

Artículo original

Miopatía a multiminicores de forma clásica

Descripción de un caso clínico

Dra. Julia Bernachin

Cátedra y Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Ana Panuncio

Cátedra y Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Graciela Barros

Servicio de Neuropediatría, Centro Hospitalario Pereira Rossel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Cristina Scavone

Servicio de Neuropediatría, Centro Hospitalario Pereira Rossel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Luis Vernengo

Sección Clínica del Departamento de Genética, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Rosario Mesa

Laboratorio de Patología Neuromuscular, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Ana Mariño

Cátedra y Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Gisèle Acosta

Cátedra y Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Correspondencia: Dra. Ana Panuncio, A. Gómez 1776/203, Montevideo 11400, Uruguay, Fax (005982) 4873182. e-mail: urulibertad@gmail.com

Resumen

La Miopatía a Multiminicores integra el grupo de las miopatías congénitas, caracterizadas por cambios histopatológicos específicos. El rasgo morfológico que la define es la presencia de múltiples áreas pequeñas, redondeadas (minicores) carentes de enzimas oxidativas, en el citoplasma de la fibra muscular esquelética, constatándose ultraestructuralmente la ausencia de mitocondrias y la disrupción del patrón sarcomérico de las miofibrillas. De acuerdo a sus manifestaciones clínicas se distinguen cuatro grupos: la forma clásica, la forma moderada con afectación de la mano, la forma prenatal con artrogriposis múltiple congénita y la forma oftalmopléjica.

Analizamos el caso de una niña de 2 años 7 meses, la cual es portadora de una MMM de forma clásica, que presenta complicaciones desde el punto de vista ortopédico y respiratorio. La MMM es una miopatía poco frecuente y tal vez infradiagnosticada a nivel mundial, donde la microscopía electrónica tiene un papel relevante en orientar el diagnóstico.

Palabras clave

Minicores, Multiminicores, Selenoproteína, Rianodina.

Abstract

Multi-minicore disease (MmD) belongs to the group of congenital myopathies, which are characterized by specific structural alterations. The morphological feature that defines it, is the existence in the cytoplasm of skeletal muscle fibres of multiple small round areas (minicores) devoid of oxydative enzymes. In the ultrastructure mitochondria are absent in these areas and the myofibrils are disrupted. There are four clinical presentations: Classic multiminicore disease, Moderate form with hand involvement, Antenatal form with artrogriposis multiplex congenita and the Ophthalmoplegic form. We discuss the case of a female child of 2 and 7 month of age, who has a Classic form of multiminicore disease, with orthopedic and respiratory complications. Multiminicore disease is an uncommon myopathy and frequently underdiagnosed around the world, in which electron microscopy plays a crucial diagnostic role.

Keywords

Minicores, Multi-minicores, Selenoprotein, Ryanodine.

Introducción

La Miopatía a Multi-minicores (MMM), también llamada miopatía a minicores⁽¹⁾, a multicores^(2,3), fue descrita por Engel en 1971⁽³⁾. Forma parte de las **miopatías congénitas**. Estas constituyen un grupo heterogéneo, ya sea desde el punto de vista clínico, genético y patológico, observándose cambios histopatológicos o estructurales particulares en cada una de ellas^(4,5).

La MMM es una entidad poco común, su prevalencia exacta se desconoce, observándose en ambos sexos y en diversos grupos raciales y étnicos⁽⁵⁾.

El rasgo histológico que la define es la presencia de múltiples áreas pequeñas, redondeadas (minicores) carentes de enzimas oxidativas, en el citoplasma de la fibra muscular

esquelética. En el microscopio electrónico (ME) se constata la ausencia de mitocondrias y la disrupción del patrón sarcomérico de las miofibrillas, degeneración miofibrilar focal y disminución de elementos del retículo sarcoplásmico. Según esté o no conservada la estructura del sarcómero, son denominados como cores “**estructurados**” y “**no estructurados**” respectivamente^(4,6).

Las manifestaciones clínicas son variables. Sin embargo, en ocasiones los minicores son un hallazgo ultraestructural inespecífico, asociado a otras patologías musculares^(4,5).

Se establecen de acuerdo a sus manifestaciones clínicas cuatro grupos: la **forma clásica** (75% de los individuos), la **forma moderada con afectación de la mano** (menos del 10%), la **forma prenatal con artrogriposis múltiple congénita** (también con una frecuencia inferior al 10% y por último, con igual frecuencia, la **forma oftalmopléjica**^(5,7,8,9).

El diagnóstico se basa a) la constatación con microscopía de luz (ML) de múltiples minicores, b) su demostración con mayor frecuencia con el empleo de la ME, c) hallazgos clínicos tales como debilidad muscular estable o progresiva, en ausencia de hechos diagnósticos de otras enfermedades neuromusculares⁽⁴⁻⁶⁾.

La enfermedad a multiminicores, por lo general, responde a un patrón de herencia autosómica recesiva, pero asimismo presenta heterogeneidad de locus. En algunas familias se han visto individuos afectados en dos generaciones lo que haría pensar que se estaría ante un caso de “seudodominancia” o de herencia autosómica dominante. El 50% de los pacientes afectados presentan mutaciones en el gen de la selenoproteína N1 (SEPN1 1p36-p35) y en el gen de la **rianodina1** (RYR1 19q13.1). Las mutaciones en el gen SEPN1 son responsables del 50% de la enfermedad a multiminicores clásica. La enfermedad se presenta en forma más moderada cuando responde a mutaciones en RYR1⁽⁹⁾.

El objetivo de esta comunicación es analizar el caso de una niña de 2 años y 7 meses con una MMM, estudiada conjuntamente en el Centro Hospitalario Pereira Rossel (CHPR) y el Hospital de Clínicas (HC).

Historia clínica

Es llevada a consulta de la Policlínica de Enfermedades Neuromusculares del Servicio de Neuropediatría del CHPR una niña de 2 años y 7 meses, procedente de Minas, producto de segunda gestación de una pareja no consanguínea. El embarazo fue controlado, sin complicaciones, con inicio de movimientos fetales al cuarto mes. Parto de término, peso al nacer de 2.500 g, talla de 45 cm, perímetro cefálico de 33 cm, Apgar 6/8; sin patología perinatal a destacar. Como antecedentes familiares a destacar: hermano fallecido a los 2 meses de vida, portador de una cardiopatía congénita y mielomeningocele. A los 3 meses en consulta pediátrica se constata ausencia de sostén cefálico e hipotonía, el cual fue y es parcial hasta el presente. Presentó una sedestación con apoyo a los 11 meses, una bipedestación asistida a los 12 meses y marcha independiente a los 18 meses. En relación al lengua-

je, articula las primeras palabras antes de los 12 meses. Efectúa control de esfínteres a los 2 años. A los 2 años y 3 meses presenta un cuadro de neumopatía aguda con insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica durante un mes y fue difícil su destete. Fue dada de alta domiciliaria con traqueostomía. En la evolución ulterior no se evidencian elementos actuales de progresividad de su debilidad muscular desde el inicio del cuadro. El crecimiento hasta el año de vida fue normal a partir de entonces el peso permanece por debajo de los percentiles para la edad. En el examen físico: presenta un peso inferior al percentil 3, talla percentil 3. Impresiona tener un buen nivel intelectual. A pesar de la traqueostomía logra fonar algunas sílabas. Presenta labio superior fino en forma de V invertida, paresia leve de músculos faciales y paladar ojival. No existen paresias oculomotoras. Se constata disminución global de las masas musculares en tronco y miembros. Caja torácica con forma de campana, poco desarrollada. Respiración abdominal. Presenta hipotonía a predominio axial y proximal de miembros. Actitud de “cabeza caída” (*lag head*). Fuerzas: a nivel axial, debilidad con importante compromiso de la musculatura flexoextensora del cuello. A nivel de miembros las fuerzas globales vencen la gravedad y oponen mínima resistencia (Grado 3-4). Los reflejos osteotendinosos se obtienen débiles. Ósteoarticular: a nivel de raquis presenta escoliosis torácica derecha que se reduce parcialmente con la suspensión. A nivel de miembros no existen limitaciones. Tiene marcha independiente con flexión y lateralización de cabeza y por momentos logra control cefálico.

Exámenes complementarios

La creatin-kinasa fue normal. La **RNM** de cráneo efectuada a los 18 meses mostró retardo en la mielinización con áreas aún no mielinizadas a nivel periventricular occipital. La valoración cardíaca y ecocardiograma fue normal. El estudio de la **función respiratoria** mostró valores alterados con un patrón mecánico de tipo mixto, obstructivo y restrictivo. En la **radiografía de columna vertebral** se constata escoliosis cervicotorácica dextroconvexa sin alteraciones morfoestructurales. De la evaluación realizada en la policlínica especializada del Centro Hospitalario Pereira Rossel surge el diagnóstico clínico de patología neuromuscular y se solicitó biopsia muscular.

Técnicas morfológicas

Se procesó una muestra de tejido muscular de aproximadamente 8 x 8 mm congelándose a -70°C, realizándose cortes de 6 micras en crióstato a -25° C. Se realizaron Hematoxilina-eosina, Tricrómico de Gomori modificado (Engel), P.A.S, Sudán B., NAdH-diaforasa, ATPasa con preincubación ácida y alcalina, SDH. El material para microscopía electrónica se procesó de acuerdo a lo reportado previamente⁽¹⁰⁾.

Hallazgos histopatológicos

La histología del tejido muscular estudiado presentó

arquitectura fascicular conservada con ligera variación del diámetro de las fibras musculares, algunas fibras de muy reducido calibre y fibras de contornos poligonales. Ocasionalmente se observaron áreas donde se esbozaban muy pequeñas zonas redondeadas con ausencia de actividad oxidativa. La ultraestructura mostró fibras de pequeño y mediano tamaño, muchas de las cuales exhibieron intensa disrupción miofibrilar, con presencia de numerosos minicores estructurados y en su mayoría no estructurados (Figs. 1 y 2). Se evidenció moderada cantidad de y glucógeno, grandes mitocondrias con crestas vacuoladas, las que presentaron cristales matrizales redondeados electrondensos. Asimismo se observaron pequeñas vacuolas lipídicas y algunos lisosomas con glucógeno. En algunas fibras se destacaban áreas con disminución de miofilamentos gruesos. Escasos cuerpos citoplásmicos y agregados de material electrondenso granular también fueron encontrados y asimismo, sectores de reduplicación y plegamiento de la membrana basal. Los núcleos se ubicaron de manera habitual en localización subsarcolemal.

Discusión

Se trata de una niña de 2 años y 7 meses que clínicamente presenta debilidad muscular de inicio precoz con compromiso predominante de musculatura axial con caída cefálica y escoliosis, siendo el cuadro clínico con una evolución estable, con escasa agravación de los síntomas. Estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de Miopatía Congénita.

La biopsia muscular muestra en la ML moderadas alteraciones histopatológicas, con ligera variación del diámetro de las fibras, algunas de ellas de muy reducido calibre y fibras de contornos poligonales. La ocasional ausencia de ac-

tividad oxidativa en áreas redondeadas pequeñas, sumado a los hallazgos ultraestructurales de frecuentes y múltiples minicores, en su mayoría no estructurados (Figs. 1 y 2), lleva al planteo diagnóstico de Miopatía a Multimicoreos^(22,23).

De los diversos fenotipos clínicos descritos, la niña estudiada, se corresponde al de la **Forma clásica**. Ésta da cuenta de alrededor del 75% de los casos de MMM. Al igual que nuestra paciente, el inicio de la sintomatología está generalmente desde el nacimiento o tempranamente en la infancia, con hipotonía y retraso en la motricidad. Hay debilidad generalizada, siendo más severa en los músculos alrededor del tronco y el cuello, con tortícolis e incluyendo cabeza inclinada ("lag head"), este último síntoma es generalmente temprano y frecuente⁽⁵⁾. La escoliosis es también frecuente⁽⁷⁾ y se acompaña de dificultad respiratoria debido a compromiso de los músculos respiratorios. Hay rigidez de columna variable. La distrofia muscular de columna rígida (RSMD), caracterizada por flexión limitada de la columna dorsolumbar y cervical, es actualmente considerada como una variante de la forma clásica de la MMM. En esta forma se constata generalmente minicores en la biopsia muscular y mutaciones en SEPN1^(17,18).

En la forma clásica puede existir compromiso cardíaco secundario a restricción respiratoria y prolapso de la válvula mitral, síntoma que nuestra paciente no presentó. La escoliosis suele ser progresiva asociándose a disminución de la función respiratoria en la mediana o tardía infancia, luego de las cuales permanece estática. Los pacientes pueden evolucionar bien hasta la vida adulta a pesar de su severa escoliosis y necesidad de soporte ventilatorio. En muy pocos casos, la enfermedad progresa lentamente en la adolescencia vida adulta con eventual pérdida de la deambulación. El deceso ocurre generalmente como resultado de infección

respiratoria dentro de un cuadro de insuficiencia respiratoria severa⁽⁵⁾. Las otras formas clínicas fueron descartadas, ya que la **forma moderada con compromiso de mano** tiene una presentación menos severa, siendo el rasgo característico la debilidad distal de los miembros superiores e hiperlaxitud articular, con escoliosis y problemas respiratorios leves o ausentes; hechos que no coinciden con la paciente en estudio. Asimismo fueron descartadas la **forma prenatal con artrogriposis múltiple congénita y la forma Oftalmopléjica, ya que la primera** presenta contracturas generalizadas al nacimiento, con movimientos fetales pobres, dolicocefalia, raíz nasal prominente, hendiduras palpebrales oblicuas, paladar ojival, baja implantación de las orejas, cuello corto y clinodactilia; en tanto que la segunda, tiene **presentación en el periodo neonatal o niñez temprana con hipotonía, debilidad marcada, generalizada y con oftalmoplejia externa**^(4,19).

Diagnóstico diferencial

Si bien todas las formas de miopatías congénitas tienen manifestaciones clínicas similares: debilidad proximal generalizada, hipotonía, hiporeflexia, masas musculares disminuidas, y características secundarias a miopatías (facies alargada, escoliosis, deformidades en los pies), la presencia de escoliosis rápidamente progresiva está a favor del diagnóstico de MMM clásica⁽⁵⁾. La presencia de actitud con "cabeza caída" se encuentra como manifestación clínica de otras enfermedades musculares como las laminopatías⁽²⁰⁾. En esta niña, el diagnóstico es sustentado por los cambios ultraestructurales típicos en la biopsia muscular.

Los minicores pueden coexistir con central-cores, cuerpos nemalínicos y núcleos centralizados, asentando en un tejido muscular con fibrosis variable. En éstos casos, debe descartarse enfermedad a central core, miopatía nemalínica, miopatía centronuclear, entre otras distrofias musculares^(4,5). De todos estos el más difícil el diagnóstico diferencial es con la enfermedad a central core (ECC), ya que en ella pueden predominar los minicores a nivel histológico. En esta situación la presencia de debilidad pronunciada a nivel de la cadera, compromiso facial leve, sin compromiso respiratorio severo, mialgias o calambres apoyan el diagnóstico de ECC. Los central cores tienen un límites netos, involucran exclusivamente fibras tipo I, y se extienden todo a lo largo de la fibra, a menudo centralmente. Sin embargo, es de remarcar, que la discriminación entre MMM y ECC no siempre es fácil ya que un continuum de cambios histopatológicos puede verse en un mismo individuo⁽⁵⁾. Por último, presencia de minicores pueden verse en forma secundaria a múltiples factores, entre los que mencionamos reacciones anestésicas, síndrome de Marfán y denervación^(5,21,22). No existe al momento actual, tratamiento específico para la MMM. El mismo está dirigido a realizar prevención de las complicaciones y manejo eficaz de las mismas una vez instaladas. La eficiencia depende de un enfoque multidisciplinario que permita mejorar tanto sobrevida como calidad de vida del paciente. Se efectúa **Fisioterapia respiratoria** a efectos de mejorar o man-

tener la función respiratoria y fisioterapia general dirigida a mantener posturas adecuadas, evitar retracciones y deformidades⁽⁵⁾. En la evolución se evalúa la necesidad del uso de férulas, corsé, etc.

Conclusión

Analizamos el caso de una niña de 2 años 7 meses, la cual es portadora de una MMM de forma clásica, que presenta complicaciones desde el punto de vista ortopédico (escoliosis) y respiratorio. El pronóstico estará determinado por la evolución de las complicaciones actuales, tanto del punto de vista ortopédico como respiratorio. La MM es una miopatía poco frecuente y tal vez infradiagnosticada a nivel mundial, donde la microscopía electrónica tiene un papel relevante en sustentar el diagnóstico y orientar a ulteriores estudios de biología molecular para caracterizar las alteraciones genéticas involucradas.

Bibliografía

1. Currie S, Noroña M, Arriman D "Minicore" disease. Excerpta Méd 1974, p 12: A27.
2. Engel AG, Gomez MR. Congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibers. Trans Am Neurol Assoc, 1966, 91: 222-223.
3. Engel AG, Gomez MR, Groover RV Multicore disease. A recently recognized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibers. Mayo Clin Proc 1971, 46: 666-681.
4. Jungbluth H, Sewry C, Brown SC, et al. Minicore myopathy in children; a clinical and histopathological study of 19 cases. Neuromuscul Disord 2000, 10: 264-273.
5. Ferreiro A, Estournet B, Chateau D, et al. Multi-minicore disease-searching for boundaries: analysis of 38 cases. Ann Neurol, 2000, 48: 745-57.
6. Ferreiro A and Fardeau M 80th ENMC International Workshop on Multi-Minicore Disease: 1st International MmD Workshop. 12-13th May, 2000, Soestduinen, The Netherlands. Neuromuscul Disord, 2002;12:60-8.
7. Jungbluth H, Sewry C, Brown SC, et al. Minicore myopathy in children: a clinical and histopathological study of 19 cases. Neuromuscul Disord, 2000, 10: 264-73.
8. Gordon PH, Hays AP, Rowland LP, et al. Erroneous diagnosis corrected after 28 years. Not spinal muscular atrophy with ophthalmoplegia but minicore myopathy. Arch Neurol, 1996, 53: 1194-6.
9. Ferreiro A, Ceuterick-de Groote C, et al. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene. Ann Neurol, 2004, 55: 676-86.
10. Fischer D, Matten J, Reimann J, Bonnemann C, Schroder R. Expression, localization and functional divergence of alphaB-crystallin and heat shock protein 27 in core myopathies and neurogenic atrophy. Acta Neuropathol (Berl), 2002 104: 297-304.
11. Bonnemann CG, Thompson TG, VanDerVen PF, et al. Accumulation is a strong but nonspecific immunohistochemical marker of core formation in muscle. J Neurol Sci, 2003, 206: 71-8.
12. Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C, et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multiminicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. Am J Hum Genet, 2002, 71: 739-49.
13. Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, et al. Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. Nat Genet, 2001, 29: 17-8.
14. Ferreiro A, Monnier N, Romero NB, et al. A recessive form of central core disease, transiently presenting as multi-minicore disease, is associated with a homozygous mutation in the ryanodine receptor type 1 gene. Ann Neurol, 2002, 51: 750-9.
15. Monnier N, Romero NB, Leral J, et al. Familial and sporadic forms of central core disease are associated with mutations in the C-ter-



Fig. 1. Se observa disrupción miofibrilar con ausencia de mitocondrias. Mag inicial 2500X.



Fig. 2. Minicore que contrasta con zona vecina de sarcoplasma. Mag inicial 2500X.

- minal domain of the skeletal muscle ryanodine receptor. *Hum Mol Genet*, 2001, 10:2581-92.
16. Reissenweber N, Panuncio A.L and De Anda G. Localized myofibroblastic proliferation in the neck of a patient with an IgG myeloma. *Am J Dermatopathol*, 1997, 19: 266-270.
 17. Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, Brockington M, et al. Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nat Genet*. 2001; 29: 17-18.
 18. Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C, et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimincore disease: re-assessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet*. 2002; 71: 739-49.
 19. Jungbluth H, Zhou H, Hartley L., Mincore myopathy with ophthalmoplegia caused by mutations in the ryanodine receptor type 1 gene. *Neurology*. 2005; 65: 1930-5.
 20. D'Amico, Benedetti S, Petrini S. Major myofibrillar changes in early onset myopathy due to de novo heterozygous missense mutation in lamin A/C gene. *Neuromuscul Disord* 2005;15, (12) 847-850.
 21. Dubowitz V, Sewry C., *Muscle Biopsy. A Practical Approach*. 3ª Edición. Philadelphia. Saunders, Elsevier; 2007; 105-106.
 22. Engel A, Armstrong C., *Myology*. 2ª Edición. New York. Mc Graw-Hill, INC. 1994; Vol 2, 669-672.