

# MIOPATÍAS GENÉTICAS EN ADULTOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL EN MÉXICO

Vargas-Cañas Edwin Steven<sup>1</sup> | Martínez-Jiménez Eunice<sup>1</sup> | Galnares-Olalde Javier Andrés<sup>1</sup> | Fernández-Valverde Francisca<sup>2</sup> | de Saráchaga Adib Jorge<sup>1</sup> | Bazán-Rodríguez Lissette<sup>1</sup> | Benitez-Alonso Edmar<sup>3</sup> | López-Hernández Juan Carlos<sup>1</sup>

1. Clínica de Enfermedades Neuromusculares. Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suarez.
2. Departamento de Patología Experimental, Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suarez.
3. Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suarez.

## Correspondencia

Juan Carlos López Hernández  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.  
Insurgentes Sur, Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México.

✉ juanca9684@hotmail.com

## Resumen

**Antecedentes:** las miopatías genéticas en el adulto son infrecuentes y representan un reto diagnóstico. Con el advenimiento de paneles de secuenciación de siguiente generación se han catalogado molecularmente estas enfermedades, permitiendo un mejor abordaje, seguimiento, pronóstico y tratamiento.

**Objetivo:** describir la frecuencia de los principales fenotipos clínicos de miopatía de origen genético en adultos en un centro de tercer nivel en México.

**Metodología:** se realizó un estudio transversal, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico clínico de miopatía genética de una clínica de enfermedades neuromusculares del 2017 a 2021. Se recabaron características clínicas y paraclínicas al momento del diagnóstico, reporte de biopsia muscular y estudio genético.

**Resultados:** se incluyeron 85 pacientes. La media de edad de inicio de síntomas fue a los 27, con un retraso en el diagnóstico de 7 años. Los principales fenotipos clínicos son: distrofia de cinturas (28%), distrofia miotónica tipo 1 (26.8%), miopatía congénita (17.1%), miopatía metabólica (9.8%), oculofaríngea (7.3%) y facioescapulohumeral (6.1%).

**Conclusión:** las principales miopatías de origen genético en nuestra población son la distrofia miotónica tipo 1 y la distrofia de cinturas. El reconocimiento de ellas es importante para la apropiada consejería, seguimiento, pronóstico y tratamiento de potenciales condiciones asociadas.

**Palabras clave:** miopatía, genética, distrofias.

## Introducción

Las miopatías genéticas han tomado importancia en la actualidad debido a la mejor comprensión de la genética subyacente a la enfermedad muscular; se trata de un padecimiento poco frecuente en la práctica clínica, con prevalencia de 22.3 casos por cada 100 000 habitantes.<sup>1,2</sup> Hasta la fecha, más de 300 genes están asociados con diversos trastornos neuromusculares hereditarios, no obstante, un número significativo de pacientes, a pesar de tener acceso a realización de estos estudios, permanece sin diagnóstico molecular definitivo.<sup>3</sup> En los últimos años se ha generalizado la realización de paneles NGS (*next generation sequencing*) de hasta de 301 genes para estudio de enfermedades neuromusculares. Por su bajo costo, estos estudios son accesibles para la gran

mayoría de los pacientes, sin embargo, debido a la falta de conocimiento no son solicitados.<sup>4</sup>

Dado el gran número de genes implicados en las miopatías de causa genética, es importante clasificar a los pacientes en fenotipos clínicos para acortar el diagnóstico molecular o solicitar alguna mutación en gen específico. Actualmente, los pacientes con alguna enfermedad muscular se clasifican en alguno de los siguientes fenotipos: distrofia muscular de cinturas, distrofia con fenómeno miotónico, distrofia oculofaríngea, distrofia facioescapulohumeral, distrofia de Emery-Dreifuss, miopatía metabólica, canalopatía, etc.<sup>5</sup> Ciertos síntomas y hallazgos en la exploración son particulares de cada fenotipo, sin embargo, se comparten varios datos clínicos, a saber, debilidad progresiva, intolerancia al ejercicio, atrofia, pseudohipertrofia, elevación de creatinfosfquinasa (CPK).<sup>2,6</sup>



La distrofia muscular de Duchenne y de Becker es la miopatía de causa genética más frecuente en la población en general; es generada por la alteración de la proteína distrofina, y presenta un inicio de síntomas a edades tempranas.<sup>7</sup> En la población adulta la epidemiología es distinta, ya que en algunos países se reporta que la distrofia miotónica tipo 1 es la más frecuente.<sup>8,2</sup>

A pesar del avance de la genética para el entendimiento de las miopatías, existe un importante retraso en el diagnóstico de varios años. La biopsia muscular procesada en fresco con microscopía óptica continúa siendo una gran herramienta diagnóstica; las tinciones para observar la estructura de las fibras musculares son: hematoxilina y eosina (H y E) y tricómico modificado de Gomori. En otras tinciones se examinan reacciones enzimáticas: NADH valora el complejo II y la tinción COX valora el complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial, a su vez, la tinción de peróxido de Shiff modificado (PAS) valora el depósito de glucógeno en el sarcoplasma. Todas estas tinciones son de gran ayuda en la búsqueda de hallazgos específicos o para descartar otras causas (miopatías inflamatorias).<sup>2</sup>

El objetivo del estudio es reportar la frecuencia, características clínicas y preclínicas, hallazgos de biopsia muscular y resultado de estudios genéticos, realizados en los diferentes fenotipos clínicos de miopatías de causa genética en población adulta, en un centro de referencia, así mismo realizar una revisión del tema.

## Material y métodos

Estudio observacional y transversal realizado en un solo centro. Se revisaron todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años que contaran con diagnóstico clínico de miopatía de causa genética, atendidos en la clínica de enfermedades neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) desde el año 2017 al 2020. De los pacientes incluidos se obtuvo información sobre las siguientes variables: edad al diagnóstico (años), tiempo de retraso del diagnóstico (años), signo y síntomas neuromusculares (fatiga, intolerancia al ejercicio, debilidad, escapula alada, hipertrofia de pantorrillas), así como puntuación en la escala MRC (Medical Research Council), esto es, graduación de la fuerza muscular de 0-60 puntos, tomando en cuenta la valoración de seis músculos de forma bilateral (deltoides, bíceps, extensor de la mano, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior). Todos los pacientes fueron clasificados en algún fenotipo clínico de miopatía de causa genética: distrofia miotónica, distrofia de cinturas, miopatías distales, distrofia facioescapulohumeral,

miopatías metabólicas, miopatías congénitas, distrofia oculofaríngea, distrofia de Emery-Dreifuss y miopatías axiales. Asimismo, se obtuvo información de estudios paraclínicos (niveles de CPK, hallazgos en electromiografía).

De igual modo se recabaron los hallazgos de biopsias musculares con microscopía óptica de los pacientes que contaban con ellas. En el INNN, el procesamiento de biopsia muscular está a cargo del Departamento de Patología Neuromuscular. Las muestras de músculo son procesadas en fresco en 2-metil-butano (isopentano), posteriormente son cortadas a 8 micras de grosor a una temperatura de -20°C, y se les realizan las técnicas de hematoxilina y eosina (H-E), tricómico modificado de Gomori (T-G), tinción enzimática de NADH, tinción enzimática COX, y tinción de PAS.

Paralelamente, se recabaron los resultados de los pacientes que contaban con estudio genético. El INNN solicita a otras instituciones la realización de estudios moleculares genéticos de acuerdo con el diagnóstico clínico. En el caso de distrofia muscular miotónica de Steiner, se realiza un estudio molecular para la determinación del número de repetidos CTG en el gen *DMPK* (cinasa de proteína-miotonina) con un error de la determinación de +/- 2 repetidos; para determinar dicho número se emplea la amplificación mediante PCR: un alelo con 5-34 repeticiones se considera en rango normal, con 35-49 repetidos se clasifica en un rango normal-mutable y un alelo expandido de >50 repetidos se cataloga de penetrancia completa. En el caso de la distrofia oculofaríngea, se determina por expansión del repetido GCN en el primer exón del gen *PABPN1* —tanto de herencia dominante (12-17 repetidos) como recesiva (11 repetidos)— mediante amplificación por PCR y secuenciación nucleotídica tipo Sanger. En el caso de pacientes con diagnóstico clínico de distrofia de cinturas se realiza el panel NGS, esto para las principales distrofias de cinturas autosómicas recesivas en países de Latinoamérica (*ANO5*, *DYSE*, *GAA*, *SGCB*, *SGCG*, *CAPN3*, *FKRP*, *SGCA*, *SGCD*, *TCAP*). En algunos pacientes con diagnóstico diferencial de mayor complejidad (miopatía congénita, distrofia muscular, neuropatía hereditaria, enfermedad de motoneurona) se solicita paneles NGS y análisis de delección/duplicación (MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification) de 357 genes relacionados con enfermedades neuromusculares, neuropatías hereditarias y panel de esclerosis lateral amiotrófica hereditaria.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron en medias con desviación estándar (DE) o medianas con rangos intercuartílicos

(RIQ) según su distribución; las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes. Todos los análisis se realizaron en el programa SPSS 22.0.

### Condiciones éticas

El protocolo fue sometido a valoración de los comités de investigación y de ética de nuestra institución.

## Resultados

Se revisaron 85 expedientes de pacientes con diagnóstico de miopatía de causa genética. La edad en promedio de la población fue de  $37.1 \pm 16.7$  años, el género femenino representó el 53.5%. Al momento del diagnóstico puntuación: MRC score  $45.9 \pm 8.3$ , puntuación en la escala de Rankin modificado (mediana) 2 puntos (RIQ 1-2), 8 pacientes requerían de silla de ruedas para traslado, el tiempo de retraso del diagnóstico fue de 7 años (RIQ 4-13.5).

Los principales síntomas y signos neuromusculares reportados fueron: debilidad muscular (100%), escápula alada (34%), mialgia (33%), intolerancia al ejercicio (29%), pseudohipertrofia de gastrocnemios (11%) y rippling muscular (9%).

Los niveles de CPK al diagnóstico fueron 239 UI/dl (RIQ 90-902). Entre los fenotipos clínicos más frecuentes se encontraron: distrofia muscular de cinturas (28%), distrofia miotónica (26%), miopatía congénita (16.5%), miopatía metabólica (10.6%), distrofia oculofaríngea (7.1%), distrofia facioescapulohumeral (6%), miopatía axial de inicio tardío (2.4%), y solo un paciente con miopatía distal y otro con Emery-Dreifuss (1.2%) (Tabla 1).

Con respecto a las manifestaciones cardiopulmonares, 14 pacientes (16.47%) presentaron afección cardíaca. Por otro lado, 22 pacientes (25.88%) presentaban afección pulmonar siendo su diagnóstico más frecuente distrofia miotónica tipo 1 y miopatía congénita (Tabla 1).

Cuarenta y cinco pacientes (52.9%) contaban con estudio genético, siendo los principales resultados: 17 de 22 pacientes con distrofia miotónica tipo 1 con >100 repeticiones CTG en el gen *DMPK*; 12 de 24 pacientes con distrofia de cinturas (7 calpaína-3 y 5 disferlina), y 5 de 6 pacientes con distrofia oculofaríngea positivos para la mutación del gen *PABPN1*. El resto de los genes implicados se expone en la Tabla 1. Se realizó biopsia muscular en 40 pacientes (47%) con lectura de microscopía óptica.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con miopatías genéticas

	Distrofia de cinturas N=24	Distrofia miotónica N=22	Miopatía congénita N=14	Miopatía metabólica N=9	Oculofaríngea N=6	Facio-escapulohumeral N=5	Miopatía axial N=2	Miopatía distal N=1	Canalopatía N=2	Emery-Dreifuss N=1
Edad al diagnóstico (años), promedio (DE)	22.6±15.7	30.4±13.5	12.3±12.2	28.2±9.5	53±8.6	42.2±17	69±15.5	29	30±15.5	33
Género femenino, n (%)	12(50)	9(41)	10(71)	9(100)	3(50)	2(40)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Retraso en el diagnóstico (años), mediana (RIQ)	9 (5-15)	7.5 (5-10)	9.5 (3.7-18.2)	4 (3-8)	7.5 (3.7-20.5)	4 (3-6.5)	2.5 (2-2.5)	5	12	20
MRC score (puntos) mediana (RIQ)	41±6.5	46.7±7.9	44±9.5	51±5.4	54± 6.5	47±6.4	47±10	56	54±6	32
Afectación cardíaca, n (%)	3(12.5)	8(36)	2(14)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)
Afectación pulmonar, n (%)	2(8)	14(67)	4(29)	0(0)	0(0)	1(20)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)
Niveles CPK (UI/dl), mediana (RIQ)	1019 (94-3015)	194 (131-309)	240 (62-1034)	158 (47-756)	108 (87-157)	566 (85-8672)	515	474	350	1646
Biopsia muscular, n (%)	11(46)	1(4.5)	12(86)	8(89)	2(33)	2(40)	1(50)	1(100)	2(100)	1(100)
Estudio genético, n (%)	12 7-CAPN3 5-DYSF	17 DMPK >100 repetidos CTG	6 CAPN3, PNPLA2, RYR1,LDB3, DES,LAMA2	1 Negativo	5 PABN1	0	1 RYR1	1 ANO5	2 Negativo, CACNA1S	1 LAMNA

Nota: DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartil; CPK: creatinfosfoquinasa.

## Discusión y revisión del tema

La epidemiología de las miopatías de causa genética varía en las diferentes poblaciones, reportando una prevalencia de 16.14 a 22.3 casos por 100 000 habitantes. La frecuencia de las principales distrofias musculares varía de acuerdo a la edad de la población estudiada (ejemplo: infantil, adultos o ambos), y entre países. Un estudio previo en población mexicana que incluyó pacientes de edad infantil y adultos demostró que las distrofinopatías son las más comunes, ya que se presentan en 61.7% de la población.<sup>1,9,10</sup> La distrofia de cinturas es la más frecuente en nuestro centro —que atiende población adulta ( $\geq 18$  años)— seguida de la distrofia miotónica, lo cual difiere con otros reportes. Un estudio realizado en población del norte de Inglaterra demostró que la distrofia miotónica es la más común (28.6%), seguida de la distrofinopatía (22.9%), la distrofia facioescapulohumeral (10.7%) y distrofia de cinturas (6.2%).<sup>11</sup> En América Latina, un estudio retrospectivo de un solo centro en Brasil incluyó 1603 pacientes con diagnóstico de miopatía genética que contaban con estudio molecular y/o biopsia muscular, y reportó que las distrofinopatías son las más frecuentes (28.7%), seguidas de citopatía mitocondrial (20.5%), distrofias de cinturas (9.7%) y distrofia miotónica (8.6%).<sup>12</sup> En un estudio previo, multicéntrico en población mexicana, se examinó 290 biopsias musculares con inmunofluorescencia, detectando las siguientes distrofias musculares como más frecuentes: distrofinopatías (52.36%), disferlinopatías (18.4%), sarcoglicanopatías (14.15%) y calpainopatías (11.32%).<sup>13</sup>

Existe un importante retraso en el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares de causa genética a nivel mundial. Un estudio en Alemania reportó un retraso de diagnóstico promedio de 4.3 años, cabe señalar que los autores mencionan que el tiempo de retraso depende de los médicos de primer contacto: en médicos neurólogos el tiempo de retraso fue de 3.5 años, en cambio, en médicos no neurólogos fue de 5.2 años.<sup>14</sup> A pesar de que nuestro caso es el de una clínica especializada en enfermedades neuromusculares, el retraso en el diagnóstico fue mayor a lo reportado, 7 años (mediana). Asumimos que esta diferencia se debe a que médicos de primer contacto (primer o segundo nivel de atención en nuestro país) —en la mayoría de las ocasiones, médicos no-neurólogos— tardan en referir a estos pacientes a nuestro hospital (tercer nivel de atención).

La distrofia muscular de cinturas fue la más frecuente, sin embargo, este dato debe ser tomado con reserva, ya que la población incluida en el estudio son pacientes a los que se diagnosticó en edad adulta. Los pacientes con distrofia de cinturas presentan un importante retraso en el diagnóstico, 9

años (mediana), mayor a lo reportado previamente.<sup>14</sup> Este tipo de distrofias tiene un cuadro clínico similar al de las miopatías inflamatorias, es decir, afección de músculos proximales (cintura escapular y pélvica) y niveles de CPK elevados, lo que puede confundir el diagnóstico, ocasionando que los pacientes sean tratados con esteroides e inmunosupresores previamente.<sup>15</sup> La falta de respuesta clínica a estos tratamientos y la evolución progresiva de los síntomas, ocasiona que los médicos soliciten la valoración de otros especialistas (neurólogos o neuromusculares). Las distrofias musculares de cinturas se dividen de acuerdo con la forma de herencia para su estudio genético: autosómico dominante o autosómico recesivo.<sup>16</sup> En México se ha reportado que las distrofias musculares de cinturas más comunes son autosómico recesivas, debido a mutación en el gen de la disferlina, seguido del gen de la calpaína-3.<sup>13</sup> En nuestro estudio, 50% de los pacientes contaban con estudio molecular NGS, y se encontró que la distrofia muscular de cinturas más frecuente es por mutación en el gen de la calpaína-3, seguido de disferlina. Este resultado se debe tomar con cautela, debido a que la otra mitad de dicha población no tiene estudio genético. Un estudio multicéntrico examinó la experiencia del estudio NGS en Latinoamérica (Brasil, México, Argentina, Ecuador, Chile y Perú), reportando las siguientes causas genéticas como las más frecuentes de distrofias de cinturas de herencia autosómica recesiva: *DYSF* (disferlinopatía), *SGCA* (alfa-sarcoglicanopatía), *GAA* (tripleto para enfermedad de Pompe) y *CAPN3* (calpainopatía-3).<sup>17</sup> A 11 pacientes de nuestra población se les practicó biopsia muscular, con el objetivo de encontrar hallazgos que apoyaran el diagnóstico de distrofia muscular: variabilidad en el tamaño de las fibras, aumento de tejido conectivo interfascicular, fibras en degeneración y presencia de sacos nucleares (Figura 1).

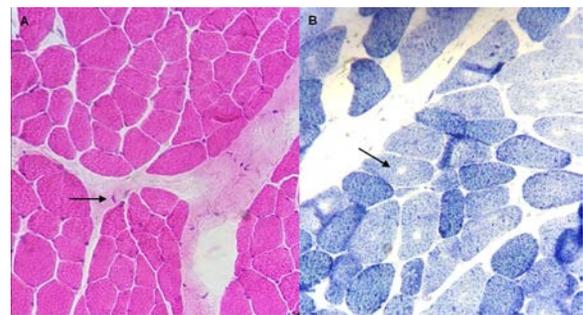
Por otro lado, entre las distrofias miotónicas, la enfermedad de Steiner es la más común en adultos, sobre todo en Europa Occidental y América del norte (1 en 8000 habitantes) así como en Japón (1 en 20 000 habitantes).<sup>18</sup> En nuestra población representa la segunda causa de miopatía genética en el adulto. Genéticamente, la distrofia miotónica de Steiner es de herencia autosómica dominante, y se debe al aumento de repetidos CTG ( $>50$ ) en el gen *DMPK* en el cromosoma 19q; dos terceras partes de nuestros pacientes contaron con estudio genético y presentaron  $>100$  repetidos CTG.<sup>18</sup> Este tipo de distrofia presenta un fenotipo clínico característico: debilidad facial (ptosis palpebral, horizontalización de la sonrisa), debilidad de predominio en músculos proximales en extremidades superiores, debilidad de predominio distal en extremidades inferiores, así como fenómeno

miotónico (falta de relajación del músculo después de contraerse). Asimismo, presenta alteraciones sistémicas: alopecia androgénica, cataratas, alteraciones endocrinas (diabetes mellitus), alteraciones cardíacas (arritmias) y pulmonares (apnea obstructiva del sueño).<sup>18,19</sup> En el caso de nuestra población, más de la mitad de los pacientes presentaban tanto afección cardíaca como pulmonar.

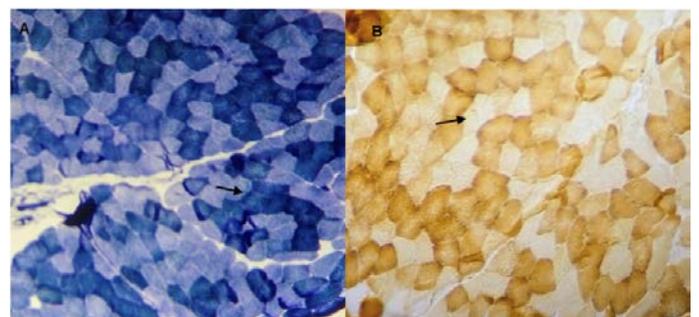
A su vez, las miopatías congénitas son un grupo particular, clínicamente se definen como una miopatía que inicia en el primer año de vida y que se caracteriza por debilidad no progresiva e hipotonía, presentándose niveles de CPK normales o ligeramente elevados.<sup>20</sup> Se estima que su prevalencia es de 0.6-0.9 casos por cada 100 000 habitantes, y representan 14% de las causas de hipotonía en el recién nacido.<sup>20,21</sup> Los pacientes presentan facies miopática, paladar hendido, e inteligencia para la edad conservada. Su debilidad muscular es leve sin algún predominio en las extremidades, y llegan a presentar debilidad de musculatura axial. Posterior a la adolescencia algunos pacientes llegan a presentar afección en la función cardíaca y/o pulmonar, por lo que se aconseja realizar espirometría y ecocardiograma periódicamente.<sup>20</sup> La biopsia muscular con microscopía óptica es de gran ayuda en la sospecha de este tipo de miopatía; a través de la tinción de NADH pueden encontrarse hallazgos característicos, como la presencia de *central-cores* o *multiminicores*, y en la tinción tricómico modificado de Gomori pueden observarse cuerpos nemalínicos (Figura 1).<sup>20</sup> En nuestra población 12 pacientes contaban con biopsia, 3 de ellos con clasificación para miopatía congénita *central core*. Este tipo de miopatías son de herencia AD, AR o ligada al X, el principal gen involucrado es el de la rianodina y su receptor (*RYR1*), el cual también está relacionado con la hipertermia maligna; solo un paciente de nuestra población presentó mutación en este gen (Tabla 1).<sup>20,21</sup> Recientemente, un estudio en Italia reportó que las miopatías congénitas se deben principalmente a alteraciones que causan deficiencia en la glucosilación de los  $\alpha$ -dístroglicanos (40.18%), seguidas de deficiencia de lámina- $\alpha$ 2 (24.11%) y deficiencia de colágeno VI (20.24%).<sup>22</sup>

Las miopatías metabólicas representan un reto diagnóstico ya que poca información existe sobre su epidemiología, sin embargo, se reporta que la prevalencia de enfermedades mitocondriales en la infancia es de 1-15 casos por 10,000 habitantes.<sup>23,24</sup> En estos casos, existen alteraciones en las rutas metabólicas de la glucosa y lípidos junto con la cadena respiratoria en las mitocondrias.<sup>22,24</sup> Esto puede generar síntomas musculares, entre ellos, poca tolerancia al ejercicio y episodios de debilidad no severos relacionados a actividad

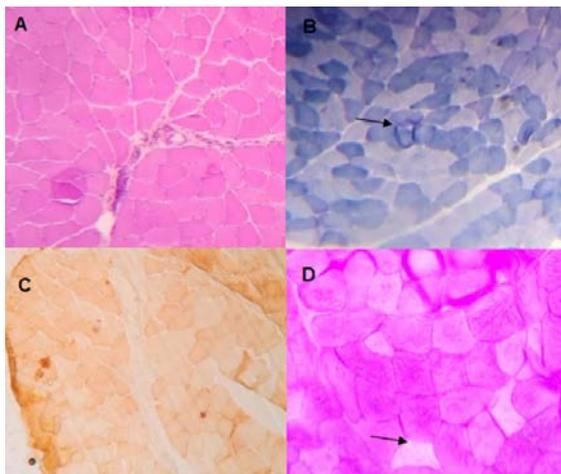
física extenuante. Por otra parte, los niveles de CPK son generalmente normales y no se presenta atrofia muscular, asimismo, la electromiografía suele resultar normal.<sup>23,25</sup> En la biopsia muscular con microscopía óptica, algunos cambios que sugieren este diagnóstico son: en tinción de hematoxilina y eosina se presentan cambios miopáticos leves; en tinción NADH, pérdida del patrón de tablero de ajedrez; en tinción COX, presencia de fibras fantasmas, y en tinción de PAS, fibras con ausencia de reacción, así como fibras con acúmulos de glucógeno (Figura 2 y 3).<sup>24,25</sup>



**Figura 1.** Imagen A) Biopsia de músculo deltoides (izquierdo) de paciente masculino de 23 años con diagnóstico clínico de distrofia muscular de cinturas. En tinción de hematoxilina y eosina presenta leve-moderada variabilidad en la forma y tamaño de las fibras, aumento de tejido conectivo interfascicular y presencia de sacos nucleares (flecha). Imagen B) Biopsia de músculo deltoides (izquierdo) de paciente femenina de 17 años con diagnóstico de miopatía congénita. En tinción NADH presenta pérdida del patrón de "tablero de ajedrez" y algunas fibras con ausencia de reacción central "central core" (flecha).



**Figura 2.** Biopsia de músculos deltoides izquierdo de paciente masculino de 21 años con diagnóstico de citopatía mitocondrial. Imagen A) En tinción NADH presenta cambios miopáticos, pérdida del patrón de "tablero de ajedrez"; fibras tipo I tienden a agruparse (flecha). Imagen B) En tinción COX se observa fibras tipo I y tipo II, algunas con ausencia de reacción (fibras COX fantasmas, se indica con flecha).



**Figura 3.** Biopsia de músculo deltoideo (izquierdo) de paciente femenina de 28 años con diagnóstico clínico de miopatía metabólica. La biopsia muscular presenta: imagen A) tinción de hematoxilina y eosina de características normales; imagen B) en tinción NADH presenta pérdida del patrón de "tablero de ajedrez" y agrupación de fibras musculares (flecha); imagen C: en tinción COX se observa fibras tipo I y tipo II, imagen D: en tinción PAS presenta algunas fibras con ausencia de reacción (flecha).

Otro tipo de miopatía de causa genética menos común es la distrofia oculofaríngea, la cual se distingue por el inicio tardío de sus síntomas, usualmente alrededor de la quinta década de la vida. Clínicamente se caracteriza por: ptosis palpebral sin afectación de nervios de cráneo, disfagia y debilidad en músculos proximales de las extremidades. Un hallazgo significativo en la biopsia muscular es la presencia de vacuolas bordeadas, lo cual se debe a una mutación en el gen *PABN1*.<sup>26</sup> En nuestra población este fenotipo representa la quinta causa de miopatía en el adulto. Un estudio previo, realizado en un centro de referencia de atención de enfermedades oftalmológicas en México, reportó una cohorte de 102 pacientes mexicanos-mestizos con distrofia oculofaríngea y con inicio de síntomas después de los 40 años; 91% presentó disfagia.<sup>27</sup>

La distrofia facioescapulohumeral es poco frecuente en nuestra población, a nivel mundial se estima que tiene una prevalencia de 7 casos por cada 100,000 habitantes. Es causada por el acortamiento de la región *D4Z4* en el cromosoma 4q y es de herencia autosómica dominante. Los pacientes presentan: debilidad facial, escápula alada, respeto del músculo deltoideo y debilidad de los músculos humerales (bíceps y tríceps).<sup>28,29</sup> Lamentablemente, ninguno de los pacientes incluidos ha tenido acceso a estudios moleculares genéticos por falta de recursos económicos.

Las canalopatías son raras, con prevalencia de 1 en 100 000 habitantes, y principalmente se deben a parálisis periódica hipokalémica por mutación en el gen *CACNA1S* que codifica la subunidad-alfa del canal de calcio Cav1.1; son de herencia autosómica dominante.<sup>30</sup> Se caracterizan por la presencia de episodios de debilidad severa, hasta la cuádruplejía en ocasiones, con niveles séricos de potasio bajos, asociados a eventos estresantes, ingesta abundante de carbohidratos o ejercicio. La miopatía vacuolar constituye un hallazgo característico en la biopsia muscular.<sup>31</sup>

Actualmente en México no existe alguna guía de práctica clínica para el abordaje diagnóstico y tratamiento de pacientes con sospecha de miopatía de causa genética que ayude al personal de salud no dedicado a la atención de este grupo de pacientes al pronto reconocimiento y envío a centros hospitalarios de referencia. En países de primer mundo como Inglaterra, a pesar del gran avance en el diagnóstico molecular genético y apoyo de biopsia muscular en pacientes con sospecha de miopatía de causa genética, 24.3% de los pacientes continúan sin diagnóstico definitivo.<sup>11</sup> En este sentido, establecer el diagnóstico de probable miopatía de causa genética, ya sea a través de una adecuada evaluación médica, estudio de electromiografía, medición de CPK, o mediante el apoyo de biopsia muscular, es fundamental, ya que permitirá que los pacientes reciban un adecuado programa de rehabilitación, evitando costos de tratamientos y estudios no necesarios.

## Conclusión

En nuestro centro, la miopatía genética más frecuente es la distrofia de cinturas. A pesar de avances genéticos en el estudio y entendimiento de las enfermedades neuromusculares, aún existe un importante retraso en el diagnóstico actualmente. Clasificar los pacientes en fenotipos clínicos ayuda a orientar el diagnóstico molecular; la biopsia muscular procesada y valorada adecuadamente continúa siendo una excelente herramienta para el diagnóstico de las miopatías de causa genética.

## Referencias

1. Theadom A, Rodrigues M, Poke G, O'Grady G, Love D, Hammond-Tooke G, et al. A nationwide, population-based prevalence study of genetic muscle disorders. *Neuroepidemiology*. 2019; 52(3-4):128-35. doi: [10.1159/000494115](https://doi.org/10.1159/000494115)
2. Shieh PB. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. *Neurol Clin*. 2013; 31(4):1009-29. doi: [10.1016/j.ncl.2013.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.004)
3. Chakravorty S, Nallamilli BRR, Khadilkar SV, Singla MB, Bhutada A, Dastur

- R, et al. Clinical and genomic evaluation of 207 genetic myopathies in the Indian subcontinent. *Front Neurol*. 2020 nov 5;11:559327. doi: [10.3389/fneur.2020.559327](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.559327)
4. Mair D, Biskup S, Kress W, Abicht A, Brück W, Zechel S, et al. Differential diagnosis of vacuolar myopathies in the NGS era. *Brain Pathol*. 2020 sep;30(5):877-96. doi: [10.1111/bpa.12864](https://doi.org/10.1111/bpa.12864)
  5. Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin*. 2014 ago;32(3):569-93. doi: [10.1016/j.ncl.2014.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.008)
  6. Coral VRM, López HLB, Ruano CLÁ, Gómez DB, Fernández VF, Bahena ME. Distrofias musculares en México: un enfoque clínico, bioquímico y molecular. *Rev Esp Med Quir*. 2010;15(3):152-60.
  7. Alcántara-Ortigoza MA, Reyna-Fabián ME, González-Del Angel A, Estandia-Ortega B, Bermúdez-López C, Cruz-Miranda GM, et al. Predominance of dystrophinopathy genotypes in Mexican male patients presenting as muscular dystrophy with a normal multiplex polymerase chain reaction DMD gene result: A study including targeted next-generation sequencing. *Genes (Basel)*. 2019 oct 29;10(11):856. doi: [10.3390/genes10110856](https://doi.org/10.3390/genes10110856)
  8. Verhaart IEC, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15(7):373-86. doi: [10.1038/s41582-019-0203-3](https://doi.org/10.1038/s41582-019-0203-3)
  9. Escobar-Cedillo RE, López-Hernández L, Miranda-Duarte A, Curiel-Leal MD, Suarez-Ocón A, Sánchez-Chapul L, et al. Genetic analysis of muscular dystrophies: Our experience in Mexico. *Folia Neuropathol*. 2021;59(3):276-83. doi: [10.5114/fn.2021.109426](https://doi.org/10.5114/fn.2021.109426)
  10. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies. *Can J Neurol Sci*. 2016 ene;43(1):163-77. doi: [10.1017/cjn.2015.311](https://doi.org/10.1017/cjn.2015.311)
  11. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: In-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 nov;132(Pt 11):3175-86. doi: [10.1093/brain/awp236](https://doi.org/10.1093/brain/awp236)
  12. Cotta A, Paim JF, Carvalho E, da-Cunha-Júnior AL, Navarro MM, Valicek J, et al. The relative frequency of common neuromuscular diagnoses in a reference center. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 nov;75(11):789-95. doi: [10.1590/0004-282X20170151](https://doi.org/10.1590/0004-282X20170151)
  13. Gómez-Díaz B, Rosas-Vargas H, Roque-Ramírez B, Meza-Espinoza P, Ruano-Calderón LA, Fernández-Valverde F, et al. Immunodetection analysis of muscular dystrophies in Mexico. *Muscle Nerve*. 2012; 45(3):338-45. doi: [10.1002/mus.22314](https://doi.org/10.1002/mus.22314)
  14. Spuler S, Stroux A, Kuschel F, Kuhlmeier A, Kendel F. Delay in diagnosis of muscle disorders depends on the subspecialty of the initially consulted physician. *BMC Health Serv Res*. 2011 4; 11:91. doi: [10.1186/1472-6963-11-91](https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-91)
  15. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):816-28. doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0)
  16. Bockhorst J, Wicklund M. Limb girdle muscular dystrophies. *Neurol Clin*. 2020; 38(3):493-504. doi: [10.1016/j.ncl.2020.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.03.009)
  17. Bevilacqua JA, Guecaimburu Ehuleteche MDR, Perna A, Dubrovsky A, Franca MC Jr, Vargas S, et al. The Latin American experience with a next generation sequencing genetic panel for recessive limb-girdle muscular weakness and Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 ene 13;15(1):11. doi: [10.1186/s13023-019-1291-2](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1291-2)
  18. Johnson NE. Myotonic muscular dystrophies. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25(6):1682-95. doi: [10.1212/CON.0000000000000793](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000793)
  19. Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol*. 2013; 32(3):154-65.
  20. Kirschner J. Congenital muscular dystrophies. *Handb Clin Neurol*. 2013; 113:1377-85. doi: [10.1016/B978-0-444-59565-2.00008-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00008-3)
  21. Zambon AA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies: What is new? *Neuromuscul Disord*. 2021 oct;31(10):931-42. doi: [10.1016/j.nmd.2021.07.009](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.009)
  22. Graziano A, Bianco F, D'Amico A, Moroni I, Messina S, Bruno C, et al. Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy: a population study. *Neurology*. 2015 mar 3;84(9):904-11. doi: [10.1212/WNL.0000000000001303](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001303)
  23. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: A practical approach. *Pract Neurol*. 2018 feb;18(1):14-26. doi: [10.1136/practneurol-2017-001708](https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001708)
  24. Olimpio C, Tiet MY, Horvath R. Primary mitochondrial myopathies in childhood. *Neuromuscul Disord*. 2021 oct;31(10):978-87. doi: [10.1016/j.nmd.2021.08.005](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.08.005)
  25. Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 dic;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1829-51. doi: [10.1212/CON.0000000000000403](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000403)
  26. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2011;101:181-92. doi: [10.1016/B978-0-08-045031-5.00014-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045031-5.00014-1)
  27. Cruz-Aguilar M, Guerrero-de Ferran C, Tovilla-Canales JL, Nava-Castañeda A, Zenteno JC. Characterization of PABPN1 expansion mutations in a large cohort of Mexican patients with oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD). *J Investig Med*. 2017; 65(3):705-8. doi: [10.1136/jim-2016-000184](https://doi.org/10.1136/jim-2016-000184)
  28. Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:541-8. doi: [10.1016/B978-0-444-64076-5.00035-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00035-1)
  29. Hamel J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update on pathogenesis and future treatments. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):863-71. doi: [10.1007/s13311-018-00675-3](https://doi.org/10.1007/s13311-018-00675-3)
  30. Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, Kwiecinski H, Mendell JR, Tawil R, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology*. 2004; 63(9):1647-55. doi: [10.1212/01.wnl.0000143383.91137.00](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000143383.91137.00)
  31. López-Hernández JC, Galnares-Olalde JA, Benítez-Alonso E, Alcalá RE, Vargas-Cañas ES. Vacuolar myopathy associated to CACNA1S mutation as a rare cause of late-onset limb-girdle myopathy: a case report. *Cureus*. 2021; 13(10):e18873. doi: [10.7759/cureus.18873](https://doi.org/10.7759/cureus.18873)

Artículo sin conflicto de interés

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suárez