

Sesión del 11 de mayo de 1969 °

## NUEVOS CONCEPTOS DE PATOLOGÍA MUSCULAR EN LA INFANCIA

DR. EMILIO FERNÁNDEZ ALVAREZ

Barcelona

El objeto de esta breve comunicación es, como su nombre indica, exponer algunos de los nuevos conceptos que recientemente han venido a enriquecer y clarificar nuestros conocimientos en el campo de las miopatías. Como el que os habla es un clínico, así como la mayoría de los aquí presentes, dirigiremos nuestra atención preferentemente a los aspectos clínicos más relevantes.

Desde hace cien años (exactamente en 1868), en que DUCHENNE llamó la atención sobre ciertas formas de *parálisis* (que clarivamente consideró de origen muscular, diferenciándolas de las *parálisis neurógenas*), se asiste a una lucha por descubrir diferentes modalidades de miopatías, a las que se bautiza con el epónimo (muchas veces ilustre) de su descubridor. Se llega así a distinguir el grupo *distrofia muscular* (DM) de las restantes miopatías (infecciosas, metabólicas, etcétera) considerando las DM *afecciones degenerativas de la fibra muscular*, de evolución más o menos rápida pero fatal, de etiología indeterminada, pero en la que hay que señalar su carácter hereditario. (VII Congreso Internacional de Neurología. Roma, 1961). Pero en este grupo la variedad de formas creó un confusiónismo que dificultaba su comprensión. En el clásico trabajo de WALTON y NATTRASS (1954) se recogen 18 formas clínicas que parecían bien definidas (DUCHENNE, GOWERS, LEYDEN-MOBIUS, ERB, LANDOUZY-DEJERINNE, etc.), proponiéndose

---

° Reunión conjunta con la Sociedad Valenciana de Pediatría, celebrada en la villa de Montblanc (Tarragona).

diferentes modalidades de clasificación todas ellas insatisfactorias (BELL, TYLER y WINTROBE, LEVISON, etc.).

El planteamiento actual, obra principalmente de WALTON, aúna los datos clínicos y los genéticos permitiendo una visión más clara, armónica y práctica de la DM. Según este concepto se forman tres grupos de DM: Formas ligadas al sexo. Formas autosómicas recesivas. Formas autosómicas dominantes.

# 1. VARIEDADES LIGADAS AL SEXO.

Únicamente están afectados los varones. Las hembras actúan como portadoras. Existen dos modalidades:

a) *Forma severa* (que corresponde a la forma clásica de DUCHENNE). Todos los datos permiten suponer que el gen causante de este proceso es totalmente penetrante, lo que significa que todos los varones homocigotos padecen la enfermedad. Se caracteriza por:

- Comienzo precoz (90 por ciento antes de los 3 años);
- Evolución rápida que lleva a la invalidez alrededor de los 12 años y a la muerte a los 20;
- Debilidad muscular que se inicia en la musculatura proximal de las extremidades inferiores y cintura pelviana, y afecta en menor grado el resto de la musculatura estriada;
- Presencia de hipertrofia en pantorrillas y en ocasiones en antebrazo y muslos;
- Afectación cardíaca.

b) *Forma benigna* (BECKER). La distribución de la debilidad muscular y pseudohipertrofias son semejantes en esta forma a la severa, pero permite distinguirla por:

- Comienzo tardío (de 7 a 24 años. EMERY, 1968);
- Evolución lenta que lleva a la invalidez alrededor de los 30 años y a la muerte a los 40;
- No afectación cardíaca.

La identificación de estas formas, obra principalmente de BECKER (1955, 1957, 1962), tiene interés tanto para el pronóstico como a la hora de valorar los resultados de la terapéutica. Resulta obvio distinguir entre formas benignas y severas cuando se enuncian supervivencias prolongadas con tal o cual ensayo terapéutico.

# 2. VARIEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS.

a) *Limb girdle o de las cinturas*. Es la forma autosómica recesiva más frecuente. Se caracteriza porque:

- La edad de comienzo es variable desde la segunda infancia hasta la edad adulta;
- La debilidad muscular es más intensa a nivel de las cinturas

escapular y pelviana, pudiendo iniciarse indistintamente por una de ellas;

— Las pseudohipertrofias son excepcionales.

b) *Forma semejando la de DUCHENNE*. La existencia de familias con DM clínicamente superponible a la forma severa ligada al sexo ha permitido identificar esta forma, cuya única diferencia es que afecta tanto a varones como hembras. Para SKYRINY y MOKUSIK (1961) el electrocardiograma en estas formas mostraría diferencias de las ligadas al sexo, y según WALTON los valores de CPK no serían tan elevados. Sin embargo, estos datos, por sí solos, no parecen convincentes para distinguirlas si no se dispone del estudio genético.

Es interesante el conocimiento de esta forma por cuanto el consejo genético es diferente de las ligadas al sexo, ya que las hembras que no padecen la enfermedad tendrán hijos sanos (a menos que se casen con un heterozigoto).

### 3. VARIEDADES AUTOSÓMICAS DOMINANTES.

#### a) *Forma facio-escápulo-humeral* (LANDOUZY-DEJERINNE).

— Se inicia en la infancia, adolescencia o edad adulta (de 6 a 27 años) y es compatible con una larga supervivencia;

— Se afecta en primer lugar la musculatura facial (orbiculares) y escapular, difundiéndose muy lentamente a la cintura pelviana. La expresividad es muy variable, existiendo casos que precisan un examen muy detenido para detectar el proceso.

b) Las restantes formas de esta variedad (distal, ocular y oculofaríngea) no son comentadas, puesto que su incidencia en la infancia es prácticamente nula.

Evidentemente a esta clasificación, como a cualquier otra, se le pueden poner objeciones (obsérvese que no han sido mencionadas las distrofias que cursan con fenómeno miotónico), pero el mérito que nadie puede negar a WALTON es el de ofrecer con ella, no una enumeración exhaustiva de síndromes al alcance de cualquier estudioso, sino una base práctica para la investigación y sobre todo para el consejo genético.

### DETECCIÓN DE PORTADORAS.

Dado que las posibilidades terapéuticas en la DM son por el momento prácticamente nulas, una parte del esfuerzo de los investigadores se dirige a detectar las portadoras en las formas ligadas al sexo, que son precisamente las más frecuentes. Es verdaderamente lamentable



para la hermana de un paciente, tener que aguardar a tener hijos para saber si es portadora o no.

Actualmente se dispone de medios para detectar las portadoras. En primer lugar, el *examen clínico* puede mostrar algún signo del proceso en forma tan débil que para el sujeto haya pasado desapercibido (hipertrofia de gemelos, ligera dificultad para levantarse del suelo, etc.). Aunque este examen no debe ser menospreciado se tiende a valorar más los datos de laboratorio, especialmente el *aumento de ciertas enzimas*. En el paciente con DM ligada al sexo (forma de DUCHENNE o de BECKER) existe un aflujo anormal de enzimas musculares al torrente sanguíneo, que se manifiesta en menor grado en algunas portadoras. Los estudios practicados (THOMPSON, EMERY) están de acuerdo en que la creatin-fosfo-quinasa (CPK) es el enzima más sensible para detectar portadoras con la ayuda de GOT (mucho más útil que la GPT), siendo prácticamente de ninguna utilidad los enzimas glucolíticos (aldolasa y lactodehidrogenasa).

Existe disparidad de criterio acerca de la utilidad del ejercicio como factor sensibilizante.

Los estudios de biopsia muscular (PEARCE) en portadoras muestran anomalías del tipo de la distrofia, si bien en los pacientes con alteraciones al examen microscópico se hallaba asimismo elevado significativamente el nivel de CPK sérica.

Todos estos hallazgos son pruebas a favor de la teoría de LYON de que en las portadoras un número variable de células actúan como distróficas por inactivación del cromosoma X paterno.

#### MIOPATÍAS CONGÉNITAS NO PROGRESIVAS.

Son procesos miopáticos (pero no distrofias musculares en el sentido previamente citado del término) que se manifiestan ya desde el nacimiento. Su conocimiento es reciente por lo que aún están mal definidas. Su identificación ha permitido esclarecer parcialmente la llamada «*hipotonía congénita benigna*».

Aunque los signos son variables, el rasgo común lo constituye una debilidad muscular con hipotonía manifiesta desde el nacimiento. Los estudios enzimáticos y de EMG no son característicos, y el dato que permite la identificación es el estudio histológico, ya con técnicas de coloración especiales, ya histoquímicas, ya de microscopía electrónica.

Enumeraremos las principales:

— *Central core disease* (SHY y MAGEE, 1956). La tinción con el tri-crómico de GOMORI muestra una diferente coloración en la región central de las fibras. Todos los pacientes presentan una gran hipotonía al nacer, con debilidad muscular que impide la marcha hasta los 4 años;

— Miopatía nemalínica (SHY y ENGEL, 1963) caracterizada por la presencia de corpúsculos redondeados en las fibras musculares. Aparte

de la sensibilidad muscular e hipotonía congénitas, los pacientes presentan un genotipo que recuerda al *síndrome de Marfan* (aracnodactilia), aunque sin las anomalías aórticas y oculares propias de este síndrome;

— Miopatías mitocondriales. Con un cuadro clínico similar, el microscopio electrónico muestra mitocondrias enormemente agrandadas (m. megaconial) o grandes agregados mitocondriales (m. pleoconial);

— Miopatía miotubular (SPIRO, 1966). Corresponde asimismo a una miopatía específica caracterizada por fibras musculares finas con núcleos centrales situados en cadena. Su semejanza con los miotubos fetales hace suponer que pueda ser debida a un bloqueo en el desarrollo de las células musculares.

La existencia de estas miopatías, insospechadas hace tan sólo diez años, es de especial interés. Por un lado ha permitido profundizar en el conocimiento del vago síndrome de *«hipotonía congénita benigna»*, término acuñado para sustituir la *enfermedad de Oppenheim* definitivamente desterrado de la nosología. Por otro lado, sirven para estimular los estudios citológicos en las formas mal precisadas de hipotonía en la infancia.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Exploratory concepts in muscular Dystrophy and related disorders*. Excerpta Medica Foundation. New York, 1967.
- WALTON, J. N. and F. J. NATTRASS: *On the classification, natural history and treatment of the myopathies*. Brain, 77, 12, 1954.
- PEARCE y col.: *The Duchenne type muscular dystrophy histopathological studies of the earlier state*. Brain, 90, 109, 1967.