

Miopatía por depósito de lípidos Una entidad válida en el diagnóstico del síndrome hipotónico. Correlación clínico-morfológica

Drs. Enrique López-Loyo*, Ghislaine Céspedes**, Jesús Enrique González**, Carmen Lara**

RESUMEN

Las miopatías por depósito de lípidos son la expresión fundamental de los trastornos del metabolismo lipídico muscular. En el presente estudio exponemos cuatro casos de la entidad y señalamos las características clínicas, histopatológicas y bioquímicas que están presentes en los defectos genéticos del metabolismo de los ácidos grasos del músculo esquelético. En tres casos los hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de la entidad por déficit de carnitina y en uno por déficit de flavoproteínas. Tres correspondieron a pacientes del sexo femenino. Concluimos que con una correlación sistemática de los datos clínicos y paraclínicos, así como también del estudio morfológico, se puede inferir la posible etiología de estas miopatías, cuyo diagnóstico definitivo es por medio del análisis bioquímico.

Palabras clave: Miopatía. Depósito de lípidos. Deficiencia de Carnitina.

SUMMARY

Lipid storage myopathies are the fundamental expression of lipid metabolic muscular disorders. In this study we discuss four cases of the entity, pointing out the clinical, histopathological and biochemical characteristics present in the known genetic errors of the fatty acid metabolism of the skeletal muscle. Three of these patients were females. In three of our cases the findings could be related to carnitine deficiency and the other one to flavoprotein deficiency. We conclude that if clinical and laboratory data, as well as morphological study are systematically correlated, the etiology of these myopathies can be inferred, though the definitive diagnosis should be established by biochemical methods.

Key words: Myopathy. Lipid storage. Carnitine deficiency.

INTRODUCCIÓN

Las entidades más importantes dentro de las miopatías metabólicas incluyen las asociadas con parálisis periódica, por depósito de glucógeno, por alteración mitocondrial y por depósito de lípidos. Los lípidos representan una reserva energética para la fibra muscular ante el déficit de carbohidratos y juegan un papel fundamental durante el ejercicio

sostenido (1). Los trastornos del metabolismo lipídico que afectan al músculo esquelético pueden estar causados por: a) defectos en el transporte de sustratos de ácidos grasos dentro de la mitocondria, b) defectos en las enzimas que intervienen en la beta-oxidación de ácidos grasos, c) daño en la cadena respiratoria o d) defectos en la utilización de síntesis endógena. La expresión fundamental de los trastornos del metabolismo lipídico muscular, es la miopatía por depósito de lípidos (MDL) (2). La acumulación de lípidos normalmente se correlaciona con la capacidad oxidativa de la fibra muscular,

*Departamento de Patología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas.

**Sección de Neuropatología. Instituto Anatomopatológico. Universidad Central de Venezuela.

MIOPATÍA POR DEPÓSITO DE LÍPIDOS

siendo más marcada en las fibras tipo I, menos marcada en las fibras tipo IIA y muy escasa en las de tipo IIB. Los triglicéridos son los lípidos que usualmente se depositan en el músculo. Con el estudio de microscopia de luz, estos se evidencian como gotas intermiofibrilares o subsarcolémicas, utilizando coloraciones para grasas neutras como el Sudán IV o el *Oil red O*. En el estudio ultraestructural estos depósitos están representados por espacios redondeados, de tamaño uniforme, ópticamente vacíos, sin membrana limitante que forman hileras entre las miofibrillas y por debajo del sarcolema, con preferencia hacia la vecindad de las mitocondrias (1,3).

La carnitina juega un papel central en el metabolismo de los ácidos grasos, ya que se encarga de transportar a los ácidos grasos de cadena larga dentro de la mitocondria y al mismo tiempo tiene la capacidad de modular el metabolismo de la coenzima-A (4). Asimismo, se ha establecido que el metabolismo celular de los ácidos grasos requiere tanto de un ciclo citosólico, como del ciclo de beta-oxidación mitocondrial. El mecanismo de transferencia de los ácidos grasos depende del complejo enzimático de la carnitina, en el cual la palmitoil-transferasa de carnitina tipo I se localiza

por fuera de la membrana mitocondrial, la tipo II se ubica por dentro de la misma y en su espesor se encuentra la enzima traslocasa de acetilcarnitina (5).

En la presente investigación se analiza la importancia de la correlación clínico-morfológica en el estudio de las miopatías, en particular las asociadas con el depósito de lípidos, considerando a los defectos genéticos del metabolismo lipídico muscular como entidades que expresan síndrome hipotónico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron cuatro casos recabados de los archivos de la Sección de Neuropatología del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela, Caracas; en un lapso de 12 años, entre 1986 y 1998. Tres de los pacientes eran femeninos y uno del sexo masculino. El rango de edades osciló entre 1 y 36 años, con una edad promedio de 13 años. Todos los pacientes procedían del Hospital Universitario de Caracas y como denominador clínico común presentaban diagnóstico de síndrome hipotónico. (Cuadro 1).

Cuadro 1

Presentación de los casos

Casos	Año	Sexo	Edad (años)	Clínica	T. Evolución (meses)	Paraclínicos
1	1986	F	1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipotonía predominante en MsIs ➤ Debilidad muscular ➤ Insuficiencia respiratoria 	8	<ul style="list-style-type: none"> ➤ EMG: normal ➤ Uroanálisis: normal
2	1992	F	15	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipotonía predominante en MsIs ➤ Debilidad muscular proximal ➤ mialgias y artralgias 	6	<ul style="list-style-type: none"> ➤ DHL: elevada ➤ CK: elevada ➤ EMG: normal
3	1997	F	36	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipotonía en MsIs ➤ Parestesia en MsIs ➤ Antecedente de oftalmoplejía bilateral 	3	<ul style="list-style-type: none"> ➤ EMG: patrón de polineuropatía ➤ Biopsia de nervio: neuropatía periférica
4	1997	M	1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipotonía predominante en MsIs ➤ Retardo motor ➤ Lenta evolución del lenguaje expresivo 	12	<ul style="list-style-type: none"> ➤ EMG: normal ➤ Uroanálisis: normal

(F) Femenina (M Masculino (MsIs) Miembros Inferiores (EMG) Electromiografía (DHL) Deshidrogenasa láctica (CK) Creatinina-quinasa.

En todos los casos se practicó biopsia muscular, específicamente del músculo cuádriceps; adicionalmente, al caso identificado con el número 3 se le realizó biopsia de nervio periférico. Los especímenes quirúrgicos se recibieron en fresco y se tomaron muestras para el análisis morfológico que incluyó estudios con hematoxilina-eosina, histoquímica enzimática usando deshidrogenasa láctica (DHL) y alfa glicero-fosfato unido a la menadiona, coloraciones de Sudan IV y microscopia electrónica de transmisión, a partir de la evaluación de cortes longitudinales y transversales del músculo esquelético.

Presentación de los casos

Caso 1

Paciente femenina de 1 año de edad quien presenta cuadro clínico caracterizado por hipotonía generalizada, con ocho meses de evolución, predominante en miembros inferiores, acompañada de retardo en la evolución motora e insuficiencia respiratoria progresiva. En los estudios paraclínicos se observó un patrón electromiográfico normal y los exámenes seriados de orina se mantuvieron dentro de la normalidad.

Caso 2

Corresponde a una paciente femenina de 15 años de edad, quien presentó seis meses antes de su ingreso al centro hospitalario, hipotonía generalizada progresiva de predominio en miembros inferiores, asociada a debilidad muscular proximal y a cuadros episódicos de dolor muscular y articular, con respuesta variable a los analgésicos comunes. Desde el punto de vista paraclínico se encontró una marcada elevación de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica y de creatinina-quinasa. El patrón electromiográfico fue normal, al igual que el estudio seriado de orina.

Caso 3

Paciente femenina de 36 años de edad con cuadro clínico de 3 meses de evolución caracterizado por hipotonía progresiva de miembros inferiores asociada a parestesias, que imposibilitaba la marcha. Como antecedente patológico de importancia, desde los 20 años se le hace seguimiento clínico por oftalmoplejía bilateral. Los exámenes cardiovascular

y de resonancia magnética cerebral resultaron normales. La electromiografía mostró un característico patrón de polineuropatía y el estudio complementario de biopsia de nervio, histopatológicamente fue compatible con neuropatía periférica.

Caso 4

Se trató de paciente masculino de 1 año y 5 meses de edad quien presentaba desde hacía 12 meses, síndrome hipotónico con limitación de la actividad motora facial, orofaríngea y fatigabilidad fácil. Presentó como antecedente retardo motor, el cual se había atenuado de forma progresiva con entrenamiento motor. Al examen físico no se evidenciaron alteraciones fenotípicas ni visceromegalias. Había una hiporreflexia osteotendinosa. Presentó una evolución lenta del lenguaje expresivo y la evaluación cardiovascular fue normal. En el examen de fondo de ojo se observó en la retina una pigmentación leve e irregular. Las pupilas eran normales. Las enzimas musculares fueron normales, al igual que el análisis de orina, el estudio electromiográfico y de velocidad de conducción nerviosa. Los potenciales evocados auditivos mostraron una leve lentitud y morfología no acorde, pero con presencia de respuesta. La resonancia magnética cerebral estaba dentro de límites normales. Se decidió practicar biopsia del músculo cuádriceps derecho.

Resultados del estudio morfológico

Estudio histológico. Todos los casos mostraron variabilidad en el diámetro de las fibras musculares, con presencia de fibras ocasionales con núcleos centrales o paracentrales. Se observaron igualmente fibras de contornos redondeados y algunas de aspecto "anguloso" (Figura 1-A).

Histoquímica enzimática. Se realizaron reacciones para la demostración de deshidrogenasa láctica y alfa glicero-fosfato unido a la menadiona. El patrón de mosaico en todos los casos estaba preservado, llamando la atención con la deshidrogenasa láctica, un aumento de la intensidad de la reacción intermiofibrilar y subsarcolémica en las fibras tipo I (Figura 1-B). Asimismo se verificó un ligero predominio de fibras tipo II, lo cual es normal considerando el músculo estudiado (cuádriceps).

MIOPATÍA POR DEPÓSITO DE LÍPIDOS

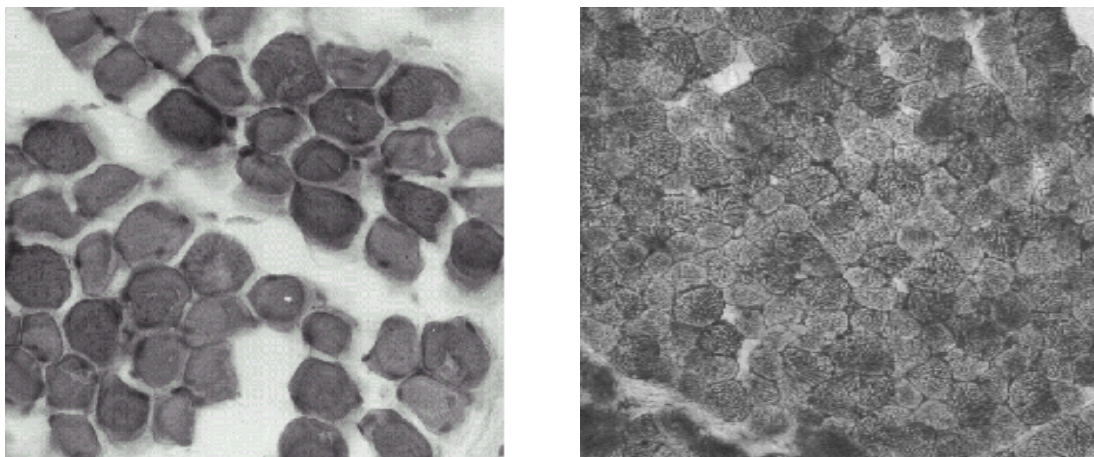


Figura 1. Sección transversal de músculo esquelético. (A) Variabilidad leve del diámetro de fibras musculares y algunos núcleos centrales. HE X 25. (B) Patrón en mosaico preservado, algunas fibras con aumento de la intensidad de reacción subsarcolemal (flecha) e intermiofibrilar. Corte congelado, Dehidrogenasa láctica, X 25.

Coloración de Sudan IV. Fue característico en todos los casos un aumento en el tamaño y el número de gotas de grasas neutras en las fibras musculares (Figura 2-A).

Microscopia electrónica de transmisión. No se observaron alteraciones del material contráctil. Sin embargo, había aumento de gotas lipídicas intermiofibrilares y subsarcolemáticas, relacionadas

con un aumento del número de mitocondrias (Figura 2-B).

Los hallazgos morfológicos son coincidentes en cada uno de los casos estudiados y compatibles con el diagnóstico de miopatía por depósito de lípidos. Tres de los cuatro casos estudiados se observaron en pacientes femeninos.

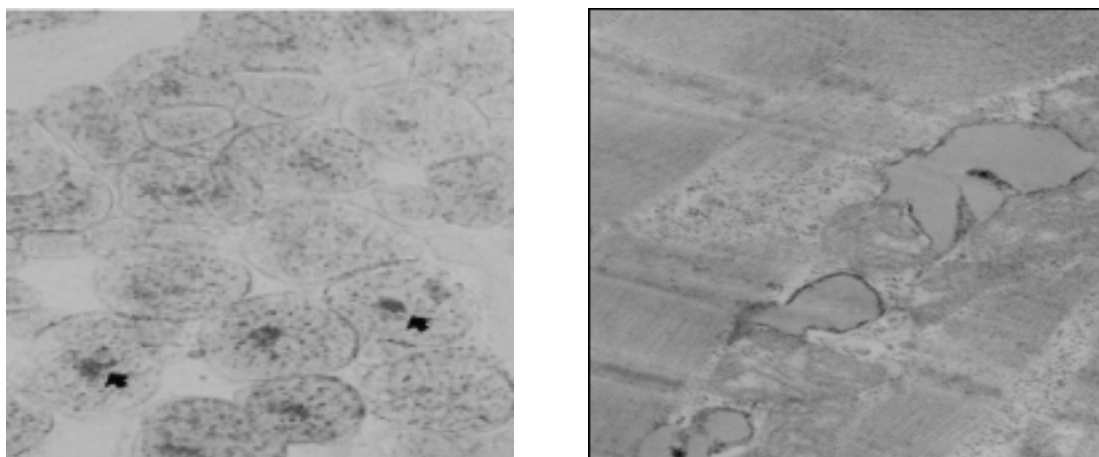


Figura 2. (A) Fibras musculares esqueléticas con depósitos anormales de lípidos (flecha), corte congelado transversal, *Oil Red O*. X 25. (B) Micrografía electrónica de fibra muscular esquelética con gotas de lípidos intermiofibrilares relacionadas con mitocondrias. X 10 000.

DISCUSIÓN

Se ha establecido una íntima relación del déficit de carnitina, como causa de miopatía humana, con el concepto de MDL. El primer caso de MDL fue publicado en 1969 por Bradley y col. (6) en una joven con debilidad muscular en los músculos proximales de varios años de evolución; tal acumulación de lípidos en el músculo se asoció con anormalidades funcionales mitocondriales. En 1970, Engel y col. (7) demostraron MDL en dos pacientes gemelas de 18 años de edad con debilidad muscular asociada a mioglobinuria posterior al ejercicio y estaba relacionada con déficit en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga. Sin embargo, el primer defecto bioquímico en MDL fue identificado por Engel y Angelini en 1973, quienes describieron en una mujer de 24 años con debilidad muscular progresiva el depósito de lípidos en las fibras tipo I, secundario al déficit de carnitina (8). En el mismo año Di Mauro y Di Mauro estudiaron a una mujer de 29 años con episodios de calambres, mioglobinuria de 16 años de evolución, sin debilidad muscular y no encontraron exceso de lípidos dentro de las fibras musculares; pero si había un déficit de la enzima palmitoil-transferasa de carnitina (9).

La deficiencia de carnitina ha sido identificada como un fenómeno secundario en un gran número de alteraciones congénitas del metabolismo lipídico y particularmente en las acidurias orgánicas, trastornos de la beta-oxidación y de la cadena respiratoria. Clínicamente, el déficit de carnitina, puede tener una expresión netamente confinada al músculo y una forma sistémica. La miopatía por déficit de carnitina se caracteriza por un complejo clínico-patológico que incluye debilidad muscular, MDL y disminución de la concentración de carnitina en el músculo, mas no en el suero. Cuando la debilidad muscular es generalizada, comúnmente se inicia en la infancia y afecta a los músculos proximales y del tronco; los músculos faciales y faríngeos están comprometidos en ocasiones. La deficiencia sistémica de carnitina, en adición a la MDL y a la debilidad muscular, que usualmente se inicia en la infancia, puede presentarse en los pacientes con episodios recurrentes de encefalopatía hepática aguda, náuseas, vómitos, confusión y acidosis metabólica. En tales casos la concentración de carnitina sérica está muy reducida (1-3,5).

Al analizar desde el punto de vista clínico a las miopatías metabólicas debidas a alteraciones del

glucógeno, de los lípidos o de la función mitocondrial, se coincide en el establecimiento de dos grandes síndromes clínicos, uno definido por la debilidad muscular progresiva y otro caracterizado por formas agudas, recurrentes y reversibles de debilidad muscular con o sin alternancia de mioglobinuria pos-ejercicio (8,9). Los estudios diagnósticos de los defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga incluyen el estudio de los metabolitos intermediarios *in vivo*, demostrando la hipoglicemia en ausencia de cetonuria, que puede ser un indicativo. Otro indicador lo constituye la detección de los ésteres de carnitina, los cuales inhiben la absorción renal de carnitina, incrementando su pérdida urinaria (10).

Dentro de los aspectos clínicos diferenciales específicos de los defectos genéticos de la oxidación mitocondrial, se establece que las deficiencias del sistema de carnitina para el transporte de ácidos grasos pueden manifestarse desde la infancia hasta la edad adulta con debilidad muscular e hipotonía, tal como ocurre en los casos 1, 2 y 4. El déficit de carnitina también cursa con una cardiomiopatía, que en los que corresponden específicamente a la deficiencia de la acilcarnitina-traslocasa, puede manifestarse precozmente, a las 36 horas de vida. Ninguno de los pacientes considerados en este estudio presentó signos o síntomas cardíacos, ni hipoglicemia hipocetósica o insuficiencia hepática. Cuando hay déficit de la enzima palmitoiltransferasa de carnitina, se presenta mioglobinuria posterior al ejercicio (9). Las deficiencias de las enzimas de la beta-oxidación se manifiestan durante el período neonatal con hipotonía e hipoglicemia hipocetósica y la progresión hacia cardiomiopatía por disfunción ventricular es precoz. De acuerdo a todo esto en los casos 1, 2 y 4 existe una correlación de los aspectos clínicos y morfológicos que orientan hacia el diagnóstico de MDL secundaria a una alteración en el transporte de ácidos grasos por deficiencia congénita de carnitina.

El déficit de las flavoproteínas de transferencia, a pesar de mostrar un perfil clínico similar al anteriormente descrito, se presenta en la edad adulta, por lo cual determinamos que el tercer caso analizado en este estudio se corresponde con tal definición diagnóstica, al considerar adicionalmente, que dicho paciente presenta una neuropatía periférica asociada, tal como puede verse en los déficit de flavoproteínas. Recientemente, se ha informado sobre la aplicación en forma exitosa de tratamiento con rivo flavina en

MIOPATÍA POR DEPÓSITO DE LÍPIDOS

pacientes con diagnóstico de miopatía por déficit de flavoproteínas de transferencia (10,11) (Cuadro 2).

En nuestro estudio, probablemente la causa más frecuente de MDL la constituyó un defecto congénito del sistema de transporte intramitocondrial de la carnitina, por supuesto, la comprobación definitiva tendría que ser establecida mediante el análisis bioquímico. El síndrome hipotónico fue el denominador clínico común en todos los casos de MDL considerados, de los cuales 3 se correspondieron a pacientes femeninas. Estos hallazgos definen la importancia de la MDL dentro de los diagnósticos diferenciales que ha de tomar en cuenta el clínico al momento de analizar los casos de síndrome hipotónico.

En el estudio de las miopatías hipotónicas es necesario una evaluación clínica y paraclínica del paciente que provea una adecuada y sistemática interpretación de los aspectos histológicos, histoquímicos y ultraestructurales que derivan de la biopsia muscular. Estos estudios abren las puertas a la investigación a fin de optimizar los recursos diagnósticos y de orientar en forma acertada los recursos terapéuticos en los casos indicados.

Reconocimientos: A la Fundación Venezolana de Distrofia Muscular por su colaboración en el procesamiento de estas biopsias; a las histotecnólogas Belinda Albarrán y Gisela de Amundaray por los preparados histológicos e histoquímicos enzimáticos; a la técnico de microscopía electrónica Ana Prada y al Sr. Wilmer Rumbos por el trabajo fotográfico.

Cuadro 2

Defectos congénitos del metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos
Aspectos clínicos y bioquímicos

Clínica	Edad de Inicio	Miopatía hipotónica	Mioglobulinuria	Miocardiópatía	Neuropatía	Hipoglicemia hipocetósica	Insuficiencia hepática
Enzima							
1. Defectos del transporte Carnitina	Infancia-Adulta	+	-	+	-	+	±
Palmitoil-transferasa de Carnitina	1° década	±	+	±	-	+	+
Carnitina acilcarnitina Traslocasa	Neonatal	+	-	++ (precoz)	-	+	++
2. Enzimas de la beta-oxidación	Neonatal	+	± (tardío)	+	-	+	+
3. Flavoproteínas	Adulta	±	-	-	±	+	±
4. Cadena respiratoria	Adulta	+	+	-	-	-	-

(-) Ausente(±) poco frecuente(+) Frecuente (++) Muy frecuente.

REFERENCIAS

1. Dubowitz V. Muscle biopsy. A practical approach. 2ª edición. Londres: Bailliere Tindal; 1985.
2. Di Donato S. Disorders of lipid metabolism affecting skeletal muscle: Carnitine deficiency syndromes, defects in the catabolic pathway, and chnarin disease. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editores. Myology. 2ª edición. New York: Mac Graw-Hill; 1994.p.1587-1609.
3. Mastaglia FL. Skeletal muscle pathology. 2ª edición. Londres: Churchil Livingstone; 1992.
4. Heinonen O J. Carnitine and physical exercise. Sports Med 1996;22:109-132.
5. Pons R, DeVivo D C. Primary and secondary carnitine deficiency syndroms. J Child Neurol 1995;10:8-24.
6. Bradley W G, Hudgson P, Gardner-Medwin D, Walton J N. Myopathy associated with abnormal lipid metabolism in skeletal muscle. Lancet 1969;1:4995-4998.
7. Engel W K, Vick N A, Glueck CJ, Levy RI. A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism. N Engl J Med 1970;282:697-704.
8. Engel A G, Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: A new syndrome. Science 1973;179:899-902.
9. DiMauro S, DiMauro P M M. Muscle carnitine palmytoyltransferase deficiency and mioglobinuria. Science 1973;182:929-931.
10. Tein, J. Metabolic myopathies. Sem Pediatr Neurol 1996;3:59-98.
11. Pollitt R J. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. J Inher Metab Dis 1995;18:473-490.
12. Araqui E, Kobayashi T, Kohtake N, Goto I, Hashimoto T. A riboflavin responsive lipid storage myopathy due to multiple acyl-coA dehydrogenase deficiency: An adult case. J Neurol Sc 1994;126:202-205.

Dirección y Correspondencia:

Dra. Ghislaine Céspedes.

Sección de Neuropatología. Instituto Anatómopatológico “Dr. J. A. O’Daly.”

Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Suite N° 728. Calle Luis de Camoens. Edf. Clover, Local 7 (P.B.). Urb. La Trinidad. Caracas 1080.

Historias en el tiempo del cólera: caracterización racial durante una pesadilla médica

Por Charles L Briggs y Clara Mantini-Briggs. 430 páginas, ilustrado. Berkeley, University of California Press, 2003. \$34.95. ISBN 0-520-23031-0.

“Las historias en el tiempo del cólera” (que no deben confundirse con la novela Amor en los tiempos del cólera, del premio Nobel Gabriel García Márquez) es un análisis sociológico de un brote de cólera en la región del delta del río Orinoco en el oriente de Venezuela en 1992 y 1993. Uno de los autores, Charles L Briggs, Ph.D., con estudios de antropología social y sociolingüística, es profesor de estudios étnicos en la Universidad de California, San Diego. Ha trabajado en Venezuela desde 1986 y está familiarizado con el Warao, un lenguaje indígena. Conoció a su esposa, la coautora Clara Mantini-Briggs, médico, con posgrado en salud pública, durante la etapa inicial de la epidemia.

Juntos visitaron el delta, realizaron entrevistas, evaluaron las condiciones de salud y produjeron gráficas narraciones (ejemplo: “Nosotros estábamos evacuando, el muchacho estaba evacuando, evacuando, evacuando, evacuando y cuando evacuó otra vez murió. ‘Me voy’ —esas fueron sus últimas palabras”), las cuales constituyen la materia de este libro con profusión de notas al pie, ilustrado y con gran número de referencias. La idea central de los autores es que la “caracterización médica” es al mismo tiempo racista y “una prescripción para el fracaso institucional y el sufrimiento humano”.

Continúa en la pág. 322...