

Atrofia muscular neurogénica en miopatía nemalínica: ¿Fenómeno primario o secundario? A propósito de un caso

Drs. Alberto José Álvarez L, Ghislaine Céspedes, Jesús Enrique González, Carmen Lara

Sección de Neuropatología. Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly". Universidad Central de Venezuela

RESUMEN

La miopatía nemalínica es una miopatía congénita estructural que cursa con debilidad muscular generalmente no progresiva y se caracteriza por la presencia de los llamados "bastones" o "nemalines" en las fibras musculares. Se presenta el estudio anatomoclínico de una forma neonatal severa de la enfermedad en la cual encontramos, además, atrofia muscular neurogénica y escasas motoneuronas de la médula espinal con degeneración simple, sin otra evidencia de denervación. Se revisan otros casos similares descritos en la literatura y se plantea la posibilidad de un trastorno de la innervación, o bien, que el daño muscular por nemalines ocasione una lesión neurogénica por vía retrógrada.

Palabras clave: Nemalines. Músculo esquelético. Miopatía. Denervación.

SUMMARY

Nemaline myopathy is a congenital non-progressive myopathy which shows rod-shaped structures or "nemalines" in the muscle fibers. We present a severe neonatal form of nemaline myopathy with neurogenic muscle atrophy and some motoneurons with simple degeneration in the spinal cord without other evidence of denervation. Some authors have shown similar cases and evidence has been obtained that neurogenic muscle atrophy could be an alteration of innervation or that the muscle damage by nemalines may produce retrograde neurogenic lesion.

Key words: Nemaline. Muscle. Myopathy. Denervation.

INTRODUCCIÓN

La miopatía nemalínica, descrita por primera vez en 1963 (1,2), es una miopatía congénita con debilidad muscular generalmente no progresiva y presencia de estructuras en forma de bastones dentro de las fibras musculares. Shy (3) denominó nemalines a estas estructuras por su apariencia (del griego, *nema*: bastón).

La miopatía nemalínica es genéticamente heterogénea con patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo y formas que se presentan como mutaciones (4). Esta miopatía ha sido clasificada según la edad de aparición y el patrón de la debilidad en tres subtipos: 1) neonatal severa; 2) congénita moderada, no progresiva o lentamente progresiva; y 3) una forma lentamente progresiva o del adulto (4-5).

Se presenta el caso de una lactante menor con una miopatía nemalínica y atrofia muscular neurogénica. Al comparar este caso con otros señalados en la literatura, se plantea una hipótesis para explicar la conjunción de ambos hallazgos.

Presentación del caso y métodos

Se trató de una lactante menor de 6 meses de edad, cuya enfermedad comenzó desde el nacimiento con hipomotilidad, hipotonía, succión débil y mal manejo de secreciones desde el nacimiento. La paciente fue producto de primigesta con embarazo controlado, a término y obtenida mediante cesárea segmentaria por ruptura prematura de membranas. El peso y la talla al nacer fueron de 2 500 g y 45 cm, respectivamente. La niña fue ingresada al Hospital

Universitario de Caracas por dificultad respiratoria y diarrea aguda febril de tres semanas de evolución.

En el examen físico de ingreso, se encontró una tensión arterial de 86/68 mmHg, pesó 5,680 kg y midió 63 cm. Las condiciones generales eran regulares, estaba afebril, hidratada, con tiraje intercostal y subcostal, así como roncus y bulosos bilaterales. Al examen neurológico se evidenció hipotonía generalizada, fuerza muscular y reflejos osteotendinosos disminuidos en los 4 miembros e imposibilidad para sostener la cabeza o sentarse.

Desde su segundo día de hospitalización, la niña comenzó a tener alza térmica, se mantuvieron la dificultad respiratoria y el déficit neurológico. El noveno día de su hospitalización, durante administración de alimentos, empeoró la disnea, y presentó insuficiencia respiratoria con acidosis, y paro respiratorio, el cual no respondió a las maniobras de reanimación.

Durante la estancia de la paciente en el hospital no se realizó electromiografía (EMG) ni determinación de enzimas musculares; sin embargo, el centro hospitalario que la refirió informó un EMG con patrón miopático.

La necropsia se efectuó en el Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", de la Universidad Central de Venezuela. Se realizó autopsia médica completa y además se extrajo la médula espinal y se tomaron fragmentos de músculos esqueléticos y nervios periféricos, proximales y distales, de los cuatro miembros. Las muestras de los tejidos fueron fijadas en formol-búffer al 10 % durante 48 horas. El encéfalo y la médula espinal se preservaron durante 10 días en el mismo tipo de solución fijadora. Se realizaron secciones vértico-transversales del encéfalo y transversales de la médula espinal, con toma de muestras representativas de diferentes zonas y niveles anatómicos, y se siguieron las técnicas habituales para la inclusión de los tejidos en parafina. Se obtuvieron preparados histológicos de 4 a 5 micras de grosor, los cuales fueron coloreados con hematoxilina-eosina (H-E). A los cortes histológicos de la médula espinal se les realizó además cresil-violeta, Spielmeier-Woelke para mielina y Bielchowsky-Gross (BGD) para neurofibrillas y neuritas. Las secciones de músculos esqueléticos y nervios periféricos se tiñeron con tricrómico de Gomori, y a estos últimos también se les realizó la técnica de BGD.

Se escogieron varios fragmentos de músculo esquelético fijados en formol-buffer al 10 %, de 1 mm de espesor para procesarlos por las técnicas habituales de inclusión en resinas epoxy (Epón-Araldita) para estudio ultraestructural. Se hicieron cortes de 1 micra de espesor coloreados con azul de toluidina para escoger las áreas representativas a las que se les realizaron cortes ultrafinos que fueron observados en un microscopio electrónico de transmisión Hitachi 500®.

RESULTADOS

Los hallazgos más importantes de la autopsia general fueron la presencia de facies miopática, al examen externo del cadáver, y broncoaspiración con atelectasia basal bilateral.

Al estudio microscópico convencional del músculo esquelético proximal y distal se encontraron fascículos musculares con fibras atroficas distribuidas en grupos (Figura 1A). Muchas fibras mostraban pérdida focal de la estriación transversal de las miofibras y conglomerados de pequeños "bastones" dentro del sarcoplasma (figuras 1A y 1B). Con la coloración tricrómico de Gomori, las fibras musculares se tiñeron de color verde azulado, y los "bastones" se observaron predominantemente debajo de la membrana plasmática, resaltando por su color rojo púrpura, y eran más numerosos en las fibras con mayor atrofia. Con el microscopio electrónico, se corroboró que tales estructuras eran alargadas, presentaban un centro electrondenso y estaban en continuidad con las líneas Z, lo que se corresponde con los nemalines (Figura 2).

En el estudio del sistema nervioso central (SNC) se encontró que el número de motoneuronas de la médula espinal era aparentemente normal, y algunas de ellas mostraban degeneración simple (Figura 3). Además había movilización de la microglía y astrocitosis leve.

El estudio histológico convencional del encéfalo y de los nervios periféricos no mostró alteraciones significativas.

ATROFIA MUSCULAR NEUROGÉNICA

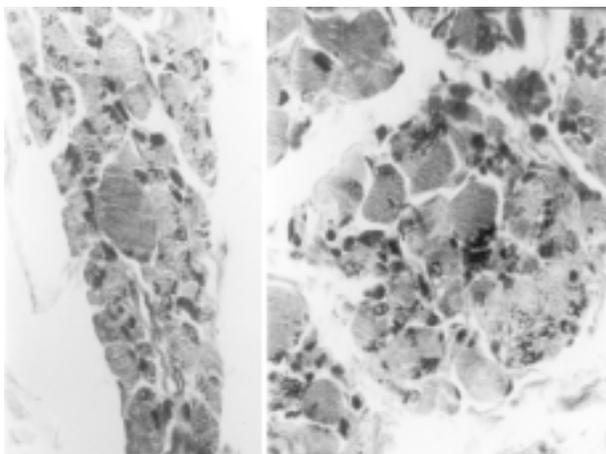


Figura 1. (A) Fascículo muscular con atrofia neurogénica y acúmulos de nemalines intermiofibrilares (flecha), H&E x250. (B) Fascículo muscular con atrofia no sistematizada de fibras y acúmulos de nemalines (flecha), H&E x250.

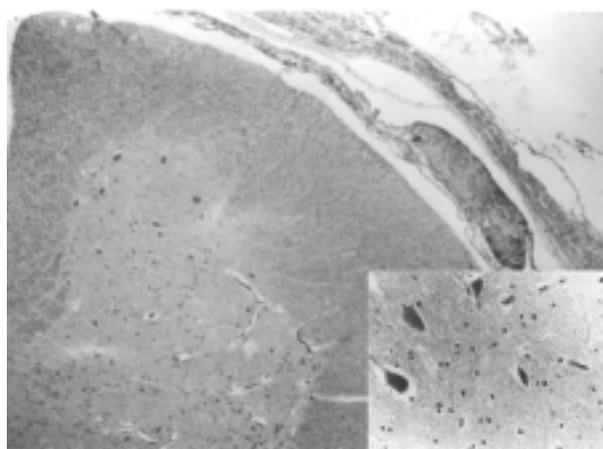


Figura 3. (A) Neuronas del asta anterior de la médula espinal (corte transversal) en número normal, algunas con degeneración simple (recuadro), H&E, X25. (B) Detalle de las neuronas del asta anterior con degeneración simple (flechas), H&E, X250.



Figura 2. (A) Fibra muscular con acúmulos de “nemalines subsarcolemales” (flechas), H&E x400. (B) Microfotografía electrónica de fibra muscular con nemalines (flechas), algunos cercanos a bandas Z, x10.000.

DISCUSIÓN

La forma neonatal severa de la miopatía nemalínica se presenta al nacimiento con hipotonía acentuada y debilidad muscular, escasos movimientos espontáneos, dificultad para deglutir, reflujo gastro-esofágico e insuficiencia respiratoria (4), en forma similar evolucionó la paciente en estudio. Los rasgos faciales dismórficos parecen ser manifestación de debilidad muscular in útero y consisten en displasia facial con ptosis palpebral, paladar alto, cara larga y estrecha, con pobre desarrollo de la mandíbula (6). En nuestro caso pudimos constatar la existencia de estos dos últimos rasgos. En esta forma de la enfermedad, la muerte por insuficiencia respiratoria es común en las primeras semanas o meses de vida, como sucedió en el caso que se presenta (4).

Las evaluaciones de laboratorio son de poco valor en el diagnóstico de miopatía nemalínica. Las concentraciones de creatin-quinasa (CK) son normales o ligeramente elevadas (4). El EMG usualmente muestra rasgos “miopáticos”, pero algunos autores describen hallazgos normales, anormales inespecíficos (7), y otros han demostrado

patrón compatible con proceso neurogénico, sobre todo en la musculatura distal (8).

Los cuerpos nemalínicos o “bastones” en las fibras musculares son los rasgos morfológicos característicos de esta enfermedad (9) y, como en nuestro caso, resaltan con el tricrómico de Gomori (8). La distribución de los bastones dentro de las miofibras puede ser al azar, pero tienden a agruparse debajo del sarcolema o alrededor del núcleo (4).

Al estudio con el microscopio electrónico, los cuerpos nemalínicos son electrondensos, con una longitud de 1 a 7 micras, un diámetro de 0,3 a 2 micras y se observan en continuidad estructural con las líneas Z (4), lo cual concuerda con nuestras observaciones. Alfa-actinina es el principal componente de las líneas Z y de los cuerpos nemalínicos (4,10). Los estudios ultraestructurales (11) y bioquímicos (12) sugieren una relación entre la línea Z y los nemalines.

Es importante tener en cuenta que los cuerpos nemalínicos no son específicos de la miopatía nemalínica congénita, sino que han sido descritos en gran número de condiciones no relacionadas tales como miopatía mitocondrial (13), miopatía por VIH (14), miopatía inflamatoria (15), enfermedad de core central (16-17) y tenotomía (18).

Mientras las características morfológicas y bioquímicas de los cuerpos nemalínicos han sido bien descritas, el origen de estas estructuras permanece sin dilucidar. Se han publicado casos de miopatía nemalínica congénita con rasgos morfológicos y electromiográficos sugestivos de alteraciones neuropáticas. Karpati y col. (19) propusieron un origen neurogénico de los cuerpos nemalínicos basados en observaciones de dos casos con miopatía nemalínica, en los que había ausencia casi completa de fibras extrafusales tipo II, carencia de bastones en las fibras intrafusales y del miocardio, además de fibras “en diana” y “core central” en el músculo diafragma en coexistencia con bastones. Sin embargo, estos autores no pudieron demostrar evidencia certera de denervación. Nienhuis y col. (20) comentaron que no existe correlación entre la severidad de la debilidad muscular y el grado de acumulación de bastones. Esto ha sugerido que la acumulación de bastones por sí sola no explica la debilidad y puede ser solo un fenómeno secundario del principal proceso patogénico en este síndrome neuromuscular congénito no progresivo (21). Radu e Ionescu (22) estudiaron un caso de hipotonía congénita con nemalines y atrofia de fibras tipo I, y

consideraron que los cuerpos nemalínicos son la expresión de un estado reactivo particular de la línea Z a diversos factores, entre los que se encuentra la denervación, y cuestionan si la miopatía nemalínica es una entidad aislada. Dahl y Klutzow (21) también sugirieron que el defecto básico sea de naturaleza neurogénica, basados en la observación de una disminución en el número de motoneuronas en la médula espinal cervical. Robertson y col. (23), encontraron en un caso, atrofia de las motoneuronas del asta anterior pero el número total era normal. Konno y col. describen, en una mujer de 52 años con miofibras atróficas conteniendo cuerpos nemalínicos (10), una despoblación de las neuronas motoras en segmentos cervicales inferiores de la médula espinal. Más recientemente, Wallgren-Peterson y col. (8), en el estudio electromiográfico de una miopatía nemalínica, describen potenciales de unidades motoras “neuropáticos”, y plantean que los mismos sean secundarios a la intensa actividad de degeneración y regeneración de las fibras musculares.

En nuestro paciente, fue llamativo el patrón de atrofia neurogénica, a pesar de no encontrar lesiones en nervios periféricos y existir sólo algunas motoneuronas de la médula espinal con degeneración simple, lo que nos podría inducir a pensar que o bien existió un trastorno de inervación que morfológicamente no podemos demostrar, o que el daño muscular por nemalines, ocasionó una alteración de las estructuras nerviosas por vía retrógrada.

RECONOCIMIENTO: a la Fundación Venezolana de Distrofia Muscular por su colaboración en el procesamiento de esta biopsia; a las histotecnólogas Belinda Albarrán, Gisela Vargas de Amundaray y Ana Prada por los preparados histológicos y de microscopía electrónica y al Sr. Wilmer Rumbos por el trabajo fotográfico.

REFERENCIAS

1. Shy G, Engel W, Somers J, Wanko T. Nemaline myopathy: A new congenital myopathy. *Brain* 1963;86:793-810
2. Conen P, Murphy E, Donohue W. Light and electron microscopic studies of “myogranules” in a child with hypotonia and muscle weakness. *Can Med Assoc J* 1963;89:983-986.
3. Meltzer H, MacBride, YE, Poppei RW. Rod nemaline bodies in the skeletal muscle of an acute schizophrenic

ATROFIA MUSCULAR NEUROGÉNICA

- patient. *Neurology* 1973;23:769-780.
4. North K, Laing N, Wallgren-Peterson C. Nemaline myopathy: Currents concepts. *J Med Genet* 1997;34:705-713.
 5. Banker BQ. The congenital myopathies. En: Engel AG, Banker BQ, editores. *Myology, basics and clinical*. New York: McGraw-Hill; 1986.p.1536.
 6. Bodensteiner J. Congenital myopathyies. *Muscle and Nerve* 1994;17:131-144.
 7. Shafiq SA, Dubowitz V, Peterson H de C, Milhorat A. Nemaline myopathy: Report of a fatal case with histochemical and electron microscopic studies. *Brain* 1967;90:817-835.
 8. Wallgren-Peterson C, Sainio K, Salmi T. Electromyography in congenital nemaline myopathy. *Muscle and Nerve* 1989;12:587-593.
 9. Gillies C, Raye J, Vasan U, Hart W, Goldblatt P. Nemaline (Rod) Myopathy. A possible cause of rapidly fatal infantile hypotonia. *Arch Path Lab Med* 1979;103:1-5.
 10. Konno H, Iwasaki Y, Yamamoto T, Inosaka T. Nemaline bodies in spinal progressive muscular atrophy. An autopsy case. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987;74:84-88.
 11. Engel AG, Gomez MR. Nemaline (Z disk) myopathy: Observations on the origin, structure, and solubility properties of the nemaline structures. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967;26:601-619.
 12. Yamaguchi M, Robson R, Stromer MH, Dahl DS. Actin filaments forms the backbone of nemaline myopathy rods. *Nature* 1978;271:265-267.
 13. Kornfeld M. Mixed nemaline-mitochondrial "myopathy". *Acta Neuropathol (Berl)* 1980;51:185-189.
 14. Simpson DM, Bender AN. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: Analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 1988;24:79-84.
 15. Cape CA, Johnson WN, Gitner SE. Nemaline structures in polymyositis: A nonspecific pathologic reaction to skeletal muscle. *Neurology (Minneap)* 1970;20:494-502.
 16. Telerman-Toped N, Gerard JM, Coërs C. Central core disease. A study of clinically unaffected muscle. *J Neurol Sci* 19:207-223.
 17. Chinnama T. Nemaline rod and central core disease: A coexisting Z-band myoptahy. *Muscle and Nerve* 1997;20:893-896.
 18. González J, Colmenares A, González M. Comparación de los efectos producidos por la tenotomía y por la inmovilización en el músculo soleo de la rata. Estudio con microscopia de luz y electrónica. *Patología (Mex)* 1987;25:149-156.
 19. Karpati G, Carpenter S, Andermann F. A new concept of childhood nemaline myopathy. *Arch Neurol* 1971;24:291-304.
 20. Nienhuis AW, Coleman RF, Brown WJ, Munsat TL, Pearson CM. Nemaline myopathy. A histopathologic e histochemical study. *Am J Clin Pathol* 1967;48:1-13.
 21. Dahl D, Klutzow F. Congenital rod disease. Further evidence of innervational abnormalities as the basis for the clinicopathologic features. *J Neurol Sci*.1974;23:371-385.
 22. Radu H, Ionescu V. Nemaline (Neuro)myopathy. Rod-like bodies and type I fibre atrophy in a case of congenital hypotonia with denervation. *J Neurol Sci* 1972;17:53-60.
 23. Robertson W, Kawamura Y, James P. Morphometric study of motoneurons in congenital nemaline myopathy and Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 1978;28:1057-1061.

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.