiza en la superficie citoplasmática de la membrana muscular. Esta gran proteína (427 kDa) se codifica por un gen del brazo corto del cromosoma X. La distrofina está relacionada con la *espectrina* y otras proteínas estructurales, y consta de dos extremos separados por una zona larga, flexible, de forma cilíndrica. El extremo amino se une a la molécula actina, y el extremo carboxilo, rico en cisteína, une la distrofina al complejo de glucoproteínas del sarcolema. Dos de éstas, los distroglucanos, forman una unión directa entre la distrofina y parte de la molécula de laminina, que se halla en la superficie extracelular de la membrana muscular. El distroglucano-*a* es una proteína de 156 kDa que se encuentra fuera de la membrana y se une a la cadena de laminina  $\alpha_2$ . Se conecta también con el distroglucano-(3, que es un componente transmembrana de 43 kDa del complejo y se une a la distrofina. Las otras glucoproteínas son los sarcoglucanos; se han identificado cuatro, y se han etiquetado alfabéticamente: sarcoglucano-*a* (50 kDa),

TABLA 83.1 Defectos moleculares de las distrofias musculares

ENFERMEDAD	ROMOSOMA	PROTEÍNA
DMD/BMD	Xp21	Distrofina
DMED	Xp28	Emerina
Distrofia miotónica	19q13.2	Miotonina proteincinasa
Distrofia miotónica de tipo 2/PROMM	3q	ZNF9
FSHD	4q35	?
Distrofia oculofaríngea	14q	Proteína de unión de la polialanina 2 (PABP2)
Miopatía de Bethlem 1	21q22.3	Colágeno tipo VI (subunidades $\alpha_1$ o $\alpha_2$ )
Miopatía de Bethlem 2	2q37	Colágeno tipo VI (subunidad $\alpha_j$ )
LGMD 1A	5q22-31	Miotilina
LGMD 1B con cardiopatía autosómica dominante DMED	1 q11-12	Lamina nuclear A/C
LGMD 1C	3p25	Caveolina-3
LGMD 2A	15q15	Calpaína-3
LGMD 2B/miopatía de Miyoshi	2p13	Disferlina
LGMD 2C	13q13	Sarcoglucano-y
LGMD 2D	17q21	Sarcoglucano-a
LGMD2E	4q12	Sarcoglucano-p
LGMD2F	5q33	Sarcoglucano-5
LGMD 2G	17q11-12	Teletonina
LGMD2H	9q31-q33	TRIM32
LGMD2I	19q13.3	Proteína relacionada con la fukutina, <i>FKRP1</i>
Distrofia muscular congénita (DMC)		
Tipo clásico merosina-negativa	6q21-22	Merosina (subunidad $\alpha_2$ )
Deficiencia de integrina merosina-positiva	12q13	Integrina $\alpha_7$
Deficiencia de FRFP merosina-positiva	19q13.3	Proteína relacionada con la fukutina, <i>FKRP1</i>
Tipo Fukuyama	9q31-33	Fukutina
Síndrome de Walker-Warburg	9q31-33	POMT1 > POMT2, FKRP, fukutina
Enfermedad músculo-ojo-cerebro	1 p32-p34	POMGnT1
Síndrome de espina rígida con DMC	1 p35-36	Selenoproteína 1

BMD: distrofia muscular de Becker; DMD: distrofia muscular de Duchenne; DMED: distrofia muscular de Emery-Dreifuss; FSHD: distrofia muscular facioescapulohumeral; LGMD: distrofia muscular de cinturas; POMGnT1: O-manosa-p-1,2-AV-acetilglucosaminil transferasa; POMT1 y POMT2: glucosiltransferasa O-manosiltransferasa 1 y 2; ZNF9: dedo de zinc 9.

sarcoglicano-3 (43 kDa), sarcoglicano- $\gamma$  (35 kDa) y sarcoglicano-S (35 kDa). Se extienden por la membrana sarcolémica, pero sus relaciones con los distroglicanos y su función exacta no son del todo conocidas. Los sarcoglicanos se codifican en diversos cromosomas autosómicos, ninguno en el cromosoma X. La cadena  $\alpha_2$  de laminina (merosina) proporciona el anclaje a la matriz extracelular, porque se cree que a través de la porción del dominio globular de la molécula el distroglicano- $\alpha$  se une a la laminina. La merosina se enlaza también con la integrina  $\alpha 7$ (31D), una proteína compleja localizada en la membrana sarcolémica. La distrofina, los sarcoglicanos, los distroglicanos y la merosina funcionan aparentemente como una unidad para la estabilización de la membrana muscular. El conjunto de estas proteínas se conoce como *complejo distrofina-glicoproteína*.

Otras proteínas del sarcolema no enlazadas directamente al complejo distrofina-glicoproteína también pueden quedar afectadas en algunas formas de distrofias musculares (p. ej., disferlina y caveolina-3). Asimismo, las proteínas sarcoméricas (p. ej., miotilina, ZASP [proteína que contiene el motivo PDZ cortado y empalmado alternativamente con banda Z], desmina, titina y teletonina), importantes en la estabilización del aparato contráctil, sufren mutaciones en algunas distrofias. Las mutaciones de la proteasa calcio-dependiente específica muscular, gen calpain-3, son responsables de la mayoría de LGMD no relacionadas con la distrofina/sarcoglicano en los pacientes de ascendencia italiana y española. Además, las enzimas coadyuvantes (p. ej., la O-manosa-P-1,2-[V-acetilglucosaminil transferasa, la fukutina y las proteínas afines a la fukutina), que probablemente desempeñan un papel importante en la glucosilación del distroglicano- $\alpha$  y otras proteínas importantes, son responsables de ciertas formas de distrofia muscular congénita. Las mutaciones en la proteína relacionada con la fukutina también causan LGMD 21, la forma más habitual de distrofia no relacionada con la distrofina en los pacientes de Gran Bretaña. Además, las mutaciones que codifican las proteínas de la envoltura nuclear emerina y lamina A/C son la causa de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada al cromosoma X y autosómica dominante, respectivamente.

### ***Deficiencia de distrofina (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker y formas atípicas)***

La ausencia o la deficiencia de distrofina se hallan relacionadas con dos trastornos que causan la destrucción progresiva del músculo. El gen responsable se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en el *locus* Xp21. Es un gen extraordinariamente grande que comprende más de 2,5 millones de pares de bases y 79 axones o regiones codificantes. Aproximadamente, dos tercios de los casos se hallan asociados a una deleción detectable o a una duplicación de segmentos dentro del gen. Los otros casos probablemente son debidos a mutaciones puntuales demasiado pequeñas para ser detectables con las técnicas habituales. Existen «puntos calientes» en estas deleciones genéticas, especialmente entre los axones 43 y 52, y en particular entre los axones 44 y 49 (Nobile et al, 1997). Que la deleción esté dentro o fuera de la estructura (v. Capítulo 43) determina que la distrofina se halle ausente en el músculo o que esté presente en una forma reducida y alterada. Este detalle tiene mucha importancia clínica, porque el primer caso se asocia habitualmente a la forma grave (Duchenne) de distrofia muscular (DMD), mientras que el otro caso es causa de la variante benigna (Becker) de distrofia muscular (BMD). En la DMD, la distrofina anómala conserva suficiente función para frenar el progreso de la enfermedad. La lectura del código ADN es triplete a tri-

plete. Para la producción de distrofina es necesario mantener este *marco de lectura* en toda la longitud del gen. Si una deleción elimina un múltiplo de 3 bp, el sistema de lectura puede permanecer intacto corriente arriba y abajo, pero puede limitar el sentido, como si la frase «Usted no se puede comer al gato» se cambiase por «Usted no come gato», y se formase alguna distrofina modificada. Esta situación es la que se origina muchas veces en la forma benigna de la deficiencia de distrofina. En la forma grave, el sistema de lectura queda destruido, como si apareciera una deleción en la frase «Ug oc men gat». Existen excepciones a esta regla, y las deleciones estructurales se relacionan con las formas leves de la enfermedad, especialmente en el extremo 5' del gen, en los axones 3 a 7.

El índice de prevalencia de la DMD en la población general es aproximadamente de 3 por 100.000 y la incidencia de los hombres nacidos vivos es de 1 por 3.500. La frecuencia de la BMD es aproximadamente de una décima parte. Aunque la herencia es claramente recesiva y ligada al cromosoma X, casi un tercio de los casos son esporádicos. Probablemente es debido a mutaciones espontáneas que aparecen tanto en el niño como en el óvulo materno.

No es difícil imaginar que una ausencia de distrofina alteraría gravemente la integridad de la membrana sarcolémica. La atención se centró previamente en esta membrana por la evidencia por microscopio electrónico de que contiene brechas asociadas a áreas de destrucción en forma de cuña en la célula muscular adyacente. Se considera que la ausencia de una proteína de soporte hace que la membrana sea susceptible al daño mecánico. Esto significa que moléculas como el calcio tendrían acceso ilimitado a la fibra e iniciarían una cadena completa de procesos destructivos, produciendo necrosis de la fibra muscular. El proceso supondría entonces una degeneración continua, con intentos repetidos de regeneración por parte de las células satélite supervivientes. En ocasiones, este proceso conduce a una pérdida intensa de fibras musculares y a su reemplazo por tejido fibroso.

Varios animales tienen una deficiencia de distrofina; los mejor conocidos son el modelo de ratón *mdx* y de perro. La situación en el modelo de ratón es inhabitual. Los animales parecen relativamente normales, excepto por una fase al inicio de la vida durante la cual se observan alteraciones patológicas en el músculo. Sin embargo, en los perros, la deficiencia de distrofina se asocia con una debilidad evidente, y por microscopio se observa músculo anormal, haciendo que este animal sea adecuado para la evaluación de un posible tratamiento.

### ***Distrofia muscular de Duchenne***

Incluso en la variedad grave, los niños afectados son normales al nacer. Durante el segundo año, cuando los niños empiezan a caminar, persiste la torpeza observada en todos ellos al dar los primeros pasos. Se observa que el niño coloca una mano en la rodilla para conseguir la posición erguida cuando se levanta del suelo (*maniobra de Gower*). A menudo, en este momento, los músculos de la pantorrilla parecen estar más firmes y plásticos (seudohipertrofia) (Fig. 83.9). A los 2 o 3 años, los padres notan que el niño no corre de forma normal y que es incapaz de saltar sobre el suelo con ambos pies. Si no se instaura tratamiento, aparece rigidez en los músculos que cruzan dos articulaciones en las piernas. Los haces iliotibiales y el tendón de Aquiles suelen ser los primeros en volverse rígidos. Este fenómeno se observa de forma destacada en los niños que acostumbran a caminar descalzos.

A los 5 o 6 años, subirse a una silla resulta laborioso y necesitan una barandilla para levantarse. A veces, entre los 2 y 6 años de edad, existe un período de mejoría aparente, cuando el niño gana habilidades motoras. Es ilusorio, porque simplemente representa el desarrollo natural del niño, que aún no ha dejado atrás la debilidad muscular.





FIGURA 83.9 Distrofia muscular de Duchenne. Hipertrofia de la pantorrilla y el muslo en un paciente ambulatorio de 8 años.

A los 6-7 años se pueden producir caídas bruscas. Al principio, cuando el niño está corriendo o es empujado por los compañeros, la caída es muy espectacular; las rodillas se doblan bruscamente y el niño se desploma como una piedra. Aproximadamente, a los 8-10 años, el niño enfermo deja de subir escaleras y de levantarse del suelo, y es en este momento cuando suele empezar a usar la silla de ruedas para la locomoción. Los primeros estudios sugerían que estos niños empezaban a usar la silla de ruedas y perdían la capacidad de caminar aproximadamente a los 9 años de edad. En una población tratada con ortosis, cirugía reconstructora y fisioterapia, la edad promedio del confinamiento en silla de ruedas es a los 12,2 años. La historia auténtica de la DMD es difícil de asegurar, porque muchos médicos y padres se esfuerzan en que el niño se mantenga erguido, con lo que las extremidades se vuelven flexibles.

Si el niño sin un tratamiento integral pasa muchas horas al día sentado en una silla de ruedas, las contracturas de las caderas, rodillas y tobillos pueden ser intensas. Las caderas y las rodillas pueden contraerse hasta los 90°, y los pies se doblan hacia abajo y adentro en una posición equinovara exagerada. Resulta muy difícil calzarse zapatos normales, y el niño sólo puede dormir con las rodillas apoyadas en cojines y dobladas ligeramente hacia un lado. En este período, el manejo del niño es difícil, y casi siempre a este período de atrofia muscular se añade dolor en la espalda y en los miembros. La escoliosis grave puede afectar a la función respiratoria.

La participación cardíaca consiste en degeneración y fibrosis de la pared posterolateral del ventrículo izquierdo. Además del electrocardiograma (ECG) anormal, el movimiento de las valvas, el grosor de la pared y el movimiento de la pared también son anormales. Los niños afectados mueren por insuficiencia respiratoria o miocardiopatía relativamente resistente al tratamiento.

La prueba menos invasiva para confirmar el diagnóstico es realizar estudios de ADN en busca de una delección del gen de la distrofina. En el 30% de los pacientes sin delección, se necesita una biopsia muscular para establecer la ausencia de distrofina. Se dispone de tres anticuerpos contra los extremos (Dys 2 para el extremo carboxilo y Dys 3 para el extremo amino) y la región intermedia (Dys 1) de la molécula. La ausencia del extremo amino, el extremo que se une con actina, parece estar asociado con síntomas más graves. En la deficiencia de distrofina, la proteína se halla ausente o la tinción es irregular y fragmentada. Aproximadamente el 1% de las fibras muestran un borde de distrofina. Son las fibras revertidas, en las que el gen ha sufrido otra mutación poniendo la secuencia de codificación de nuevo hacia atrás. En caso de duda, el análisis *Western blot* puede mostrar una disminución de la cantidad de distrofina en el tejido.

La concentración de creatinincasa (CK) en suero está marcadamente elevada, por encima de 10.000 mU/ml. El electromiograma (EMG) muestra cambios miopáticos (v. Capítulo 35B) y la biopsia muscular revela necrosis de las fibras musculares, fagocitosis, variación del tamaño de las fibras, fibrosis, agrupaciones de fibras basófilas regeneradas y fibras opacas e hipercontraídas (fibras hialinas) (Figs. 83.10 a 83.12).

#### Tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne

**Fisioterapia.** El principal objetivo de la fisioterapia es mantener las articulaciones lo más flexibles posible. Al principio, los haces iliotibiales y los tendones de los talones son los más rígidos. Posteriormente,

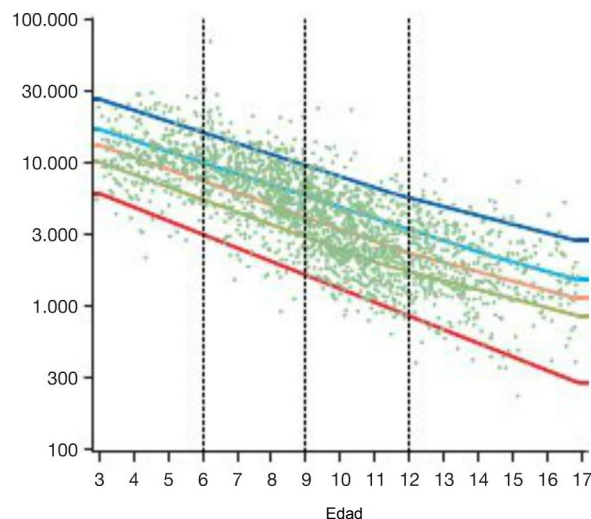
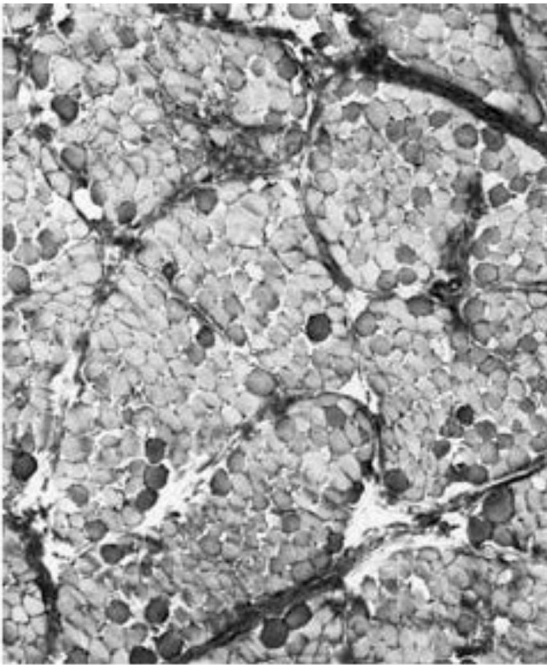
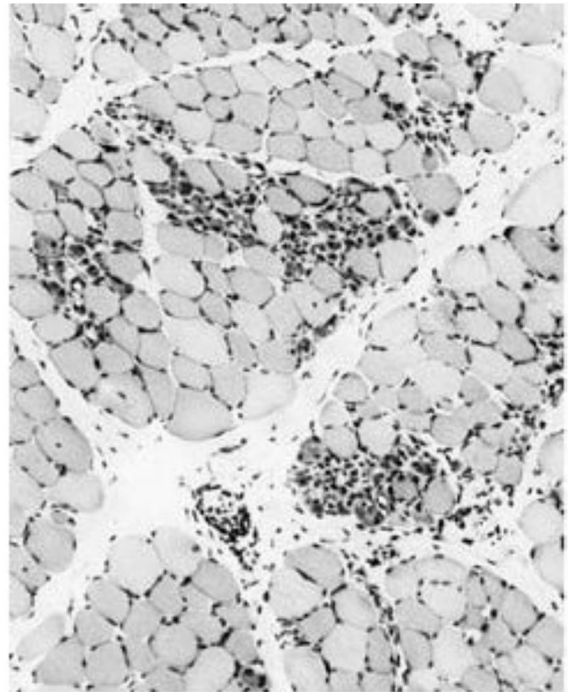


FIGURA 83.10 Distrofia muscular de Duchenne: cambios de la concentración de creatinincasa (CK) en suero con la edad. Se representa en un dispersograma del nivel de CK en suero en pacientes Individuales. Las líneas representan los percentiles 5, 25, 50, 75 y 95.



**FIGURA 83.1 1** Biopsia muscular de una distrofia muscular de Duchenne. Las fibras son de tamaño variable y están separadas por tejido conjuntivo. Se observan fibras grandes opacas fuertemente teñidas (tinción de Verhoeff-Van Gieson).



**FIGURA 83.1 2** Distrofia muscular de Duchenne. Se observan grupos de fibras pequeñas, basofílicas (teñidas de oscuro), desparramadas en la biopsia (tinción con hematoxilina-eosina).

las contracturas de codos, muñecas y dedos contribuyen a la discapacidad funcional. La fisioterapia se inicia habitualmente a los 3-4 años, con el aprendizaje de los padres a practicar estiramientos en los tendones de los talones del niño, los flexores de la cadera y los haces iliотibiales. Este programa requiere un régimen diario. El objetivo de los estiramientos pasivos de las articulaciones no es aumentar el rango de movimiento, sino más bien prevenir la presentación de contracturas posteriores. Todo ello se debe explicar cuidadosamente a los padres, porque pueden desanimarse fácilmente al ver que no mejora la rigidez incluso al cabo de varios meses de tratamiento. En las fases iniciales, es importante utilizar una férula nocturna, que es una plancha de plástico modelada alrededor de la parte inferior de las piernas, para mantener el pie en ángulo recto con la pierna. Raramente se producen contracturas del tobillo en los pacientes que utilizan estas férulas a conciencia. Desgraciadamente, algunos pacientes, en especial los mayores de 6-7 años, no toleran las férulas ortopédicas. Los padres se interesan muchas veces por programas de ejercicios activos. Estos programas son totalmente innecesarios en los niños jóvenes cuando consiguen andar de la mejor forma de que son capaces. Con el paso del tiempo, el niño tiene dificultades para andar o está confinado en una silla de ruedas, pero la debilidad muscular es intensa y el ejercicio no tiene ninguna eficacia para aumentar la fuerza muscular.

**Contenciones ortopédicas.** El empleo apropiado de las contenciones puede retrasar el uso de la silla de ruedas hasta 2 años. La debilidad de los cuádriceps es el factor más importante responsable de la

incapacidad de permanecer de pie o de caminar. Esta debilidad hace que las rodillas se colapsen incluso cuando están ligeramente flexionadas; la única posición estable es en hiperextensión. Entonces el niño se resiste a flexionar la rodilla para andar, y permanece en el suelo, incapaz de mover el pie. La colocación de una ortesis a lo largo de la pierna resuelve este problema (ortesis rodilla-pie). Este dispositivo estabiliza la rodilla y evita su flexión. El niño camina con la pierna rígida, pero ya no se cae. Generalmente, el momento de la colocación de la ortesis es cuando el niño no puede subir escaleras, tiene dificultad para levantarse del suelo o se cae continuamente. Una indicación de la ortesis es encontrar un músculo extensor de la rodilla que no puede estirar la rodilla contra la gravedad en la exploración. Con frecuencia, se oye el comentario de que el peso de la ortesis dificulta la marcha del niño. Debido a que la ortesis funciona como un péndulo, y que una ligera elevación de la cadera es suficiente para desplazar la pierna hacia delante, el peso de la ortesis raramente es un problema. Puede ser algo mejor la ortesis de rodilla-pie de plástico, de poco peso, pero el problema es mantener el pie recto con este dispositivo, mientras que la bota alta con un apoyo doble vertical da una estabilidad excelente. La elección entre plástico o metal depende muchas veces de las preferencias del médico o del paciente.

**Cirugía.** La cirugía reconstructora de la pierna se puede combinar con la ortopedia. En efecto, en la mayoría de los niños las dos medidas se llevan a cabo durante el mismo ingreso hospitalario. El objetivo de la cirugía de la pierna es mantenerla extendida y eliminar las contrac-

turas de los haces iliotibiales y los flexores de la cadera. El acortamiento de los haces iliotibiales produce una posición en la que las piernas del niño quedan en franca abducción. Como la ortesis larga de la pierna actúa como el mecanismo de un péndulo, si el pie está en franca abducción el niño no puede balancearlo hacia delante. El único efecto que se conseguiría en este caso al elevar la cadera sería que la pierna trataría de oscilar hacia la línea media. Esto resultaría imposible, porque la abducción se debe a la resistencia que ofrece la contractura de los haces iliotibiales. Un método sencillo para mantener la función de la pierna es la práctica de tenotomías subcutáneas de los tendones de Aquiles, flexores de las rodillas, flexores de la cadera y haces iliotibiales. Este procedimiento permite, muchas veces, que un niño condenado a depender de una silla de ruedas pueda continuar caminando.

Las modernas técnicas de estabilización espinal se emplean cada vez más en los niños con DMD. Debido a las molestias extremas de una escoliosis grave y de los problemas respiratorios asociados, la cirugía espinal es un procedimiento aceptado para los pacientes en las fases avanzadas de la enfermedad. Debe considerarse la cirugía en los pacientes con escoliosis de 35 grados o más y molestias significativas. Para reducir los riesgos asociados con la cirugía, la capacidad vital forzada debería ser idealmente superior al 35% de la prevista.

**Tratamiento farmacológico.** La prednisona en dosis de 0,75 mg/kg mejora brevemente la fuerza y la función muscular y retrasa la velocidad de progresión. La duración de sus efectos es incierta, aunque parece que se aproxima a los 3 años, por lo menos. El esteroide sintético deflazacort tiene un efecto terapéutico semejante y aproximadamente la mitad de efectos colaterales. Está comercializado en Europa y América Central y Sudamérica, pero no en Estados Unidos. Los corticoides pueden considerarse como medicamentos que «ganan tiempo» para el paciente, hasta que llegue otro tratamiento mejor. Bajo este concepto, los autores retrasan su empleo hasta los 5 años de edad, justo antes de empezar el inevitable declive de la fuerza muscular, pero en un estado en el que los músculos todavía se hallan relativamente preservados.

Actualmente, los fármacos en investigación que actúan en la vía de la miostatina se consideran de utilidad en las distrofias musculares. La miostatina es un regulador negativo de la diferenciación y el crecimiento de las fibras musculares. La inhibición de miostatina u otras enzimas en esta vía puede aumentar el tamaño y la fuerza de las fibras musculares.

**Terapia génica.** En teoría, el tratamiento y la curación de las distrofias musculares sería reemplazar el gen defectuoso. La enfermedad se debe a un efecto negativo, la ausencia de distrofina, no a un efecto positivo por la presencia de un producto génico tóxico. La posibilidad de reemplazar un músculo viejo por uno nuevo es tentadora, y ha preocupado a los científicos de las últimas décadas. El primer intento fue utilizar mioblastos sanos obtenidos de músculo no afectado. Los mioblastos inyectados en el músculo tenían que fusionarse con el músculo distrófico e introducir el gen normal. A pesar de la expresión de distrofina en algunas fibras musculares, el bajo porcentaje de fibras fusionadas no proporcionó ningún efecto clínico. Las razones son varias: las células inyectadas se difundían solamente a distancias cortas, tenían tendencia al rechazo y el músculo superviviente se resistía a fusionarse con estos mioblastos. Se ha intentado resolver estos fracasos, pero hasta la fecha la transferencia de mioblastos es sólo una posibilidad que pertenece al futuro.

Un método más prometedor es el desarrollo de un vector en el que se pueda insertar el gen de la distrofina, e introducir este gen en

el interior del músculo. Para ello, deben superarse varios problemas. El gran tamaño del gen hace difícil su inserción en los vectores habituales. Sería ideal poder obtener una versión abreviada de todo el gen. Estos genes truncados se presentan de forma natural y causan solamente fenotipos ligeros de DMD. El gen tendría que actuar conjuntamente con un promotor que consiguiera que la producción de distrofina quedara limitada al músculo. El vector vírico debería ser seguro y fiable. Esto exigiría la comprobación de muchos o todos los genes víricos. De momento, los adenovirus son los mejores candidatos para desarrollar un vector, pero se están estudiando también otros vims, como los retrovirus. Los primeros ensayos en animales son esperanzadores en este sentido, y ya ha comenzado su experimentación en seres humanos.

Otro tratamiento posible es el uso de fármacos que permiten «leer» los codones de parada. El único fármaco actualmente disponible es la gentamicina, y se están realizando ensayos clínicos. Sin embargo, los posibles efectos adversos y la inconveniencia de las frecuentes dosis intravenosas con utilidad limitada frenaron su aceptación. Se están estudiando otros fármacos que *leen* los codones de parada.

**Distrofia muscular de Becker.** La DMB comparte todas las características clínicas de la forma grave, pero tiene un curso más benigno. La enfermedad se inicia en la primera década, aunque los padres con frecuencia notan los primeros signos de debilidad más adelante, por los síntomas más leves. Ocasionalmente, los síntomas no se inician hasta la cuarta década o después. La hipertrofia muscular, las contracturas y el patrón de debilidad es semejante al que se observa en la DMD. Los jóvenes con DMB, sin embargo, continúan caminando con independencia hasta pasados los 15 años de edad, y no necesitan silla de ruedas hasta pasados los 20 años. Un síntoma frecuente en los jóvenes adolescentes con DMB son los calambres en las piernas y el dolor en otros músculos, relacionados muchas veces con el ejercicio, y de mayor intensidad que los de la DMD. Muchos pacientes tienen una miocardiopatía que puede resultar más incapacitante que la debilidad muscular. El trasplante cardíaco ha tenido mucho éxito en algunos pacientes con la forma de miocardiopatía dilatada.

La concentración de CK en suero se halla elevada, pero no tanto como en la DMD. El EMG revela características de miopatía. Estas alteraciones no son específicas, y el diagnóstico requiere la demostración en la biopsia muscular de una mutación del gen de la distrofina, o una reducción de la cantidad o el tamaño de la distrofina. La inmunotinción de los tejidos musculares con anticuerpos Dys 1, Dys 2 y Dys 3 habitualmente revela un patrón de tinción normal. El diagnóstico definitivo requiere muchas veces la cuantificación de la distrofina en el músculo con estudios de *Western blot*.

Como en los primeros años los pacientes no acostumbran a tener muchos problemas, la fisioterapia enérgica, la reconstrucción quirúrgica y las férulas de contención nocturna son menos necesarias. Los pacientes con DMB son menos propensos a presentar cifoescoliosis, quizá porque no están reclusos en silla de ruedas hasta que la columna vertebral ha madurado completamente. Los autores han utilizado corticoides sólo ocasionalmente en los pacientes con DMB. El efecto estabilizador de los corticoides es menos destacado cuando el curso de la enfermedad es razonablemente estable. En cuanto a otros aspectos, como la ortosis y el asesoramiento genético, la DMB y la DMD se deben orientar de la misma forma.

**Otros fenotipos asociados con distrofinopatías.** Con el avance de los estudios genéticos y los análisis de la distrofina se ha podido demostrar que la deficiencia de distrofina no siempre se asocia con