

TEMA 9



NEUROPATHOLOGÍA DEL MÚSCULO

DRA. AURORA ASTUDILLO GLEZ. MD PHD

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO QUIRÚRGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE OVIEDO



CLASIFICACIÓN DE LAS
LESIONES MUSCULARES



MIOPATIAS
INFLAMATORIAS



MIOPATÍAS
DEGENERATIVAS

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES MUSCULARES

PATOLOGÍA MUSCULAR DEL ADULTO

Inflamatorias

- Polimiositis

- Dermatomiositis

- Miositis por cuerpos de inclusión

- Miositis Asociada a colagenopatía

Infecciosas

- virales

- parasitarias

Distróficas

- Distrofia facioescapulohumeral

- Distrofia de cinturas

- Miopatías filamentosas

PATOLOGÍA MUSCULAR DEL NIÑO

Inflamatorias

Dermatomiositis infantil

Distróficas

Distrofias musculares congénitas

Distrofias de Duchenne y Becker

Mitocondriales

Pueden debutar en la vida adulta

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

INFLAMATORIAS: POLIMIOSITIS (PM) Y DERMATOMIOSITIS (DM). DEFINICIÓN

- Miopatías inflamatorias idiopáticas
- Patogenia autoinmune
- Comienzo subagudo proximal, simétrico, con pérdida de fuerza, elevación de CK e infiltrados mononucleares en la biopsia
- Lesiones cutáneas adicionales en la DM
- Pueden ocurrir como:
formas aisladas
en contexto de conectivopatía
asociadas a cáncer

CLASIFICACIÓN

- DM Dermatomiositis
- PM Polimiositis
- PM/DM asociada a neoplasia
- PM/DM infantil
- PM/DM asociada a collagenopatía

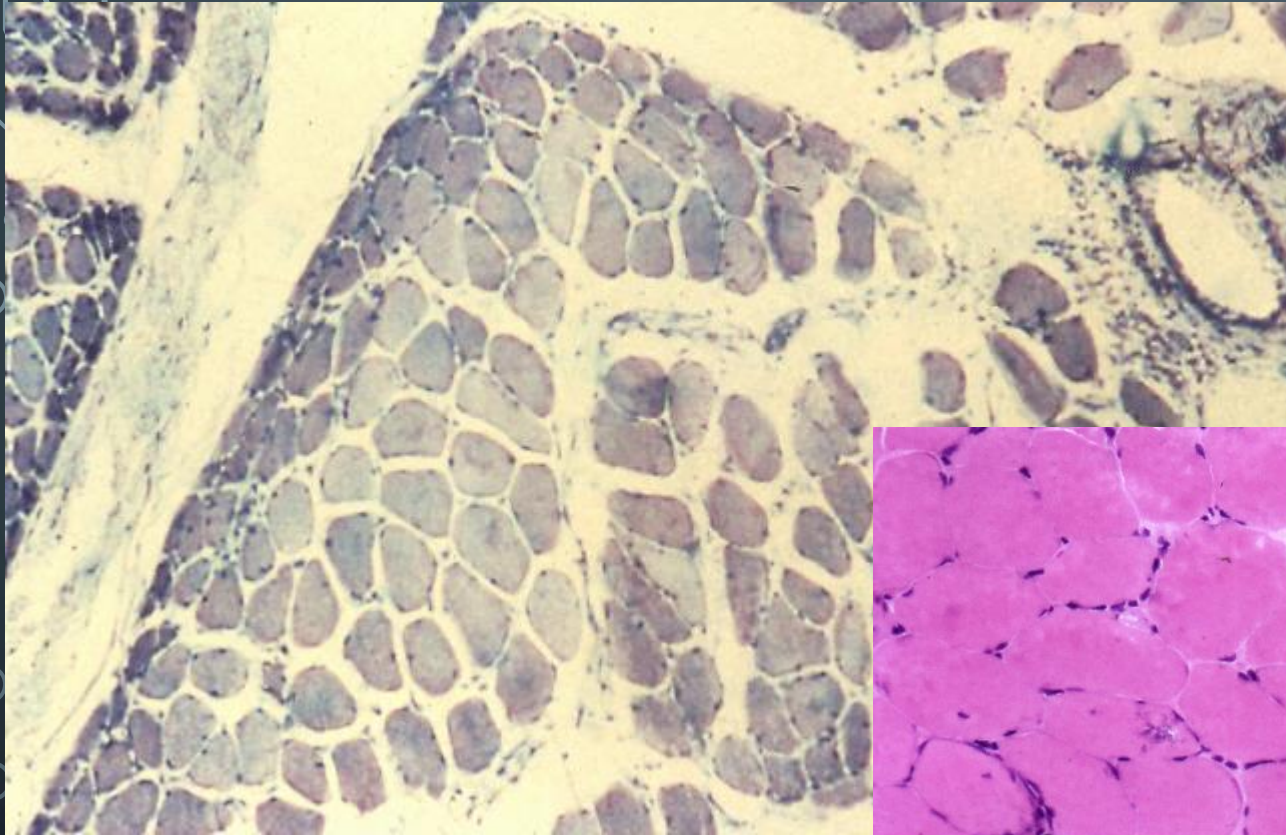
CLÍNICA DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS DM Y PM(1)

- Afectación proximal (en cinturas), más en brazos
- Curso lento
- Mialgias, predominan en brazos.
Pérdida de fuerza predomina en piernas.
- Disfagia en la polimiositis.
- Síntomas prolongados en la polimiositis (demora diagnóstica de unos 9 meses).
- Elevación moderada de las CK (x2 ó 3)
- EMG y RNM anormales

CLÍNICA DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS DM Y PM (2)

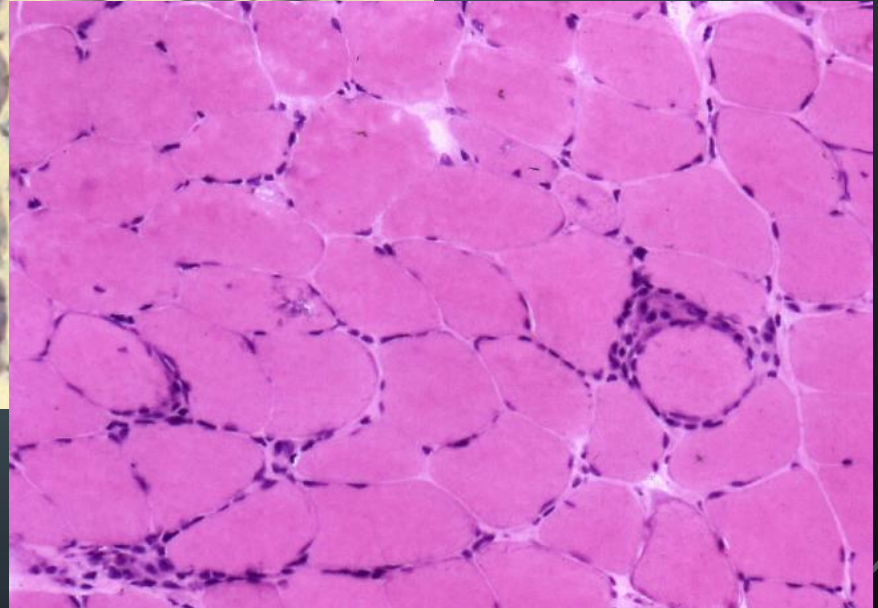
- En la dermatomiositis infantil, rash en zona extensora de articulaciones y malar, pérdida de fuerza, vasculopatía del tracto gastrointestinal.
- En adultos, afectación pulmonar y cardíaca frecuente
- Diagnóstico diferencial con las sistémicas: síndrome de Sjögren, LES, Artritis reumatoidea, conectivopatía mixta

NEUROPATOLOGÍA DEL MÚSCULO



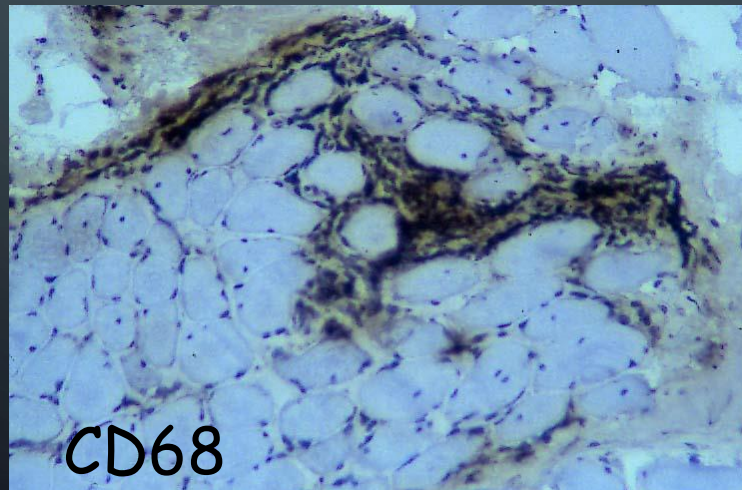
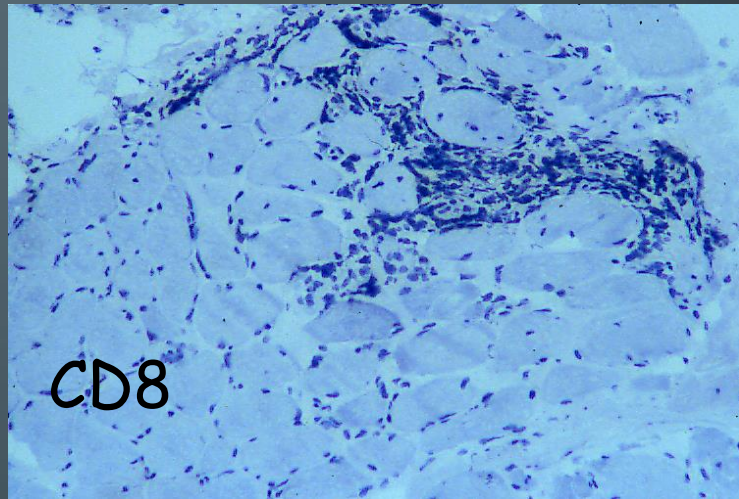
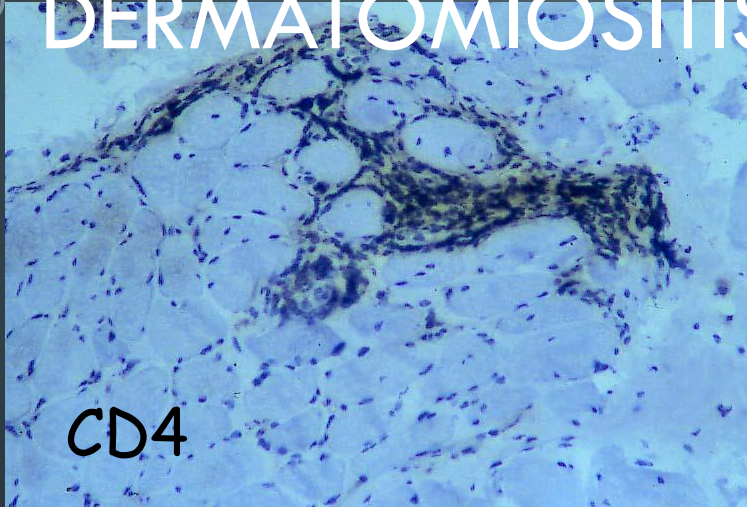
Atrofia perifascicular
en la
Dermatomiositis

Inflamación predominantemente
perimisial



PATOLOGÍA DE LA DERMATOMIOSITIS

INFILTRADO INFLAMATORIO EN LA DERMATOMIOSITIS



Linfocitos T tipo
“helper” (CD4)

Presencia de
“complejo de ataque a
la membrana”
(humoral)

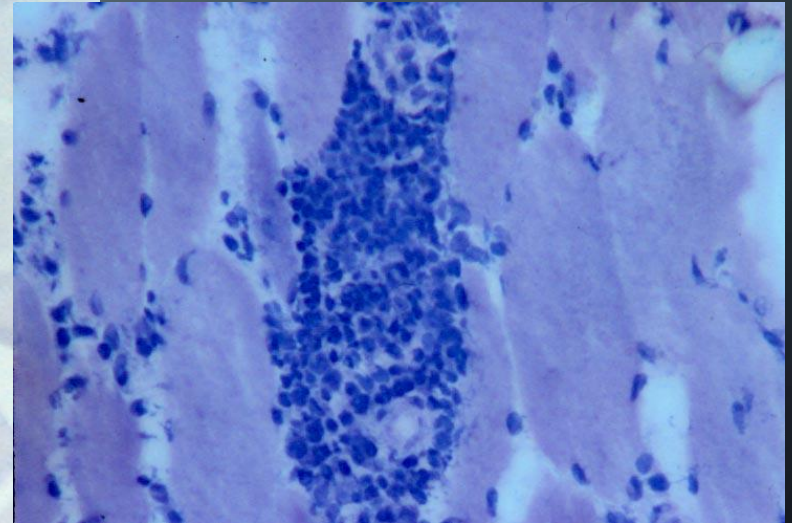
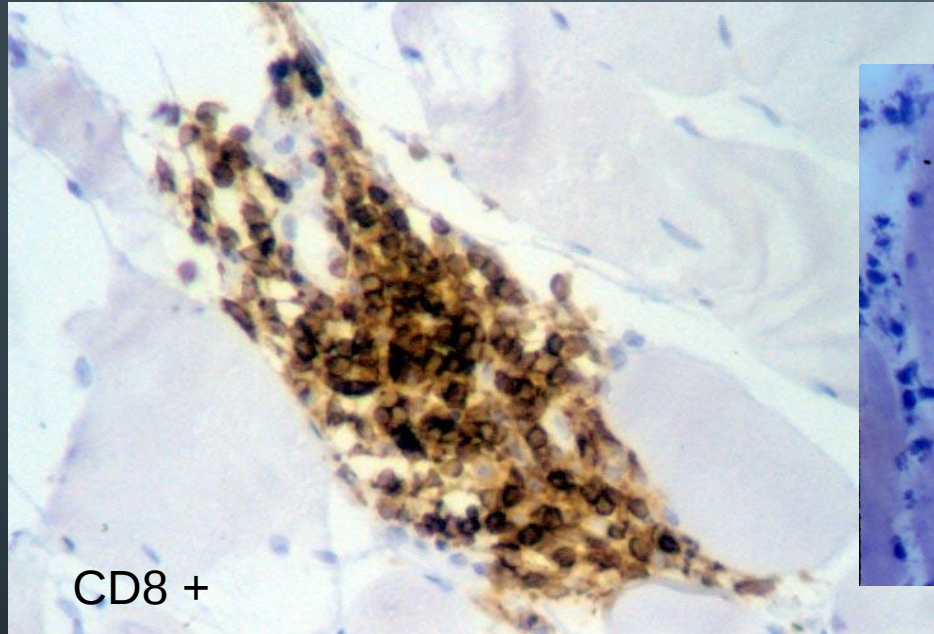
PATOLOGÍA DE LA DERMATOMIOSITIS

- Atrofia perifascicular mediada por:
Isquemia
Citokinas
- Previo al infiltrado inflamatorio, elevación del C5b-9 (complejo de ataque a la membrana) que se ve con IHQ en vasos capilares
- Infiltrado inflamatorio con T8, T4 y macrófagos:
Perimisial
Perivascular.

AUTOANTÍGENOS IMPLICADOS EN LA DERMATOMIOSITIS

- Mi -1 y Mi-2
- Mi-2 helicasa implicada en la transcripción [\[i\]](#) 100% específico y 20% sensible
- SRP (Partícula de reconocimiento de señal) Los casos positivos suelen ser de mala respuesta al tratamiento.
- PM-Scl muy sensible y poco específico
- U1 RNP Muy sensible y poco específico
- Sintetasas

DIAGNÓSTICO DE LA POLIMIOSITIS



Afectación endomisial

Carácter destructivo para la fibra muscular

Predominio de linfocitos T CD8 “killer”

Anticuerpos indican sobreexpresión de HLA I

PATOLOGÍA DE LA POLIMIOSITIS

- Aumento de las proteínas del shock térmico HS y del Bcl2
- Infiltrado inflamatorio de predominio T8 y macrófagos
- Endomisial
- En fibras no necróticas se expresa
HLA I

MIOSITIS Y NEOPLASIA

- En el 15% de los adultos con dermatomiositis, se asocia a un cáncer visceral.
- También puede verse asociado a polimiositis
- El diagnóstico de la miositis puede preceder al de la neoplasia.

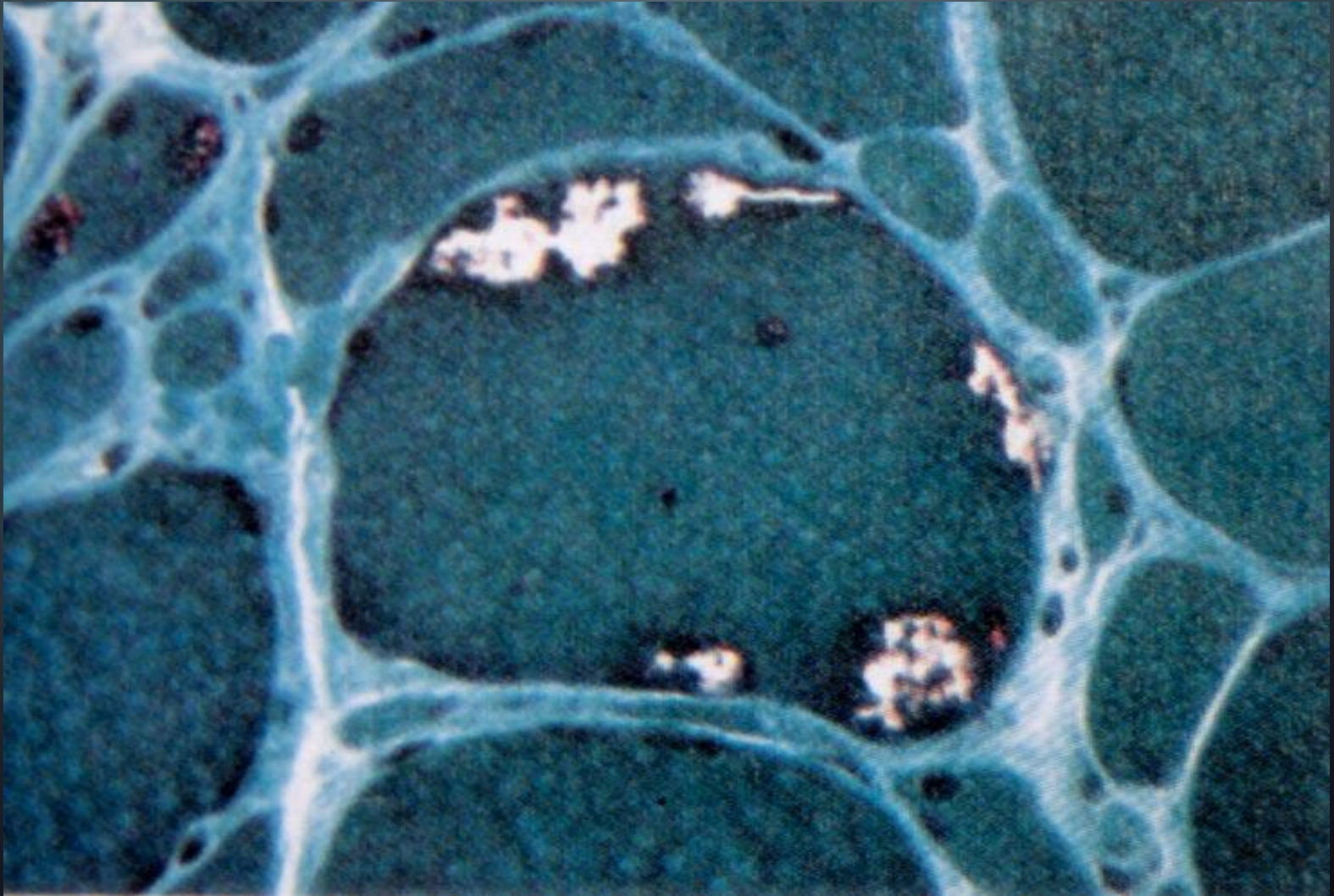
MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN (IBM)

- El 50% se manifiestan después de los 50 años.
- Atrofia muscular, precoz en músculos distales. Afectación de cuádriceps.
- Disfagia en el 25%
- Afectación cardiovascular en el 20%
- Se asocia: neuropatía crónica sensitiva, cirrosis, celíaca, úlcera duodenal
- Hay formas esporádicas y formas hereditarias: base genética en el cromosoma 9p12-p11

FORMAS ESPORÁDICAS DE IBM

- Clínica >50 años
- Vacuolas ribeteadas en el tricrómico “Rimmed vacuoles” conteniendo agregados multiproteicos y proteínas con plegamientos anormales:
 - Proteína precursora del amiloide (APP) y péptido beta amiloide (Abeta)
 - Colesterol
 - Caveolina-1
 - Apo E
 - etc

NEUROPATOLOGÍA DEL MÚSCULO



FORMAS HEREDITARIAS DE IBM (1)

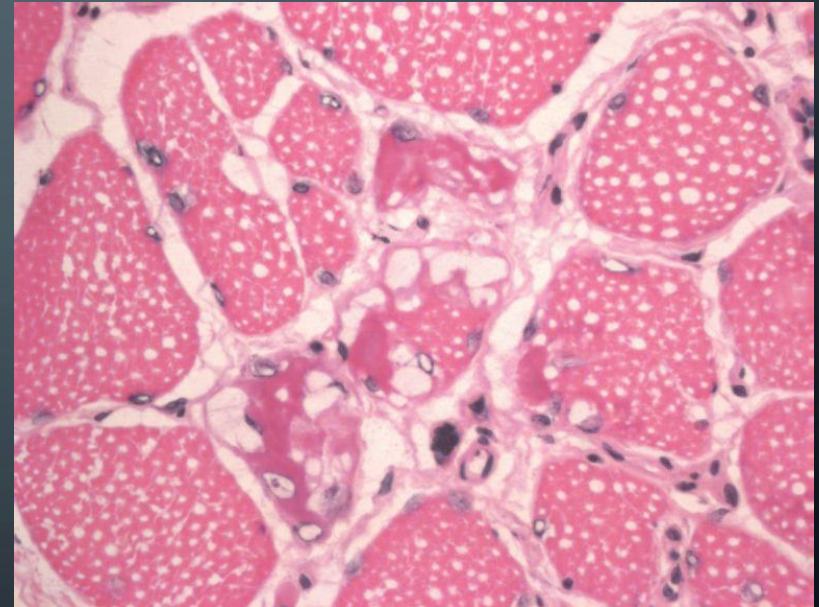
- Formas autosómico dominante y recesiva.
- A diferencia de la esporádica, el cuádriceps no se afecta.
- Gen que codifica para un enzima: N-acetilglucosamina epimerasa en 9p12-p11
- Se ha descrito afectación de otro gen en las formas autosómico-dominantes, con afectación de cuádriceps y de pectorales: el gen está en el 17p13.1
- Hay una forma muy rara, también autosómico dominante, en la que la miositis se asocia a demencia frontotemporal prematura y enfermedad de Paget ósea

FORMAS HEREDITARIAS DE IBM (2)

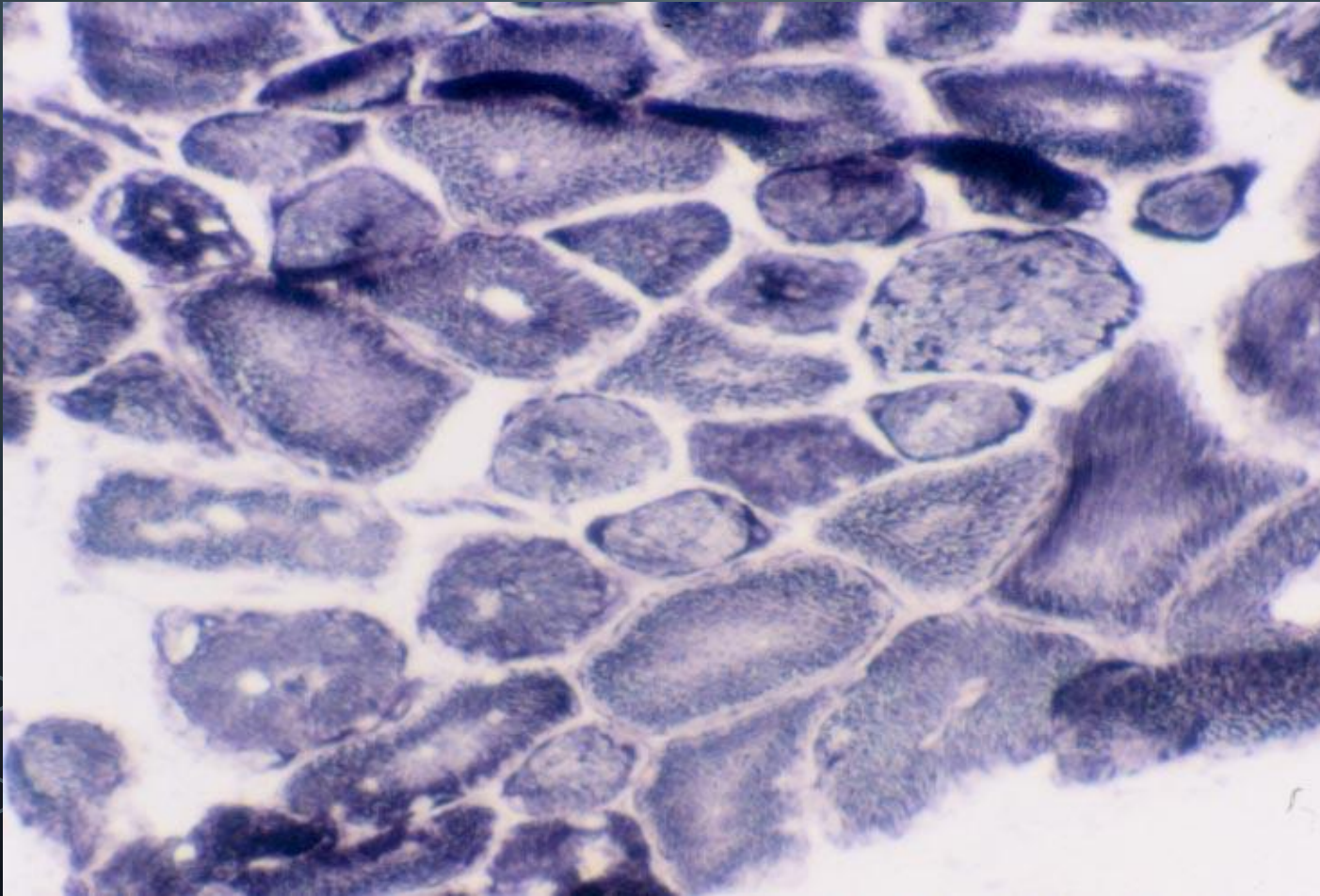
- **Formas hereditarias raras**
- IBM + Paget osoo + demencia frontotemporal (FTD)
- Mapea para el 9p21.1-p12
- Gen: Valosin-containing protein (VCP)
- Miembro de las AAA-ATPasas
- Valosin interviene en:
 - Control del ciclo celular
 - Fusión de membranas
 - Sistema ubiquitin-proteasoma.

PATOLOGÍA DE LA MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

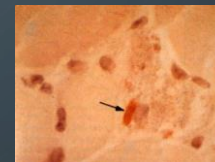
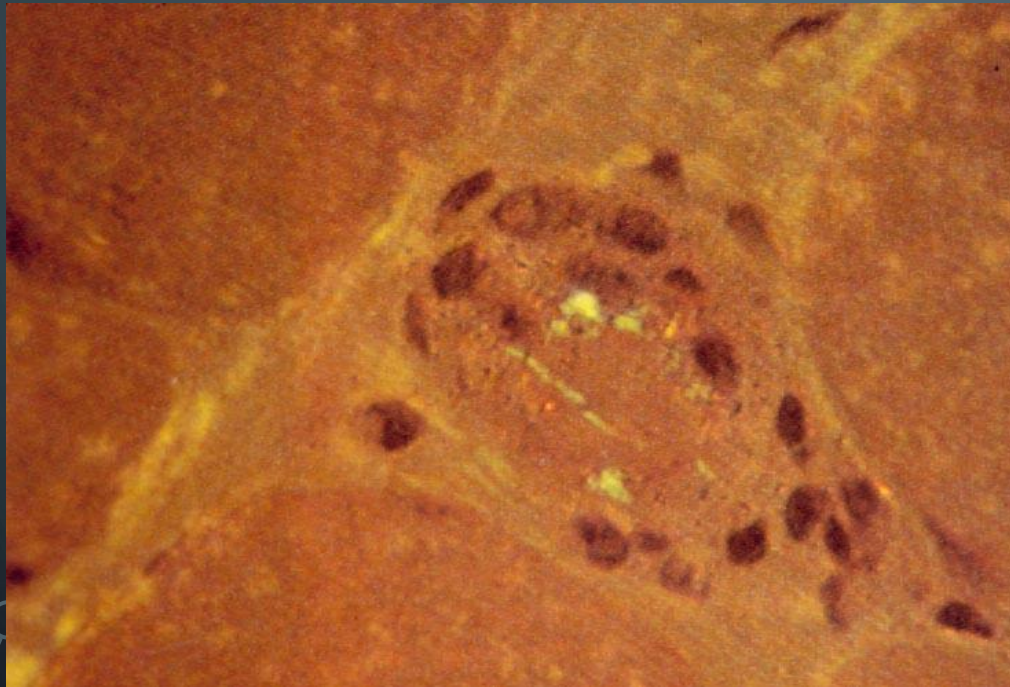
- Vacuolas ribeteadas
- Depósitos filamentosos citoplásmicos y nucleares, conteniendo:
 - Péptido betaamiloide
 - Ubicuitina
 - Proteína Priónica
 - Apolipoproteína E
- **No siempre se ve inflamación**



PATOLOGÍA DE LA MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN



PATOLOGÍA DE LA MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN



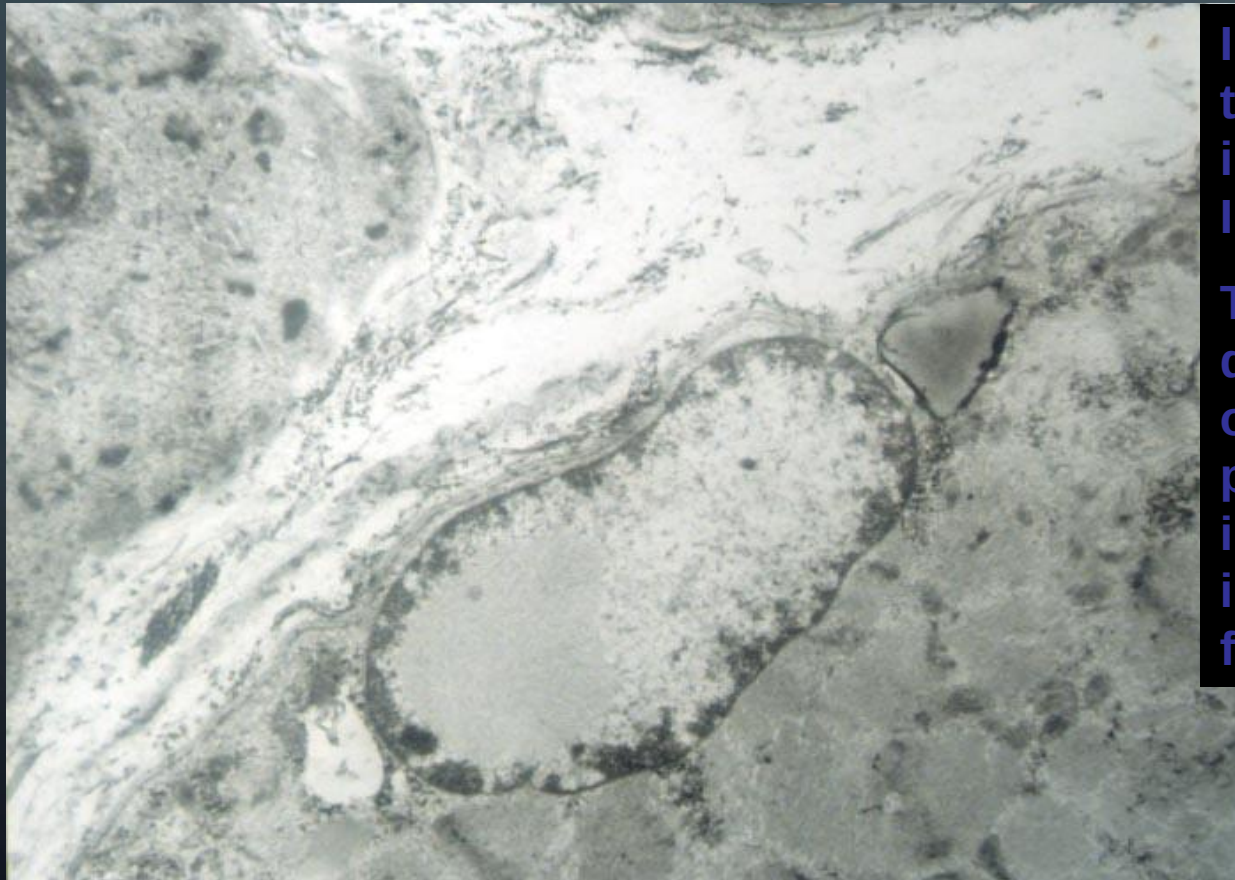
Los filamentos acumulados forman amiloide

PATOLOGÍA DE LA MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN



Inclusiones filamentosas
citoplásmicas

PATOLOGÍA DE LA MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN



Inclusiones
tubulofilamentosas
intranucleares en
IBM

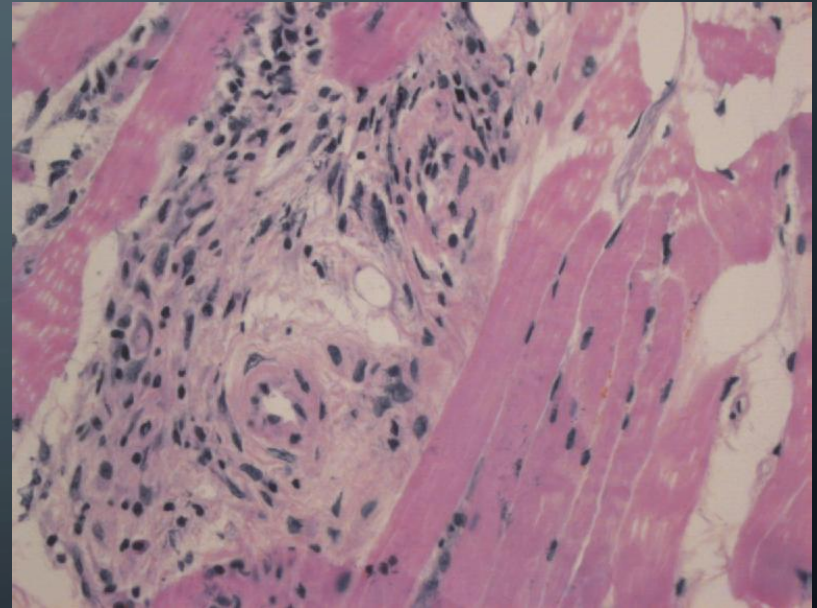
También en la
distrofia
oculofaríngea
pueden verse
inclusiones
intranucleares
filamentosas

POSIBLES MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LAS FORMAS ESPORÁDICAS DE IBM:

- 1.- **inhibición de la degradación de mRNA, con aumento de los gránulos de estrés:** presencia de mRNA+PABP1. Mutaciones en ACHR también las dan.
- 2.- **Inhibición del proteasoma y formación del agresoma.** Los agresomas como “holding stations”. Si se inhibe el proteasoma, aumenta el agresoma con dos principales agregados, Abeta y p-TAU, agresomas asociados a gamma tubulina, Abeta+ubiquitina + TAU + Hsp 70

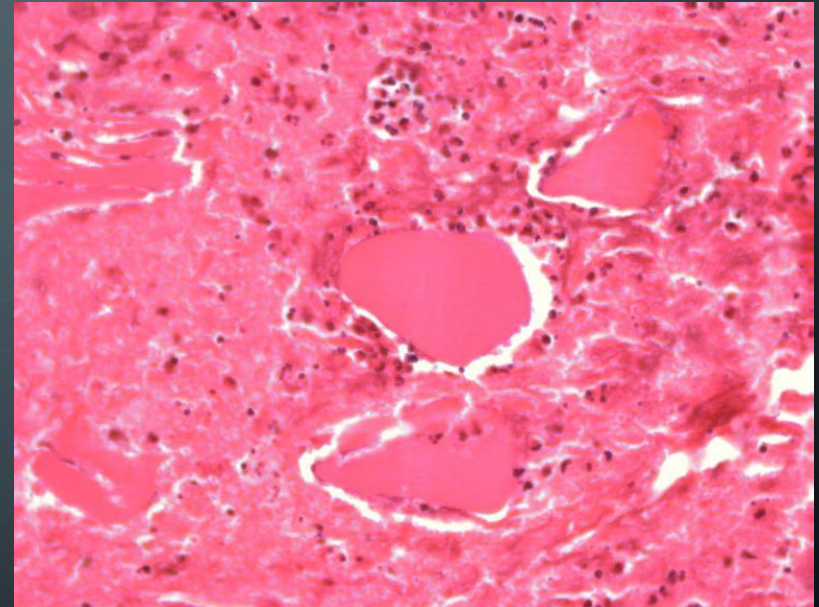
MIOSITIS EN ENFERMADADES SISTÉMICAS

- Es más frecuente en forma de vasculitis y perivasculitis afectando músculo.
- Se observa en Lupus, Sjögren, Artritis Reumatoidea, etc..
- En la sarcoidosis se ven granulomas (polimiositis granulomatosa)



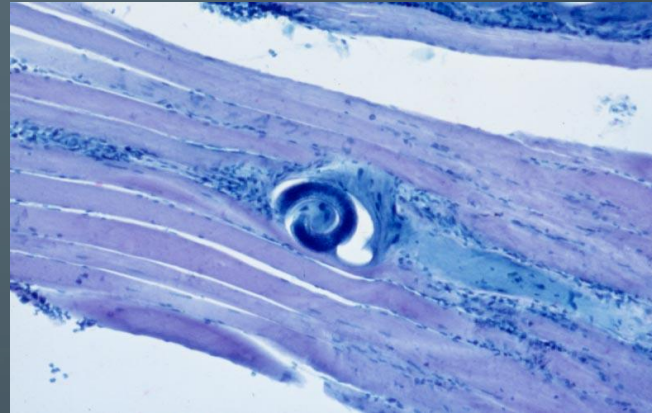
MIOPATÍAS INFLAMATORIAS CAUSADAS POR MICROORGANISMOS

- **Miositis viral:** la influenza puede causar una miositis benigna, o una severa rabdomiolisis. Un enterovirus (Coxsackie B) es causante de la mialgia epidémica. La miositis del SIDA puede ser:
 - a) por acción directa del virus
 - b) por la toxicidad de AZT
 - c) por la inmunodeficiencia



MIOSITIS PARASITARIA

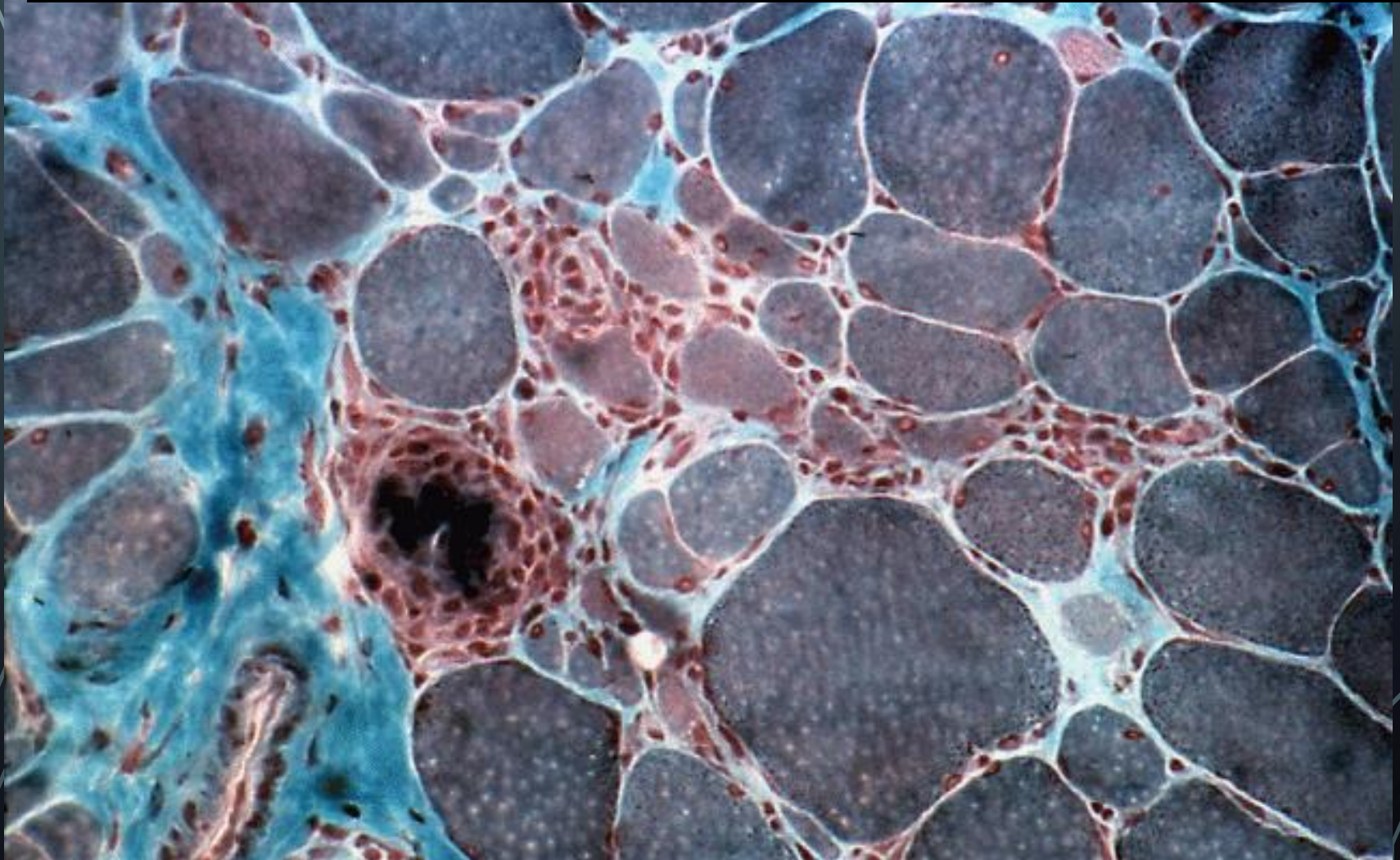
- Triquinosis
- Toxoplasmosis en inmunocomprometidos



MIOPATÍAS DEGENERATIVAS: LAS DISTROFIAS MUSCULARES

NEUROPATOLOGÍA DEL MÚSCULO

Distrofia muscular: clínica progresiva, histología con variación en tamaño de fibras, necrosis, regeneración e inflamación.



CLASIFICACIÓN DE LAS DISTROFIAS MUSCULARES (DM)

- Congénitas
- Infantiles: DM Duchenne y Becker
- Juveniles y del adulto: distrofias musculares de cinturas: LGMD
- Otras: distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia miotónica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS CDMS (CONGÉNITAS)

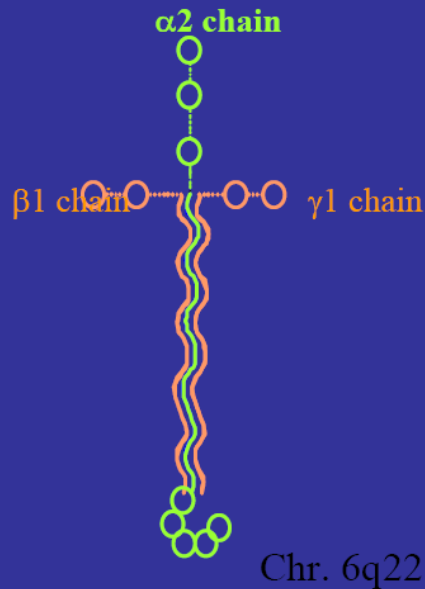
- Clínica de comienzo intrauterina, al nacimiento o a los pocos meses.
- Hipotonía
- Pérdida de fuerza

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS (CMDs)

- CMD1A. Por déficit de merosina. Gen LAMA2
- CMD1B. No gen detectado. Glicosilación anormal
- CMD1C: Gen relacionado con la Fukutina; FKRP
- CMD1D: anomalías de la glicosilación, gen LARGE
- FUKUYAMA (en japonés) gen de la Fukutina
- MEB (Músculo-ojo-cerebro) gen POMGnT1
- WWS (walker-warburg Syndrome) gen POMT1

NEUROPATOLOGÍA DEL MÚSCULO

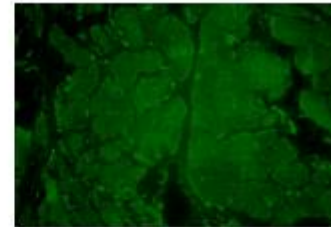
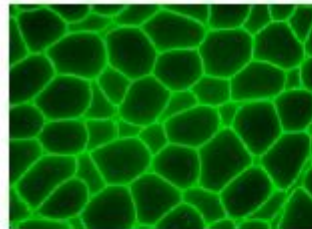
Mérosine (Laminine - 2)



Merosina +

Merosina -

CMD1A



Tomé et al, 1994

Alpha-2 laminin deficiency

Pueden llegar a sentarse, pero nunca llegan a andar sin ayuda

Pérdida de fuerza axial, más proximal que distal. A los seis meses se Pueden ver alteraciones en la mielinización de la s. blanca cerebral

Alteracion severa del la enzima CK



CMD 1 B

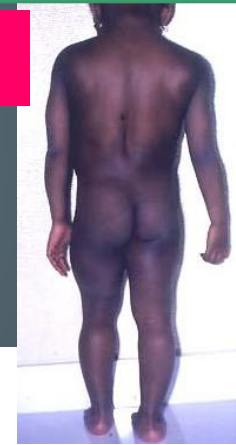
- Pérdida de fuerza proximal, de cinturas
- Espina rígida
- Contracturas del tendón de Aquiles
- Hipertrofia muscular
- Pérdida parcial de la expresión de merosina
- Glicosilación anormal del alfa distroglicano

NEUROPATOLOGÍA DEL MÚSCULO

CMD1C

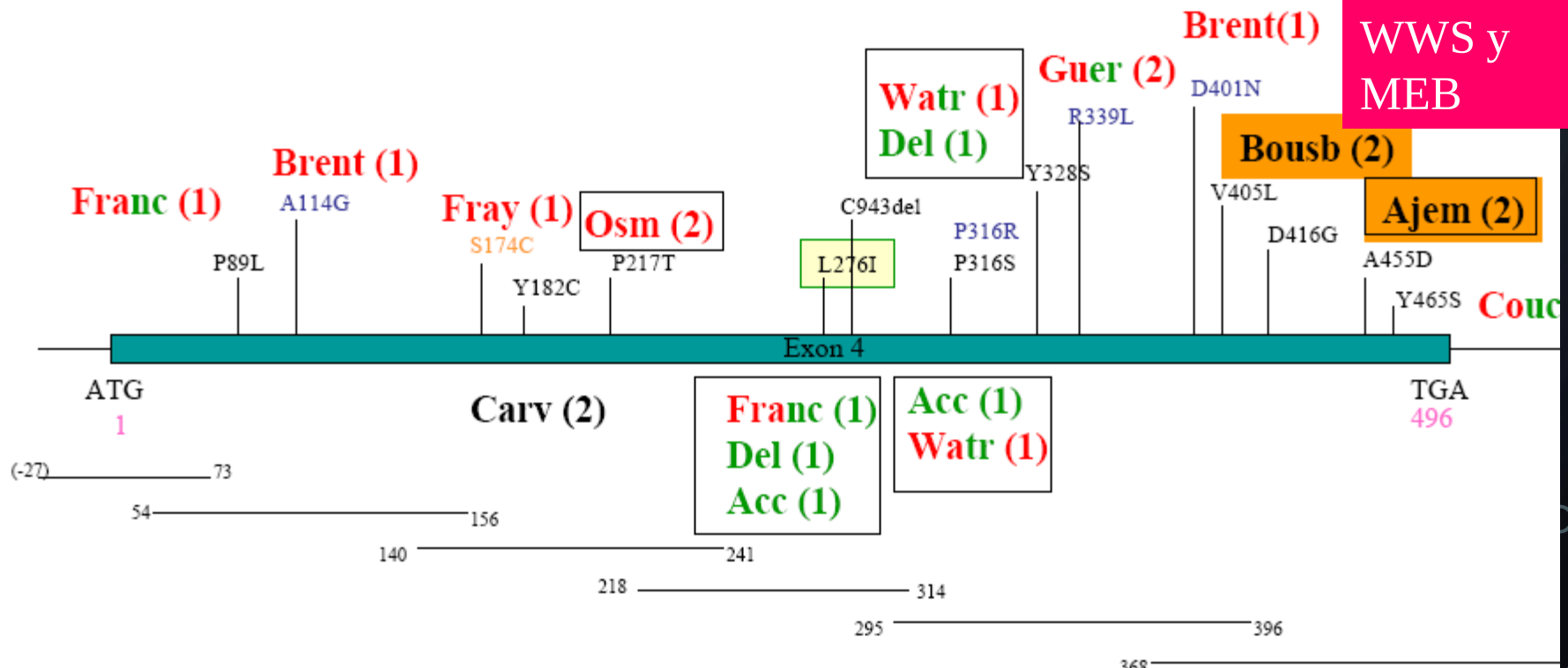
Gen relacionado con la Fukutina, FKRP

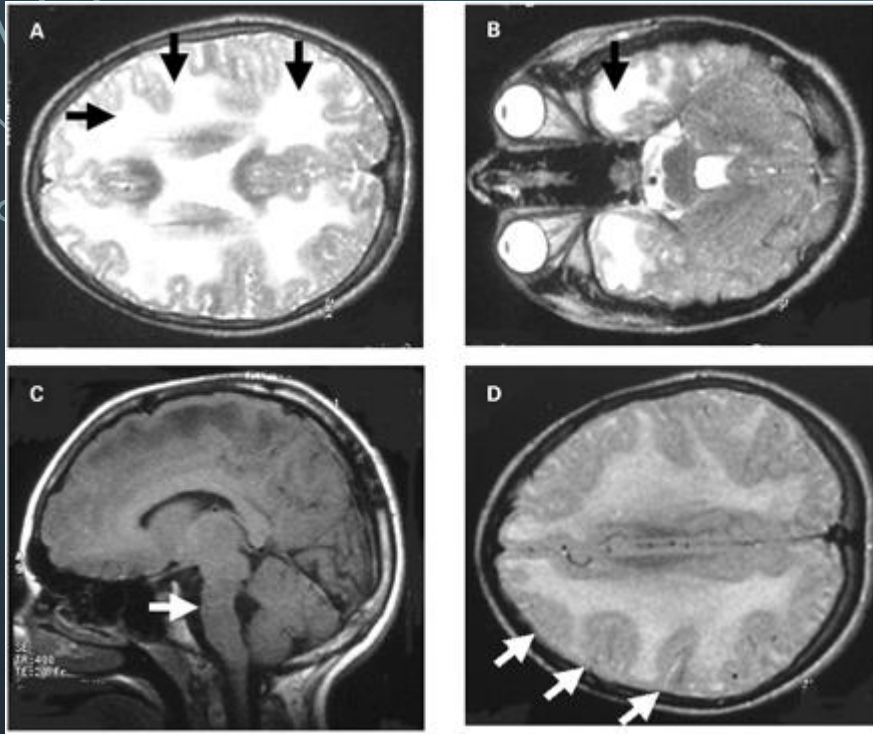
Mutaciones descritas:



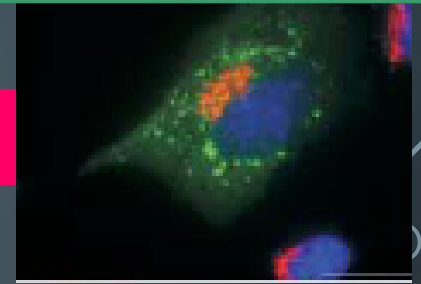
Espectro clínico amplio, se confunde con WWS y MEB

L276I





CMD1D

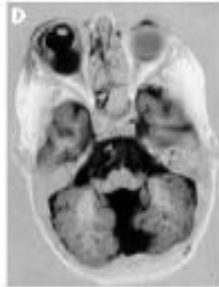


Anomalías en la glicosilación

Gen LARGE, localizada su proteína glicosilante en el Golgi

Clínica de severo retraso mental asociado a la distrofia muscular

MEB



WWS

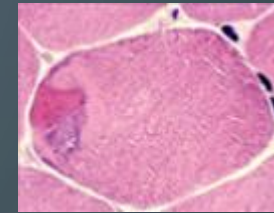
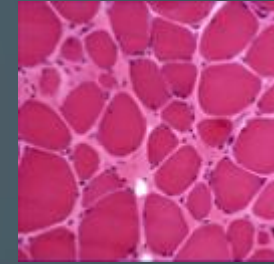


FUKUYAMA



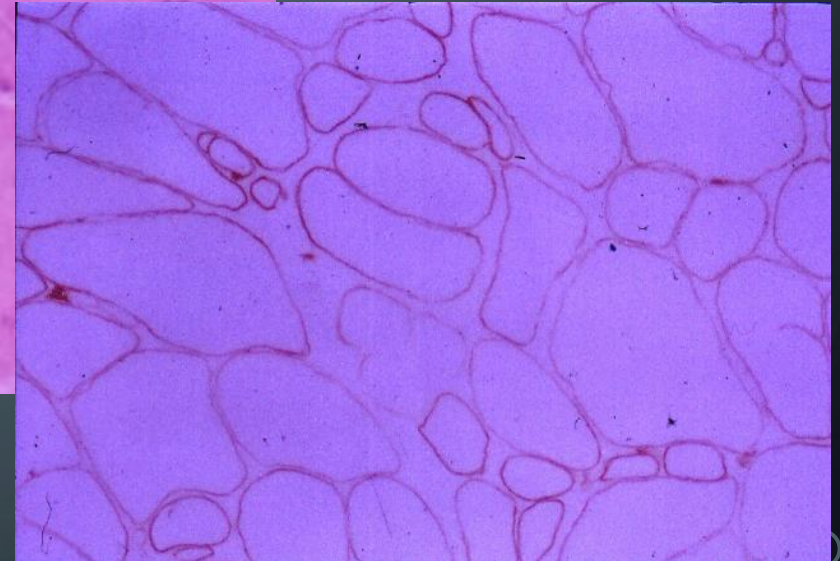
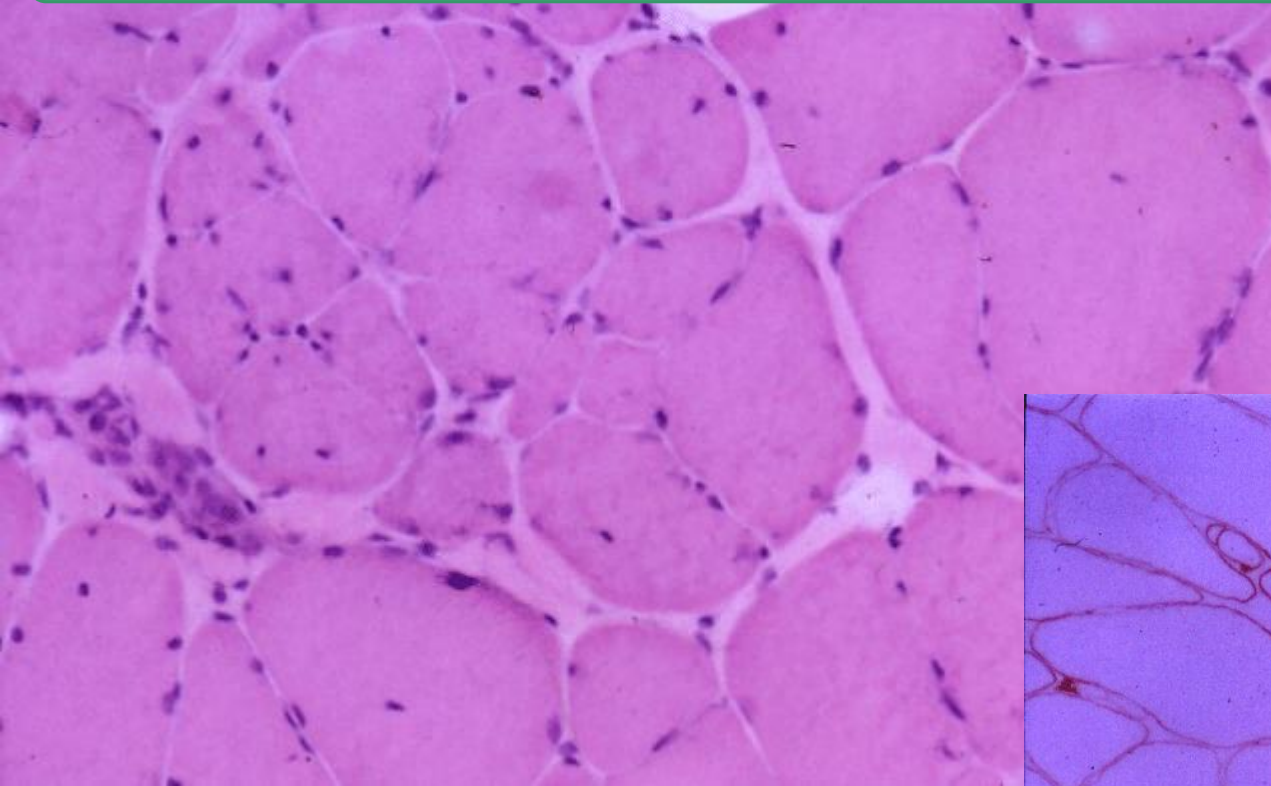
Las tres cursan con anomalías en el SNC. Genes relacionados con la glicosilación cuyas proteínas se localizan en Golgi y R. endoplasmático. El síndrome de Walker-Warburg es la forma más grave, con lisencefalia

Síndrome de espina rígida (RSMD-1)



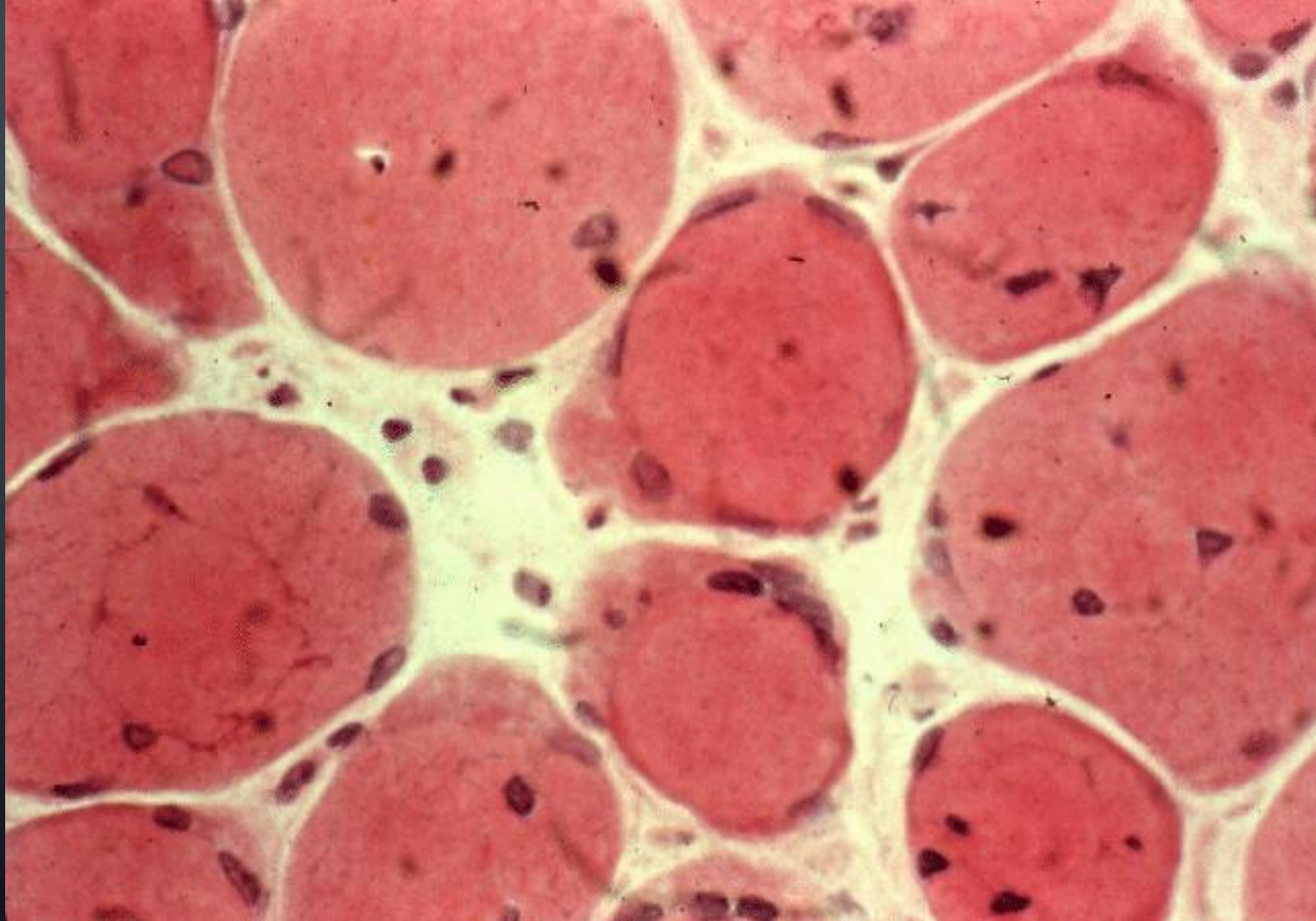
Grupo de distrofias musculares congénitas descrito como síndrome de espina rígida, asociado a mutaciones en una proteína con cisteínas que en vez de azufre tienen selenio (**SEPN-1**) (selenioproteína)

Clínica constante de espina rígida e hipoventilación nocturna



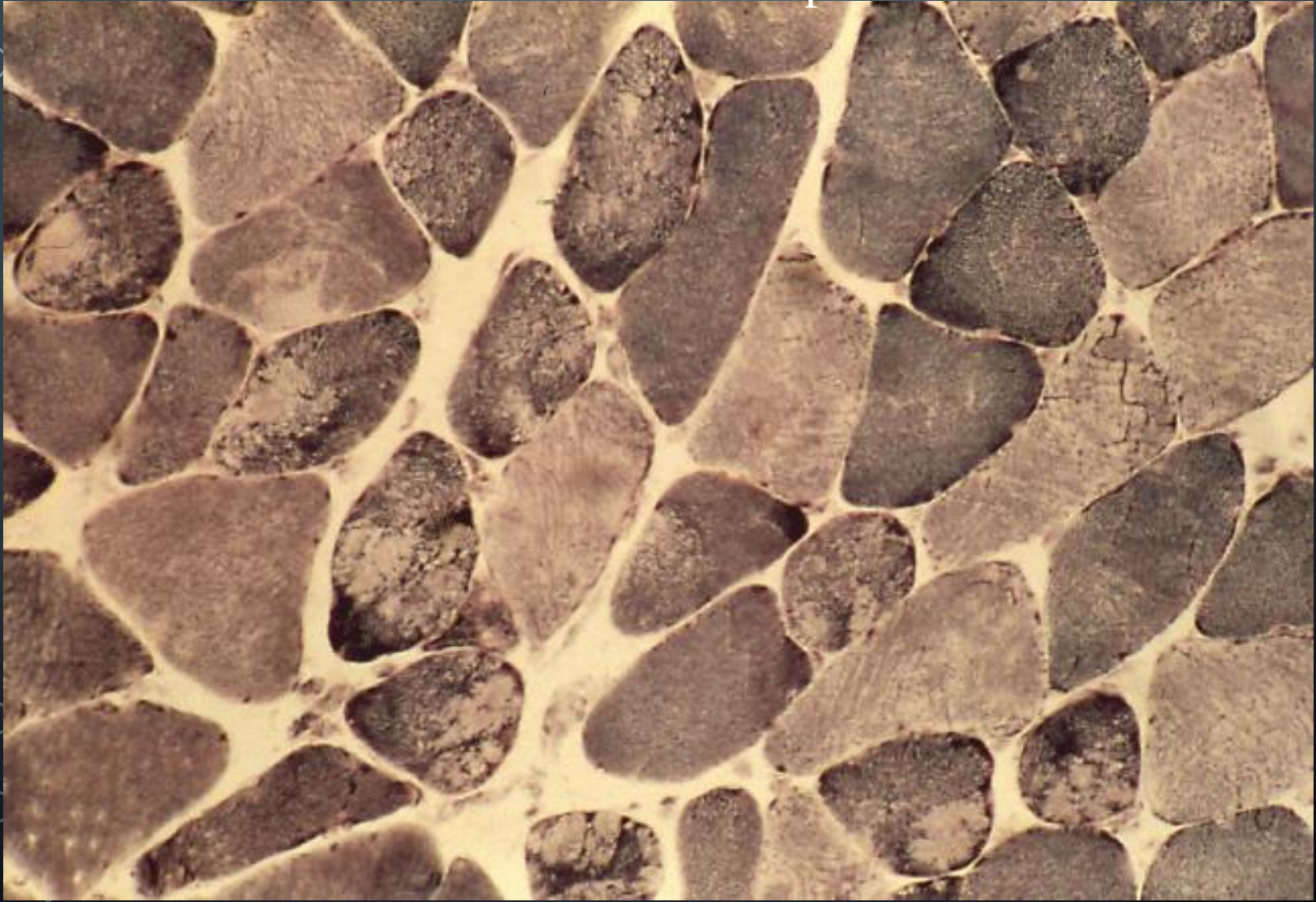
Distrofia muscular congénita con déficit parcial de merosina

Distrofia muscular: signos miopáticos: centralización de núcleos en más del 5% de las fibras

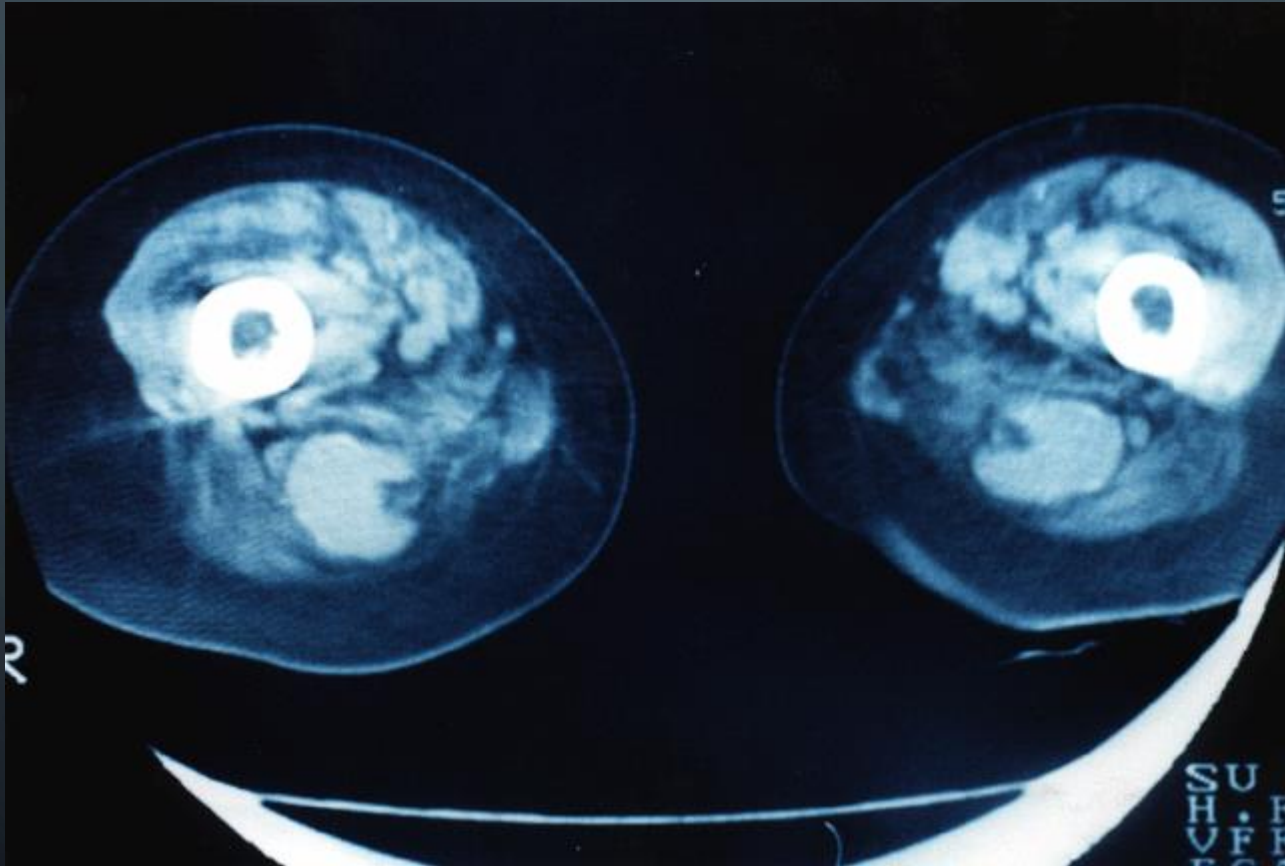


NEUROPATOLOGÍA DEL MÚSCULO

○ Distrofia muscular-NADH- Esta técnica identifica alteraciones estructurales: fibras apolilladas

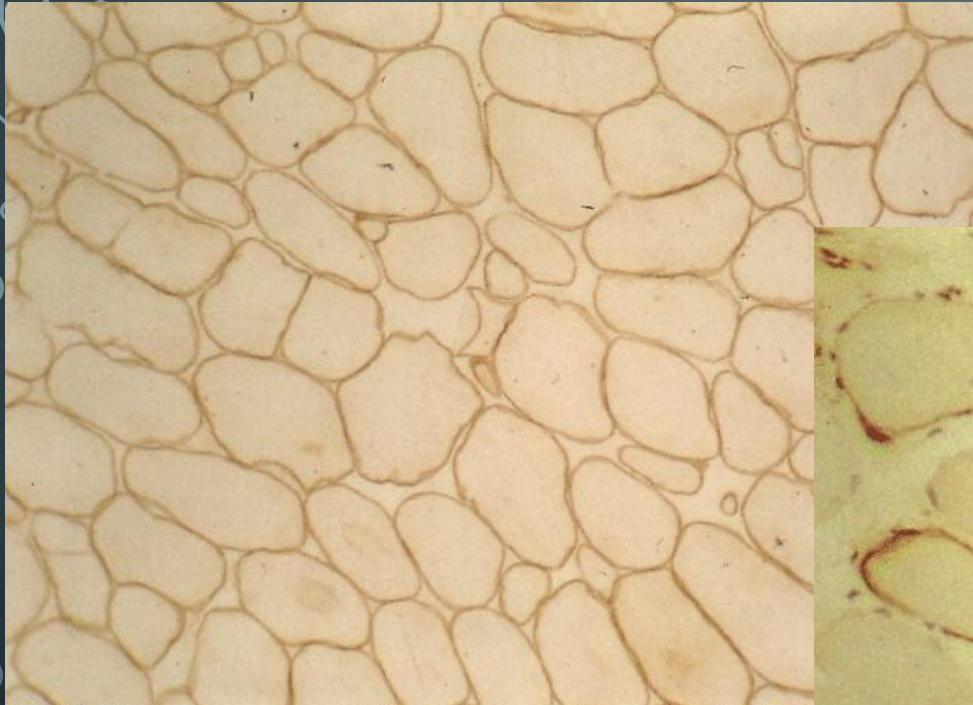


Distrofias musculares. Diagnóstico por RNM: siempre se debe hacer, la topografía de los músculos dañados ayudan al diagnóstico diferencial

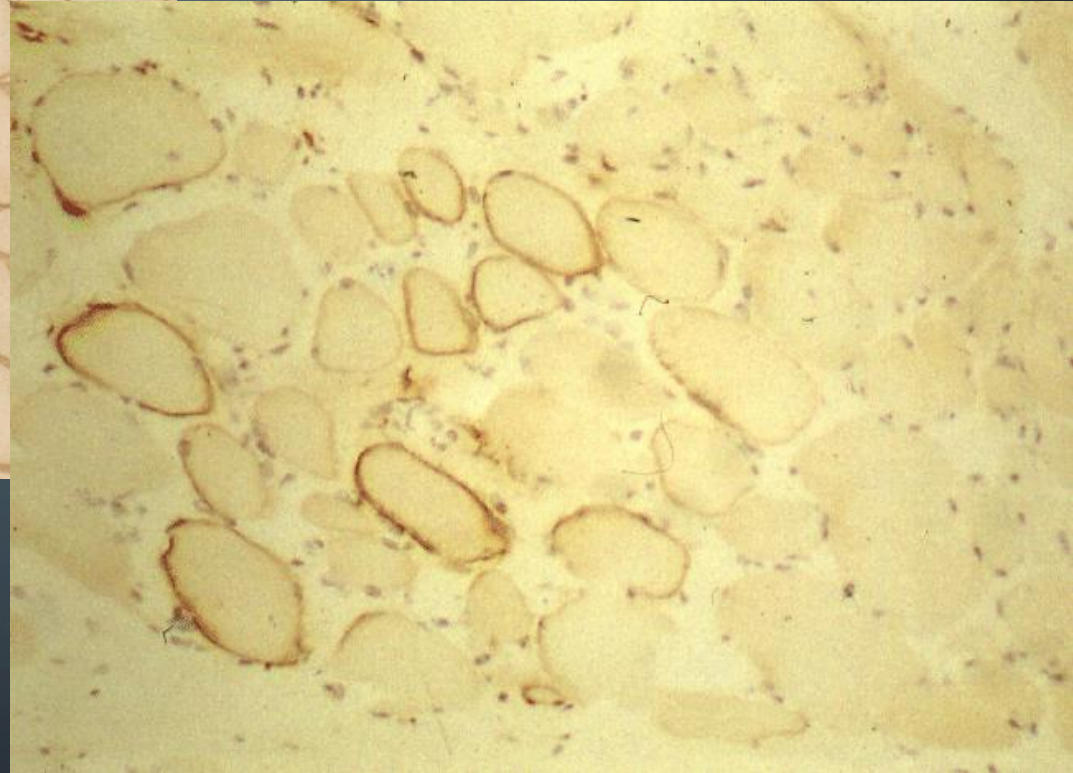


NEUROPATOLOGÍA DEL MÚSCULO

Distrofia muscular: alteración en el patrón de la distrofina



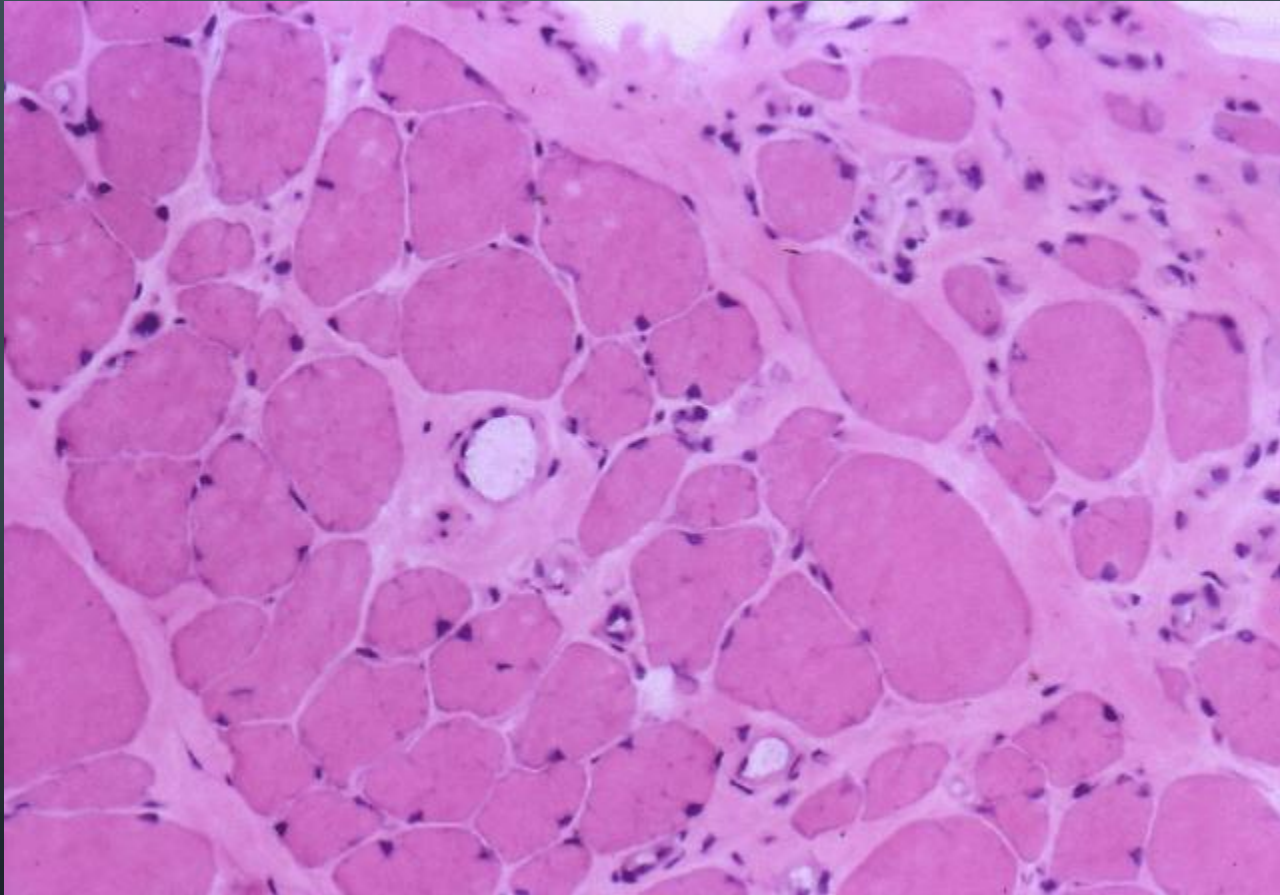
No distrofinopatía



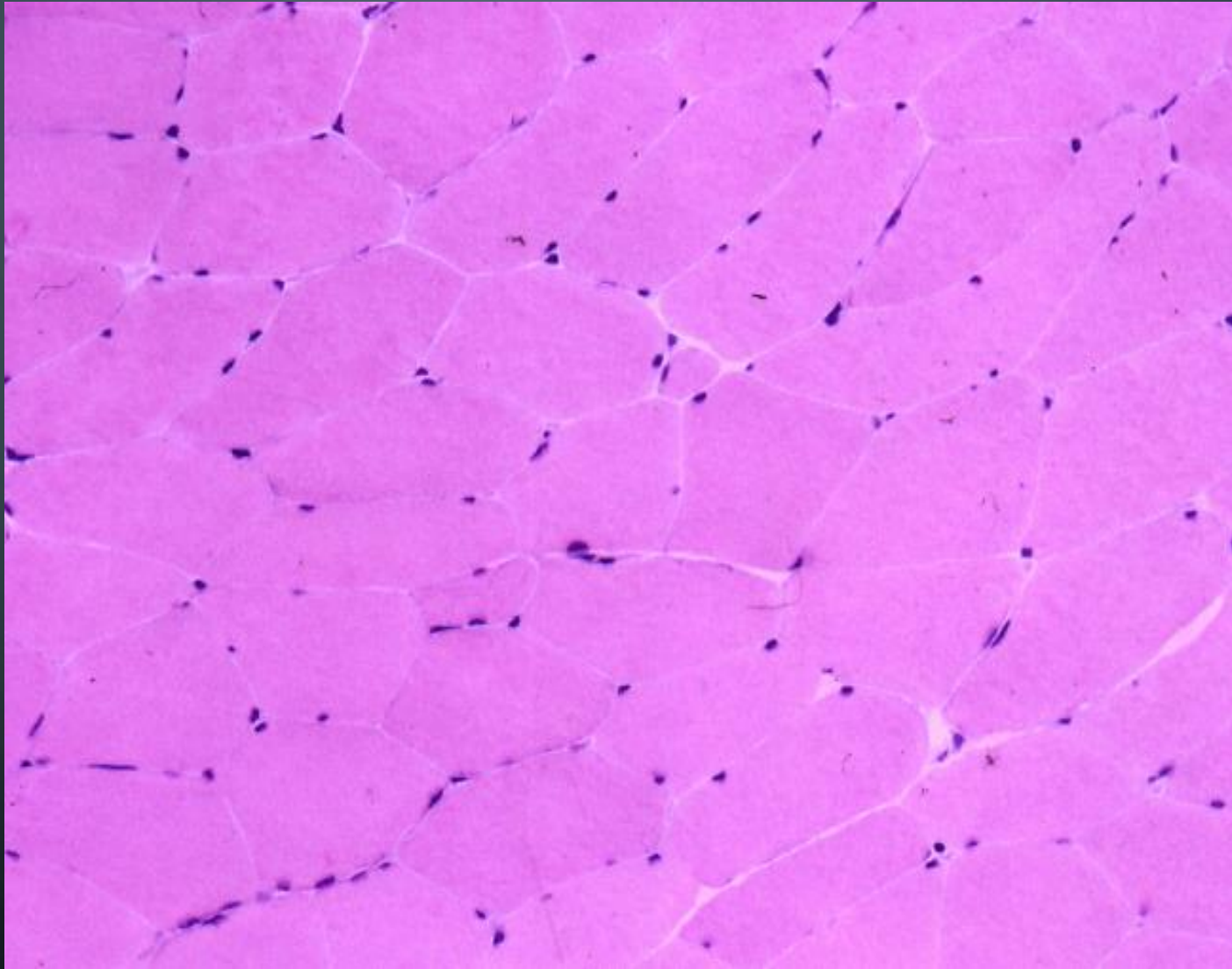
Distrofinopatía

NEUROPATOLOGÍA DEL MÚSCULO

Distrofia de cinturas 2A: calpainopatía. La distrofia muscular de cinturas más frecuente en el norte de España



Distrofia Facio- escápulo-humeral: la biopsia no es diagnóstica





ASIGNATURA DE NEUROPATOLOGÍA (UNIVERSIDAD DE OVIEDO)