

# UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA MUSCULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MIOPATÍAS

*Dr. Fabio Barroso<sup>1</sup>, Dr. Flavio Sánchez<sup>2</sup>*

.....

<sup>1</sup>DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA. <sup>2</sup>DEPARTAMENTO DE IMÁGENES.  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA. FLENI

DIRECCIÓN: FLENI, MONTAÑESES 2325. C1428AQK. BUENOS AIRES // E-MAIL DE CONTACTO: fbarroso@fleni.org.ar

●

## RESUMEN

Las enfermedades musculares se manifiestan con: debilidad muscular, atrofia o aumento de la masa muscular, miotonía e intolerancia al ejercicio.

La pérdida de fuerza y la atrofia, en general se asocian, siendo la distribución de estos signos un elemento de gran utilidad en el reconocimiento y caracterización de las miopatías.

Las imágenes musculares por resonancia magnética (RM) permiten detectar precozmente alteraciones en el volumen y la estructura muscular. Tienen particular utilidad en este sentido las secuencias de supresión grasa, como STIR, para detectar el edema en las miopatías inflamatorias y la secuencia T1, que pone en evidencia un incremento en la señal de los músculos afectados por reemplazo fibroadiposo, como ocurre en los procesos crónicos.

Esta herramienta puede contribuir, por lo tanto, al diagnóstico diferencial de las miopatías y a la selección del músculo más apropiado para el estudio histológico.

**Palabras Clave:** Resonancia magnética muscular, miopatías, distrofias.

## ABSTRACT

Muscle diseases usually cause muscle weakness, atrophy or increased mass, as well as myotonia and exercise intolerance. Loss of strength and atrophy are generally both present, and distribution of these signs represents a very useful element in both the recognition and the characterization of myopathies.

Muscle MRI imaging allows early detection of changes in muscle structure or volume. Particularly useful in this regard is the use of fat-suppression sequences such as STIR, for edema detection in inflammatory myopathies, and T-1 weighted sequences which shows enhanced signal intensity when muscle tissue is replaced by fatty fibrous tissue in chronic disorders.

This tool can therefore contribute to improve myopathy differential diagnostic accuracy and help to better target biopsy sourcing for pathology specimen study.

**Key Words:** Muscle, Magnetic Resonance, myopathies, dystrophy

## INTRODUCCIÓN

Los síntomas y signos que revelan la existencia de una enfermedad muscular comprenden: debilidad muscular, atrofia o aumento de tamaño muscular, miotonía e intolerancia al ejercicio.<sup>3</sup>

La pérdida de fuerza suele estar acompañada de atrofia muscular y ambas afectar selectivamente algunos grupos musculares respetando a otros. Por lo tanto, la distribución de estos signos es un elemento de gran utilidad en el reconocimiento y diferenciación de las miopatías.

En los estadios iniciales de la evolución de las miopatías el volumen muscular puede ser normal o incluso mayor al normal. Esto ocurre porque a la destrucción de las fibras musculares comprometidas por el proceso patológico se suma el remplazo por tejido adiposo. En algunos casos, el depósito adiposo es más rápido que la pérdida de tejido muscular, dando lugar a pseudohipertrofia. La pseudohipertrofia es característica de las pantorrillas en la enfermedad de Duchenne. El incremento de volumen muscular también puede ocurrir por hipertrofia del tejido muscular en grupos musculares selectivamente preservados del proceso patológico, al menos en los estadios iniciales.

Estos fenómenos son visibles al examen clínico cuando ha transcurrido un tiempo desde el inicio de la enfermedad, pero en etapas tempranas, pueden ser imperceptibles a la valoración clínica.

Algunos músculos o grupos musculares no pueden ser evaluados independientemente de otros músculos con los que se asocian anatómicamente y funcionalmente. Por ejemplo, en los miembros inferiores, los músculos sartorio y recto interno del muslo actúan en concierto con otros músculos, como los aductores y los de la región posterior del muslo, y en personas sin enfermedad muscular tienen forma alargada y escaso volumen. Excepto en atletas o personas muy delgadas con buen desarrollo muscular, es difícil observar su silueta y por lo tanto apreciar su volumen. En estos casos, las imágenes por resonancia magnética (RM) muscular pueden contribuir a la detección precoz de alteraciones en el volumen y la composición muscular.

Con las imágenes por RM se puede apreciar el volumen y señal de cada músculo perfectamente delineado de los músculos vecinos. Esta valoración

selectiva que posibilita la RM puede, en algunos casos, orientar en el diagnóstico diferencial y en la selección del músculo más apropiado para el estudio histológico.

## ASPECTOS TÉCNICOS

Los principios físicos de la RM consisten en aplicar al paciente un campo magnético y simultáneamente ondas de radiofrecuencia. En el primer caso, los protones se alinean con el campo magnético y luego de la aplicación de pulsos de radiofrecuencia dichos protones cambian su eje, al cesar dichos pulsos vuelven a realinearse generando una señal que es convertida en una imagen visible. A esta realineación también se la llama relajación. Hay 2 tipos de relajación: T1, longitudinal y T2, transversal. A su vez, cada tejido tiene diferente tiempo de relajación de acuerdo con su composición. Estas diferencias ayudan en el contraste de diferentes estructuras (por ejemplo: tejido adiposo, muscular o hueso) y también permiten diferenciar entre tejido normal y anormal. Nuestro organismo es ideal para el estudio por RM ya que está compuesto por gran cantidad de agua y grasa. Una pregunta para la práctica cotidiana podría ser: ¿cómo reconozco la composición de los tejidos de acuerdo con la intensidad de señal en las diferentes secuencias? Y la respuesta es: en T1 la grasa se ve hiperintensa (brillante), el músculo normal es isointenso (gris), el hueso compacto es hipointenso (oscuro) y el líquido puede verse iso-hipointenso (gris-oscuro). En T2, el tejido adiposo es hiperintenso (brillante), el músculo normal se visualiza iso-hipointenso (gris-oscuro), el hueso compacto también es hipointenso (oscuro) y el líquido es hiperintenso (brillante).

Hasta acá podemos sacar las siguientes conclusiones: en T1 podemos detectar la acumulación de grasa (brillante) en el músculo, pero no identificamos la acumulación de líquido en el mismo ya que presenta la misma intensidad de señal (iso-hipointenso). Con respecto al T2, tanto la grasa como el líquido se ven hiperintensos (brillantes).

Las secuencias de supresión de grasa potenciadas en T2 son de gran utilidad para diferenciar tejido adiposo de líquido. Una de ellas es la secuencia STIR (*short tau inversion recovery*) donde el tejido adiposo al ser saturado se ve hipointenso (oscuro). Esto nos permite diferenciar la grasa (hipointensa) del líquido, que se ve brillante.

En relación con la utilidad del gadolinio en el estudio de miopatías todavía no está claro, salvo que se sospeche una lesión tumoral asociada al músculo.

En resumen, podemos distinguir con RM diferentes patrones de enfermedad muscular con el uso de las secuencias mencionadas:

- Reemplazo adiposo: el depósito de grasa en las fibras musculares representa enfermedad crónica. Y podemos utilizar secuencias T1, T2 y STIR.
- Inflamación: se expresa por acumulación de líquido en el músculo y enfermedad temprana. Las secuencias más útiles son el T2 y STIR. En algunos registros, se conoce a este patrón como edema o *edema-like*. La secuencia STIR es muy importante en estos casos ya que sirve para elegir el sitio de la biopsia.

En nuestro protocolo de estudio de miopatías incluimos obviamente secuencias T1, T2 y STIR en los tres planos, con mayor importancia del plano axial. No realizamos gadolinio endovenoso.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### *Compromiso muscular selectivo, "patrones"*

La observación de la distribución de la debilidad muscular es un elemento esencial de la semiología de estas enfermedades. Así, algunas miopatías afectan selectiva o predominantemente a los músculos oculares externos, a los músculos faciales o de la boca. Otras afectan con preferencia a los grupos proximales de las extremidades y otras, a los músculos distales. Es habitual una distribución de la debilidad más o menos selectiva y característica en cada entidad, aunque esto no debe tomarse como una regla absoluta ya que la variabilidad puede ser considerable.

La adición de los hallazgos en las imágenes por RM a estos patrones clínicos tiene valor para el diagnóstico diferencial y para orientar la elección de otros estudios complementarios, en particular los estudios moleculares, que en las miopatías hereditarias constituyen el *gold estándar* diagnóstico.

A continuación, se reseñan las alteraciones que se pueden observar en la RM en distintas miopa-

tías, agrupadas de acuerdo a las manifestaciones clínicas más notorias. Este enfoque se justifica porque el empleo de las imágenes en el proceso de toma de decisiones clínicas significa un aporte adicional a la estrategia diagnóstica y no un elemento de juicio que pueda utilizarse independientemente de los hallazgos clínicos u otros exámenes complementarios.

La mayoría de los estudios publicados sobre imágenes musculares por resonancia se enfocan en los músculos de las extremidades inferiores. Por lo tanto, en cada grupo se destacará la presencia y distribución de las alteraciones en estos segmentos, a menos que exista información disponible sobre otros segmentos.

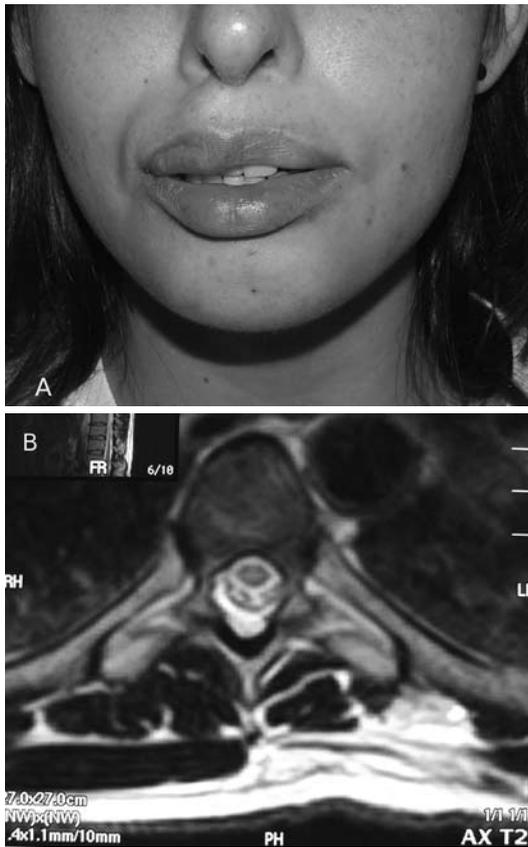
Miopatías que comprometen músculos faciales, oculomotores y bulbares:

- Distrofia facioescapulohumeral
- Distrofia óculofaringea
- Distrofia óculofaringodistal
- Miopatías mitocondriales/oftalmoplejía externa progresiva
- Miopatía Centronuclear
- Miopatía Centralcore

En este grupo, el denominador común es el compromiso de la musculatura craneal. En muchos casos la edad de inicio, la forma de herencia, el compromiso de otros grupos musculares y la presencia de manifestaciones clínicas extramusculares permiten diferenciar estas entidades en el terreno clínico.

Las imágenes por RM, en este sentido, pueden aportar información diferencial de utilidad.

La **distrofia facioescapulohumeral** se presenta con debilidad facial y escápulas aladas en la mayoría de los casos. Además puede observarse debilidad de la flexión y extensión de los codos, de los músculos abdominales, de los dorsiflexores de los pies y con menor frecuencia de otros grupos musculares. El grado de debilidad y su extensión son muy variables. Una característica clínica distintiva es la debilidad asimétrica. La RM puede detectar la afección asimétrica de grupos musculares que no son directamente accesibles al examen clínico, como se aprecia en la figura 1.<sup>15</sup> El defecto genético responsable se localiza en el cromosoma 4 y se transmite en forma autosómica dominante.



**Figura 1:** Distrofia facioescapulohumeral. Oclusión incompleta de la boca por debilidad del orbicular de los labios (A). RM T1: Reemplazo adiposo asimétrico del músculo trapecio (B).

La **distrofia óculofaríngea** se caracteriza por su inicio tardío, después de los sesenta años, con ptosis fija, disfagia y debilidad muscular proximal, por lo general simétrica. Las alteraciones en la RM pueden contribuir a su diferenciación de los trastornos de la transmisión neuromuscular, tanto de la Miastenia Gravis como del síndrome de Lambert-Eaton, con las cuales la distinción clínica puede ser difícil. En estas últimas no hay alteraciones de la señal muscular. En la distrofia óculofaríngea los músculos proximales de la cintura pelviana sufren un reemplazo adiposo difuso.<sup>4</sup>

Las **miopatías mitocondriales** pueden presentarse de formas muy variadas. Es característica la oftalmoplejía externa progresiva. La resonancia puede mostrar alteraciones de la señal intramuscular en los músculos proximales y su severidad tiene relación con la carga de mutaciones en el ADN mitocondrial.<sup>16-17</sup>

La **miopatía centronuclear** se define por la presencia de núcleos centrales en las fibras mus-

culares. Clínicamente se caracteriza por inicio temprano o en la segunda década, ptosis y paresia de la elevación de la mirada, paresia facial y debilidad muscular proximal y distal, con atrofia de los músculos de las manos y dorsiflexores de los pies. Las mutaciones en el gen de Dinamina 2 son responsables de la forma dominante de este trastorno. En las formas recesivas se han identificado recientemente mutaciones en el gen de anfisina 2. En la resonancia se pueden observar alteraciones más notorias en el recto anterior del cuádriceps, aductor largo, semimembranoso, bíceps femoral, tibial anterior y posterior, sóleo y gemelos.<sup>20</sup>

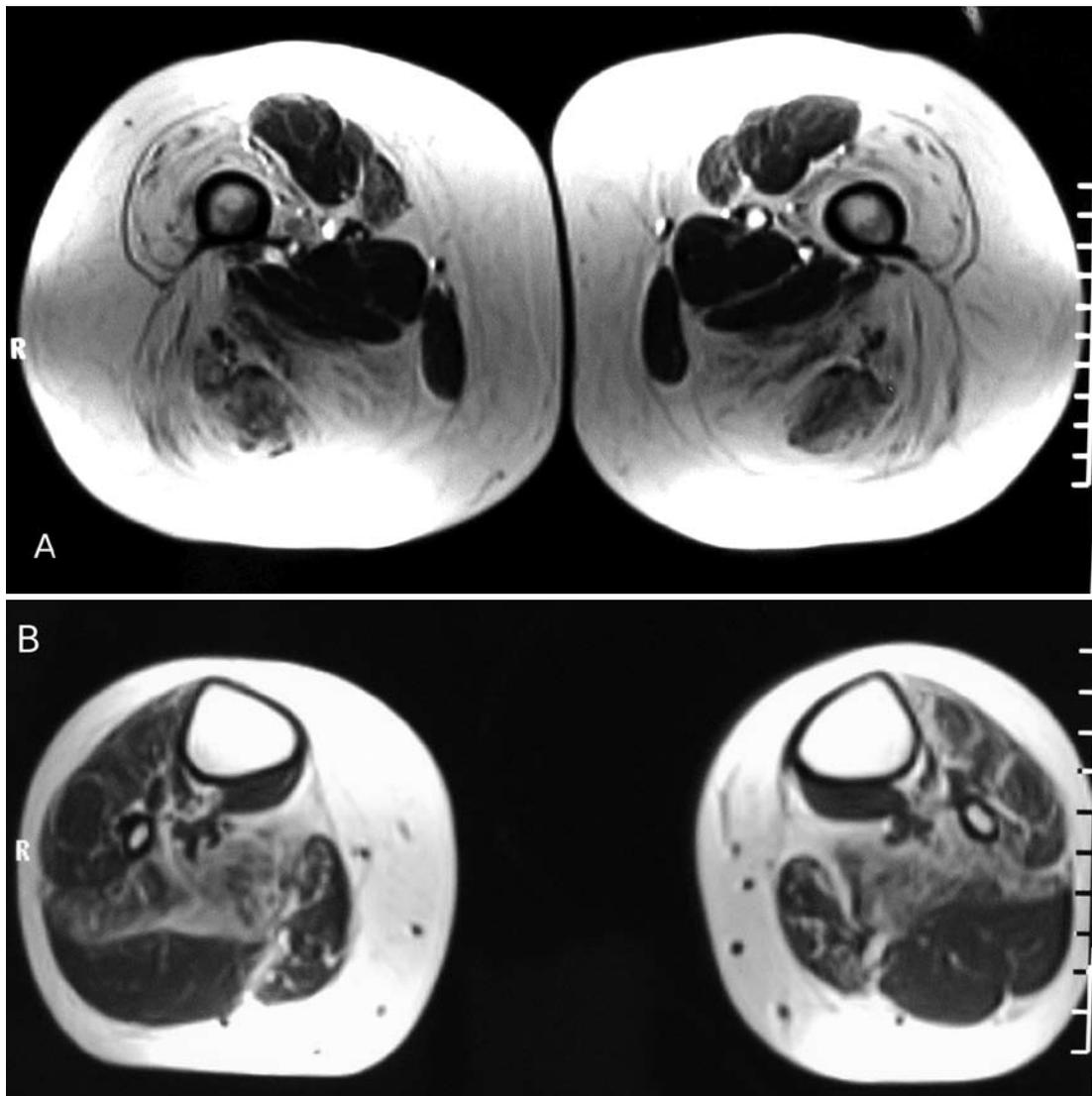
La **miopatía con central cores** es una miopatía congénita caracterizada histológicamente por áreas sin actividad oxidativa en las fibras musculares, generalmente de localización central. En la mayoría de los casos, la responsable es una mutación en el gen RYR1 codificante de una proteína muscular asociada a los canales de calcio del retículo sarcoplásmico o receptores de Rianodina. Son características la ptosis palpebral, paladar ojival, debilidad facial y de las extremidades de intensidad variable. Esta enfermedad se asocia con susceptibilidad a la hipertermia maligna. Las imágenes por resonancia de los músculos de los miembros inferiores muestran un patrón de compromiso muscular bastante característico en el que se destacan el reemplazo adiposo de grupos musculares tanto del compartimiento anterior como posterior del muslo pero con preservación del recto anterior del cuádriceps, aductor largo, semitendinoso y recto interno. En las piernas predominan las alteraciones del sóleo y el grupo peroneo.<sup>8</sup> (Figura2)

Miopatías que comprometen músculos proximales:

- Distrofinopatías
- Distrofias de cinturas
- Distrofia miotónica tipo II
- Miopatías inflamatorias idiopáticas
- Miopatías metabólicas
- Miopatías endócrinas

El diagnóstico diferencial ante un cuadro de debilidad muscular proximal es muy amplio porque un gran número de enfermedades musculares se presenta de esta manera.

El término **distrofinopatía** agrupa a varios síndromes resultantes de la deficiencia de la proteína sarcoplásmica distrofina e incluye a la enfermedad



**Figura 2:** Miopatía central core: Alteraciones de la señal en T1 a nivel de muslos con preservación selectiva del recto anterior, aductor largo, recto interno y en menor grado sartorio (A). En las piernas, compromiso selectivo y simétrico del sóleo (B).

de Duchenne, a la distrofia muscular de Becker, a formas intermedias y a portadoras sintomáticas. Las mutaciones en el gen de la distrofina, que se localiza en el cromosoma X, son mutaciones nuevas en casi la mitad de los casos y en el resto son heredadas.

La enfermedad de Duchenne se desarrolla en varones a partir de los 3 años de edad, manifestándose con dificultad progresiva para correr, trepar, saltar o pararse desde el suelo, con pérdida de la capacidad ambulatoria a los 12 años. La enfermedad de Becker es una variante causada por la deficiencia parcial de distrofina, se inicia más tardíamente, progresando menos y más lento que la enfermedad de Duchenne.

Existe incremento marcado de los niveles de CK en sangre en todas las formas clínicas.

La debilidad comienza en los músculos de la cintura pelviana y se acompaña de pseudohipertrofia de los músculos de las pantorrillas, la cual puede preceder a la debilidad muscular. Estos hallazgos y la edad de presentación son en la mayoría de los casos lo suficientemente característicos para sugerir el diagnóstico de distrofinopatía.

En la enfermedad de Duchenne, la resonancia magnética permite observar alteraciones de la señal muscular en los miembros inferiores que se relacionan con el estadio de la enfermedad.<sup>10</sup> En

el estadio inicial, a nivel de los muslos, se insinúa el reemplazo adiposo en los aductores y a nivel de las piernas es más notorio el incremento de volumen y deposición adiposa en los gemelos.

En el estadio intermedio de la enfermedad, las alteraciones de la señal muscular se hacen notorias en los grupos anterior y posterior de los muslos y glúteos, se profundizan las alteraciones en el compartimiento posterior de las piernas y pueden aparecer alteraciones en el compartimiento anterior. En esta fase es habitual la hipertrofia de algunos músculos que no muestran reemplazo adiposo y son poco accesibles al examen clínico, como el recto interno del muslo y el sartorio. En la fase avanzada, todos los grupos musculares son reemplazados por tejido adiposo, sin reducción del perímetro de la fascia externa de los distintos grupos musculares, lo cual es frecuente en las miopatías a diferencia de los procesos neurogénicos, en los que la fascia se retrae sobre un volumen muscular reducido. En los estudios iniciales con tomografía computada, debido a la hipodensidad de los músculos con preservación del volumen, se denominó a este estadio como “músculos fantasmas”.

Las **distrofias musculares de cinturas** se agrupan actualmente de acuerdo con la forma de transmisión hereditaria en autosómicas dominantes y autosómicas recesivas. El criterio unificador en esta categoría es la presencia de debilidad muscular de los músculos proximales de las cinturas escapular o pelviana. En la medida que se estudiaron más casos, se han reconocido características clínicas que las diferencian. En algunos casos se asocia cardiopatía; en otros, ocurre debilidad y atrofia de músculos distales, etc. En el grupo de transmisión dominante se reconocen tres entidades con un defecto molecular definido. En el tipo 1A es causado por mutaciones en el gen de miotilina, el tipo 1B es causado por mutaciones en el gen de las láminas A/C y por lo tanto, es un fenotipo alélico de la distrofia de Emery-Dreifuss y el tipo 1C es debido a mutaciones en el gen de la proteína caveolina.

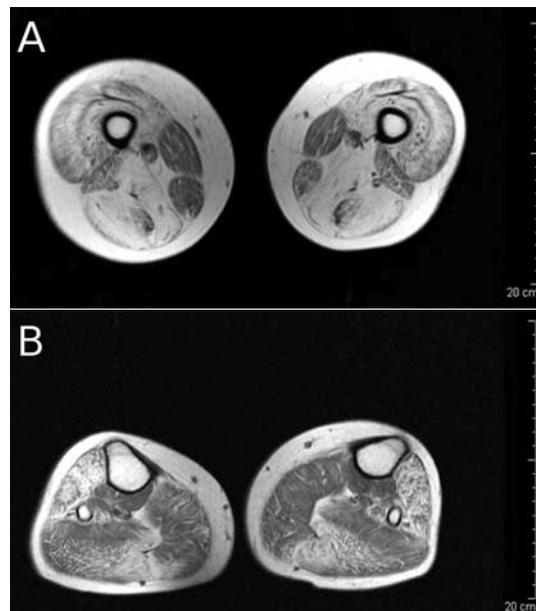
En el grupo de las distrofias de cintura autosómicas recesivas se conocen once defectos moleculares causales.

Existen síndromes de distrofia de cintura, tanto con transmisión dominante como recesiva en los que no se detectan alteraciones en los genes conocidos.

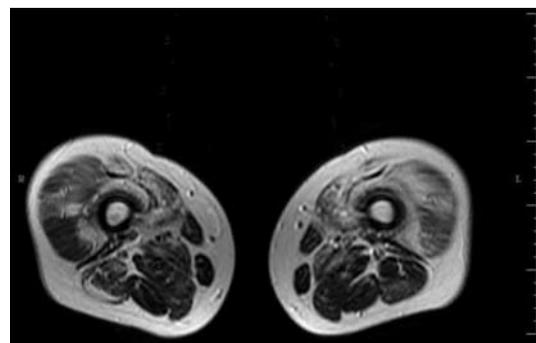
Las alteraciones en la resonancia tienen correlación con la distribución de la debilidad muscular y permiten hacer distinciones entre los diversos defectos moleculares.<sup>6-11-12-14-21</sup> (Figuras 3, 4 y 5)

En la tabla 1 se enumeran las características más notorias en la resonancia de los miembros inferiores observables en las distintas entidades.

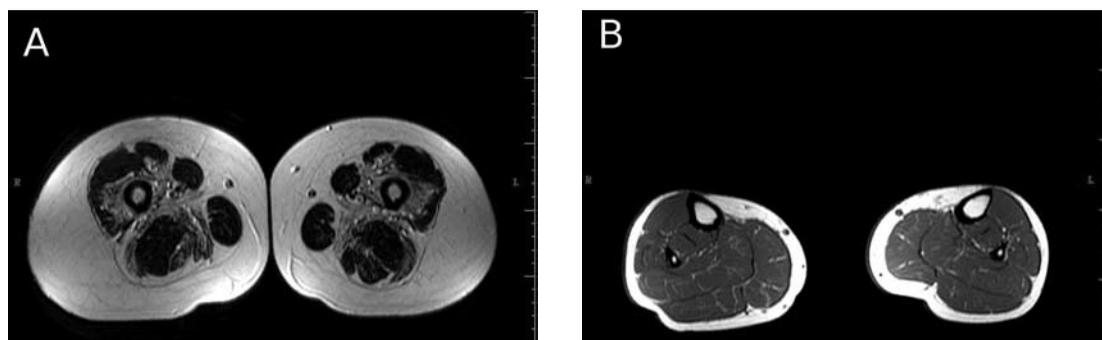
En esta categoría incluimos a la **distrofia miotónica** de tipo II, también denominada PROMM, que representa a la **miopatía miotónica proximal**. Esta miopatía se presenta con debilidad muscular proximal, miotonía y el conjunto de alteraciones clínicas que acompañan a la forma clásica de **distrofia miotónica o enfermedad de Steinert**.



**Figura 3.** Distrofia de cinturas 2I. Alteraciones de la señal muscular en los compartimientos anterior y posterior del muslo con preservación de sartorio y recto interno (A) y de la pierna (B) con pseudohipertrofia.



**Figura 4.** Disferlinopatía. La RM TI a nivel de los muslos evidencia reemplazo adiposo difuso, en este caso predomina el grupo anterior.



**Figura 5.** Sarcoglicanopatía. RM TI a nivel de muslos con reemplazo adiposo de la porción profunda del cuádriceps, aductores, semimembranoso y bíceps femoral. Hay hipertrofia del semitendinoso, recto interno y sartorio (A). En las piernas no se observan alteraciones (B).

**Tabla 1.** Clasificación de las distrofias de cinturas acorde al defecto molecular identificado y las alteraciones reportadas en la RM

Clasificación	Defecto Molecular	Otras Manifestaciones Clínicas	Hallazgos Principales en RM
1a	Miotilina	Miopatía Miofibrilar Disartria Disartria	Alteración de la señal en los compartimientos anterior y posterior del muslo y en el compartimiento posterior en las piernas.
1b	Láminas A/C	Distrofia de Emery-Dreifuss Defectos de Conducción Cardíacos Miocardiopatía Dilatada Lipodistrofia	En los muslos se presentan alteraciones en la señal del cuádriceps, con selectividad sobre su porción externa. En las piernas se observa un compromiso selectivo del gemelo interno en estadios iniciales.
1c	Caveolina	Rippling HiperCKemia Aislada Miopatía Distal	Hay compromiso del recto anterior del cuádriceps y aductores, de grado leve. Atrofia y reemplazo adiposo del compartimiento anterior de las piernas y del gemelo interno en algunos casos.
2a	Calpaína	Retracciones Articulares Precoces	Compromiso moderado del glúteo mayor y medio; en el muslo, atrofia y reemplazo adiposo de los flexores de la rodilla y aductores con menor compromiso del cuádriceps y en las piernas, compromiso selectivo de gemelo interno y sóleo.
2b	Disferlina	Miopatía Distal tipo Miyoshi Miopatía Distal Tibial	Hiperintensidad moderada a severa en glúteos mayor y medio. En los muslos, hiperintensidad difusa en los compartimientos anterior y posterior; en algunos casos predomina uno u otro. En las piernas, hiperintensidad severa de gemelos y sóleo.
2c-f	Sarcoglicanos ( $\gamma$ , $\beta$ , $\alpha$ , $\delta$ )	Cardiopatía	En muslos hay hiperintensidad en TI, predominantemente en el compartimiento anterior. Es frecuente la hipertrofia del sartorio y el recto interno. En las piernas puede haber hipertintensidad del compartimiento posterior en algunos casos, pero por lo general, mucho menos notorio que en las distrofinopatías.
2g	Teletonina	Debilidad Distal	No reportado
2h	TRIM 32		No reportado

Tabla 1. Continuación.

Clasificación	Defecto Molecular	Otras Manifestaciones Clínicas	Hallazgos Principales en RM
2i	FKRP (proteína relacionada con fukutina)	Cardiopatía Distrofia Muscular Congénita	En los glúteos hay mayor alteración de la señal en el mayor que en el medio. En los muslos, predomina la hiperintensidad en el compartimiento posterior y en los aductores. En el compartimiento anterior, si hay alteraciones, se limitan a la parte externa del vasto externo respetando al recto anterior y al vasto interno. Suele ocurrir hipertrofia del sartorio y recto interno. En las piernas, los cambios iniciales de señal afectan al sóleo y gemelo interno y con la progresión también aparecen alteraciones en el compartimiento anterior.
2j	Titina	Miopatía Distal Anterior	El hallazgo inicial es el reemplazo adiposo del músculo tibial anterior. En el muslo, las alteraciones de la señal se observan principalmente en el compartimiento anterior.
2k	POMT1	Distrofia Muscular Congénita Retraso Madurativo	No reportado

En la resonancia se evidencia el compromiso de los músculos proximales, predominantemente de la musculatura glútea y la de los muslos, sin predilección por determinados músculos.<sup>9</sup>

Las *miopatías inflamatorias*, incluyendo a la polimiositis, la dermatomiositis, las miositis asociadas a enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y la miositis necrotizante paraneoplásica se presentan clínicamente con mayor debilidad de los músculos proximales que de los distales, a diferencia de la miositis con cuerpos de inclusión en la cual hay debilidad distal predominante o de igual severidad al inicio en una alta proporción de los casos. En la resonancia se encuentra edema muscular en las secuencias con supresión del tejido adiposo en los músculos con inflamación activa y signos de reemplazo adiposo en los casos de evolución prolongada.

En las miopatías inflamatorias se puede observar retracción de la fascia muscular, la cual se visualiza como un festoneado hipointenso y disminución del volumen contenido en ella.<sup>2-19</sup>

Estas tres características juntas - edema, fascia festoneada y reducción del volumen- no se observan en las distrofias musculares (figura 6).

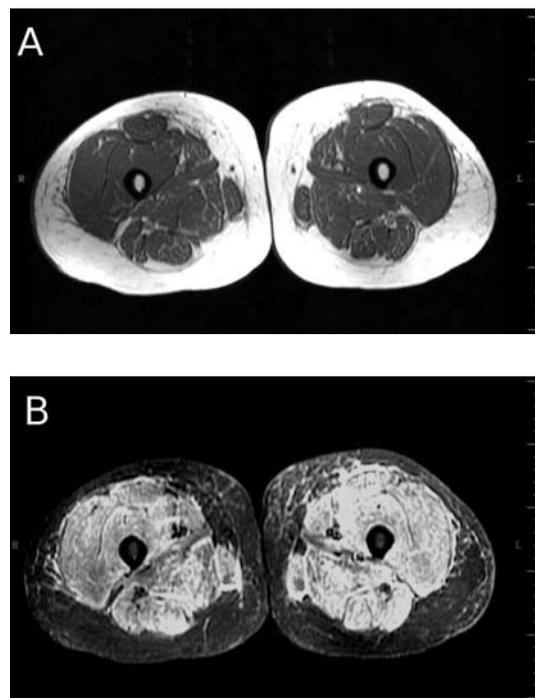


Figura 6. Miopatía necrotizante subaguda paraneoplásica. En la secuencia T1, a nivel de los muslos, se observa leve incremento de la intensidad de los músculos del compartimiento posterior (A). En la secuencia STIR al mismo nivel se observa hiperintensidad de todos los músculos indicando edema/inflamación activa (B).

Los músculos afectados en la resonancia se corresponden con el patrón de debilidad muscular en el examen clínico.

Las miopatías causadas por defectos metabólicos generalmente se agrupan en: trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, trastornos del metabolismo de los lípidos y miopatías mitocondriales. En el primer grupo, la *enfermedad de Pompe* o glucogenosis de tipo II de inicio tardío puede presentarse con debilidad muscular fija, predominantemente de los músculos proximales de las cinturas escapular y pelviana. En este trastorno, resultante de mutaciones homocigotas en el gen que codifica la enzima 1,4  $\alpha$ -glucosidasa, se produce acumulación de glucógeno intramuscular. En la RM se pueden observar alteraciones tempranas en los músculos aductores y posteriormente en los paraespirales, psoas y los del resto de los músculos del compartimiento posterior de los muslos.<sup>18</sup>

Respecto de las *miopatías endócrinas* no hay publicaciones del uso sistemático de las imágenes de resonancia en su caracterización. Dado que no hay daño estructural de importancia es esperable que la RM no muestre alteraciones de la señal muscular.<sup>7</sup> En relación al hipotiroidismo se han informado casos aislados en los que se observa hipertrofia muscular de músculos clínicamente débiles.<sup>1</sup>

Miopatías que **comprometen músculos** distales:

- Distrofia miotónica tipo I
- Miositis con cuerpos de inclusión
- Miositis con cuerpos de inclusión hereditaria
- Distrofia de Miyoshi
- Distrofia de Nonaka
- Miopatía distal finlandesa
- Miopatía de Welander
- Caveolinopatía
- Miopatía nemalínica
- Miopatías miofibrilares

El compromiso de la musculatura distal es clínica y funcionalmente prominente en las enfermedades musculares enumeradas arriba.

La *distrofia miotónica* de tipo 1, también conocida como enfermedad de Steinert, se transmite por herencia autosómica dominante y es la enfermedad muscular hereditaria de mayor prevalencia en los

adultos. Se debe a una expansión de la secuencia de trinucleótidos CTG en el cromosoma 19.

Su expresión clínica es muy variable, desde una forma congénita severa o distrofia miotónica congénita, hasta casos tan leves que desarrollan su vida con mínima o ninguna sintomatología.

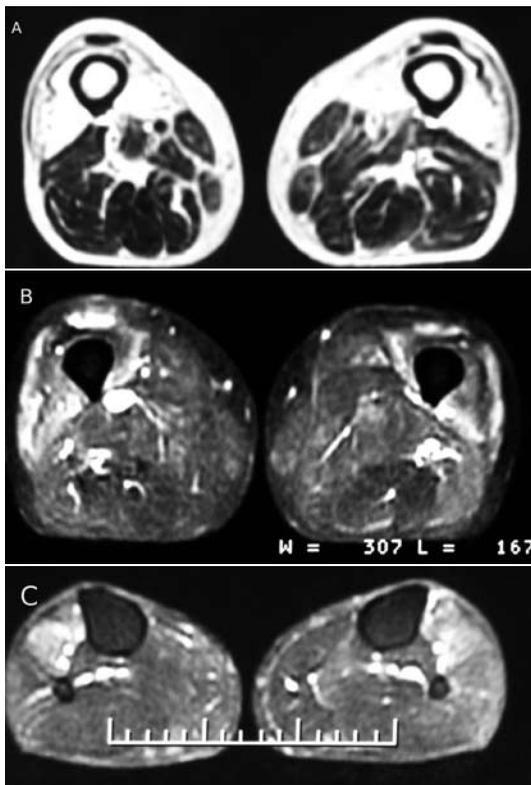
La característica clínica sobresaliente es la miotonía, asociada a la debilidad de los músculos faciales, flexores de los dedos de las manos y dorsiflexores de los pies y con variable afectación de otros grupos musculares.

En la resonancia magnética se pueden comprobar signos de reemplazo adiposo en el cuádriceps que se distribuyen en forma de medialuna en el sector profundo de este músculo. En las piernas los signos de reemplazo adiposo predominan en los gemelos.<sup>5</sup> Este último hallazgo es bastante frecuente y se contrapone con el mayor déficit clínico de los músculos del compartimiento anterior, para lo cual no existe una explicación satisfactoria.

La enfermedad muscular más frecuente después de los 50 años es la *miositis con cuerpos de inclusión* esporádica. Esta enfermedad se caracteriza por la existencia de infiltrados inflamatorios musculares similares a lo que ocurren en la poli-miositis, con la característica adicional de acompañarse de vacuolas intrasarcoplásmicas delimitadas por un material basofílico y la acumulación de túbulofilamentos, de ahí su nombre.

Clínicamente se manifiesta con debilidad y atrofia simétrica del cuádriceps, de los dorsiflexores de los pies y de los flexores profundos de los dedos de las manos. Puede existir compromiso de otros grupos musculares en grado variable pero los mencionados son los afectados más consistentemente.

Existe correlación entre los músculos con alteración de la señal en la resonancia y los comprometidos clínicamente. Es particularmente notoria la reducción del volumen del cuádriceps con signos de edema y reemplazo adiposo.<sup>2-19</sup> Lo mismo ocurre, en menor grado, en los músculos del compartimiento anterior de las piernas (figura 7). En los miembros superiores se ha demostrado en la resonancia el compromiso selectivo de los flexores profundos de los dedos en el antebrazo.



**Figura 7.** Miositis con cuerpos de inclusión esporádica. RM T1 a nivel de muslos revela atrofia selectiva y reemplazo adiposo del cuádriceps (A). RM STIR a nivel de muslos evidencia edema en sectores del cuádriceps (B). RM a nivel de piernas evidencia edema en el compartimiento anterior en la secuencia STIR (C).

La presencia de vacuolas delineadas por material basófilo y agregados filamentosos se puede observar en miopatías hereditarias cuya manifestación clínica principal podría ser la debilidad distal en el caso de la *miopatía descrita por Nonaka* o la debilidad predominantemente proximal, con preservación de los cuádriceps descrita por Argov en judíos iraníes y originalmente denominada *Miositis con cuerpos de inclusión hereditaria*. Las técnicas moleculares han revelado que las mutaciones en el gen de una enzima bifuncional conocidas como GNE son responsables de ambos síndromes, constituyendo variantes alélicas.

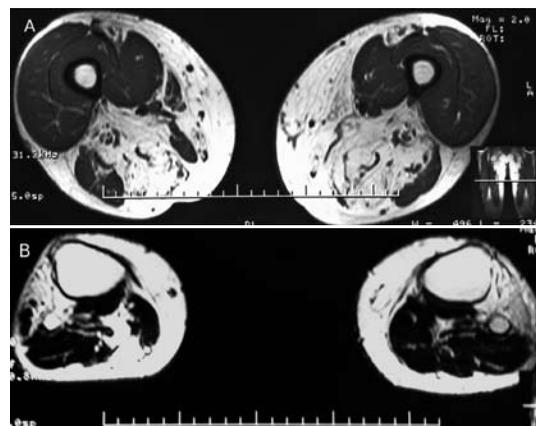
En estos casos, el cuádriceps está preservado y los músculos del compartimiento posterior de los muslos están reemplazados por tejido adiposo, así como los del compartimiento anterior de las piernas (figura 8).

En este grupo clínico se encuentra la *distrofia muscular de Miyoshi*, que fué reconocida por

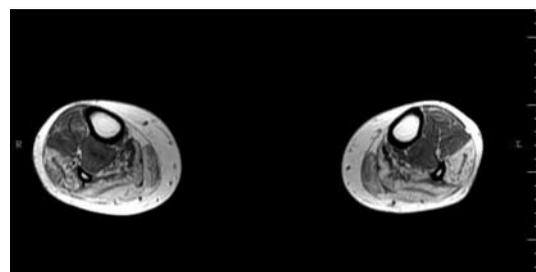
este investigador en Japón, pero en la actualidad se sabe que su distribución es mundial.

Se debe a las mutaciones en el gen de disferlina, una proteína involucrada en procesos de reparación de la membrana de las fibras musculares. Clínicamente se caracteriza por su inicio en la adolescencia, aunque la edad de comienzo es variable, con dificultad para pararse en puntas de pie por debilidad de los músculos de las pantorriñas y progresión a los músculos proximales, con pérdida de la capacidad deambulatoria en aproximadamente el 30% de los casos. En esta miopatía, los músculos del compartimiento posterior de las piernas sufren reemplazo adiposo y con la progresión de la enfermedad también la musculatura de los muslos tanto del compartimiento anterior como posterior<sup>11</sup> (figura 9).

En Finlandia y otros países nórdicos existe una clasificación de individuos con una *miopatía distal* hereditaria en la que el signo más importante



**Figura 8.** Miositis con cuerpos de inclusión hereditaria. RM T1 a nivel de muslos evidencia reemplazo adiposo severo de todo el compartimiento posterior y preservación del cuádriceps (A). A nivel de las piernas, predominan las alteraciones en el compartimiento anterior (B).



**Figura 9.** Disferlinopatía. En la RM en T1 a nivel de las piernas se observa reemplazo adiposo selectivo del compartimiento posterior y grupo peroneo.

es la atrofia y debilidad simétricas de los músculos del compartimiento anterior de las piernas. Esta enfermedad se transmite de un modo autosómico dominante y se debe a mutaciones en el gen de la proteína titina, un componente estructural y regulatorio del sarcómero. Comienza en la 4ª o 5ª décadas, progresando lentamente con compromiso relativamente leve y tardío de los músculos proximales, excepto en los homocigotas.

En la resonancia se puede apreciar el compromiso selectivo de los músculos del compartimiento anterior de las piernas, en muchos casos los músculos flexores de la rodilla están afectados y en algunos también, aunque en menor grado, los del grupo posterior de las piernas.<sup>21</sup>

En Suecia, *Welander* describió una miopatía distal hereditaria de inicio luego de los 30 años y de lenta progresión que se manifiesta con debilidad de los extensores de los dedos de las manos y luego de los músculos distales de las extremidades inferiores. Se transmite en forma autosómica dominante, pero el defecto genético se desconoce. La resonancia magnética demuestra, en los miembros inferiores, la existencia de reemplazo adiposo de los músculos del compartimiento anterior y posterior de las piernas y del compartimiento posterior de los muslos.

Las *miopatías miofibrilares* son un grupo de enfermedades cuya característica común es la desorganización de las miofibrillas, con depósitos intracelulares de proteínas como desmina, miotilina y otras. Además del compromiso de los músculos distales pueden verse afectados los proximales y en una alta proporción, hay insuficiencia mecánica respiratoria y compromiso cardíaco. Se deben a mutaciones en genes codificantes de proteínas de los discos Z (ZASP, filamina C, miotilina) y extrasarcoméricas (desmina y  $\alpha$ Bcrystalina).

En el primer grupo, la resonancia muestra afección de los músculos del compartimiento anterior y posterior del muslo y del compartimiento posterior de las piernas. En el segundo grupo, predominan la afección del sartorio, recto interno, semitendinoso, glúteos y compartimiento anterior de las piernas.

Miopatías con retracciones articulares precoces:

- Distrofia de Emery-Dreifuss ligada al X
- Distrofia de Emery-Dreifuss autosómica
- Miopatía de Bethlem
- Calpainopatía con retracciones precoces

La presencia de retracciones articulares es un indicio de gran utilidad diagnóstica, porque algunas miopatías las manifiestan tempranamente en su evolución.

La *Distrofia muscular de Emery-Dreifuss* es un síndrome clínico caracterizado por la tríada: retracciones articulares, alteraciones de la conducción cardíaca y atrofia muscular humeroperoneal. El mismo síndrome se debe a mutaciones en dos genes distintos que codifican sendas proteínas constituyentes de la membrana nuclear. El gen codificante de las láminas A/C tiene localización autosómica y sus mutaciones se expresan clínicamente en estado homocigota y heterocigota. El gen codificante de la emerina se localiza en el cromosoma X y se manifiesta en estado homocigota, por lo tanto, sólo los varones presentan síntomas.

En la forma autonómica, la resonancia evidencia un compromiso de los músculos vasto externo del cuádriceps y gemelo interno con preservación del gemelo externo. En la forma ligada al X, están relativamente preservados los músculos del muslo y en las piernas, el sóleo está selectivamente afectado. Estas diferencias son particularmente notorias en los estadios iniciales.<sup>12</sup>

La *miopatía de Bethlem* se manifiesta con retracciones articulares tempranas, particularmente de los flexores de los dedos de las manos, caderas y rodillas. Es el resultado de mutaciones en el gen codificante de colágeno de tipo VI y se transmite en forma autosómica dominante. Progresará lentamente y es frecuente que las personas afectadas, a pesar de tener debilidad proximal, puedan preservar su capacidad ambulatoria hasta edad avanzada.

En la resonancia magnética se observa compromiso preferencial del vasto externo y compartimiento posterior del muslo con preservación del sartorio, recto interno y aductor largo. En las piernas es notoria la afección de la porción periférica de sóleo y gemelos que no se observa en otras miopatías.<sup>13</sup>

## ORIENTAR LA TOMA DE BIOPSIA MUSCULAR

En ocasiones, el estudio histológico del músculo, ante la sospecha de enfermedad muscular, no aporta información relevante para el diagnóstico.

Los motivos de esto son varios. En primer lugar, es posible que la muestra se haya obtenido de un sitio no comprometido por el proceso patológico. La segunda posibilidad es que el músculo biopsiado presente alteraciones avanzadas, como reemplazo fibroadiposo, lo cual no permite diferenciar si el proceso patogénico primario es muscular o neuropático. En otros casos, efectivamente, no existen alteraciones estructurales del músculo y por lo tanto, la histología es normal. Si la histología no contribuye al diagnóstico y la sospecha clínica de enfermedad muscular es alta se justifica repetir la biopsia. En esta situación, se debe decidir de qué músculo se toma una nueva muestra. Las estrategias empleadas para seleccionar el músculo a biopsiar son diversas. A veces se prefiere el cuádriceps o el deltoides, sin considerar si están o no afectados clínicamente. Esto se debe a que sus características morfológicas se conocen bien, en pocas ocasiones su inervación está comprometida por una patología radicular, a diferencia de otros músculos de las extremidades y las miopatías más frecuentes que comprometen predominantemente a los músculos proximales.

Otra estrategia consiste en elegir un músculo clínicamente comprometido en forma parcial, cuando el proceso es crónico o un músculo notoriamente afectado cuando la enfermedad es de reciente comienzo. En el primer caso, se evitan las alteraciones terminales comentadas con anterioridad y en el segundo, como en un caso de corta evolución no existirían alteraciones terminales, optar por el músculo más comprometido tendría mayores posibilidades de mostrar alteraciones. Esto es particularmente válido en las miopatías inflamatorias.

Más allá de estas estrategias con sustento empírico no se dispone de información obtenida sistemáticamente que indique cuál es la más eficiente en la mayoría de las circunstancias. Sí existe evidencia clínica obtenida sistemáticamente de que el uso de las imágenes por resonancia magnética muscular para seleccionar el músculo a biopsiar incrementa el rédito diagnóstico en comparación con las otras estrategias en las miopatías inflamatorias, particularmente en los casos de larga evolución en los que coexisten en el mismo músculo áreas de reemplazo adiposo con focos de inflamación activa. En estos casos, la importancia de una muestra de biopsia representativa reside en su valor para la toma de decisiones terapéuticas.

El problema de una muestra no diagnóstica no es menor si se tienen en cuenta los costos y molestias para el enfermo, que implican la necesidad de repetir la biopsia y la ansiedad que conlleva la incertidumbre diagnóstica.

En esta área se pueden enumerar varios interrogantes que requieren la recolección sistemática de información y de lo cual pueden derivar pautas de aplicación en la práctica clínica. Por ejemplo, si el uso de información anatómica aportada por las imágenes musculares por RM incrementa las chances de una biopsia representativa con respecto a otras estrategias; si el uso de la electromiografía permite localizar músculos afectados en un estadio intermedio cuya biopsia sea representativa o si la combinación de la información electromiográfica y anatómica es más eficiente que cada una por separado.

Recientemente hemos utilizado las imágenes de resonancia magnética muscular en un grupo de 10 pacientes con sospecha de miopatía, para definir los grupos musculares comprometidos por el proceso patológico y seleccionar el sector a biopsiar.

En otro grupo de pacientes similares, en lugar de la información anatómica de la resonancia se utilizó la información funcional provista por el examen clínico y la electromiografía para definir el músculo a biopsiar. Todos tenían signos clínicos y exámenes de laboratorio indicativos de miopatía. En la mayoría de ellos, las manifestaciones tenían una evolución de varios meses o años y no habían sido sometidos a una biopsia muscular con anterioridad.

En una proporción cercana al 85% del grupo, con apoyo en la información anatómica la histología fue anormal y lo mismo ocurrió en el 75% del grupo con apoyo en la información funcional, provista por el examen clínico y la electromiografía.

En el pequeño número de casos estudiados por nosotros hasta el momento no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las dos estrategias empleadas respecto de la frecuencia de biopsias diagnósticas. Esto podría significar que una evaluación clínica rigurosa junto con información electromiográfica, que permitan establecer los grupos musculares comprometidos parcialmente por el proceso patológico, son por

lo menos, tan efectivas en lo que respecta a la orientación del sitio de la biopsia, como la información anatómica aportada por la resonancia magnética.

En nuestra serie, aún empleando información anatómica y clínica detallada, una proporción de las biopsias fueron negativas. En parte se puede explicar porque la patología subyacente no repercute en la morfología y en parte porque luego de un adecuado seguimiento clínico, junto con otros elementos de valoración de laboratorio, no se puede demostrar la existencia de una enfermedad muscular.

Es probable que el porcentaje de biopsias no diagnósticas sea mayor si se emplea una estrategia en la que no se considera la información anatómica o funcional. Aunque no hemos comparado esto sistemáticamente, en la práctica vemos pacientes en quienes la biopsia no aportó información diagnóstica adecuada, desconocemos el criterio que se utilizó para elegir el sitio de la muestra y cuando se realiza una nueva biopsia usando información clínica o anatómica detallada el material es representativo.

Independientemente de la estrategia empleada para definir el sitio a biopsiar es importante que el cirujano involucrado en el procedimiento opte por tejido macroscópicamente viable.

Parece justificado emplear las técnicas de resonancia magnética para seleccionar el músculo o sector de un músculo a biopsiar cuando ya se obtuvo una muestra que no aportó información diagnóstica relevante, en particular cuando existen otros indicios clínicos, electromiográficos y de laboratorio compatibles con miopatía.

Tal vez en los casos con patología lentamente evolutiva y que comprometen selectivamente grupos musculares es cuando mayor justificación puede haber para esta estrategia.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de las enfermedades musculares parte de la observación clínica y debe apoyarse en técnicas complementarias, imprescindibles para la caracterización precisa de la enfermedad subyacente.

La RM muscular ocupa un lugar de relevancia creciente en la interpretación y caracterización de las enfermedades musculares. Su empleo puede aportar información anatómica detallada sobre el grado y la distribución del daño muscular. Esta información a su vez contribuye al reconocimiento de características propias de cada miopatía y con ello al diagnóstico diferencial, cuando es integrada con la información clínica, la electromiografía, los niveles enzimáticos y el estudio histológico.

La RM puede utilizarse también en la selección del músculo a biopsiar en algunas circunstancias, mejorando el rédito diagnóstico. Especialmente en las miopatías inflamatorias de evolución crónica, esta estrategia es preferible a la biopsia a ciegas. Tanto la información funcional detallada aportada por el estudio electromiográfico y el examen clínico, como la información anatómica detallada aportada por la RM muscular, parecen comparables en su capacidad para orientar satisfactoriamente hacia qué músculo biopsiar en la generalidad de los casos. Al contrario, la elección de un músculo para biopsia sin tener en cuenta esta información suele conducir a que el estudio histológico no aporte información relevante ●

## REFERENCIAS

- 1- Askmark H, Olsson Y, Rossitti S. Treatable dropped head syndrome in hypothyroidism. *Neurology* (2000) 55:896-897.
- 2- Barlett M, Ginn L, Beitz L, et al. Quantitative Assessment of Myositis in Thigh Muscles Using Magnetic Resonance Imaging. *Magn Res Imag* (1999) 17: 183-191.
- 3- Barroso F. Miopatías: Elementos Clínicos para el Diagnóstico. *ANNN* (2007); 12: 21-32.
- 4- Bilgen C, Bilgen I, Sener R. Oculopharyngeal muscular dystrophy: clinical and CT findings. *Comp Med Imag Graph* 25 (2001) 527 - 529.
- 5- Damian M, Bachmann G, Herrmann D, et al. Magnetic resonance imaging of muscle and brain in myotonic dystrophy. *J Neurol* (1993) 240 : 8-12.

- 6- Fischer D, Walter M, Kesper K, et al. Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs. *J Neurol* (2005) 252:538–547.
- 7- Hatakenaka M, Soeda H, Okafuji T, et al. Steroid Myopathy: Evaluation of Fiber Atrophy with T2 Relaxation Time—Rabbit and Human Study . *Radiology* (2006) 238: 650-657.
- 8- Jungbluth H, Davis M, Müller C, et al. Magnetic resonance imaging of muscle in congenital myopathies associated with RYR1 mutations. *Neuromuscular Disorders* (2004) 14: 785–790.
- 9- Kornblum C, Lutterbey G, Bogdanow M, et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2: A whole body highfield MRI study. *J Neurol* (2006) 253:753–761.
- 10- Liu G-C, Jong Y-J, Chiang C-H, et al. Duchenne Muscular Dystrophy: MR Grading System with Functional Correlation. *Radiology* (1993) 186:475-480.
- 11- Meola G, Sansone V, Rotondo G, et al. Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Miyoshi Myopathy. *Muscle Nerve* (1996) 19:1476-1480.
- 12- Mercuri E, Counsell S, Allsop J, et al. Selective Muscle Involvement on Magnetic Resonance Imaging in Autosomal Dominant Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics* (2002) 33: 10-14.
- 13- Mercuri E, Cin C, Counsell S, et al. Muscle MRI findings in a three-generation family affected by Bethlem myopathy. *Eur J Paed Neurol* (2002) 6: 309–314.
- 14- Mercuri E, Bushby K, Ricci E, et al. Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromuscular Disorders* (2005) 15: 164–171.
- 15- Olsen D, Gideon P, Dysgaard Jeppesen T, et al. Leg muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy assessed by MRI. *J Neurol* (2006) 253:1437-1441.
- 16- Olsen D, Langkilde A, Orngreen M, et al. Muscle structural changes in mitochondrial myopathy relate to genotype. *J Neurol* (2003) 250:1328–1334.
- 17- Ortube M, Bholra R, Demer J. Orbital Magnetic Resonance Imaging of Extraocular Muscles in Chronic Progressive External Ophthalmoplegia: Specific Diagnostic Findings *J AAPOS* (2006) 5: 414–418.
- 18- Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscular Disorders* (2004) 14: 51–55.
- 19- Reimers C, Schedel H, Fleckenstein J, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* (1994) 241:306-314.
- 20- Schessl J, Medne L, Hu Y, et al. MRI in DNM2-related centronuclear myopathy: Evidence for highly selective muscle involvement q *Neuromuscular Disorders* (2007) 17: 28–32.
- 21- Udd B, Vihola A, Sarparanta J, et al. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. *Neurology* (2005) 64:636 –642.