Un caso de debilidad proximal crónica

Presentación: ***Dra. Karen M. Weidenheim 1***
Discusión: ***Dr. Jerónimo Rodríguez Rodríguez 2***
Comentario Final: ***Dra. Karen M. Weidenheim***

RESUMEN

Durante una sesión clínico-patológica llevada a cabo en el Hospital Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, el día 27 de enero de 2001, la Dra. Karen Weidenheim presentó el caso de una mujer anciana que presentaba un cuadro de debilidad proximal indolora crónica con fluctuaciones, que llegó a involucrar las cuatro extremidades con predominio en las inferiores y no respondió a esteroides. La discusión fue realizada por el Dr. Jerónimo Rodríguez quien a analizó las características del cuadro y los exámenes de laboratorio y planteó una larga lista de diagnósticos diferenciales en - focándose a los más viables como los relacionados a disfunción tiroidea, la poli-dermatomiositis y la miositis por cuer - pos de inclusión. Su conclusión es que las características corresponden a este último diagnóstico. La sesión finalizó con la presentación que la Dra. Weidenheinm hizo de los hallazgos de la biopsia muscular que correspondió a miositis por cuerpos de inclusión, donde la identificación de túbulofilamentos y vacuolas ribeteadas en una miopatía inflamatoria hacen el diagnóstico.

Palabras Clave. *Miopatía crónica, miositis por cuerpos de inclusión.*

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(2): 67-74

ABSTRACT

During a clinico-pathological session in Hospital Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí on january 27th, 2001, Dr. Karen Weidenheim presented a case of an old-woman with a chronic illness characterized by painless proximal weakness predominantly in lower limbs non-responsive to steroids. Discussion was performed by Dr. Jerónimo Rodríguez, who analized the clinical features and laboratory data, considering many myopathies in differential diagnosis, focusing to poli-dermatomyositis and inclusion body myositis as the most likely possibilities, concluding inclusion body myositis as main diagnosis. Finally, Dr. Weidenheim presented the anatomopathological features of muscular biopsy that diagnose inclusion body myositis.

Key words. *Chronic myopaty, inclusion body myositis.*

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(2): 67-74

HISTORIA CLÍNICA

Paciente del género femenino de origen latino que fue referida a la Escuela de Medicina Albert Einstein el 6 de Febrero de 1997 para consulta neurológica. Inicia su padecimiento hace cuatro años con infecciones repetitivas de vías urinarias, razón por la cual recibió tratamiento antimicrobiano, internándose en otro Hospital; después de su ingreso tuvo debilidad de miembros inferiores (la hija menciona que era básicamente nocturna, progresiva hasta dar problemas para la deambulación) ocasionando caídas recurrentes, además de parestesias (sensación de opresión) en ambas piernas, negando alteraciones en extremidades superiores, pero quejándose de ligera disfagia. Se quejaba de sensación de compresión en los talones cuando subía escaleras y negó diplopía. El problema inicialmente había sido indoloro hasta que inicia con artralgias en ambas rodillas; no diarrea ni disuria.

Presentó psoriasis por aproximadamente 11 años, actualmente se encuentra asintomática, refirió cefalea de tipo migrañoso ocasionalmente, además presentó disfunción tiroidea por lo que recibe tratamiento sustitutivo. Recibe además manejo antihipertensivo (Lopresor) y aspirina para mejorar las artralgias, así como Librax. Ha vivido en los Estados Unidos por 35 años y tiene dos hijos. Su esposo falleció hace aproximadamente cinco meses debido a cáncer hepático, razón por la cual se incrementó el estado depresivo que venía presentando.

No refirió problemas familiares de origen neuromuscular, ha reducido sus porciones de alimento debido a que tiene dificultad para comer, además de anorexia; llora fácilmente y dejó de ir a su trabajo (trabajaba como operadora de máquinas). Vivía sola recibiendo visitas de su hija que vive a quince minutos de distancia. Su hijo vive en Florida. Dormía bien pero se despertaba llorando por problemas insignificantes. En el pasado era una persona muy activa y su hija piensa que en la actualidad mentalmente es otra persona.

1 *Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, EE.UU.*
2 *Hospital Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, S.L.P.*

La exploración física mostró una mujer tranquila. TA 160/90 (brazo derecho, sentada), tenía atrofia muscular en muslos (tanto músculos anteriores como posteriores), no tenía problemas en cintura escapular o en la espalda (no tenía escoliosis). Las articulaciones estaban normales. El examen del estado mental sólo mostró depresión anímica. Nervios craneales: cierre palpebral débil y a pesar de que podía inflar las mejillas, tenía debilidad del orbicular de los labios. Los músculos esternocleidomastoideos, extraoculares y linguales fueron normales.

La fuerza era normal en músculos extensores y flexores de cuello y brazos, 4/5 en el psoas iliaco, cuadríceps y bíceps crural. La fuerza de músculos distales era normal. Los movimientos rápidos eran normales, no había miotonía, los reflejos de estiramiento muscular en brazos eran de +++, en la rodilla + y aquileo + derechos. Rotuliano y aquileo izquierdo ++. Respuesta plantar flexora. Sensibilidad y propiocepción normal. No dismetría ni movimientos anormales. La marcha aparentemente era normal en una superficie plana, sin embargo, tenía dificultad para subir y bajar escalones, requería de ayuda, podía caminar en puntas con dificultad, pero no sobre talones. Estaba ligeramente atáxica.

Exámenes de laboratorio: hormona estimulante de la tiroides (hTSH) de 5.61, tiroxina (T4) de 6.5, triyodotironina (T3) de 0.83, índice de tiroxina libre 7.9 y VSG de 42. CPK elevada y electromiograma que muestra cambios neurogénicos y miopáticos.

Seguimiento: La paciente fue referida a terapia física. Después de cuatro semanas de terapia y cinco meses después de haber presentado su cuadro inicial refirió que se sentía mucho mejor y con más fuerza. Podía caminar distancias mayores con mayor resistencia física. Todavía presentaba dificultad al subir escaleras y ocasionalmente tenía claudicación de rodilla izquierda. No sentía ningún dolor en absoluto y la sensación de tensión que presentaba en los músculos de las piernas estaba casi completamente resuelta. Se quejaba de dolores de cabeza en la región temporal izquierda.

Exploración física: debilidad facial, fuerza 5/5 en ambas extremidades superiores, flexores de la cadera 4/5, extensores de la cadera 5/5, aductores de la cadera 4+/5 y abductores 4/5, cuadríceps 3+/5 en el lado izquierdo y 4-/5 en el derecho, gemelos, tibiales anteriores y gastrocnemios todos con fuerza 5/5.

La sensibilidad superficial al tacto fino y la vibración se encontraba íntegra en las cuatro extremidades. La paciente era capaz de sentarse y ponerse de pie de la mesa con relativa facilidad. La marcha fue mucho más estable. La marcha sobre superficie plana era normal. Tuvo dificultad para el ascenso y descenso de escalones, sin embargo pudo caminar de puntas pero no sobre sus talones y no demostró ataxia. Ligera contractura en los músculos iliopsoas, gemelos y gastrocnemios. La depresión se resolvió en 5 meses. Después de 10 meses, la TSH fue de 4.8 (0.4-4.0 (IU/ml), T4 6.6 (4.05-12.0(g/dL), captación de T3 29 (24-35% TU), índice de tiroxina libre 1.9 (1.4-3.8) y T4 libre 1.1 (0.8-1.9 ng/dL).

Su estado neurológico permaneció relativamente estable. 3 años después de su primera visita, tenía notable dificultad en su marcha. Se quejaba de dificultad para caminar y mayor debilidad en sus brazos y piernas. No presentaba disfagia, problemas respiratorios ni depresión. Se quejaba de dolor en su rodilla derecha, pero no tuvo caídas. Comía y dormía bien. No salía de casa sin compañía. A la exploración física, no se observaron anormalidades en sus articulaciones. Su lenguaje y estado mental fueron normales. Tenía diparesia facial moderada, pero ningún otro músculo inervado por los nervios craneales se encontraba débil. Fondo de ojo normal.

Podía caminar con ayuda de un bastón y sosteniéndose en su hija. No podía ponerse de pie al estar sentada, ni subir escaleras apropiadamente. Por exploración muscular manual, los flexores del cuello, los cuales antes tenían fuerza normal, ahora se encontraban débiles, pero los extensores se encontraron normales.Los músculos proximales del brazo se encontraban en un rango de 3/4 de fuerza, y mostraron algo de atrofia. Los músculos de la mano se encontraron débiles. Los cuadríceps, iliopsoas, gemelos, músculos distales en sus piernas 3/4. Atrofia de ambos cuadríceps.

No se encontraron movimientos anormales y no hubo dismetría. Se encontró hiporreflexia en brazos y piernas. La respuesta plantar no se evaluó. Ligera disminución de la vibración. Exámenes de laboratorio: CPK de 1551 (20-200 U/L), TGO de 72 (5-40U/L), TGP 43 (5-40 U/L) y bilirrubina total de 0.4 (0.2-1.2). Las opciones terapéuticas fueron discutidas con la paciente. Se le recomendó la modificación y adaptación de dispositivos en su hogar para su seguridad.

DISCUSIÓN:

Dr. Jerónimo Rodríguez Rodríguez

Podríamos comenzar haciendo un resumen de éste caso en tres etapas: Primero: Se trata de una paciente en la octava década de la vida cuya enfermedad se caracteriza por debilidad muscular principalmente de musculatura proximal en miembros inferiores, de 4 años de evolución. En sus antecedentes llama la atención el hipotiroidismo que está controlado con tratamiento médico y que puede dar la sin-

tomatología anteriormente descrita. La exploración física sólo demuestra la atrofia de músculos proximales que explica las caídas intermitentes que sufría esta paciente. Por exploración neurológica llama la atención la debilidad de los músculos faciales y extraoculares y que en esta etapa no hayan sido afectados los músculos proximales de miembros superiores. Los exámenes de laboratorio sólo muestran una discreta elevación de la hormona estimulante de tiroides que en este caso no se considera significativa. Llama la atención una creatina fosfokinasa elevada que apoya una miopatía con destrucción de fibras musculares; los hallazgos de electromiografía son inespecíficos. Considero que en esta etapa el procedimiento diagnóstico más útil debería ser una biopsia muscular. El curso clínico descrito como mejoría notable en su fuerza y deambulación durante los siguientes 5 meses sugiere que recibió algún tratamiento medicamentoso (posiblemente esteroides) que explica su mejoría transitoria.

La Segunda etapa muestra notable mejoría durante un periodo de un año o año y medio lo cual se demuestra con los hallazgos clínicos descritos, aunque persistía debilidad en músculos faciales, pero no había disfagia ni afección de músculos extraoculares. La tercera etapa se caracteriza por mayor debilidad de músculos tanto proximales como distales de miembros superiores e inferiores, afectando también músculos flexores del cuello sin disfagia, con ligera hiporreflexia y sensibilidad normal. La CPK notablemente elevada (7 veces lo normal), Transaminasas ligeramente elevadas. Los hallazgos clínicos ahora indican una miopatía inflamatoria crónica que afecta tanto músculos distales como proximales para lo cual habría que considerar las siguientes:

A continuación se mencionan entidades más re-

Miopatías Inflamatorias Idiopáticas:

- – Dermatomiositis
- – Polimiositis
- – Miositis como síndrome de sobreposición
  - Enf. Mixta del Tejido Conectivo
  - Esclerodermia
  - Lupus Eritematoso diseminado
  - Artritis Reumatoide
  - Síndrome de Sjögren
- – Miositis por cuerpos de inclusión

Otras:

- – Miositis Eosinofílicas
- – Miositis Focal Nodular
- – Miopatía Sarcoide

Miopatías Inflamatorias Infecciosas:

Virales:

- – Influenza
- – VIH
- – Coxsackie, Parainfluenza, Parotiditis
- – Sarampión, Adenovirus, Herpes S, CMV
- – Hepatitis B, Virus E.B., Parvovirus etc.

Parasitarias:

- – Triquinosis
- – Toxoplasmosis
- – Cisticercosis

Miositis Bacterianas

Miositis por Hongos

Miopatías inducidas por drogas:

Miopatía	Drogas/Toxinas	Miopatía	Drogas/Toxinas
-Necrotizante	Agentes ↓ Colesterol Ciclofilinas, labetolol	-Miofibrilar	Emetina, Elinafide
-M. Por Omfifílicos	Cloroquina, amiodarona	-Esteroidea	Corticosteroides
-Antimicrotubular	Colchicina, vincristina	-Cuadriplégica	Sepsis, corticoesteroides aguda
-Mitocondrial	Zidovudina	-Hipocalémica	Diuréticos, Laxantes Anfotericina,
-Inflamatoria	L-triptófano, cimetidina, Fenitoína, L-Dopa		Tolueno Coticoesteroides, alcohol

Miopatías Endocrinas:

Enfermedad	Manifestaciones
– Hipertiroidismo	Debilidad proximal Parálisis Periódica
– Hipotiroidismo	Debilidad proximal Calambres, Mialgia
– Hiperparatiroidismo	Debilidad proximal Atrofia
– Hipoparatiroidismo	Debilidad leve, tetania
– Hipercortisolismo	Debilidad proximal
– Insuficiencia adrenal	Debilidad generalizada Calambres-Acromegalia
– Diabetes Mellitus	Debilidad proximal Infarto del cuadriceps

Miopatías asociadas a transtorno electrolítico:

Alteración	Manifestaciones
– ↓ K	Parálisis periódica, debilidad proximal o generalizada, calambres, mialgia
– ↑ K	Debilidad generalizada
– ↓ PO4	Debilidad generalizada, rabdomiolisis
– ↑ Mg	Debilidad generalizada incluyendo falla respiratoria
– ↓ Mg	Signos de Cvostek y Trousseau tetania

lacionadas al padecimiento según los hallazgos encontrados en la historia clínica:

El hipotiroidismo obedece a diversas anomalías que conducen a una síntesis insuficiente de hormona tiroidea. Se clasifica según su etiología en Tiroideo: tiroprivo y con bocio; supratiroideo: hipofisario e hipotalámico; de remisión espontánea. Los síntomas precoces del hipotiroidismo en el adulto son inespecíficos y de inicio insidioso.

En el paciente de edad avanzada los síntomas se pueden atribuir al propio envejecimiento o a otros trastornos como la enfermedad de Parkinson, la depresión o la enfermedad de Alzheimer.

Entre ellos se encuentra la fatiga, la letargia, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la rigidez y los calambres musculares, el síndrome del túnel carpiano y la menorragia.

El trastorno se asocia a un deterioro progresivo de la actividad intelectual y motora, disminución del apetito y aumento de peso. Rara vez el cuadro clínico se manifiesta por síntomas psiquiátricos o ataxia cerebelosa.

La fase de relajación de los reflejos tendinosos profundos se prolonga de forma característica. Aunque esta paciente tiene hipotiroidismo la sintomatología y evolución no se adaptan a este diagnóstico.

La dermatomiositis y la polimiositis son procesos de etiología presuntamente inmunitaria en el que la musculatura esquelética resulta lesionada por un proceso inflamatorio no supurativo donde predomina la infiltración linfocitaria.

El término polimiositis se emplea cuando el proceso respeta la piel y la denominación de dermatomiositis se utiliza cuando se asocia a una erupción cutánea característica.

La polimiositis suele evolucionar progresivamente en forma insidiosa a lo largo de semanas, meses e incluso años, puede aparecer a cualquier edad y afecta a doble número de mujeres que de varones.

Lo primero que notan los pacientes es debilidad de los músculos proximales de los miembros, en especial cadera y muslos, con dificultad para incorporarse desde la posición de cuclillas o para doblar las rodillas al subir o bajar escaleras. En la mayoría de los casos el proceso es indoloro.

Cuando los primeros síntomas han sido disfagia y debilidad de los músculos flexores del cuello, se debe sospechar una polimiositis. La musculatura distal está respetada en un 75% de los casos. En las etapas iniciales es raro que haya atrofia muscular o hiporreflexia.

En las polimiositis hay niveles séricos elevados de las enzimas propias del músculo esquelético, como la CK, aldolasa, transaminasa glutámico-oxaloacética , lactodeshidrogenasa, transaminasa glutámico-pirúvica.

Mucha de la sintomatología de esta paciente pudieran incluirse en estas patologías pero considerando su edad, evolución y afección de músculos distales lo hacen poco probables.

La miopatía por cuerpos de inclusión es una entidad anatomopatológica peculiar que se caracteriza por la aparición en los músculos de inclusiones vacuoladas que contienen filamentos tubulares.

Entre las manifestaciones clínicas de este proceso poco común y rara vez familiar, es más frecuente la afectación muscular focal y distal. Es característica la afectación precoz e intensa de los flexores del antebrazo, dedos de las manos y de los extensores de las piernas.

La biopsia muscular muestra infiltrados intersticiales y en ocasiones perivasculares, necrosis, y regeneración de las fibras musculares, pero además, las fibras presentan "vacuolas ribeteadas" que se tiñen con el rojo de Congo, como el amiloide.

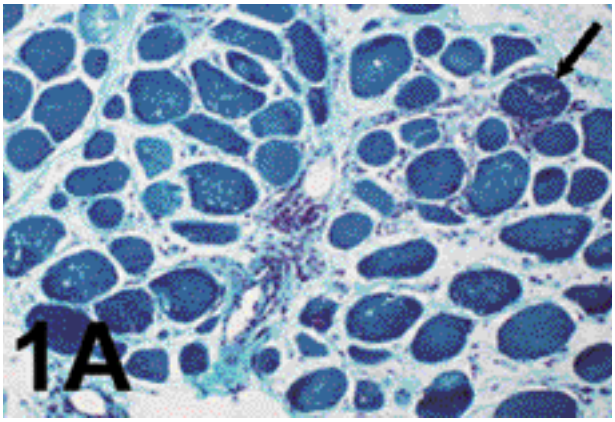
Este proceso no suele mejorar con la administración de glucocorticoides e inmunosupresores. El pronóstico es el de una enfermedad crónica progresiva, con incapacidad para la deambulación 5 a 10 años después del comienzo.

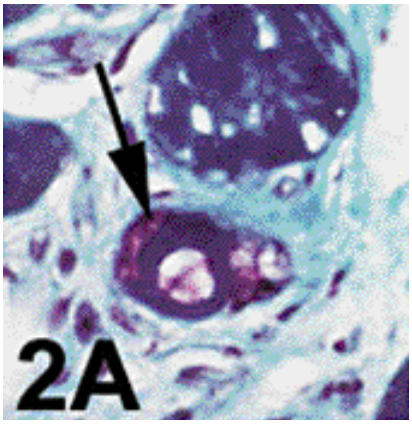
Esta entidad se adapta a la sintomatología que se indica en ésta paciente por lo que considero es el diagnóstico más probable: MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSION.

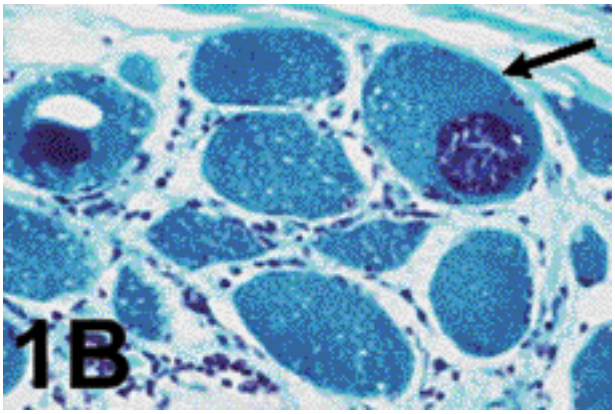
COMENTARIO FINAL:
MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN
Dra. Karen M. Weidenhaim

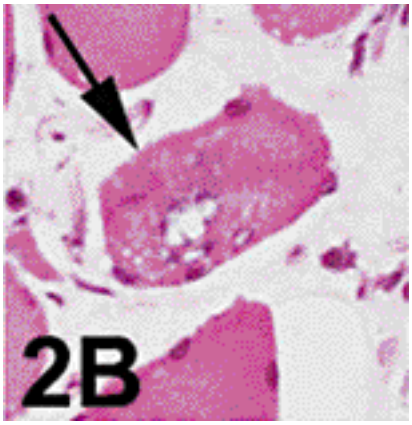
El diagnóstico se hizo por medio de biopsia de músculo. Los cortes por congelación para microscopía de luz mostraron variaciones ocasionales en el tamaño y forma de las fibras musculares (Fig. 1, A) y fibras pequeñas anguladas pero no se observó atrofia fascicular ni atrofia perifascicular. Además, hubo infiltrado inflamatorio de células mononucleadas en el endomisio y perimisio y fagocitosis de fibras musculares no necróticas (Fig. 1, B). En algunas fibras se observaron vacuolas revestidas por un ribete que se tiñe en rojo con el método de Gomori (Fig. 2). El estudio con microscopía electrónica mostró túbulofilamentos citoplasmáticos (13-22nm) adyacentes a detritos lisosomales distribuídos irregularmente (Fig. 3). La identificación de túbulofilamentos y vacuolas ribeteadas en una miopatía inflamatoria lleva al diagnóstico de miositis por cuerpos de inclusión (MCI).

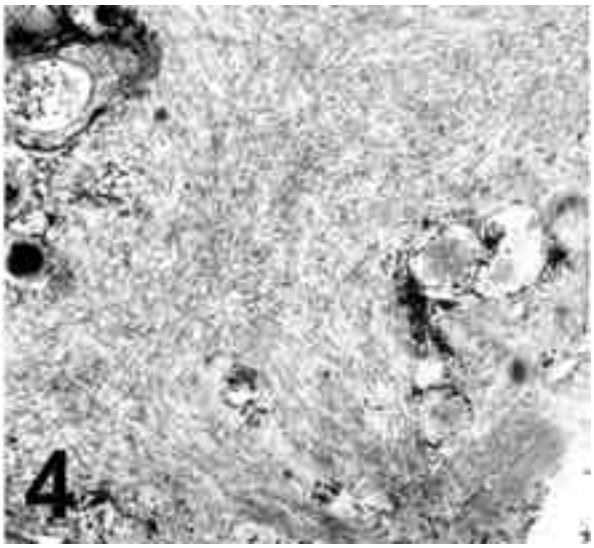
La miositis por cuerpos de inclusión fue originalmente descrita por Chou et al, en 1967[1,2], quienes consideraron que era una miopatía inflamatoria relacionada con el virus de las parotiditis











debido a los túbulofilamentos, ya que estos últimos se parecen a las nucleocápsides del paramixovirus. Ulteriormente los estudios con inmunohistoquímica y de hibridización *in situ*[3] descartaron esa teoría; sin embargo, la patogenia de la MCI aún permanece incierta. De hecho la MCI parece ser la más común de las miopatías inflamatorias[4] ; la prevalencia en Suecia es de 2.2 millones[5] y de 9.3 millones en Australia Occidental[6]. Típicamente aparece después de los 50 años, aunque la edad de comienzo puede ser desde los 28 años. Afecta principalmente al sexo masculino. Clínicamente se manifiesta con debilidad proximal y distal, y la electromiografía muestra características miopáticas y neurogénicas. La MCI progresa lentamente y no responde al tratamiento con esteroides. Debido a la pobre respuesta al tratamiento inmunosupresivo, y a las bien conocidas consecuencias secundarias, algunas

veces muy graves, el diagnóstico temprano de la MCI es de importancia clínica.

Los criterios clínicos, que incluyen también MCI esporádica (MCIe), fueron postulados por la Asociación Americana de Neurólogos en 1995 [7]: La enfermedad debe tener una duración mayor de 6 meses y haberse manifestado después de los 30 años; si el paciente es menor de 30 años se deberán considerar las variantes familiares de MCI y desde luego descartar otro tipo de miositis. La debilidad muscular debe afectar músculos proximales y distales de brazos y piernas, y cualquiera de los flexores de los dedos y muñeca, la debilidad del cuadriceps de intensidad no mayor de grado 4. Las cifras de creatina/cinasa se hallan aumentadas pero no mayores de 12 veces el valor normal. La biopsia muscular tiene las características antes mencionadas. La electromiografía debe ser consistente con miopatía inflamatoria (aunque con frecuencia se ven potenciales de larga duración que no excluyen el diagnóstico). La MCI puede raramente ser familiar; el diagnóstico de MCI familiar requiere específicamente comprobación del componente inflamatorio por biopsia muscular, además de lo ya antes mencionado[7]. La MCI familiar es diferente de las MCI hereditarias, que se describen a continuación.

Si el músculo muestra solamente inflamación (invasión de fibras musculares no necróticas por células mononucleadas), sin las otras alteraciones patológicas de MCI, se puede todavía dar un diagnóstico de posible MCI , siempre y cuando el paciente muestre las características clínicas y los hallazgos de laboratorio[7]. El diagnóstico definitivo del MCI requiere comprobación por biopsia: invasión de fibras no necróticas por células mononucleadas, vacuolas ribeteadas, amiloide intracelular y/o túbulofilamentos de 15-18 nm[7]. En el Centro Médico Montefiore se utiliza la microscopía electrónica con ese propósito. Otros grupos prefieren el uso de técnicas de inmunohistoquímica para ubiquitina, tau y/o amiloide. El amiloide y la ubiquitina se han descrito en otras entidades[8,9,10]. Es conveniente señalar que esas técnicas de inmunohistoquímica tienen desventajas por los artefactos que se producen y que complican la interpretación precisa.

La vacuolas ribeteadas son estructuras lisosomales que contienen acúmulos de material membranoso que en los cortes por congelación se tiñe en rojo con la técnica tricrómica modificada de Gomori, y en azul con la de hematoxilina-eosina. En cambio, en los cortes incluídos en parafina, las vacuolas no se visualizan, de tal modo que los cortes por congelación son indispensables para el diagnóstico. El depósito de amiloide intrasarcoplásmico y/o los túbulofilamentos se hallan casi siempre adyacentes a las vacuolas ribeteadas. Por lo tanto, se debe señalar que las vacuolas ribeteadas no son específicas para la MCI, pero sirven como una señal que conduce a localizar los cambios patológicos diagnósticos. La naturaleza lisosomal de las vacuolas se hace evidente por su reacción positiva a la fosfatasa ácida.

Otras alteraciones patológicas en la MCI son las inclusiones de nemalina asi como las mitocondrias anormales que se acumulan en las "fibras rojas rasgadas" (*red ragged fibers*), las cuales son muy características en las biopsias de MCI, al igual que en los casos de enfermedades mitocondriales. Estas alteraciones, si constituyen hallazgos únicos, indudablemente harán más difícil el diagnóstico.

La MCI esporádica tiene características de enfermedad autoinmune[11], ya que está mediada por células T citotóxicas CD8+ que rodean e invaden fibras musculares no necróticas, que a su vez expresan antígenos MCH Clase I[12]. Existe fuerte asociación inmunogenética con alelos en HLA-DR y haplotipos DQ[13]. La MCIe se halla fuertemente asociada con otras enfermedades autoinmunes[14]. También existe expresión limitada del receptor de célula T (rCT) genes de las familias V-beta por las células T en el endomisio, lo cual sugiere que el número de antígenos que enfrentan las células T citotóxicas invasoras es limitado[11].

La naturaleza de los antígenos musculares está pendiente de ser determinada. Es probable que haya un número limitado de polipéptidos de la clase I MHC que se expresen en las fibras musculares a las células T CD8+ durante el curso de la enfermedad, lo cual implica estimulación antigénica continua a los mismo antígenos[11]. Falta esclarecer la relación de las varias proteínas en las fibras musculares con el mecanismo autoinmune.

Las citoquinas tienden a aumentar en la MCI[15]. Sólo en un estudio de MCIe se encontró aumentada la IL-1-beta[15]. Se supone que esta citoquina sea secretada por los macrófagos activados del endomisio y por las células T[11,12,13, 4,15]. La proteína precursora beta amiloide (bA) realza la producción de IL-1-beta, la IL-1-beta aumentada, la expresión del gene beta-APP y el promotor beta-APP vía la proteína cinasa C[16]. La IL-1-beta coincide con la beta-APP en las vacuolas de las fibras musculares de pacientes con MCIe[17]. Se podría proponer que la producción de IL-1-beta promueve la formación de amiloide en el músculo de MCI[17].

La IL-1-beta, además de producir mitocondrias anormales en los miotubos humanos, permite la inmunotinción de las fibras rojas rasgadas que se encuentran en las biopsias de MCIe[11]. La idea de que la IL-1-beta es la responsable de las anomalías mitocondriales se apoya en el hecho de que las fi-

bras rojas rasgadas solamente aparecen cuando coexisten con inflamación intensa[11]. Las anomalías mitocondriales son tan frecuentes que se ha intentado atribuir alteraciones en el DNA mitocondrial (mtDNA) como el factor etiológico de la MCI[18,19] y, de hecho, se las ha asociado con la variante 16311C del DNA mitocondrial, lo cual se ha visto solamente en algunos casos[20]. El autor del estudio sugiere que el mtDNA haplotipo podría exacerbar el efecto de un factor genético asociado al HLA-DR3, que se halla intimamente vinculado con la MCI[20].

Un número significativo de proteínas que antes se encontraron solamente en las enfermedades degenerativas cerebrales han sido identificadas en las fibras musculares de la MCI; la parte relevante de esta investigación proviene de Askanas y su grupo en Los Angeles[21]. La presencia de fibrillas amiloides en las biopsias constituye uno de las características diagnósticas de la MCI, y este amiloide es proteína bA. Los ratones transgénicos que expresan amiloide desarrollan algunas o todas las características patológicas de la MCIe, inclusive la inflamación[22,23]. Sin embargo, el hecho de que la proteína bA se halle en otras enfermedades neuromusculares siembra la duda sobre la importancia etiológica en la MCIe[8], aunque no se puede descartar la bA como candidato para autoantígeno en esa enfermedad.

Recientemente se encontró alfa-sinucleína asociada con bA en las fibras musculares de MCI[24]; pero hasta ahora la importancia de este hallazgo permanece incierto. La alfa-sinucleína es un componente importante de los cuerpos de Lewy y de las inclusiones citoplasmáticas gliales y neuronales en la atrofia sistémica múltiple[24]. La proteína Tau también se acumula en la MCIe[21]; esos acúmulos de filamentos helicoidales apareados contienen RNA y proteína de neurona motora sobreviviente (NMS)[25], y al igual que la anterior, no se ha precisado qué importancia pueda tener. En relación a la forma normal de la proteína prion (PrP) que se halla aumentada en la MCIe[26], la homozigosis de la metionina en el codón 129 del gene de la PrP no es diferente en los pacientes que en los controles[27]. La ubiquitina, proteína involucrada en la degradación proteica, constituyó el primer marcador usado en el diagnóstico de la MCI[21]; sin embargo, la expresión de ubiquitina se halla en otras enfermedades neuromusculares, inclusive en la esclerosis lateral amiotrófica[10].

Igualmente las vacuolas ribeteadas se encuentran en otras enfermedades neuromusculares, lo cual, desde un punto de vista práctico, hace más difícil el diagnóstico, especialmente cuando solo hay mínima reacción inflamatoria en la biopsia. Un ejemplo es la MCI hereditaria, que tiene vacuolas ribeteadas pero carece de inflamación[7], y la MCIh corresponden a miopatías distales[28]. Algunos de los defectos genéticos de esas entidades ya han sido identificados, por ejemplo, la miopatía distal de Welander es una forma de MCIh, que es de inicio tardío y se hereda en forma dominante asociada al cromosoma 2p13[29,30,31] . El locus para la distrofia tibial finlandesa se halla en el cromosoma 2q32[32]; otra es la miopatía distal Nonaka, descrita en Japón[28,29,30,31,3233]. El cromosoma 9pl-ql es el locus del gene de la variante recesiva autosómica de la MCIh, que no afecta al cuadríceps; ha sido descrita en los judíos de Irán y en otros grupos étnicos en México, India, Marruecos, y en los EE.UU[34]. La distrofia muscular óculofaringea es una forma autosómica dominante de MCIh, con un gene de expansión trinucleótida en la poliadenilación ligada a la proteína 2 (PABP2), en el cromosoma 14q. Se considera que esa proteína se acumula y causa toxicidad muscular y forma las inclusiones nucleares filamentosas en esa enfermedad[36]. La deficiencia parcial de la cadena de laminina 2 es responsable de la MCIh autosómica dominante[37], de comienzo antes de los 30 años y sin debilidad en los dedos y muñeca. Otras MCIh incluyen la miopatía distal de Markesberry, la miopatía ligada a x con autofagia excesiva, miopatía por almacenamiento de desmina, deficiencia de maltasa ácida y la enfermedad por almacenamiento de lisosomas con maltasa ácida normal[7]. La MCIh también ha sido asociada con una leucoencefalopatía periventricular[38].

Algunas miopatías esporádicas pueden exhibir presencia de vacuolas ribeteadas. En la miopatía por colchicina las vacuolas acumulan dineína y no hay inflamación; presumiblemente el bloqueo del flujo axoplásmico puede ser la causa de las vacuolas autofágicas[39]. Las vacuolas ribeteadas pueden también ser encontradas raramente en muestras de músculo normal[40]. Hasta ahora no hay terapéutica efectiva para la MCI. En una revisión reciente, la aplicación de inmunoglobulina por vía intravenosa, comparada con placebo, no mostró diferencia estadísticamente significativa en la mejoría observada en un grupo de pacientes[41]. Sin embargo, el 28 por ciento de los pacientes con MCI mostró ligera mejoría de la fuerza muscular, importante desde el punto de vista funcional para las actividades diarias. El uso de esteroides, frecuentemente recomendado a los pacientes, no produce beneficio alguno y, sí en cambio, graves efectos colaterales[42].

REFERENCIAS

1. *Chou SM. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. Science 1967;158:1453-1455.*
2. *Chou SM. Myxovirus-like structures and accompanying nuclear changes in chronic polymyositis. Arch Pathol Lab*

Med 1968;649-658.
3. *Kallajoki M, Hyypia T, Halonen P, Orvell C, Rima BK, Kalimo H. Inclusion body myositis and paramyxoviruses. Hum Path 1991;22:29-32.*
4. *Badrision UA, Maat-Schieman M, Van Duinen SG et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. Neurology 2000;55:1385-1387*
5. *Lindberg C, Persson U, Bjorklander J, Oldfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. Acta Neurol Scand 1994; 89:123-131.*
6. *Phillips BA, Zilko PJ, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in western Australia. Muscle Nerve 2000;23:970-972.*
7. *Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, Rowland LP. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 1995;38:705-713.*
8. *Mora C, Dalakas MC. Rimmed vacuoles with b-amyloid and ubiquitinated filamentous deposits in the muscles of patients with long-standing denervation (postpoliomyelitis muscular atrophy): similarities with inclusion body myositis. Hum Pathol 1998;29:1128-1133*
9. *Borg K, Borg J, Edstrom L, Grimby L. Effects of excessive use of remaining muscle fibers in prior polio and L V syndrome. Muscle Nerve 1988;11:1219-1230.*
10. *Albrecht S, Bilbao JM. Ubiquitin expression in inclusion body myositis. An immunohistochemical study. Arch Pathol Lab Med 1993;117:789-793.*
11. *Dalakas MC. Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle diseases. Arch Neurol 1998;55:1509-1512.*
12. *Amemiya K, Granger RP, Dalakas MC. Clonal restriction of T-cell receptor expression by infiltrating lymphocytes in inclusion body myositis persists over time. Brain 2000;123:2030-2039.*
13. *Koffman BM, Sivakumar K, Simonis T, Stroncek D, Dalakas MC. HLA allele distribution distinguishes sporadic inclusion body myositis from hereditary inclusion body myopathies. J Neuroimmunol 1998;84:139-142.*
14. *Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC. Autoimmune diseases and autoantibodies associated with sporadic inclusion body myositis. Muscle Nerve 1998;21:115-117.*
15. *Tews DS, Goebel HH. Cytokine expression profile in idiopathic inflammatory myopathies. J Neuropathol Exp Neurol 1996;55:342-347.*
16. *Goldgaber D, Harris HW, HlaT et al. Interleukin 1 regulates synthesis of amyloid beta-protein precursor mRNA in human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:7606-7610.*
17. *Semino-Mora C, Dalakas MC. Up regulation of IL-1beta mRNA in inclusion body myositis (IBM) and co-expression with beta-amyloid precursor protein: a mechanism for amyloid deposits. Neurology 1998;50:204 (abstract).*
18. *Jansson M, Darin N, Kyllerman M, Martinsson T, Wahlstrom J, Oldfors A. Multiple mitochondrial DNA deletions in hereditary inclusion body myopathy. Acta Neuropathol 2000;100:23-28.*
19. *Molnar M, Schroder JM. Pleomorphic mitochondrial and different filamentous inclusions in inflammatory myopathies associated with mtDNA deletions. Acta Neuropathol 1998;96:41-51.*
20. *Kok CC, Boyt A, Gaudieri S et al. Mitochondrial DNA variants in inclusion body myositis. Neuromuscular Disorders 2000;10:604-611.*
21. *Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: newest concepts of pathogenesis and relation to aging and Alzheimer disease. J Neuropathol Exper Neurol 2001;60:1-14.*
22. *Jin LW, Hearn MG, Ogburn CE et al. Transgenic mice over expressing the C-99 fragment of beta PP with an alpha-secretase site mutation develop a myopathy similar to human inclusion body myositis. Am J Pathol 1998;153:1679-1686.*
23. *Fukuchi K, Pham D, Hart M, Li L, Lindsey JR. Amyloid-beta deposition in skeletal muscle of transgenic mice. Am J Pathol 1998;153:1687-1693.*
24. *Askanas V, Engel WK, Alvarez RB, McFerrin J, Broccolini A. Novel immunolocalization of alpha-synuclein in human muscle of inclusion-body myositis, regenerating and necrotic muscle fibers, and at neuromuscular junctions. J Neuro pathol Exp Neurol 2000;59:592-598.*
25. *Broccolini A, Engel WK, Alvarez RB, Askanas V. Paired helical filaments of inclusion-body myositis muscle contain RNA and survival motor neuron protein. Am J Pathol 2000;156:1151-1155.*
26. *Sarkozi E, Askanas V, Engel WK. Abnormal accumulation of prion protein mRNA in muscle fibers of patients with sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathy. Am J Pathol 1994;145:1280-1284.*
27. *Orth M, Tabrizi SJ, Shapira AHV. Sporadic inclusion body myositis not linked to prion protein codon 129 methionine homozygosity. Neurology 2000;55:1235.*
28. *Nonaka I. Distal myopathies. Curr Opin Neurol 1999;12:293-499.*
29. *Lindberg C, Borg K, Edstrom L, Hedstrom A, Oldfors A. Inclusion body myositis and Welander distal myopathy: a clinical, neurophysiological and morphological comparison. J Neurol Sci 1991;103:76-81.*
30. *Ahlberg G, Borg K, Edstrom L, Anvret M. Welander hereditary distal myopathy, a molecular genetic comparison to hereditary myopathies with inclusion bodies. Neuromuscular Disorders 1998;8:111-114.*
31. *Ahlberg G, von Tell D, Borg K, Edstrom L, Anvret M. Genetic linkage of Welander distal myopathy to chromosome 2p13. Ann Neurol 1999;46:399-404.*
32. *Haravuori H, Makela-Bengs P, Udd B, Partanen J, Pulkkinen L, Somer H, Peltonen L. Assignment of the tibial muscular dystrophy locus to chromosome 2q31. Am J Hum Genet 1998;62:620-626.*
33. *Murakami N, Ihara Y, Nonaka I. Muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuole formation. Acta Neuropathol 1995;89:29-34.*
34. *Argov Z, Yarom R. "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. J Neurol Sci 1984;64:33-43.*
35. *Massa R, Weller B, Karpati G, Shoubridge E, Carpenter S. Familial inclusion body myositis among Kurdish-Iranian Jews. Arch Neurol 1991;48:519-552.*
36. *Blumen SC, Korczyn AD, Lavoie H, Medynski S, Chapman J, Asherov A, Nisipeanu P, et al. Oculopharyngeal MD among Bukhara Jews is due to a founder (GCG)9 mutation in the PABP2 gene. Ann Neurol 2000;55:1267-1270.*
37. *Di Blasi C, Mora M, Pareyson D et al. Partial laminin _2 chain deficiency in a patient with myopathy resembling inclusion body myositis. Ann Neurol 2000;47:811-816.*
38. *Cole AJ, Kuzniecky R, Karpati G, Scarpenter S, Andermann E, Anderman F. Familial myopathy with changes resembling inclusion body myositis and periventricular leukoencephalopathy. Brain 1988;111:1025-1037.*
39. *Accumulation of microtubule-based motor protein in a patient with colchicine myopathy Neurology 2000;55:1414-1415.*
40. *Jakobsson F, Borg K, Edstrom L. Fibre-type composition structure and cytoskeletal protein location of fibers in anterior tibial muscle. Comparison between young adults and physically active aged humans. Acta Neuropathol 1990; 80:459-468).*
41. *Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. Muscle Nerve 1999; 22:1479-1497.*
42. *Barohn RJ, Amato AA. Inclusion body myositis. Curr Treat Options Neurol 2000;2:7-12.*