



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOLOGÍA

ULTRAESTRUCTURA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN PACIENTES CON TIROIDITIS

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

Presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela,
por la bachiller **Jacqueline Villar Tasende**
como requisito parcial para optar al título de
Licenciada en Biología

Tutor: Dr. Héctor J. Finol

CARACAS, VENEZUELA
Febrero, 2011

I. INTRODUCCIÓN

Generalidades

Las alteraciones de la función tiroidea pueden causar una gran variedad de afecciones musculares. Estos trastornos están relacionados con el importante papel de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, así como en la velocidad de la síntesis de proteínas y la producción de enzimas. Las hormonas tiroideas también estimulan la producción de calor por el músculo, aumentan las demandas musculares de vitaminas y elevan la sensibilidad muscular a las catecolaminas circulantes. La fatiga muscular constituye un síntoma frecuente en los trastornos endocrinos, cuya causa no ha sido definida. Tampoco se ha precisado si la debilidad se debe a una enfermedad del músculo o de alguna otra parte de la unidad motora, ya que con frecuencia la actividad sérica de la creatinina kinasa (CK: enzima intracelular, cuyos niveles proporcionan un índice de lesión celular en músculo) es normal, excepto en el hipotiroidismo, y el análisis histológico muscular se caracteriza por atrofia y no por destrucción de fibras musculares (Harrison, 2009).

Las miopatías son enfermedades que se manifiestan clínicamente por debilidad muscular. Una variedad de enfermedades endocrinas cursan con esta manifestación siendo la hiper o hipofunción de la glándula tiroidea una de las principales causas de miopatía endocrina, estos trastornos están relacionados con el importante cometido de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, así como en la velocidad de la síntesis de proteínas y la producción de enzimas (Cronin, 1997, Harrison, 2009). Las manifestaciones músculo-esqueléticas asociadas con el hipotiroidismo incluyen: artralgias, tumefacción articular, mialgias, debilidad muscular, síndrome del túnel del carpo, otras neuropatías y cuadros similares a la fibromialgia (Mc Lean y Podell, 1995).

Las miopatías metabólicas han sido clasificadas en cinco grandes grupos: las enfermedades de depósito, las miopatías mitocondriales, las parálisis periódicas, las miopatías endocrinas y miopatías metabólicas misceláneas. Las miopatías endocrinas comprenden cuadros de debilidad muscular y han sido asociadas a Enfermedad de Addison, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo y síndrome de Cushing (Soza, 1992). También se han encontrado manifestaciones músculo-esqueléticas, desde mialgias y artralgias hasta verdaderas miopatías y artritis en hipotiroidismo (Lindsay, 1997).

Tiroiditis: concepto y características

La Tiroiditis está conformada por diversas condiciones inflamatorias que producen distintas anomalías histológicas en la Glándula Tiroides (Figura 1). Estas alteraciones son frecuentes y no necesariamente asociadas con desórdenes metabólicos. A mediados de la década del 70, la Tiroiditis fue dividida en cuatro categorías principales: Aguda, Subaguda, Fibrosa o lóbulo de Riedel y Linfocítica Crónica o Estruma de Hashimoto (Levine, 1983).

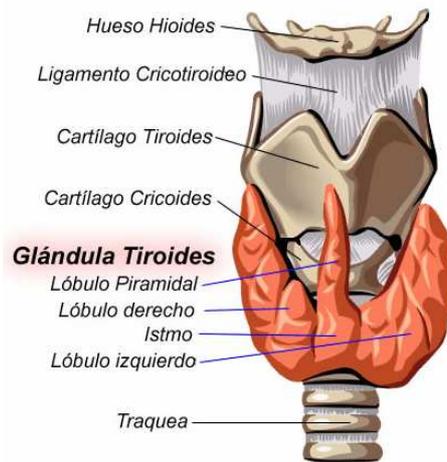


Figura 1

Esquema de la glándula tiroides (tomado y modificado de <http://mural.uv.es/madumar/>)

Los pacientes con estas enfermedades poseen un número variado de aspectos clínicos comunes a los encontrados en la Tiroiditis Subaguda, mientras que los hallazgos histológicos más característicos son los de Tiroiditis Linfocítica (Woolf, 1980).

Ehrlich (1900) “habla de asaltos inmunes sobre los propios tejidos” (horror auto tóxico), luego fue presentada la hipótesis del Timo hiperplásico, como el oscuro camino que causa la Enfermedad de Graves. No obstante, no fue sino hasta 1956 que Roitt y col. en Londres por primera vez describen la presencia de anticuerpos tiroideos en el suero de pacientes con Tiroiditis de Hashimoto (Russo, 1988). Simultáneamente, Rose y Witebaky (1956) de Buffalo, New York, indujeron experimentalmente Tiroiditis en conejos al mezclar uno de los dos lóbulos de la glándula tiroidea de los conejos con adyuvantes de Freund’s (mezcla de *Bacillus tuberculina* muertos y aceite), reinyectando luego este material antigénico a los mencionados animales. Ello provocó la Tiroiditis en el lóbulo que le quedaba a cada conejo, siendo la lesión órgano-específica, lo cual le confirió antigenicidad específica a autoantígenos tiroideos. En adición, en el mismo año Adams y Purves (1956) en Nueva Zelanda describieron la presencia de un estimulador anormal tiroideo en el suero de pacientes con enfermedad de Graves, capaz de

estimular la glándula tiroidea de roedores. Éste fue más tarde denominado “estimulador tiroideo de larga duración” (LATS) y proporciona inmunoglobulina G, sustancia conocida como “estimulador tiroideo de anticuerpos” (Volpé, 1985).

La enfermedad de Graves (denominada así en honor a Robert Graves, un médico Irlandés, quien fue el primero en describir esta forma de hipertiroidismo, hace más de 170 años), se considera una forma difusa de Hipertiroidismo que resulta de la estimulación por anticuerpos de los receptores en los folículos tiroideos para la hormona tirotrópica; más recientemente denominada “Tirotoxicosis Autoinmune”, (Volpé, 1985). Esta patología está muy ligada a la Tiroiditis de Hashimoto, ya que aún cuando la expresión clínica de ambos desórdenes es marcadamente diferente, existen numerosos elementos genéticos y patogénicos que son similares e incluso comunes a ambos (Volpé, 1986).

El segundo tipo de tiroiditis autoinmune fue descrito por primera vez por Hashimoto en 1912. Éste describió cuatro pacientes con Bocio, en quienes el estudio histológico de la tiroides fue caracterizado por infiltración linfocítica difusa, atrofia de las células del parénquima, fibrosis y cambios eosinofílicos en las mismas (Volpé, 1986).

En la variante de Tiroiditis Fibrocítica Crónica o Tiroiditis de Riedel, predomina la fibrosis, siendo la infiltración linfocítica menos marcada y la Tiroiditis post-parto (Tiroiditis Linfocitaria Subaguda), una forma transitoria de Tiroiditis Autoinmune que ocurre en los dos o seis meses que siguen al embarazo, aunque puede hacerse crónica (Amino y Miyai, 1983).

En el “Mixedema Idiopático”, la glándula se atrofia constituyendo una forma asintomática y clínicamente oculta, solo descubierta por medio de la autopsia. Aunque existen diferencias genéticas y patogénicas, entre las mencionadas variantes, el término genérico utilizado para las mismas, es el de “Tiroiditis Autoinmune”. (Levine, 1983).

Las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI) incluyendo la enfermedad de Graves (EG) y la tiroiditis de Hashimoto (TH) afectan más del 5% de la población general, éstas constituyen las dos principales, y son caracterizadas en su patogénesis por infiltración de células B y T, reactivas a los antígenos tiroideos; bioquímicamente por la producción de anticuerpos tiroideos y clínicamente por función tiroidea anormal (hipertiroidismo en EG e hipotiroidismo en TH) (Weetman, 2000; Menconi y col., 2008). Variantes adicionales incluyen tiroiditis postparto (Muller y col. 2001; Roti y col., 2002; Stagnaro, 2002), tiroiditis inducida por drogas, tal como la tiroiditis inducida por interferon (Mandac y col., 2006) y tiroiditis asociada con síndromes autoinmunes poliglandulares (Ditmar y Kahaly, 2003; Huber y col., 2008). En cuanto a la etiología de las ETAI,

estudios revelan que se debe a complejas interacciones, aún por determinar, entre factores genéticos y ambientales (Tomer y Huber, 2009)

La Tiroiditis de Hashimoto es un desorden tiroideo relativamente común, con una incidencia de 69 en 100.000 para la población general, con una probabilidad de aparición del 2%. Se considera una enfermedad que aparece con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años, aunque puede afectar a personas de todas las edades, con una relación de mujeres: hombres de 20:1 (Levine, 1983).

Los síntomas de la Tiroiditis de Hashimoto se inician con un agrandamiento gradual de la glándula tiroides. Ocasionalmente, la evolución del paciente puede incluir un período previo de nerviosismo y alguna pérdida de peso; sin embargo, inicialmente, es de carácter asintomático. Algunos pacientes pueden sentir presión en el cuello o disfagia, pero la glándula raramente produce dolor o tensión. Es frecuente que los pacientes sean inicialmente vistos con un cuadro clásico de hipotiroidismo, ya que la producción de la hormona tiroidea está por debajo de los niveles adecuados para los requerimientos metabólicos. Se ha reportado que el hipertiroidismo es inusual con esta condición, aunque algunos individuos con hipertiroidismo poseen factores inmunológicos de Tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves (Fatourehchi y col., 1971). La Enfermedad de Hashimoto es la causa más común de hipotiroidismo en Estados Unidos, con un progreso muy lento de meses a años, con alta prevalencia entre personas que presentan antecedentes familiares con enfermedades de la tiroides, también es más frecuente con el paso de los años (Hennessey y Wartofsky, 2007).

Al examen físico, cuando es posible palpar claramente la glándula Tiroides, resulta impresionante el hecho de que los bordes de la misma aparecen festoneados, con una mayor diferenciación en la región inferior que en la lateral. Es característico en estos Bocios, el que sean lobulados y que sus secciones presenten color gris. (Figura 2).



Figura 2

Imagen Glándula Tiroides con manifestaciones de Estruma de Hashimoto (Netter, 1986)

Microscópicamente, el tejido aparece infiltrado con linfocitos frecuentemente con centros germinales, mientras que las células epiteliales foliculares tienden a adquirir una apariencia eosinofílica, con acumulación en ambos tipos celulares de un gran número de mitocondrias (Brown y col., 1978).

Grados variables de fibrosis son observados, dependiendo de las dimensiones de la glándula y gran número de factores que incluyen la extensión de la infiltración linfocítica, la cantidad de fibrosis y el grado de hiperplasia folicular que ocurre bajo la influencia de la hormona tirotrófica (TSH) al disminuir la secreción de la glándula tiroidea.

El principal estudio de laboratorio que confirma el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto es la determinación de anticuerpos tiroideos circulantes, antitiroglobulina y/o anticuerpos antimicrosomales (Doniach y col., 1979).

Los niveles de T_3 , T_4 y TSH pueden variar, dependiendo del grado de infiltración linfocítica y del grado de hiperplasia folicular (Tunbridge et al., 1981). Los pacientes con Tiroiditis de Hashimoto poseen cantidades reducidas de iodo que son proporcionales al grado de insuficiencia tiroidea (Jonckheer y col., 1981).

Aún cuando las causas precisas de la Tiroiditis de Hashimoto no han sido todavía dilucidadas, un gran número de observaciones sugiere que influencias hereditarias e inmunológicas están involucradas en la misma (Brown y col., 1978; Kidd y col., 1980; Strakosch y col., 1982).

Existe una asociación entre la Tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves, así como de otras condiciones autoinmunes, como Anemia Perniciosa, enfermedad de Addison, Diabetes Mellitus insulino-dependiente, Artritis Reumatoide y Trombocitopenia Púrpura Idiopática. Adicionalmente, en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto se reduce el porcentaje de Linfocitos T que producen Linfoquinas, tales como, el factor de inhibición de migración, cuando son expuestos a antígenos tiroideos (Okita y col., 1981; Sridama y col., 1982).

Aún cuando muchos investigadores afirman que la presencia de anticuerpos no es suficiente para inducir los cambios patológicos de la Tiroiditis de Hashimoto, existen evidencias relacionadas con anticuerpos dependientes de células mediadoras de citotoxicidad (Suzuki y col., 1980).

Aún prevalece la hipótesis de que el defecto básico en la Tiroiditis de Hashimoto (y la enfermedad de Graves) es una disfunción de Linfocitos T supresores específicos. Este defecto permite que fortuitamente aparezcan “clones impedidos” de linfocitos T ayudadores (Helper) para sobrevivir e interactuar con antígenos tiroideos y Linfocitos B, e iniciar el proceso patológico (Kidd y col., 1980; Strakosch y col., 1982).

La terapia con hormona tiroidea está indicada, como reemplazo de requerimientos hormonales en personas con hipotiroidismo o para tratar de reducir el tamaño del bocio. Con una terapia adecuada, aproximadamente el 25% de la glándula se hace impalpable y el 50% disminuye a menos de la mitad de sus dimensiones originales, mientras el 10 al 20% no demuestra regresión en ninguno de los casos (Doniach y col., 1979).

Los corticosteroides producen un retraimiento temporal de la glándula, no siendo sin embargo, una terapia adecuada por sus efectos colaterales. Por su parte la cirugía rara vez es indicada, a menos que haya hallazgos que sugieran neoplasias malignas (Doniach y col., 1979).

Efectos musculares de la tiroiditis

Es sabido que las enfermedades endocrinas afectan en forma dramática a diversos sistemas y es muy frecuente encontrar asociación entre la mayoría de las disfunciones endocrinas y las miopatías, aunque tal asociación pasa generalmente desapercibida. Aún cuando ya Graves (1835) y Basedaw (1940) lograron las primeras observaciones para reconocer debilidad muscular asociada con el hipertiroidismo, no fue sino hasta 1945 cuando Waldenström reconoció como una condición (aunque rara) a la Miopatía Tirotóxica Crónica (Tomado de: Puvanendran y col., 1979)

Posteriormente, otros investigadores reconocieron a las Miopatías Tirotóxicas como entidades que consisten en debilidad muscular con desgaste y con incidencia más común de lo que se había planteado inicialmente (Harvard y col., 1963; Satoyoshi y col., 1963; Ramsay, 1966). Lo anterior ha sido apoyado por vía electromiográfica al haberse obtenido registros miopáticos en pacientes con Tirotoxicosis (Hed y col., 1958; Harvard y col., 1963; Satoyoshi y col., 1963). Estos procesos miopáticos son potencialmente reversibles al corregirse la causa subyacente. Sin embargo, a pesar de lo que actualmente se conoce sobre los efectos metabólicos de las hormonas, aún es poca la literatura acerca de la etiopatogenia de las miopatías asociadas a endocrinopatías (Kendall-Taylor, 1983).

En orden de frecuencia, los esteroides (en exceso) constituyen la causa más común de debilidad muscular en las miopatías endocrinas. En segundo lugar, están las miopatías debidas a desórdenes tiroideos: hipertiroidismo, parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica e hipotiroidismo primario. Luego se ubican las debidas al hiperparatiroidismo primario (Síndrome de Conn), la enfermedad de Addison y el Síndrome de Cushing (Ramsay, 1982).

En el hipertiroidismo la frecuencia de aparición de la debilidad muscular es del 60-80% (Harvard y col., 1963; Ramsay, 1968) con una distribución similar para ambos sexos (Ramsay, 1982).

Puvanendran en 1979 reportó que 31 de 48 pacientes con hipotiroidismo (64%) refirieron debilidad muscular demostrada luego clínicamente en 33 de estos casos (68%), (Ramsay, 1982; Kendall-Taylor, 1983). Otros síntomas indicativos de agresión al sistema locomotor son los calambres, el dolor y las contracturas musculares (Ramsay, 1968). Estos síntomas desaparecen en su totalidad cuando se trata de hipertiroidismo.

La electromiografía permite un diagnóstico menos objetivo, presentando un patrón típicamente miopático, que incluye una reducción en la duración del potencial de acción y potenciales polifásicos (Oxenhandler y Hart, 1923; Satoyoshi y col., 1963, Ramsay, 1965). Puvanendran en 1979 encontró alteraciones de las enzimas musculares en 35% de los pacientes hipertiroideos (Ono, 1987).

Los estudios histoquímicos muestran en el hipertiroidismo atrofia de las fibras tipo I y II, lo cual puede sugerir un origen neural (Korenyi-Both, 1981). Se ha descrito una disminución en las fibras tipo I (Torres y col., 1985). Los cambios al microscopio de luz son variables, encontrándose fibras totalmente normales y otras con franca necrosis, degeneración grasa y fibrosis. Los diámetros de las fibras se presentan variables, al igual que su forma, siendo poligonales y redondeadas, con núcleos céntricos agrupados y presencia de vacuolas en el sarcoplasma (Korényi-Both, 1981).

Por su parte, la ultraestructura exhibe diversos grados de atrofia de las fibras, con alteración sarcoplasmática, así como anomalías en los capilares intramusculares (Korényi-Both, 1981; Finol y col., 1986).

El hipotiroidismo también causa debilidad muscular en un 30-50% de estos pacientes (Kendall-Taylor, 1983; Ramsay, 1982), con sintomatología muscular similar a la del hipertiroidismo (Kendall-Taylor, 1983; Ramsay, 1982). La atrofia es rara y tiende a pseudohipertrofia. Los niños afectados por el hipotiroidismo adquieren el aspecto de "Niño Hércules" (Ramsay, 1982), mientras en el adulto se describe el síndrome de Hoffman; caracterizado por hipertrofia, debilidad y lentitud en los movimientos. Muchos de los síntomas músculo-esqueléticos de la enfermedad pueden simular afecciones de origen reumático, como polimialgia reumática (Kendall-Taylor, 1983), fibrositis (Wilke y col., 1981) y dermatomiositis (Newman y Lee, 1980). En el contexto clínico del hipotiroidismo, los reflejos osteotendinosos cobran importancia diagnóstica (Kendall-Taylor, 1983) y en forma característica, la fase de relajación de la contracción simple está alargada (Scarpalezos y col., 1973).

Los hallazgos electromiográficos se diferencian de los del hipertiroidismo, en que hay compromiso de la conducción nerviosa (Scarpalezos, 1973), afectándose fundamentalmente el

tiempo de latencia distal, el cual se prolonga a causa del depósito de mucopolisacáridos en el perineuro (Nickel y Frane, 1961; Ord, 1878)

La histoquímica muestra una disminución de las fibras tipo II, por atrofia significativa, lo cual podría tener valor pronóstico en la miopatía. Así, el tratamiento con L-Tiroxina corrige la atrofia, más no la pérdida de fibras musculares (Mckeran y col., 1975). La microscopía de luz no revela cambios específicos, sólo se observa necrosis focal.

Los cambios ultraestructurales se visualizan en el sistema contráctil y otras estructuras (desorganización sarcomérica y del sistema sarcotubular, ausencia de mitocondrias) y presencia de cuerpos cristaloides (Ho, 1984, 1987; Ono y col., 1987). La Tiroiditis Linfocítica Crónica (Tiroiditis o Estruma de Hashimoto), es considerada inflamatoria y se manifiesta clínicamente por hipofunción, normofunción o hiperfunción de la glándula (Harrison, 1987). Frecuentemente, se asocia con síntomas músculo-esqueléticos y el síndrome reumatológico más comúnmente encontrado en estos pacientes, se asemeja al cuadro de fibrositis, que cursa con rigidez articular y muscular, exacerbada por el frío o la humedad. Este cuadro es similar al observado en pacientes hipertiroides. Sin embargo, en la Tiroiditis autoalérgica se presenta independientemente de los niveles de hormona tiroidea. Otro síntoma es el de dolor torácico no cardíaco y de hombros, de duración variable y que mejora con cambios de posición (Russo, 1988).

Actualmente se cuenta con descripciones detalladas de las manifestaciones clínicas del músculo esquelético, tanto en pacientes con hipo como con hipertiroidismo. Sin embargo, no se conocen a profundidad las causas que pudiesen explicar el tipo de compromiso muscular en la Tiroiditis Linfocítica Crónica. Es posible que aún cuando se trata de un desorden autoinmune, hasta ahora considerado limitado a la glándula tiroidea, participe de alguna manera en la patogenia de la afección muscular, similar a lo que ocurre con otras enfermedades de este tipo (Finol y col., 1986; 1988). Adicionalmente, existe información escasa y en muchos casos inconexa, en relación a las alteraciones ultraestructurales de las fibras musculares y el tejido conectivo subyacente en los pacientes con la mencionada condición (Márquez y col., 2001).

II. ANTECEDENTES

El efecto de las hormonas sobre la actividad muscular y las anormalidades endocrinas asociadas a las enfermedades musculares (miopatías) constituyen un hallazgo frecuente, usualmente de tipo subclínico, desapercibido en la clínica. Estos procesos miopáticos son potencialmente reversibles al corregirse la causa subyacente y a pesar de los avanzados conocimientos, sobre los efectos metabólicos de las hormonas, es muy poco lo que se conoce acerca de la patogénesis de la miopatía por endocrinopatías (Kendall-Taylor, 1983; Russo, 1988).

Con relación a la miopatía debida a desórdenes tiroideos, existen evidencias de que la hormona tiroidea es capaz de modificar el metabolismo basal de las proteínas del músculo esquelético, aumentando las concentraciones de RNA, con un consecuente incremento de la síntesis proteica de la célula (Brown y Millward, 1980; Brown y col., 1981). Concomitantemente aumenta la catálisis de las proteínas, lo que se traduce, en un recambio constante de éstas en la célula muscular, como consecuencia de la relación síntesis/degradación, resultando a favor de esta última y generándose así un consumo muscular (Carter y col., 1981; 1982).

Los pacientes con enfermedad tiroidea presentan debilidad muscular como expresión del compromiso del sistema músculo-esquelético; en el hipertiroidismo la frecuencia de este síntoma es del 60-80% (Havard y col., 1963; Ramsay, 1966; Satoyoshi y col., 1963). Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune pueden presentar miopatía cuando desarrollan hipo o hipertiroidismo (McKenzie y Zakarija, 1989; Utiger, 1989). Finol y col., 1986 encontraron en pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves, anormalidades ultraestructurales a nivel vascular, lo cual está relacionado con procesos de autoinmunidad. El hipotiroidismo presenta un 95% de origen autoinmune y es la causa más común de tiroiditis autoinmune (Utiger, 1989); entre el 30% y el 80% de los pacientes hipotiroideos muestran evidencias de miopatías (Ono y col., 1987; Evans y col., 1990), a través de estudios de la ultraestructura muscular, sin embargo, en tiroiditis de Hashimoto, existe literatura que reporta fatiga muscular, pero no ha sido reportada la ultraestructura muscular (Márquez y col., 2001).

III. OBJETIVOS

Objetivos Generales:

Interpretar alteraciones en las fibras musculares esqueléticas y de la microvasculatura, así como, justificar la posible presencia de un infiltrado celular, en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto.

Correlacionar las observaciones realizadas con la condición del paciente, a objeto de lograr un estudio más completo de la asociación TIROIDITIS-DESORDEN MUSCULAR.

Objetivos Específicos:

- Establecer los cambios en los sistemas contráctil y sarcotubular , así como de otros organelos y estructuras sarcoplasmáticas propias de la célula muscular.
- Describir las alteraciones de los capilares intramusculares con relación al endotelio, lumen, pericitos y membrana basal.
- Examinar la posible presencia de un infiltrado celular.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

1. *Pacientes*

Los diez pacientes seleccionados para intervenir en la presente investigación, son un aporte de la Clínica de Tiroides (Dra. Betty Plata de Páez) de la Unidad de Endocrinología del Hospital “Dr. Domingo Luciani”, I.V.S.S., Caracas.

Nueve pacientes fueron de sexo femenino y sólo uno de sexo masculino, con edades comprendidas entre 21 y 58 años. Todos con diagnóstico de TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA (TLC), de acuerdo a los criterios propuestos por Fisher y Beal (1978) y confirmación por histopatología realizada previamente a este estudio.

En cada uno de ellos, los especialistas descartaron enfermedad reumática o muscular, aplicando los diagnósticos establecidos por la asociación Americana de Reumatismo (A.R.A.) (McCarty, 1985). De los diez pacientes sólo dos recibieron terapia sustitutiva con hormona tiroidea en la forma de L-Tiroxina sódica (Testan®, FARMA®). Durante el estudio ninguno recibió medicación con esteroides, anti-inflamatorios no esteroideos u otras drogas.

2. *Historia Clínica*

La historia clínica de cada paciente realizada por médicos internistas del citado Hospital, se elabora haciendo énfasis en la búsqueda de los síntomas siguientes:

Disestesias, calambres musculares, mialgias, debilidad muscular con la actividad física diaria y artralgias o artritis.

3. *Estudios de laboratorio*

3.1. HORMONAS TIROIDEAS:

3.1.1. Triyodotironina (T₃) libre

3.1.2. Tetrayodotironina (T₄) libre

3.1.3. Hormona Tirotrópica (TSH)

Todas determinadas por la técnica de Radioinmunoanálisis (R.I.A) (Russo, 1988).

3.2. ENZIMAS MUSCULARES:

3.2.1. Transaminasa Glutámico Oxaloacética (TGO)

3.2.2. Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)

3.2.3. Deshidrogenasa Láctica (LDH), usando los reactivos de “Labtest ®”

3.2.4. Creatinin-quinasa (CK) total, usando los reactivos de la casa "Sigma Diagnostic ®" y siguiendo la metodología propuesta por dichas casas comerciales.

3.3. INMUNODIAGNÓSTICO:

3.3.1. Anticuerpos Antinucleares (ANA), por el método de inmunofluorescencia indirecta (Russo, 1988).

3.3.2. Anticuerpos Antimicrosomales por hemaglutinación pasiva (AMA) (Russo, 1988).

3.3.3. Complemento Hemolítico (CH₅₀), usando la técnica descrita por Kent-Fite (Russo, 1988).

3.3.4. Fracciones tres y cuatro del complemento (C₃ y C₄) medidas por el método de Inmunodifusión radial de Kalletan ® (Russo, 1988).

3.3.5. Factor Reumatoide (usando la técnica de Latex).

3.3.6. Crioglobulinas (usando el método Convencional).

4. Estudios Electromiográficos y Electroneurográficos

La Unidad de Electromiografía del servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Caracas (HUC) y la Clínica Luis Razetti (Dr. Sarkis Postalian) realizaron exploración de la actividad muscular en reposo, voluntaria al mismo esfuerzo y al máximo; en los músculos DELTOIDES, BICEPS Y TRICEPS BRAQUIAL en el miembro superior izquierdo, así como CUADRICEPS FEMORAL, GASTROCNEMIO Y TIBIAL anterior del miembro inferior izquierdo.

Con estudio de conducción nerviosa motora, sobre el NERVIO CIÁTICO POPLÍTEO EXTERNO, considerándose normales los valores propuestos por Harande y Jaloveckas (1962).

5. Biopsias Musculares

Todos los pacientes elegidos para el presente estudio, dieron su consentimiento para que se les realizara el procedimiento. Una sola biopsia fue tomada a cada paciente durante todo el estudio, realizada en el músculo CUÁDRICEPS FEMORAL (Fig. 3) contralateral al explorado por la electromiografía. Las siete primeras biopsias, se obtuvieron por la técnica de "cielo abierto" con la pinza de Price (González, 1979) (Fig. 4a).

Las muestras controles y las tres restantes fueron tomadas por la técnica de "Punción Percutánea" con la Aguja de Bergström (1962). (Fig. 4b).

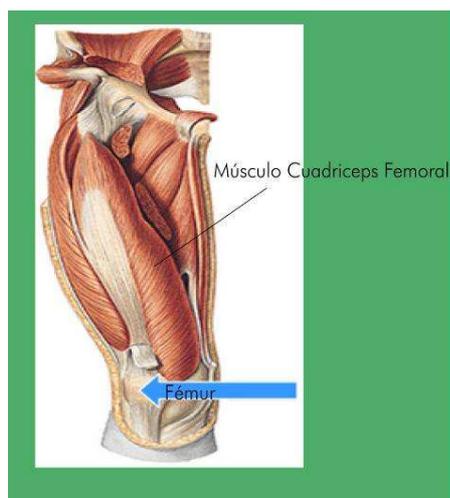


Figura 3

Músculo cuádriceps femoral. Tomado y modificado de: [www://unefaanatomia.blogspot.com/2008_04_01_archive.html](http://unefaanatomia.blogspot.com/2008_04_01_archive.html)

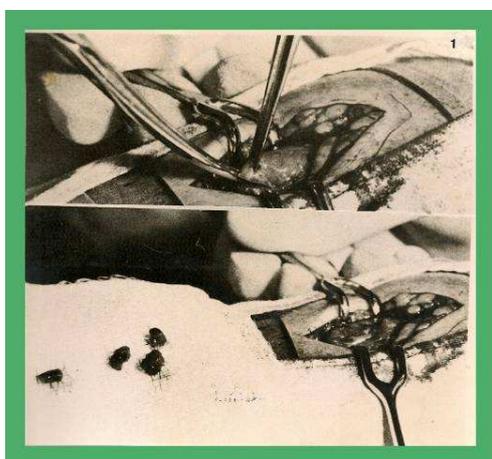


Figura 4a

Incisión a través de la piel y exposición de la masa muscular.
Tomado de: Dubowitz & Brooke, 1973



Figura 4b

Aguja de Bergström. Para tomar muestras de músculo.
Tomado y modificado de:
www.ivis.org/.../schumacher/chap1/fig1-9_sm.jpg

Cada una de las muestras obtenidas, fueron analizadas mediante estudios de:

- 5.1. PRUEBAS HISTOQUÍMICAS
- 5.2. INMUNOFUORESCENCIA DIRECTA
- 5.3. ANÁLISIS HISTOLÓGICOS
- 5.4. TÉCNICAS ULTRAESTRUCTURALES

5.1. PRUEBAS HISTOQUÍMICAS

Realizadas por la Dra. Sonia Hecher de Torres de la Cátedra de Fisiología del Instituto de Medicina Experimental, de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Cada muestra fue colocada en Tissue-Tek ® (O.C.T. Compound), congelada en isopentano enfriado con nitrógeno líquido a -70°C , luego cortes transversales en serie, en un criostato a -20°C , y sometidas a reacciones histoquímicas para determinar la composición de las fibras, tamaño de éstas y capilaridad del músculo. La incidencia de

los diferentes tipos de fibras, se determinó en base a las diferencias en la sensibilidad de la actividad de la enzima Adenosin Trifosfatasa (ATPasa) miofibrilar (Gomori, 1941; Padyula y Hernan, 1955). Cortes transversales (10 μ m) de una misma biopsia fueron pre-incubados a pH: 4,37; 4,60; 4,80 y 10,30, posteriormente incubados con ATP a pH: 9,40 para la clasificación de las fibras en los tipos I (Contracción Lenta), IIA y IIB (Contracción Rápida) (Saltin y col., 1977). Esta clasificación fue reforzada con tinciones para las reacciones de la enzima Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reductasa (NADH) y alfa-glicerol Fosfato Deshidrogenasa (Novikoff y col., 1996; Wattenberg y Leong, 1979). Otros cortes fueron teñidos por el método de Acido Periódico Schiff después de la digestión del glucógeno por la enzima alfa-amilasa, para observación de la capilaridad (Andersen, 1975).

5.2. ANÁLISIS DE INMUNOFUORESCENCIA DIRECTA

Efectuados en la sección de Inmunología II, del Instituto de Biomedicina, del Hospital Vargas de Caracas, a cargo de la Dra. Marian Ulrich. A las muestras congeladas en isopentano enfriado con nitrógeno líquido a -70°C , les practicaron cortes de grosor de 5 μ m y 10 μ m, colocados sobre una lámina portaobjeto y secados al aire durante una hora. Luego, dos lavados de 5 minutos al tejido, con solución tamponada de fosfato a pH 7,2. Seguidamente, son situados en contacto con los reactivos de anticuerpos Anti-inmunoglobulina polivalente (G, A, D, E y M) y anti C₃ (Atab® “Atlantic Antibody”) a una dilución de 1:40 y puestos en cámara húmeda por 30 minutos en oscuridad. Dos nuevos lavados de 5 minutos cada uno con la misma solución tamponada, posteriormente se agrega una gota de glicerina/solución tamponada fosfato pH 7,2 en disolución 1:1 vol/vol. Por último los cortes son cubiertos con una laminilla y observados con un microscopio compuesto con luz ultravioleta proporcionada por una lámpara de mercurio (Beutner y col., 1973).

Nota: Pacientes, evaluaciones clínicas, electrofisiológicas y de laboratorio de los puntos 1 a 5.2 definidos en materiales y métodos fueron suministrados por las distintas unidades y secciones referidas, a través del Médico Cirujano Saverio Russo, tesista del postgrado de Medicina Interna de la Unidad de Endocrinología del Hospital Domingo Luciani. Caracas. Venezuela.

5.3. ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Con la finalidad de efectuar mediciones del diámetro de las fibras musculares, se realizaron cortes semifinos de 1,2 μm de espesor, (provenientes del material procesado para microscopía electrónica) con una cuchilla de diamante en un ultramicrotomo Porter-Blum MT2-B.

Las secciones son colocadas en serie sobre un portaobjeto y una vez secas se colorean con LADD MULTIPLE STAIN, una combinación de azul de toluidina y fucsina básica que colorea tanto el núcleo como el sarcoplasma de la fibra muscular.

La observación se efectuó en un microscopio Zeiss Estándar, con un ocular de escala graduada (cada división de 25 μm para un aumento de 40X, con el fin de obtener el diámetro de las fibras musculares en μm).

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LAS BIOPSIAS MUSCULARES

La medición de las fibras musculares se realizó utilizando el criterio de la “fibra de menor diámetro” el cual se define como el máximo diámetro transversal de la región menos alterada de la fibra muscular (Dubowitz y Brooke, 1973a), (Ver Fig. 5).

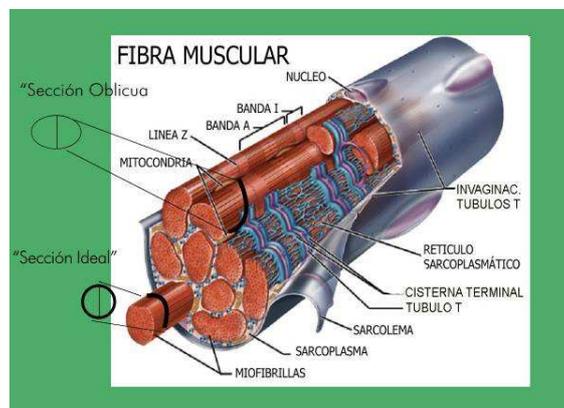


Figura 5

Esta figura muestra la fibra muscular integrada con un diagrama, donde se puede observar que, el principio del diámetro menor de la fibra muscular es utilizado como una indicación de su grosor. Esta es la única medida no alterada por lo oblicuo de la sección o por lo ovalada de la fibra muscular. Dos hallazgos comunes en las fibras musculares (Dubowitz y Brooke, 1973a).

El número de fibras fue de treinta (30) por caso estudiado. Para obtener:

Diámetro promedio (θ) = $\sum_i^N (X_i / N)$	X i cada uno de los diámetros N = 30 (Total fibras musculares)
Desviación Standard (DS) = $\sum_i^N [(X_i - \theta)^2 / N - 1]^{1/2}$	

Con la finalidad de comparar los valores experimentales con los normales se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) para poblaciones disímiles (Wonnacott y Wonnacott, 1979).

Los valores de los factores de atrofia e hipertrofia fueron calculados a partir de los histogramas realizados, lo cual constituye una manera de expresar los cambios observados con respecto al grosor de la fibra muscular normal.

FACTOR DE ATROFIA (F.A.)												
$F.A. = \sum \frac{\text{Producto multiplicaciones}}{\text{N}^\circ \text{ total fibras medidas}} \times 1000$	N° de fibras musculares con un diámetro entre:											
	30 y 40 μm X 1 20 y 30 μm X 2 10 y 20 μm X 3 <10 μm X 4											
FACTOR DE HIPERTROFIA (F.H.)												
$F.H. = \sum \frac{\text{Producto multiplicaciones}}{\text{N}^\circ \text{ total fibras medidas}} \times 1000$	N° de fibras musculares con un diámetro entre:											
	<table border="0"> <tr> <td>Sexo Femenino:</td> <td>Sexo masculino:</td> </tr> <tr> <td>70 y 80 μm X 1</td> <td>80 y 90 μm X 1</td> </tr> <tr> <td>80 y 90 μm X 2</td> <td>90 y 100 μm X 1</td> </tr> <tr> <td>90 y 100 μm X 3</td> <td>100 y 110 μm X 1</td> </tr> <tr> <td>>100 μm X 4</td> <td>>100 μm X 4</td> </tr> </table>			Sexo Femenino:	Sexo masculino:	70 y 80 μm X 1	80 y 90 μm X 1	80 y 90 μm X 2	90 y 100 μm X 1	90 y 100 μm X 3	100 y 110 μm X 1	>100 μm X 4
Sexo Femenino:	Sexo masculino:											
70 y 80 μm X 1	80 y 90 μm X 1											
80 y 90 μm X 2	90 y 100 μm X 1											
90 y 100 μm X 3	100 y 110 μm X 1											
>100 μm X 4	>100 μm X 4											
VALORES NORMALES (μm)		F.A.	F.H.									
	Sexo Femenino	100	200									
	Sexo Masculino	150	300									

5.4. TÉCNICAS ULTRAESTRUTURALES

A cada una de las biopsias obtenidas se les tomaba un segmento de aproximadamente 1 cm x 0.3 cm, se sujetaba a la tabla, manteniéndolo a aproximadamente la longitud de reposo del músculo por medio de alfileres y se continuó con el procedimiento siguiente:

Fijación:	
Se añadió inmediatamente el fijador glutaraldehído al 3% en buffer fosfato de Millonig (1961), siendo el pH de 7,4, la osmolaridad del buffer de 320 mOsm (osmómetro Wescor Vapor preasure, modelo 5100C) y se continuó con la fijación por 5 min.	T= 4°C 5 min
Se realizaron cortes en trocitos de aproximadamente 2 mm de diámetro continuando con la fijación en viales con capacidad para 10 ml, hasta completar los 45 min.	4°C 45 min
Lavado de las muestras en buffer fosfato por 5 min.	4° C, 5 min
Post-fijación con Tetróxido de Osmio (OsO ₄) 1% en el mismo buffer y bajo las mismas condiciones de pH y osmolaridad.	4° C, 60 min
Lavado con agua destilada por 15 min.	15 min
Pre-Contrastación:	
Pre-contrastación con acetato de uranilo al 3% acuoso.	4° C, 15 min
Deshidratación:	
Se utilizan concentraciones crecientes de etanol, siguiendo el siguiente esquema:	
Etanol 50%	4°C 2 cambios, 5 min /cambio
Etanol 60%	4°C 1 cambio, 5 min
Etanol 70%	4°C 1 cambio, 5 min
Etanol 80%	4°C 1 cambio, 5 min
Etanol 95%	T amb 1 cambio, 5 min
Etanol 100% (Alcohol absoluto con CuSO ₄ anhidro)	T amb 2 cambios, 5 min /cambio
Infiltración:	
Oxido de propileno	2 cambios, 15 min /cambio
Oxido de propileno-epón (resina LX-112): (1:1)	1 cambio, 30 min
Cambios con resina LX-112	4 cambios, 30 min c/u
Inclusión:	
El material es incluido en moldes y cápsulas de polietileno con la mezcla de Luft (1961) modificada para la resina LX-112 (producida por LADD®). Estufa a 60°C por 48 h a 72h.	
Corte y Coloración:	
A los bloques obtenidos se les practica la técnica de corte fino, 60-90 nm de espesor, mediante el uso de una cuchilla de diamante en un ultramicrotomo Porter-Blum MT2-B.	
La película obtenida es colocada en rejillas con los cortes (cubiertas con una retícula de colodión), en un ultrastainer LKB 2168, son coloreadas con:	
Acetato de Uranilo (Watson, 1958)	40° C 45'-Atmósfera libre de CO ₂
y Citrato de Plomo (Reynolds, 1963)	20° C 15'-Atmósfera libre de CO ₂
Observaciones:	
Los cortes se examinan en un Microscopio Electrónico de Transmisión, Hitachi, H-500, con voltaje de aceleración de 100kV.	
Registro:	
Las observaciones son registradas en placas fotográficas (películas Kodak, film electronmicroscope 4489), siendo ampliadas a un aumento de rutina de 3X.	

V. RESULTADOS

1. Clínica

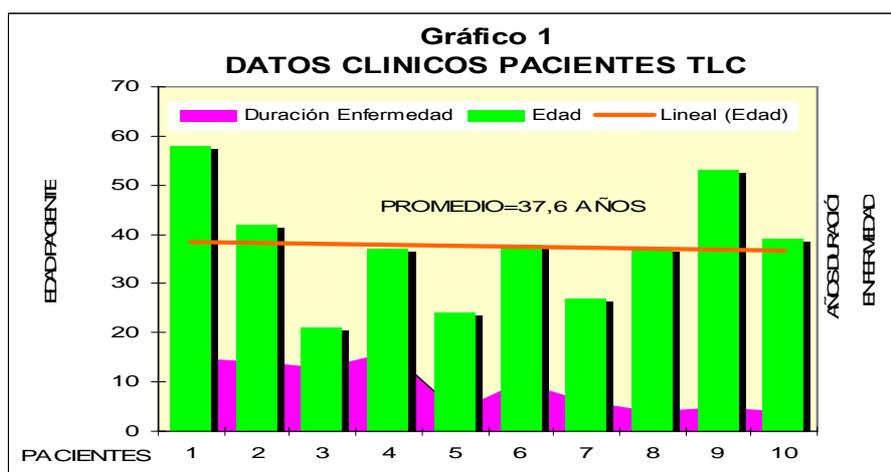
De los diez (10) pacientes elegidos para el estudio, **nueve (9) eran de sexo femenino** y uno (1) de sexo masculino, relación (9:1). Las edades de los pacientes comprendidas entre 21 y 58 años, con un **promedio de 37,6 años**. La duración de la enfermedad (Tiroiditis) varió entre 4 y 16 años, con un promedio de 9,1 años (Tabla 1- Gráfico 1).

TABLA 1
DATOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA
(DATOS PERSONALES)

Paciente (Nº)	Edad (Años)	Sexo (F:M)	Duración Enfermedad (Años)
1	58	F	15
2	42	F	14
3	21	F	13
4	37	F	16
5	24	F	4
6	38	F	10
7	27	F	6
8	37	M	4
9	53	F	5
10	39	F	4
TOTAL	PROMEDIO	RELACIÓN F:M	TOTAL
10	37,6	(9:1)	9,1

F: Femenino

M: Masculino



Del análisis clínico de los diez pacientes estudiados, se encuentra que **los calambres y la debilidad muscular fueron los síntomas predominantes** (manifestados por el 70% de los pacientes). **Las mialgias, sobre todo relacionadas con el frío, fueron admitidas por seis pacientes**, en tanto que **las artralgias, solo fueron referidas por la mitad de ellos** (Tabla 2-Gráfico 2).

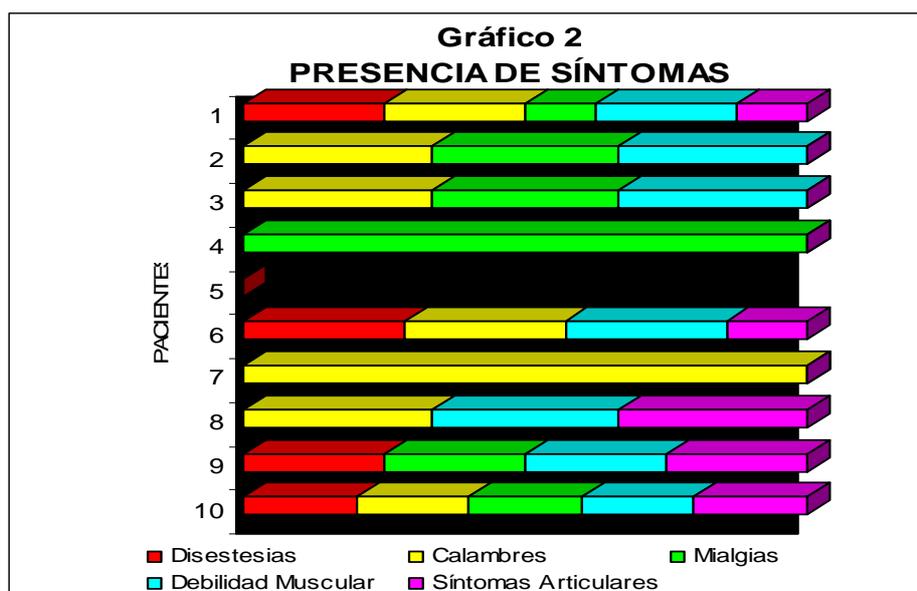
TABLA 2
DATOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA
(SÍNTOMAS REFERIDOS AL INTERROGATORIO REFERIDO)

Paciente (Nº estudio)	DISESTESIAS	CALAMBRES	MIALGIAS	DEBILIDAD MUSCULAR	SÍNTOMAS ARTICULARES
1	parestiasias	+	±	+	±
2	-	+	+	+	-
3	-	+	+	+	-
4	-	-	±	-	-
5	-	-	-	-	-
6	parestiasias	+	-	+	±
7	-	+	-	-	-
8	-	+	-	+	+
9	hiperestiasias	-	+	+	+
10	parestiasias	+	+	+	+
10	4	7	6	7	5

Presentes: +

Ocasionales: ±

Niega: -



Al examen físico, ningún paciente mostró alteración del tono muscular distal o la marcha; a pesar de que tres pacientes describieron parestesias y uno de ellos hiperestesia, no se comprobó alteración de la sensibilidad superficial y/o profunda. La fuerza muscular proximal, se vio afectada en siete de ellos, levemente (IV/V). Los reflejos osteotendinosos, patelar, aquiliano, bicipital y tricipital explorados en los cuatro miembros, lucían vivos o exaltados en la mitad de los pacientes. Dos de ellos, presentaron reflejos con una respuesta débil y tres fueron normales. No se evidenció alteración visible en las fases del reflejo, en cuanto a la velocidad y duración de las mismas.

La fatiga muscular, inducida mediante la realización de un ejercicio y con el uso de una escala de graduación propuesta por los especialistas de la unidad, fue **positiva en cinco pacientes** al menos, en el tercer movimiento. Dos pacientes presentaron fatiga entre el tercer y el séptimo movimiento; tres no presentaron fatiga muscular, la misma fue inducida más fácilmente al explorar los miembros inferiores.

Exceptuando dos pacientes, que presentaron cambios degenerativos articulares (Nódulos de Heberden en las manos y acropaquia en uno de ellos), en el resto no hubo evidencias de daño articular (Tabla 3).

TABLA 3
DATOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA
(HALLAZGOS DEL EXÁMEN FÍSICO DIRIGIDO)

Paciente (Nº estudio)	TONO	FUERZA MUSCULAR		SENSIBILIDAD		REFLEJOS	MARCHA	FATIGA MUSCULAR	DAÑO ARTICULAR
	MUSCULAR	PROXIMAL	DISTAL	SUPERFICIAL	PROFUNDA				
1	N	IV/V	V/V	N	N	+	N	C	N
2	N	IV/V	V/V	N	N	+++	N	C	N
3	N	IV/V	V/V	N	N	++	N	A	N
4	N	V/V	V/V	N	N	+++	N	B	N
5	N	V/V	V/V	N	N	++	N	A	N
6	N	IV/V	V/V	N	N	+++	N	B	N
7	N	V/V	V/V	N	N	++	N	A	N
8	N	IV/V	V/V	N	N	+	N	C	N
9	N	IV/V	V/V	N	N	+++	N	C	Artritis Degenerativa
10	N	IV/V	V/V	N	N	+++	N	C	Acropaquia Artrítica
	N: Negativo			N: Negativo	N: Negativo	Exaltados +++ : 5	N: Negativo	A: Normal = 3	N: Negativo
10	0	7	0	0	0	Normales ++ : 3	0	B:Fácil = 2	2
						Disminuidos + : 2		C:Evidente = 5	

2. *Electrofisiología*

En ninguno de los pacientes la electromiografía mostró alteración de la actividad en la inserción, durante el reposo. Con las actividades voluntarias mínimas y máximas, se obtuvieron potenciales de la unidad motora de baja amplitud y de corta duración, así como potenciales polifásicos de la unidad motora en un 50% de los pacientes explorados; siendo los músculos, deltoides y cuádriceps femoral los músculos más frecuentemente afectados. Los estudios de electroneurografía resultaron normales en la totalidad de los pacientes (Tabla 4).

TABLA 4
PACIENTES CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA
(ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO)

Paciente (N° estudio)	ELECTROMIOGRAFÍA	ELECTRONEUROGRAFÍA
1	MIOPATÍA	N
2	MIOPATÍA	N
3	N	N
4	MIOPATÍA	N
5	N	N
6	N	N
7	N	N
8	MIOPATÍA	N
9	N	N
10	MIOPATÍA	N
TOTAL		N: Resultado Negativo
10	MIOPATÍA: 5	0

3. Determinaciones de laboratorio

3.1. HORMONAS TIROIDEAS

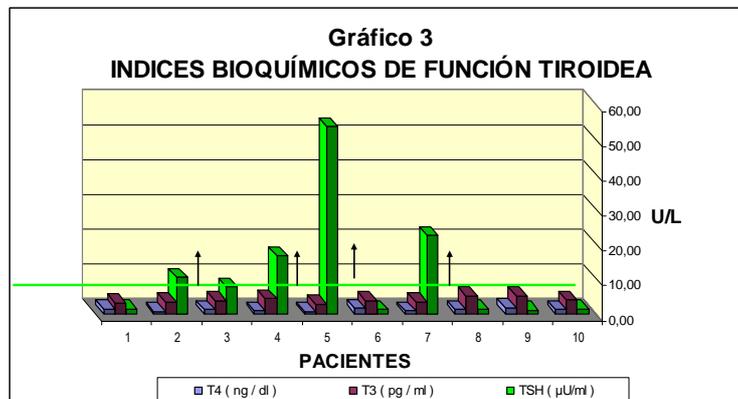
No se evidenciaron anormalidades en los valores de Triyodotironina (T_3 circulante). Un solo paciente presentó, un valor de Tiroxina (T_4 libre) de 0,04 ng/dl (por debajo del intervalo normal); en tanto que, en los nueve restantes, se encontraron valores normales. **La mitad de los pacientes**, tenían valores de **Hormona Estimulante de la Tiroides o Tirotropina (TSH) elevada**, cuatro de ellos, presentaban la T_4 libre por debajo de 1 ng/dl (casos 2, 4, 5 y 7) (Tabla 5. Gráfico 3).

TABLA 5
PACIENTES CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA

(INDICES BIOQUÍMICOS DE FUNCIÓN TIROIDEA)

Paciente (Nº estudio)	T_4 (ng / dl)	T_3 (pg / ml)	TSH (μ U/ml)
1	1,32	3,18	1,46
2	0,80	3,47	10,51
3	1,21	3,76	7,74
4	0,89	4,39	16,71
5	0,69	2,83	54,00
6	1,60	3,79	1,20
7	0,83	3,55	22,59
8	1,29	5,19	1,36
9	1,70	5,28	1,04
10	1,28	4,01	1,33
TOTAL 10	PROMEDIO: 1,16	PROMEDIO: 3,95	PROMEDIO: 11,79

Hormonas Tiroideas: **Valores normales:**
 (T4) Tetra-yodotironina: 0,73-1,95 ng / dl
 (T3) tri-yodotironina: 2,14-5,34 pg / ml
 (TSH)Hor. estimulante de la Tiroides: 1,0-5,5 μ U/ml



3.2. ENZIMAS MUSCULARES

Con respecto a las determinaciones enzimáticas solo un paciente presentó una elevación discreta en los valores de las enzimas, Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) y Transaminasa Glutámico Fosfatasa (TGP), mientras que **dos pacientes mostraron valores de Creatinin-quinasa (CK) por encima del normal** y la isoenzima Deshidrogenasa Láctica (LDH) fue normal en todos los casos (Tabla 6).

**TABLA 6
PACIENTES CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA**

(DETERMINACIÓN ENZIMÁTICA)

Paciente (Nº estudio)	LDH U/L	TGO U/L	TGP U/L	CK U/L
1	90	15	10	57
2	142	12	10	86
3	210	15	12	21
4	150	35	42	49
5	167	16	8	123
6	125	6	7	37
7	100	19	14	33
8	192	27	37	147
9	164	7	9	22
10	140	18	15	30
TOTAL	PROMEDIO:	PROMEDIO:	PROMEDIO:	PROMEDIO:
10	148	17	16,4	60,5

Enzima:	Valores normales:	
(LDH) Isoenzima Láctico Deshidrogenasa:	80-240	U/L
(TGO) Transaminasa Glutámico Oxalacética:	10-30	U/L
(TGP) Transaminasa Glutámico Fosfatasa:	6-37	U/L
(CK) Creatinin quinasa:	Hombres	15-110 U/L
	Mujeres	15-90 U/L

3.3. INMUNODIAGNÓSTICO

Las crioglobulinas y los anticuerpos antinucleares (ANA) resultaron negativos en todos los casos. El complejo hemolítico (CH₅₀) y sus fracciones C₃ y C₄ fueron normales en la totalidad de los pacientes.

Los anticuerpos anti-tiroideos resultaron positivos en seis pacientes. Uno de ellos reveló un título de anticuerpos superior a 1:100.000 diluciones (Tabla 7).

TABLA 7
PACIENTES CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA
(DATOS DE INMUNODIAGNÓSTICO)

Paciente (Nº estudio)	ANA	AMA	C ₃ (mg / dl)	C ₄ (mg / dl)	CRIO. (7 días)
1	-	0	110	19	-
2	-	0	123	21	-
3	-	1:1000	102	16,3	-
4	-	1:102400	130	14,2	-
5	-	1:1600	125	18,4	-
6	-	0	107	14,7	-
7	-	1:1600	88	16,7	-
8	-	1:1600	107	25,6	-
9	-	0	150	35,8	-
10	-	1:1600	123	17,8	-
			PROMEDIO	PROMEDIO	
			116,5	19,95	

(ANA) Anticuerpos Antinucleares

(AMA) Anticuerpos Antimicrosomaes

CH₅₀ Complemento Hemolítico- Fracciones C₃

(CRIO) CRIOGLOBULINAS (Técnica para determinación de Factor Reumático)

Valores normales:

C₃ 70-180 mg / dl

C₄ 14-70 mg / dl

4. Comparación de técnicas para la obtención de las biopsias musculares

TÉCNICA DE CIELO ABIERTO Y TÉCNICA DE PUNCIÓN CON AGUJA DE BERGSTRÖM

A fin de comprobar, cual de las técnicas usadas para la obtención de biopsias musculares es la óptima en cuanto a resultados, sin comprometer el estado físico del paciente; se llevó a cabo un seguimiento de las complicaciones en los diez pacientes con TLC, y los cuatro controles, a los que se le realizó la biopsia, determinando parámetros como: dolor en la región de la herida y alrededores, hematoma, infección y días de incapacidad, tanto de los pacientes a quienes se les practicó la biopsia con la técnica de cielo abierto (Fig. 4), como aquellos en los que se utilizó la Aguja de Bergström. Los resultados pueden observarse en la Tabla 8, destacándose que el promedio de días de incapacidad en los pacientes en los que se utilizó la técnica de cielo abierto fue de 7,4 días versus 1,3 días con la técnica de punción, además en esta última se presentó menor intensidad de dolor post-operatorio y en ningún caso hematoma.

TABLA 8
COMPARACIÓN DE LAS TÉCNICAS PARA OBTENER BIOPSIAS MUSCULARES
(COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES BIOPSIADOS CON TLC)

Paciente (Nº estudio)	TÉCNICA	DOLOR	HEMATOMA	INFECCIÓN	INCAPACIDAD (días)
1	C.A.	+++	+	-	7
2	C.A.	+++	+	-	8
3	C.A.	++	-	-	6
4	C.A.	++	+	-	10
5	C.A.	++	+	-	5
6	C.A.	++	+	-	7
7	C.A.	++	-	-	9
8	P.(A.B.)	+	-	-	1
9	P.(A.B.)	+	-	-	2
10	P.(A.B.)	+	-	-	1
CONTROLES					
C ₁	P.(A.B.)	+	-	-	1
C ₂	P.(A.B.)	+	-	-	1
C ₃	P.(A.B.)	+	-	-	1
C ₄	P.(A.B.)	+	-	-	1

C.A. TÉCNICA CIELO ABIERTO

P.(A.B.) TÉCNICA DE PUNCIÓN CON AGUJA DE BERGSTROM

5. Análisis Histológico

5.1. TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA

En relación a los estudios de microscopía de luz, la tinción con hematoxilina-eosina (H-E), demostró algunos hallazgos en común, tales como, presencia de un infiltrado celular interfibrilar con predominio de las células mononucleares, entre ellas, linfocitos y macrófagos (Figs. 6 y 7). Detectando, además, degeneración con vacuolización de fibras en algunos campos.

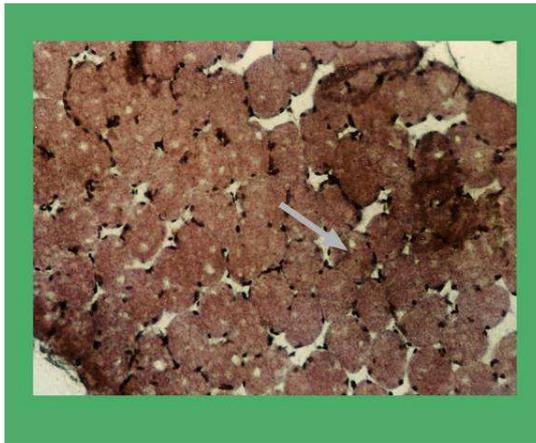


Figura 6

Corte transversal de biopsia muscular en un paciente con TLC. Coloración (H-E). Se observa en la totalidad de las fibras, pérdida de la forma poligonal clásica (flecha), modificada a una forma redondeada. Aumento: 200 X.

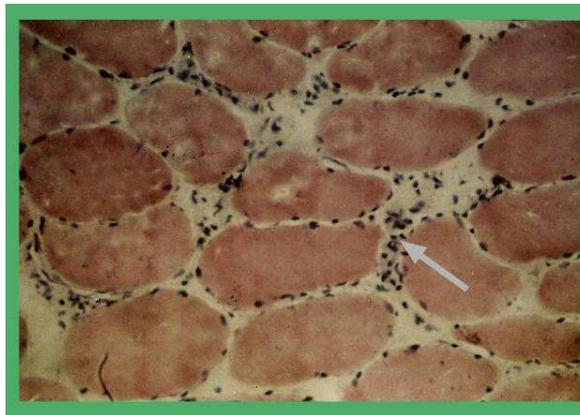


Figura 7

Corte transversal de biopsia muscular en un paciente con TLC. Coloración (H-E). Señalándose un infiltrado interfibrilar, de aspecto mononuclear. Aumento: 200 X.

Con el uso de tinciones especiales, como la utilizada para la ATPasa, se determinó el porcentaje de fibras de contracción lenta (Tipo I) y de contracción rápida (Tipo II), igualmente se identificaron los subtipos "A" y "B". La distribución de los porcentajes se muestra en la Tabla 9.

TABLA 9
PACIENTES CON TIROIDITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA
(COMPOSICIÓN DE LAS FIBRAS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO)

Paciente (N° estudio)	Tipo I	ATPasa	
	I	IIA	Tipo II IIB
3	21%	-	79%
4	33%	37%	30%
5	30%	42%	28%
7	24%	-	76%
8	44%	52%	4%
9	27%	-	73%
10	54%	22%	24%
C ₁	51%	-	49%
C ₂	45%	45%	10%
C ₄	54%	-	46%

ATPasa: Enzima Adenosin Tri-fosfatasa miofibrilar

Fibras Musculares:

Tipo I: Contracción lenta.

Tipo II: Contracción rápida.

IIA: Fibras rojas rápidas

IIB: Fibras blancas

Tres de los controles mostraron una distribución en porcentaje de las fibras tipo I y tipo II en una relación aproximada de 1:1, considerada como normal (Fig. 8).

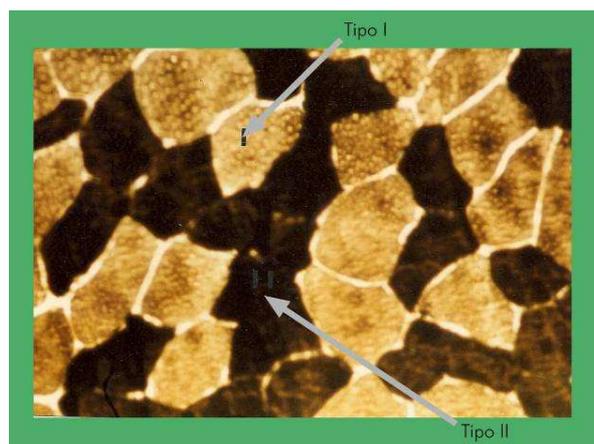


Figura 8

Corte transversal de biopsia muscular en un control. Ilustra la tinción para ATPasa miofibrilar después de preincubación a pH 10,3. Se muestran las fibras tipo I (coloración clara) y las tipo II (color oscuro). Aumento: 200 X.

No se apreciaron anomalías en las observaciones con H-E, aunque dos pacientes, expusieron una distribución de fibras tipo I y tipo II (en %) similar al de los controles, sin embargo, las fibras tipo I en ellos, en su mayoría eran de tamaño reducido, con cambios atróficos.

Cinco pacientes restantes, presentaron disminución en el porcentaje de fibras tipo I en proporción a las fibras tipo II, en una relación aproximada de 1:3 (Fig. 9). Además se corroboró una atrofia selectiva de las fibras tipo I en todos ellos, lo que se corresponde con los hallazgos morfológicos observados con H-E.

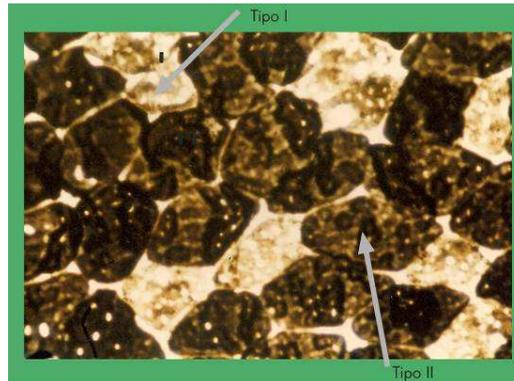


Figura 9

Corte transversal de biopsia muscular de pacientes con TLC. Tinción para ATPasa miofibrilar después de preincubación a pH 10,3. Se muestra la escasez de fibras tipo I (coloración clara) con respecto a las fibras tipo II (color oscuro), Relación aproximada 1:3 respectivamente. Aumento: 200 X.

5.2. INMUNOFLUORESCENCIA

Con el uso del reactivo para inmunoglobulinas polivalentes, la intensidad de fluorescencia fue considerada negativa (similar intensidad que los controles) en dos pacientes. El resto mostró una cantidad escasa o moderada de precipitado fluorescente de distribución lineal en algunos pacientes y granular en otros, localizado alrededor y entre las fibras. Llamó fuertemente la atención el hecho de encontrarse inmunofluorescencia en el interior de las fibras de la muestra correspondiente al paciente 10. Una distribución de material fluorescente similar a este se observó cuando se usó el reactivo para C₃ en el mismo paciente, aunque la intensidad de la fluorescencia era menor.

En la inmunofluorescencia directa, se observó una gradación variable en la intensidad de la fluorescencia (color verde), localizada sobre el sarcolema de las fibras de estos pacientes.

(Figs. 10 y 11).

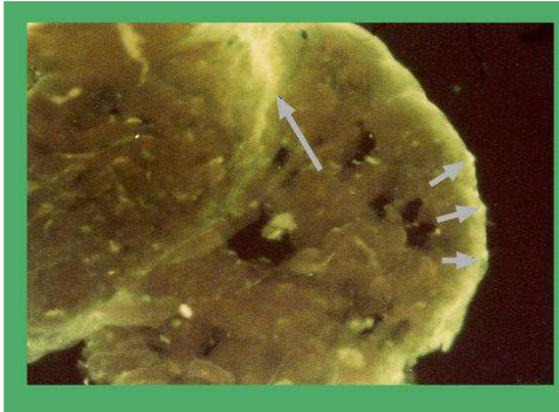


Figura 10

Corte transversal de biopsia muscular de paciente con TLC, con actividad anti-inmunoglobulinas depositada sobre el sarcolema, en forma de patrón granular (flechas pequeñas). El mismo depósito se ubicó entre las fibras musculares, (flecha grande).
Aumento: 400X.

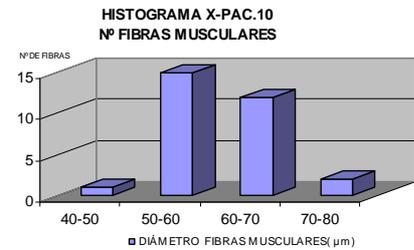
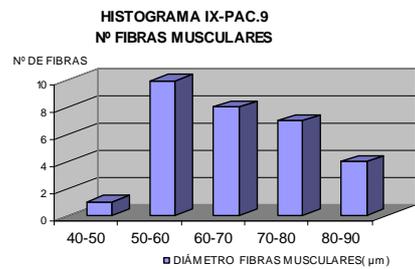
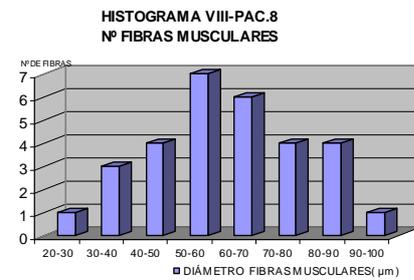
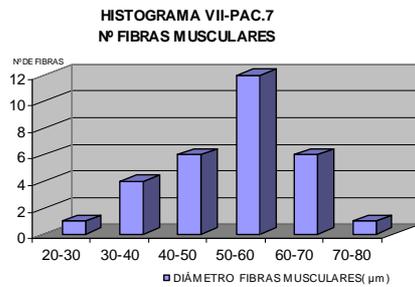
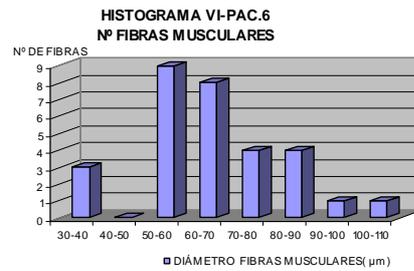
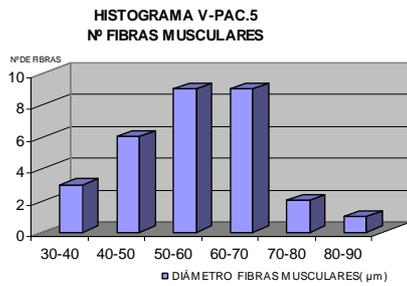
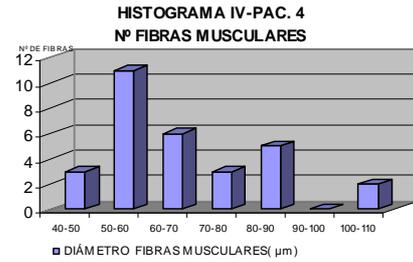
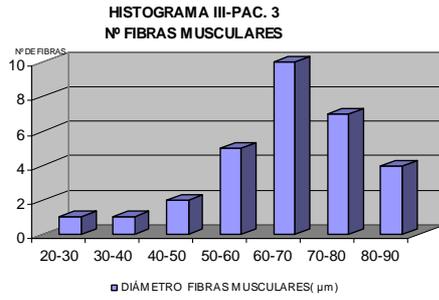
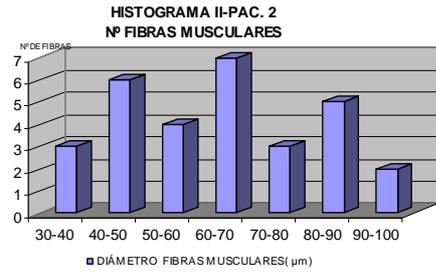
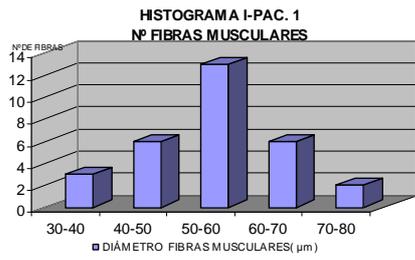


Figura 11

Corte transversal de biopsia muscular de paciente con TLC, mostrando actividad anti-inmunoglobulinas depositada sobre el sarcolema, siguiendo un patrón lineal (flechas).
Aumento: 100X.

6. Corte Grueso - Análisis Cuantitativo

Un análisis de tipo cuantitativo fue efectuado a partir de las biopsias obtenidas de los pacientes con Tiroiditis Linfocítica Crónica (TLC). El resultado del mismo se muestra en los Histogramas del 1 al 10 (para cada paciente), Tabla 10 y Gráfico 4, donde se observan los factores de atrofia e hipertrofia comparado con los valores normales (tomados de Dubowitz y Brooke, 1973b); destacándose que los valores para los factores de atrofia están dentro de los valores normales, exceptuando el paciente 7, que siendo de sexo femenino está muy por encima (200), no siendo así para **los factores de hipertrofia**, los cuales se muestran **superiores a los valores normales en la mitad de los casos** (pacientes 2, 3, 4, 6 y 9).



7. Técnicas Ultraestructurales- Microscopía Electrónica de Transmisión

Los hallazgos obtenidos en relación al sistema contráctil alternaron desde una estructura miofibrilar normal (Fig. 12), pasando por una ampliación de los espacios intermiofibrilares (Figs. 13 y 14) hasta llegar a una reducción de los componentes miofibrilares con pérdida de la estructura sarcomérica (Figs. 15, 16, 17) y una clara disminución del diámetro de la fibra (Figs. 18, 19, 20), finalizando con la hipercontracción de las miofibrillas y ruptura del plasmalema, llegando por tanto a la necrosis segmentaria (Figs. 21, 22).

Concomitantemente con los daños al sistema contráctil, se apreció una dilatación de los túbulos T y de las cisternas terminales de las tríadas (Fig. 23), seguida por la fragmentación, vesiculación y vacuolización de los diferentes componentes del sistema sarcotubular (Figs. 18, 20, 24). A lo largo del proceso atrófico y previamente a la fragmentación del sistema sarcotubular, fue posible observar tríadas prominentes formadas por dos cisternas terminales de contenido electrón denso y un túbulo T central electrón transparente (Figs. 12, 13, 25).

Asociados al proceso atrófico estuvieron presentes en las biopsias examinadas los autofagosomas del tipo glucogenosoma (Figs. 13, 23, 26, 27) y autofagosomas con restos de membranas, incluyendo figuras mielínicas (Figs. 15, 16, 20, 24, 28). En el caso de la Fig. 20, el autofagosoma probablemente se formó por fagocitosis de una mitocondria. Sin embargo, con frecuencia las mitocondrias lucieron normales, como puede apreciarse en esa misma Figura 20 y en otras (Figs. 13, 14, 23, 26 y 28) e incluso en etapas avanzadas de la atrofia (Fig. 16). Otras estructuras lisosomales consistieron en cuerpos multivesiculares (Fig. 26) y gránulos de lipofucsina (Figs. 23, 25, 26, 27, 29 y 30).

Con relación a las estructuras miopáticas, es de destacar que solo pudieron observarse cuerpos filamentosos, formados por microfilamentos de actina (Fig. 31). Por su parte, las inclusiones citoplasmáticas estuvieron representadas por gotas de lípidos y partículas beta de glucógeno (Figs. 11, 23, 26, 28, 29, 30, 32), variando en contenido tanto de las primeras, como de las segundas. En el caso de las gotas lipídicas se observaron áreas ricas de las mismas y compartiendo espacios intermiofibrilares y subsarcolémicos con las partículas de glucógeno (Figs. 23, 26). Por el contrario en etapas avanzadas de la atrofia, disminuyeron e incluso desaparecieron ambos tipos de inclusiones (Figs. 15, 16, 17, 18). Por su parte los polisomas fueron claramente visibles únicamente en etapas avanzadas de la atrofia (Fig. 18).

La forma y disposición de los núcleos también fue variada, encontrándose núcleos alargados y dispuestos en los espacios subsarcolémicos en las fibras normales (Figs. 13, 29), en tanto que a

medida que avanzó la atrofia los núcleos tendieron a presentar formas y contornos irregulares (Figs. 15, 17) y a internalizarse (Fig. 20), formando incluso cadenas (Fig. 18). Así mismo, en estos casos los mionúcleos tendieron a presentar un aspecto hipercromático, evidente también en la necrosis segmentaria (Fig. 21).

Producto de la atrofia y la consiguiente disminución del diámetro de las fibras, fue la formación de plegamientos del sarcolema (Figs. 14, 15, 25, 28), pudiendo llegar las mismas a ser muy amplias y profundas (Fig. 24). En algunos segmentos, el sarcolema mostró un engrosamiento de la membrana basal (Figs. 22, 28), llegando a constituir la misma una banda extremadamente amplia de un material opaco (Fig. 16). La membrana basal pudo estar acompañada por abundantes fibrillas de colágeno (Fig. 28). También se dio el caso de una membrana basal de grosor normal (30-50 nm), con numerosas fibrillas de colágeno (Fig. 30).

En áreas de necrosis segmentaria se apreció tanto la pérdida de la membrana plasmática con la separación de la basal, así como la desaparición de ambas (Fig. 21).

Las células satélites exhibieron mitocondrias edematizadas (Figs. 19, 33, 34), gránulos de lipofucsina (Figs. 33, 34) y abundante retículo endoplasmático rugoso y polisomas libres (Fig. 33). Adicionalmente, se apreciaron células satélites de aspecto indiferenciado (Fig. 35), aún cuando en casi todas las secciones fue común la tendencia a la separación de la célula satélite en relación a la fibra, con lo cual comparte la misma membrana basal (Figs. 19, 30, 35).

Las alteraciones en la microvasculatura variaron, consistiendo en unos capilares en la aparición de prolongaciones del citoplasma endotelial hacia la luz, manteniendo abundantes vesículas pinocíticas y cavidades (Figs. 19, 36); Otros capilares mostraron prolongaciones hacia la luz y cantidad de vesículas pinocíticas, presentando un citoplasma muy electrón denso (Fig. 37). En algunos capilares fue clara la alteración de la membrana plasmática de la célula endotelial (Fig. 35) con respecto a la luz, esta presentó un diámetro normal en ciertos capilares (Figs. 19, 36), en tanto que en otros estuvo parcialmente ocluida (Fig. 35) e incluso casi totalmente ocluida por la presencia de numerosas prolongaciones hacia la luz (Fig. 38). Por su parte, la membrana basal lució muy engrosada aún cuando no se apreció delaminación (Figs. 35, 36, 37, 38) y rodeada por la misma, se localizaron porciones discontinuas del pericito (Fig. 37).

El infiltrado celular mononuclear estuvo representado fundamentalmente por macrófagos aún cuando también se localizaron mastocitos (Figs. 36, 37, 39, 40).

8. *Micrografías Electrónicas*

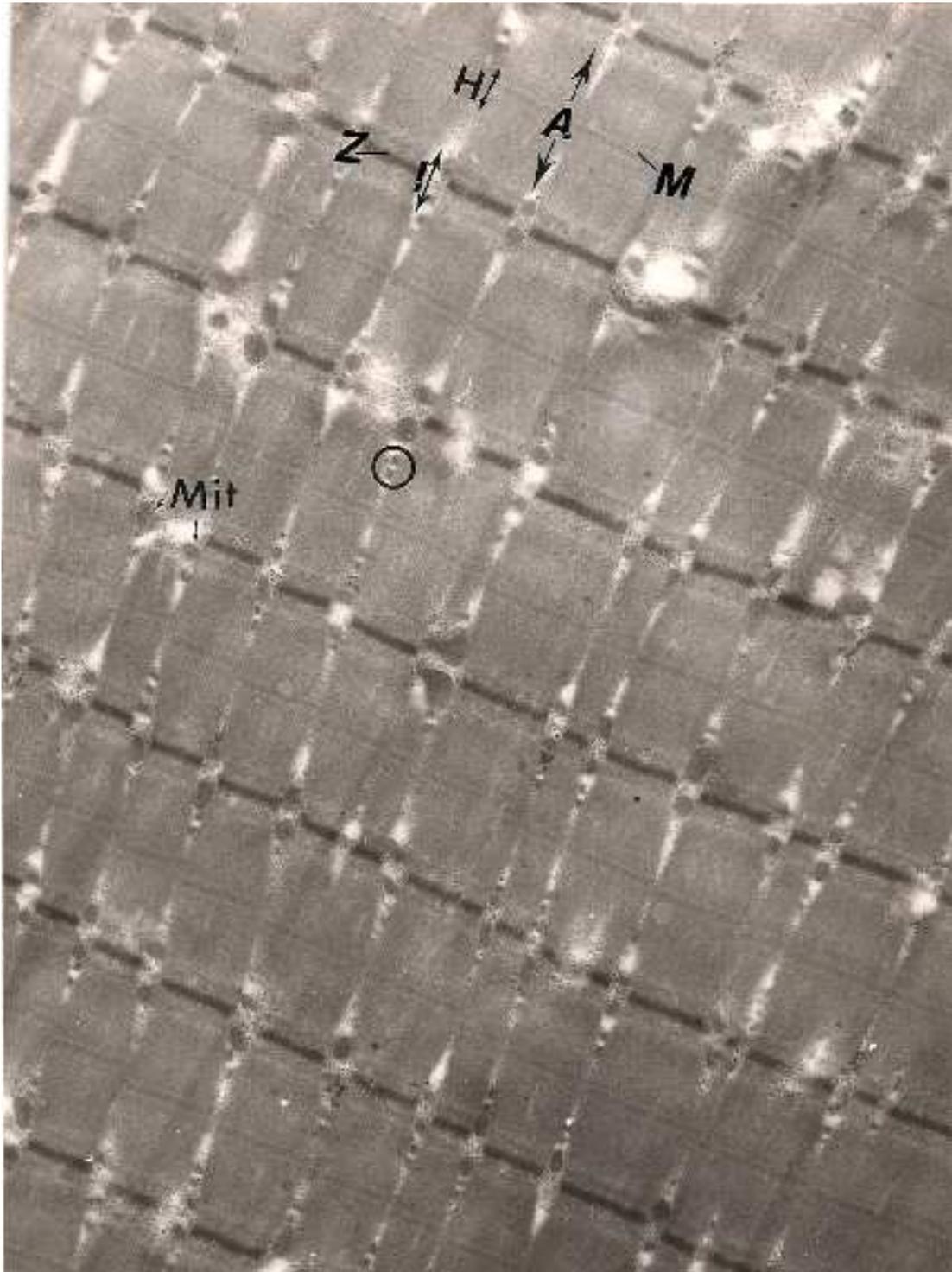


Figura 12

Sección longitudinal de fibra muscular glicolítico oxidativa. El sarcómero presenta bandas (A, H e I) y líneas (M y Z) normales. En los espacios intermiofibrilares se observa la presencia de mitocondrias cortadas transversalmente (Mit) y dispuestas a nivel de la banda I. Nótese la presencia de tríadas prominentes (O).

TLC/5-Aumento: 15.000 X

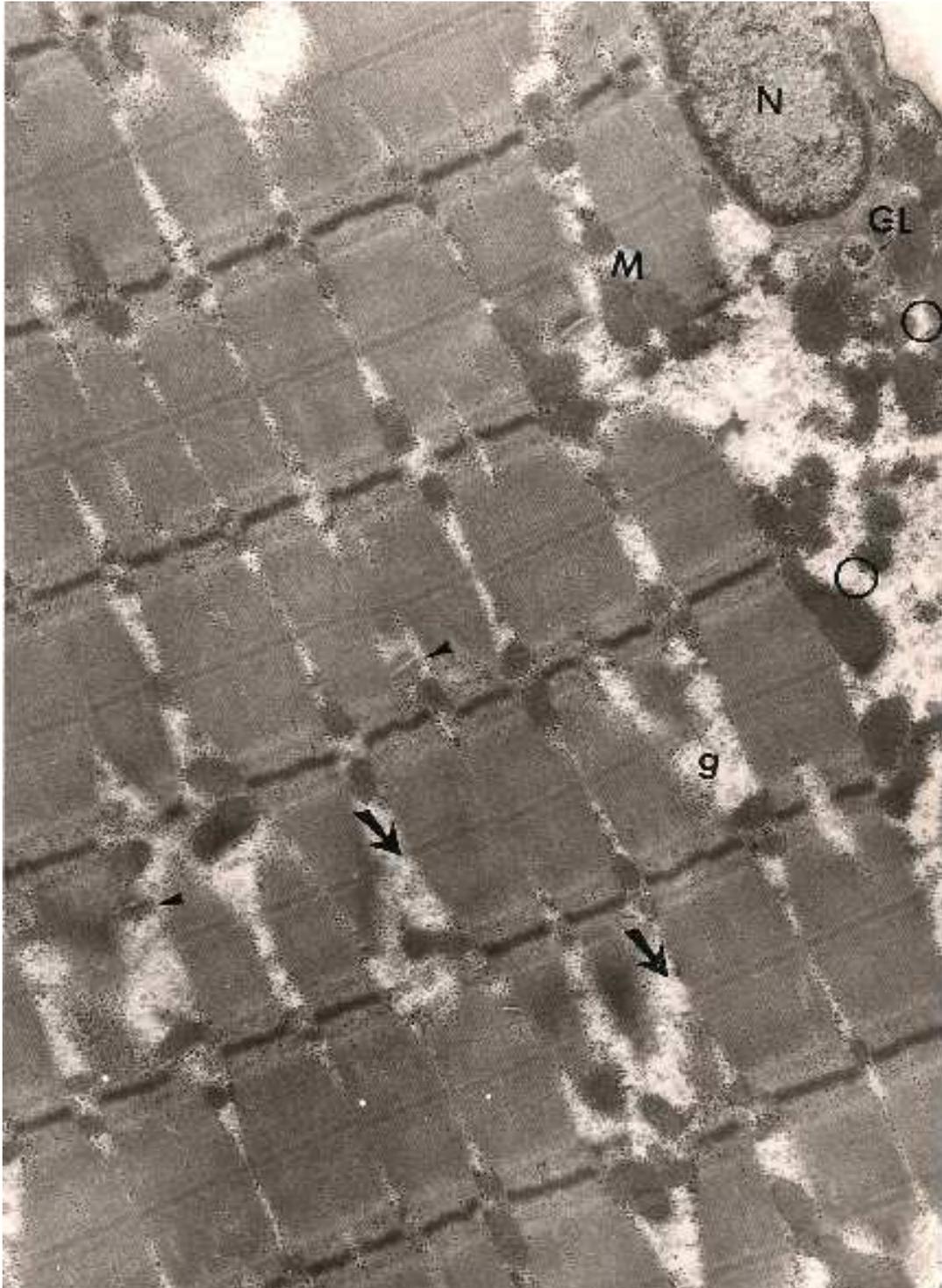


Figura 13

Sección longitudinal de fibra glucolítico-oxidativa.

Las mitocondrias (**M**) se observan en los espacios intermiofibrilares, los cuales lucen ligeramente aumentados (**flechas**) y en los espacios subsarcolémicos (**○**) se aprecia parte del núcleo (**N**) alargado y un glucogenosoma (**GL**). Las partículas de glucógeno (**g**) son numerosas y las tríadas son prominentes (**▲**).

TLC/3-Aumento: 18.000 X



Figura 14
Sección longitudinal de fibra glucolítico-oxidativa.
En los amplios espacios intermiofibrilares se aprecian mitocondrias (**M**) y tríadas (**Tr**)
Nótese la presencia de pliegues sarcolémicos
TLC/8-Aumento: 15.000X

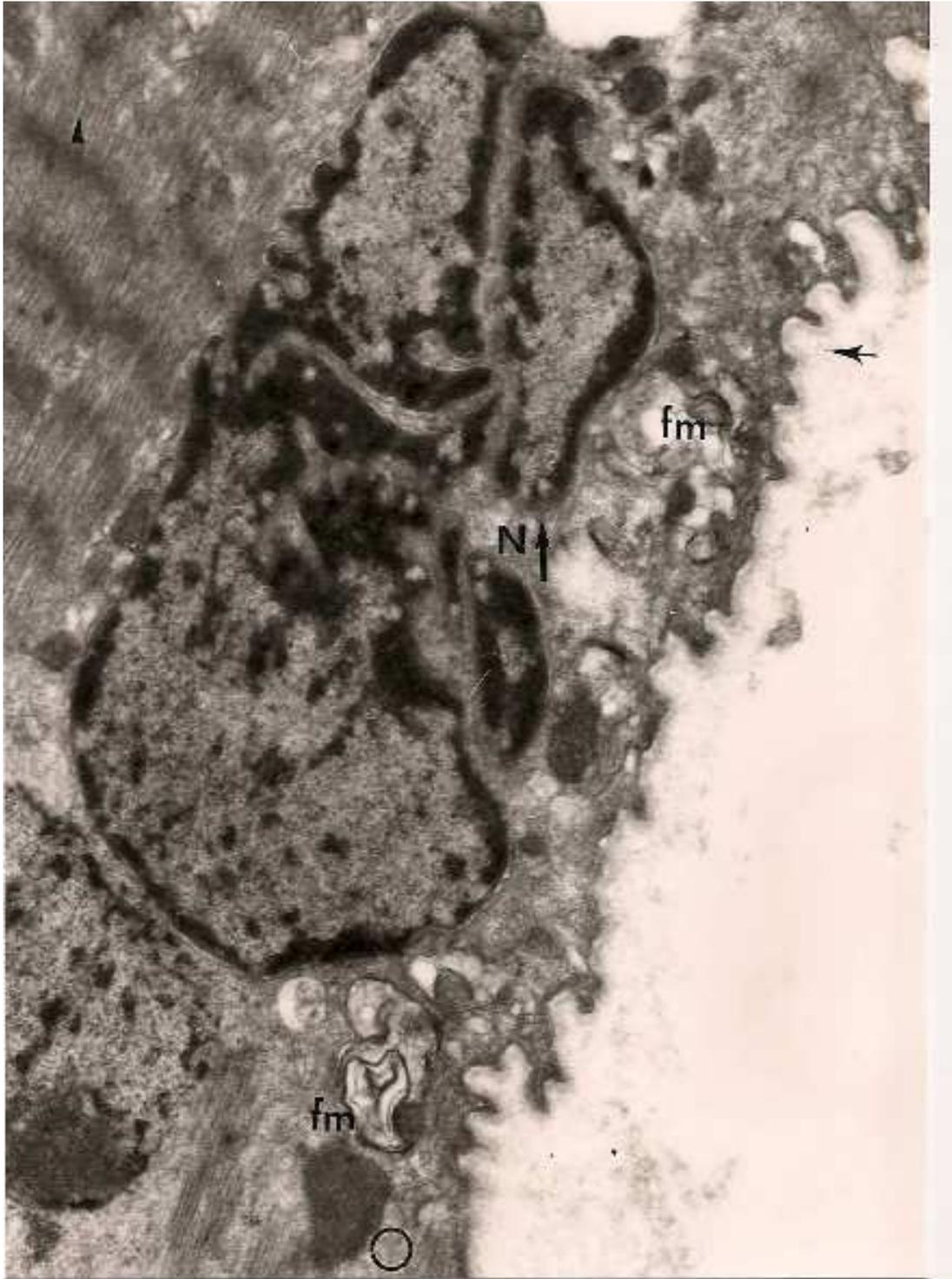


Figura 15

Sección de fibra muscular con áreas hipercontraídas (▲) y pérdida de los elementos contráctiles (○). Nótese el núcleo con bordes muy irregulares (N↑), figuras mielínicas (fm) y pliegues del sarcolema (flecha).

TLC/8-Aumento: 25.000 X



Figura 16

En el amplio espacio subsarcolémico, se observan figuras mielínicas (**fm**), mitocondrias (**M**) y gotas de lípidos extraídas (**L**). Nótese presencia de una amplia banda de material extracelular adherida a los pliegues del sarcolema (**↑**) y los espacios intermiofibrilares también aumentados **↑ (gruesa)**

TLC/8-Aumento: 16.000 X

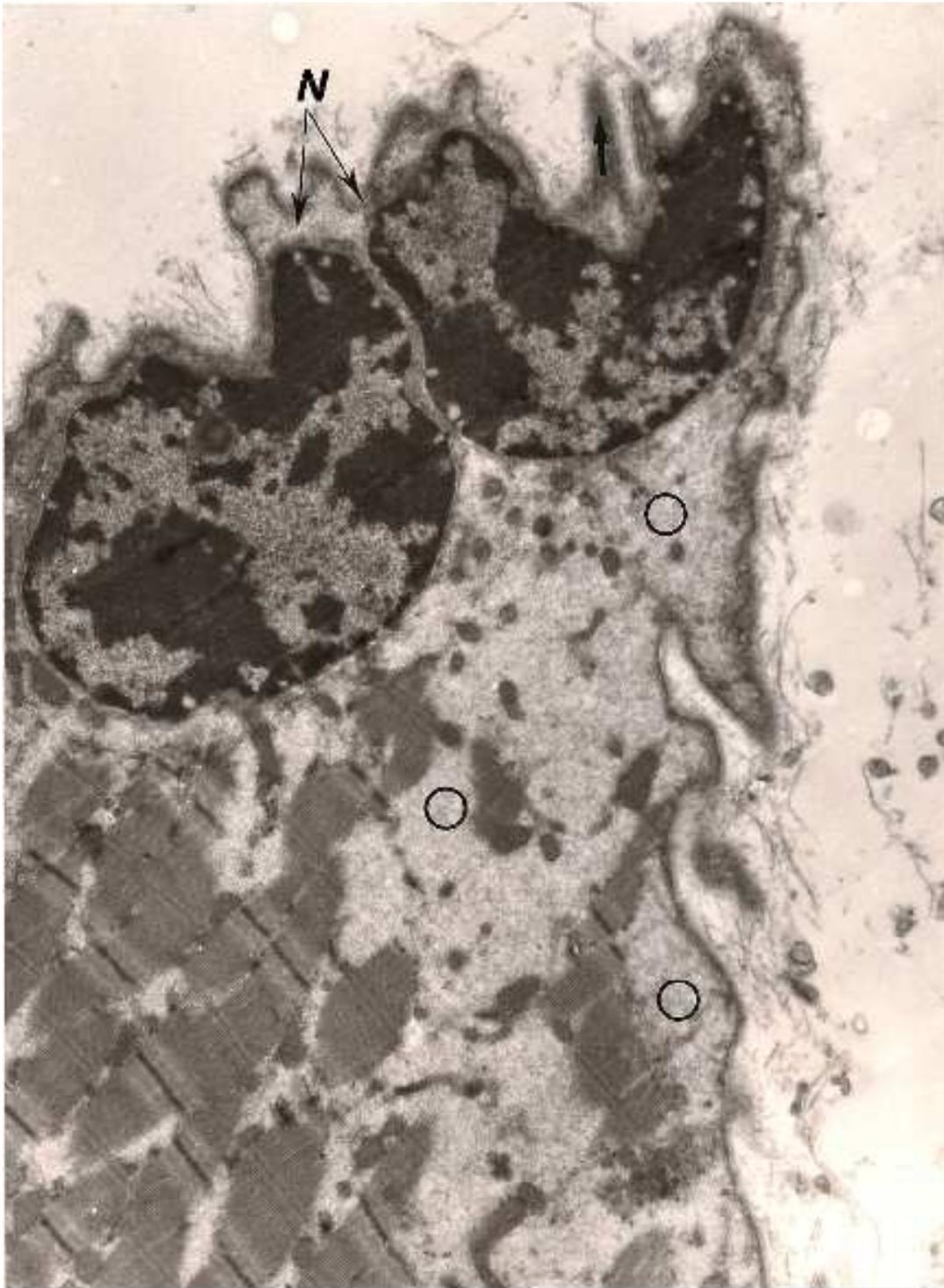


Figura 17

En esta micrografía electrónica, se observan amplios espacios interniofibrilares y subsarcolemmicos (O). En estos últimos, se aprecia la presencia de dos núcleos (N) con contornos irregulares. Nótese lo profundo de los pliegues sarcolemmicos (↑).

TLC/9-Aumento: 14.000 X



Figura 18

En esta sección de fibra, se localizan áreas contráctiles con pérdida total de la estructura sarcomérica (O). El sistema sarcotubular está representado solo por unas vesículas (▲) y vacuolas aisladas (v). La flecha señala agrupaciones polisomales. Los núcleos hiper Cromáticos (N) están agrupados en el centro de la fibra. Nótese lo abundante del colágeno extracelular (c)

TLC10-Aumento: 10.500 X

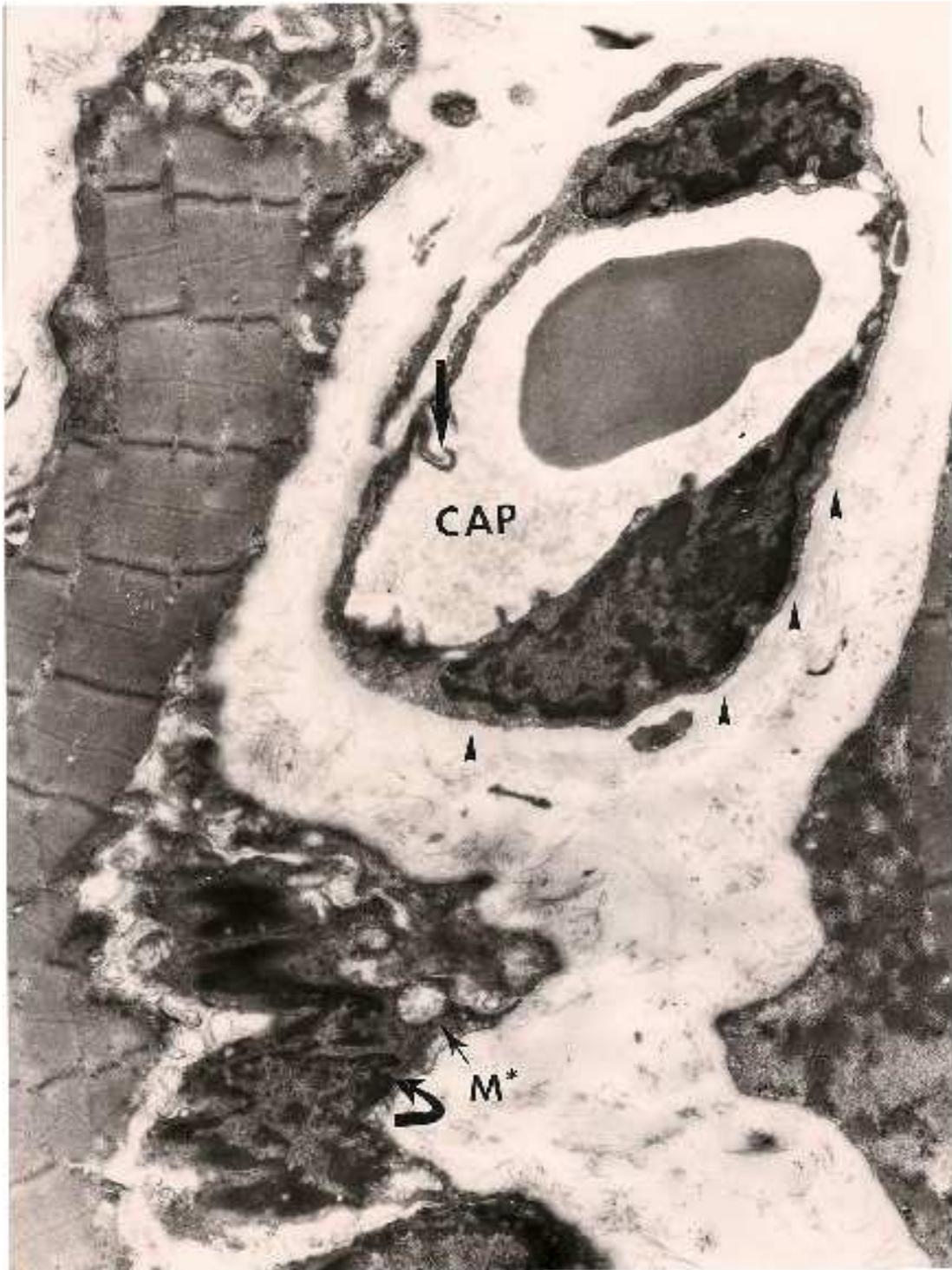


Figura 19

En esta sección se aprecia una fibra muscular atrófica a la izquierda, una célula satélite con mitocondrias (M*) edematizadas y mostrando un espacio muy amplio que la separa de la fibra (flecha curva). En el capilar (CAP) observe vesículas y caveolas pinocíticas abundantes (▲), así como prolongaciones del citoplasma endotelial hacia la luz (flecha)

TLC/4-Aumento: 6.000 X



Figura 20

Sección de fibra muscular atrófica, con elementos contráctiles hipercontraídos (●), vacuolas (V) y vesículas (▲) del sistema sarcotubular, autofagosoma(AF), mitocondrias (M) con densidad electrónica variable, plegamientos del núcleo (N)

TLC/8-Aumento: 24.000X



Figura 21

Necrosis segmentaria. Se aprecia, núcleo hiper cromático (N**), separación de la membrana basal del sarcoplasma (□) y restos de membrana plasmática (⊠)

TLC/8-Aumento: 30.000 X

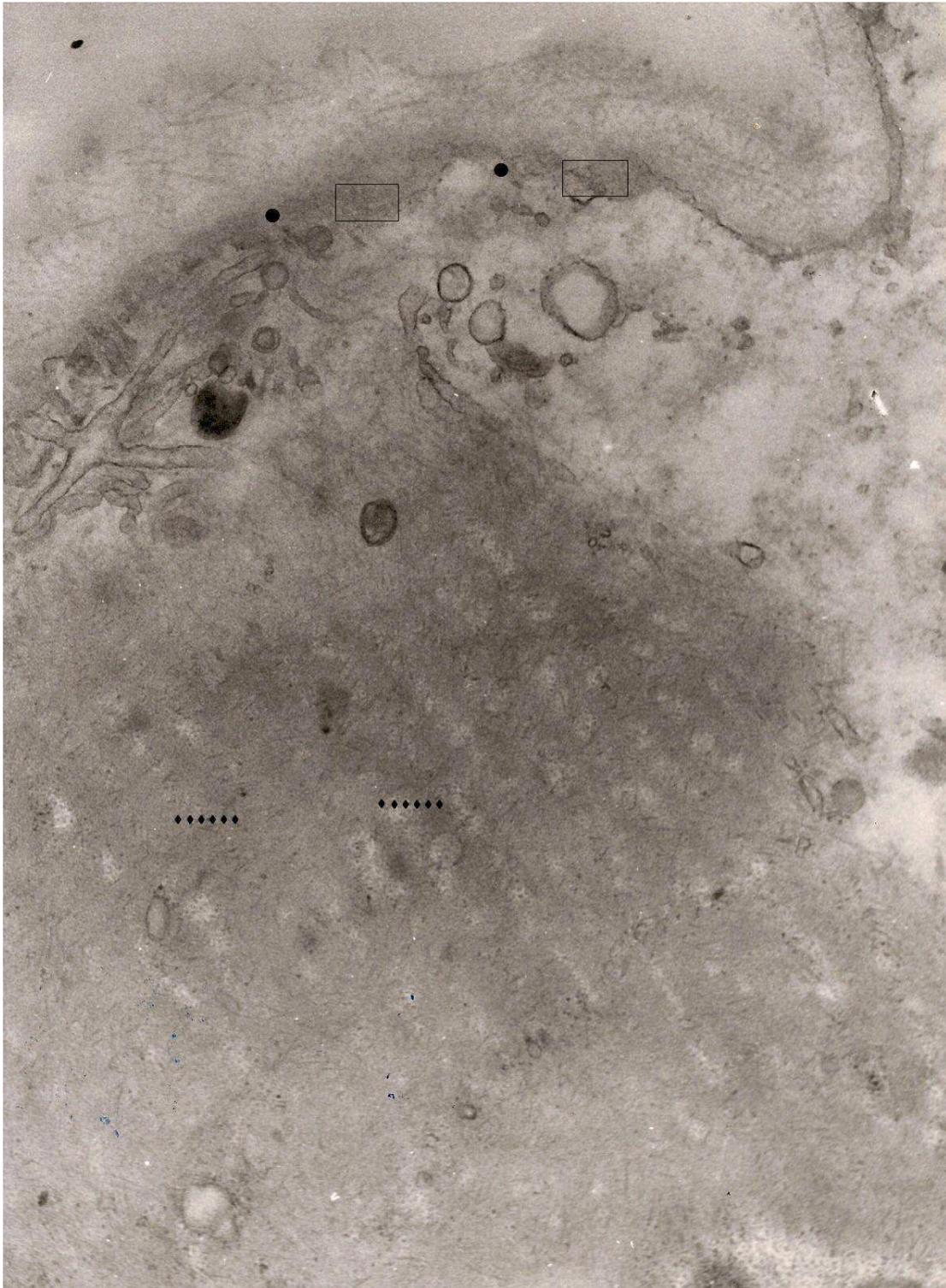


Figura 22

En esta micrografía electrónica, se aprecian las interrupciones de la membrana plasmática (□), así como lo engrosado de la membrana basal (●), Nótese la hipercontracción (▲▲▲▲).

TLC1-Aumento: 32.000 X

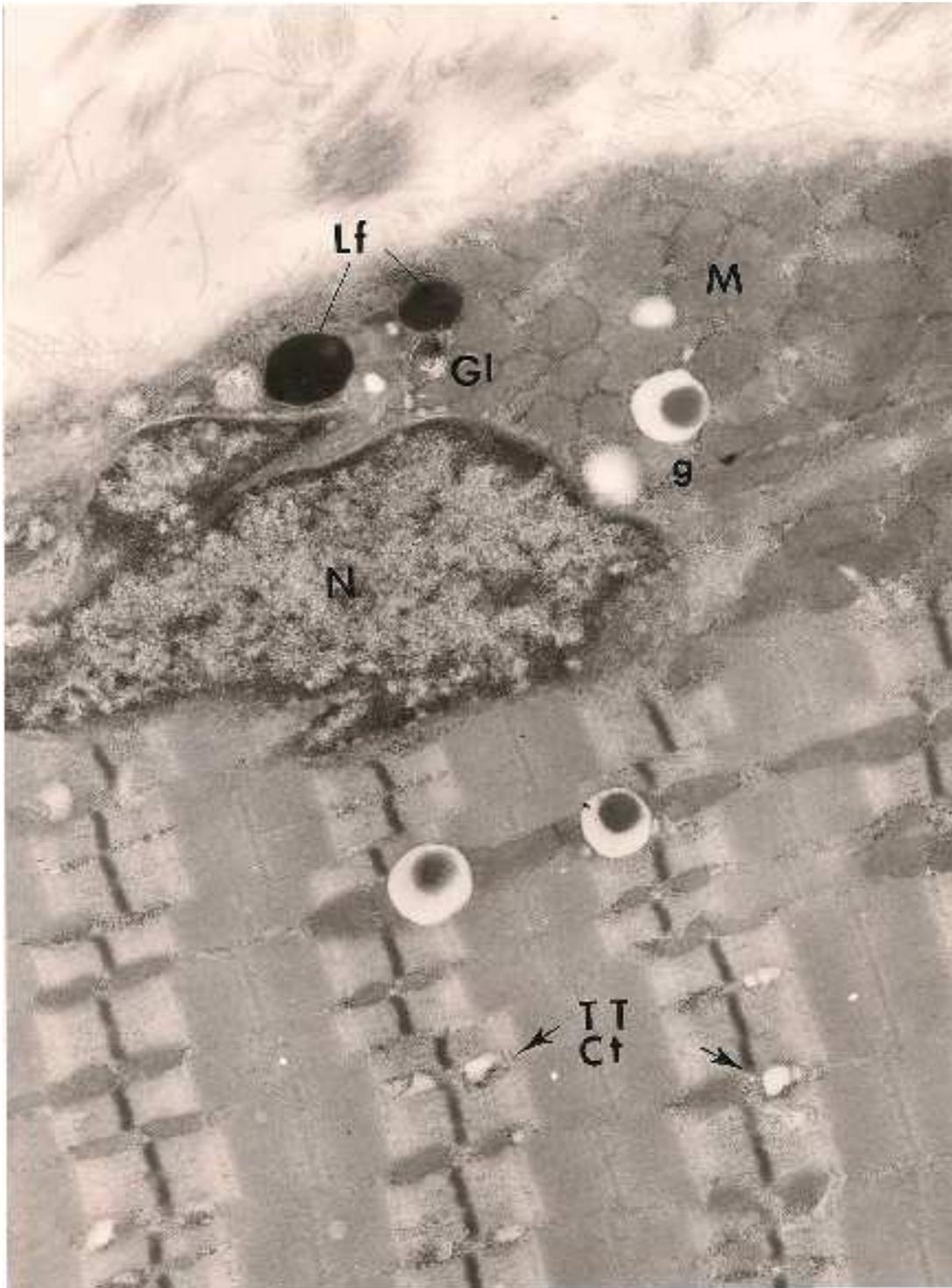


Figura 23

Sección longitudinal de fibra glucolítico-oxidativa. En la región subsarcolémica se aprecia un núcleo (N) de contornos irregulares, gotas lipídicas (L), un glucogenosoma (GL), gránulos de lipofucsina (Lf) y numerosas mitocondrias (M). En los espacios intermiofibrilares, además de las mitocondrias, se observan gotas lipídicas (L), túbulos T (TT) y cisternas terminales (Ct) ligeramente dilatadas.

TLC/6-Aumento: 15.000 X



Figura 24

Sección que muestra pliegues profundos del sarcolema, observe restos del sistema sarcotubular (↑) y una figura mielínica (fm) y restos de elementos del retículo sarcoplasmático.
TLC/9-Aumento: 15.000 X



Figura 25

Sección longitudinal de fibra mostrando un espacio subsarcolémico amplio, con un núcleo alargado (N) y gránulos de lipofucsina (Lf), cubierto por sarcolema con abundantes pliegues (↑). Nótese que las triadas son prominentes (Tr). Glucógeno (g) escaso.

TLC/9-Aumento: 14.000 X



Figura 26

Sección de fibra glucolítica-oxidativa. En la región subsarcolémica se aprecia glucógeno (g), gotas de lípidos (L), glucogenosomas (GL), un cuerpo multivesicular (Cmv), gránulos de lipofucsina (Lf) y mitocondrias (M).

TLC/6-Aumento: 32.000 X



Figura 27

Sección de fibra glucolítico-oxidativa, observe mitocondrias (**M**) en el espacio subsarcolémico, gránulos de lipofucsina (**Lf**), un glucogenosoma (**GL**) y numerosas partículas de glucógeno (**g**).

TLC/6-Aumento: 24.000 X



Figura 28

En esta sección se observa un autofagolisosoma a manera de figura mielínica (**fm**), mitocondrias (**M**), una gota lipídica (**L**), plegamiento del sarcolema (↑), engrosamiento de la membrana basal (●), fibrillas de colágeno (**Col**).

TLC/4-Aumento: 32.000 X



Figura 29

En esta sección longitudinal de fibra glucolítico-oxidativa, se aprecia un núcleo (N) alargado en la región subsarcolémica, en la cual también se observa un gránulo de lipofucsina (Lf) y una gota lipídica (L) en el espacio intermiofibrilar. Note que el glucógeno (g) es abundante.

TLC/3-Aumento: 18.000 X

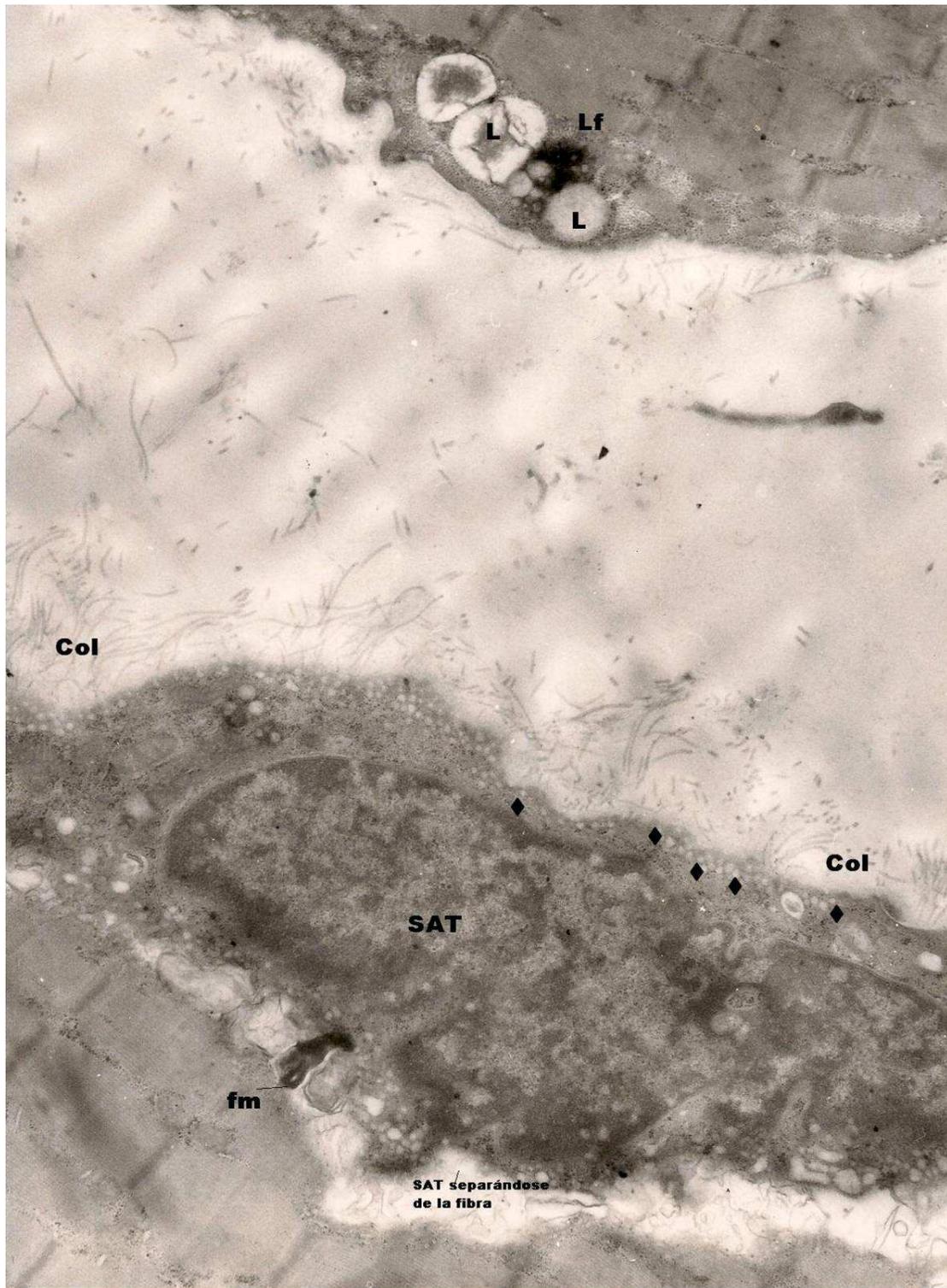


Figura 30

La célula satélite (**SAT**) se está separando de la fibra muscular, observándose en el espacio que se forma, figura mielínica (**fm**). Note en la célula satélite vesículas pinocíticas (◆), en tanto que limitando con la membrana basal se aprecian numerosas fibrillas de colágeno (**Col**). En la sección de fibra localizada en la parte superior de la micrografía se aprecian gotas de lípidos (**L**) y un gránulo de lipofuscina (**Lf**).

TLC/4-Aumento: 15.000 X



Figura 31
En esta micrografía electrónica se aprecia un cuerpo filamentos (Cf),
localizado en la región subsarcolémica, entre dos núcleos (N).
TLC/9-Aumento: 4.000 X

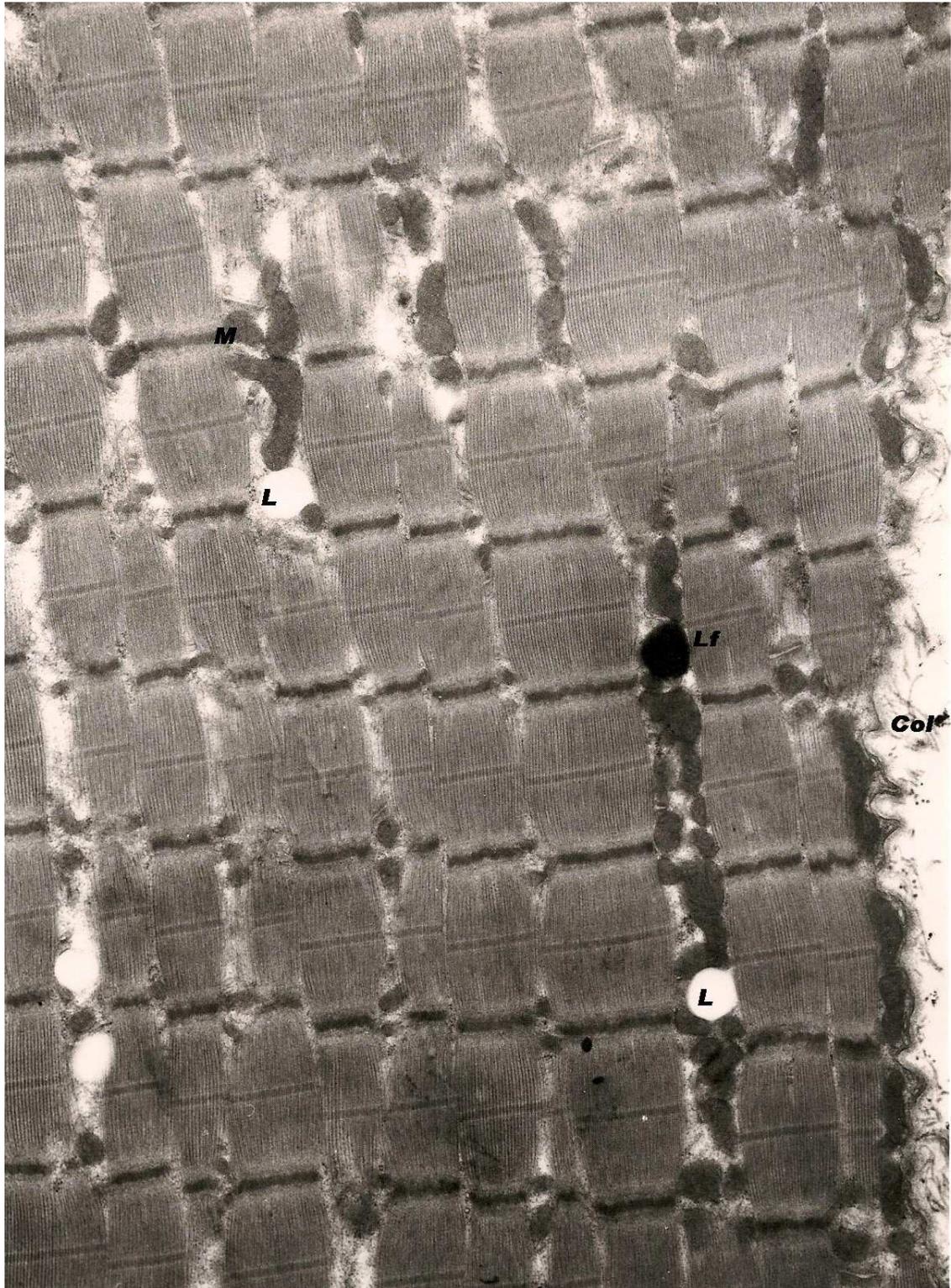


Figura 32

En esta micrografía electrónica se localizan en los espacios intermiofibrilares mitocondrias (M), muy electrón densas, gotas lipídicas (L) y un gránulo de lipofucsina (Lf). El sarcolema muestra sus plegamientos, limitados por numerosas fibrillas de colágeno (Col)

TLC/8-Aumento: 5.000 X

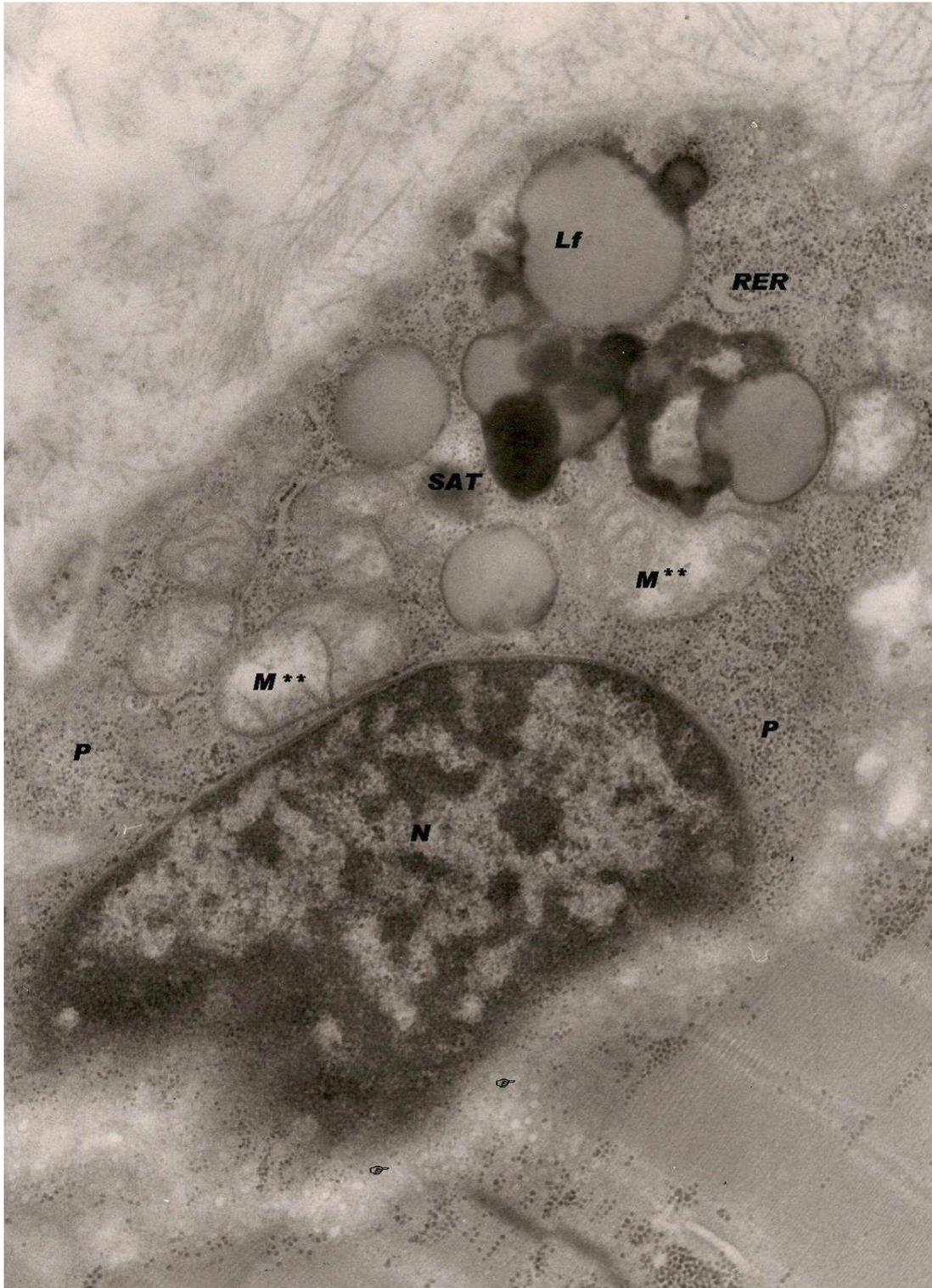


Figura 33
Célula satélite (SAT), mostrando mitocondrias edematizadas (M**), gránulos de lipofuscina (Lf),
cisternas de retículo endoplasmático rugoso (RER), numerosos polisomas (P) y un núcleo (N).
Nótese los límites muy próximos a la célula satélite y la fibra muscular (◄).
TLC/6-Aumento: 32.000 X



Figura 34

Célula satélite exhibiendo gránulos de lipofuscina (Lf), mitocondrias edematizadas (M**) y gotas de lípidos (L).
Nótese el inicio de reparación de la célula satélite y la fibra (círculo).

TLC/9-Aumento: 24.000 X



Figura 35

En esta micrografía electrónica, la separación entre la célula satélite (**SAT**) y la fibra es amplia, estando ocupado el sitio por restos de membranas abundantes (⇐).

El capilar (**Cap**) exhibe una luz limitada por la membrana plasmática del endotelio, que se muestra interrumpida en algunos sitios (□). Las vesículas pinocíticas y las cavidades sólo son abundantes en algunas áreas (◆). Nótese lo grueso de la membrana basal (●)

TLC/8-Aumento: 20.000 X



Figura 36

En el capilar (**Cap**) observe la presencia de prolongaciones hacia la luz. La membrana basal se presenta muy engrosada (**mb**), rodeando porciones pequeñas del pericito (**flechas**). Nótese la presencia de un macrófago (**MAC**) y una de sus prolongaciones (**□**)

TLC/10. Aumento: 5.000 X

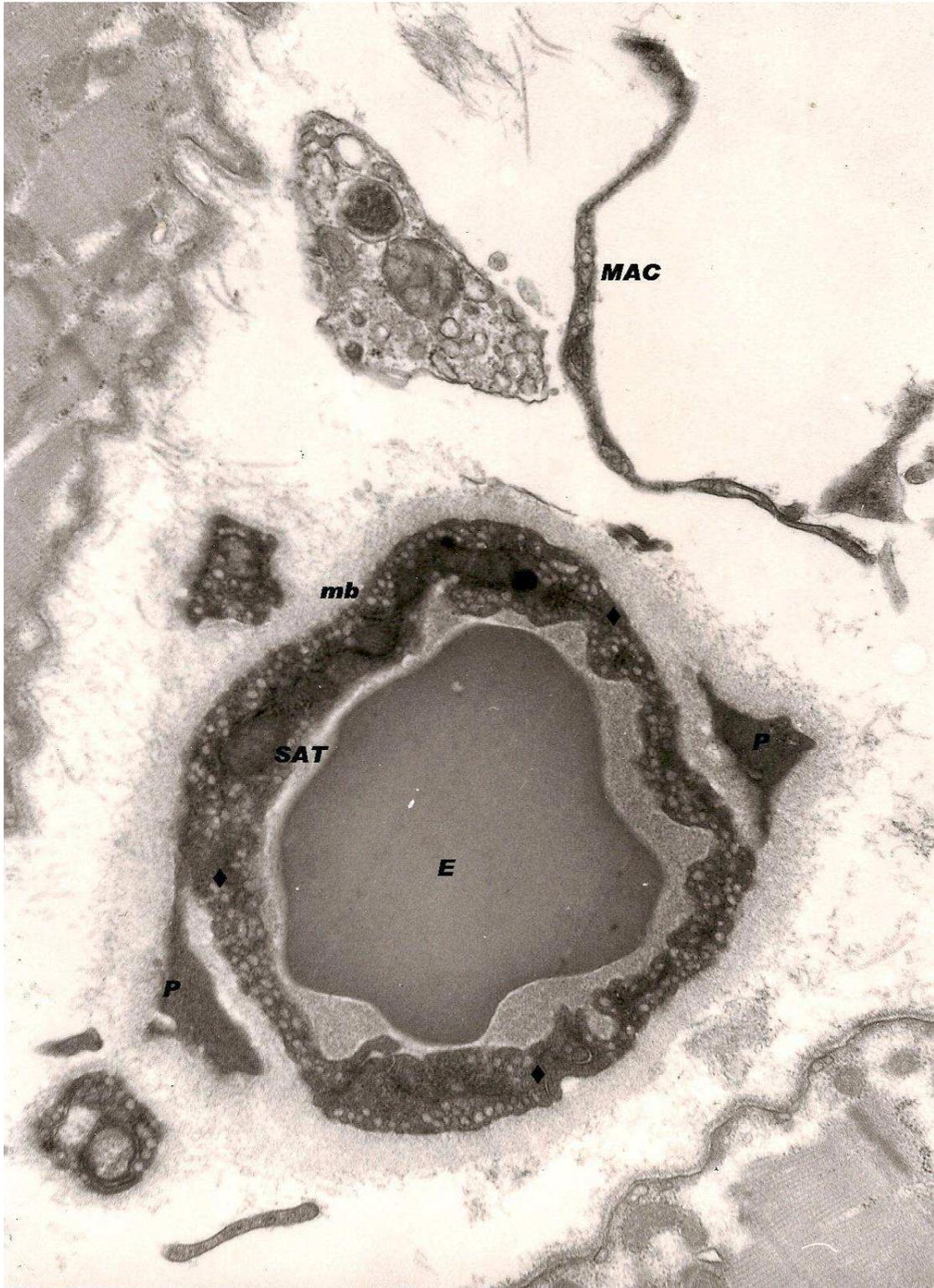


Figura 37

La célula satélite (SAT) muestra un eritrocito (E), que ocupa casi todo el interior del capilar. El citoplasma endotelial es muy electrón denso, engrosado, con vesículas y caveolas (◆). Porciones del pericito (P) se encuentran rodeadas por la amplia membrana basal (mb). Nótese porciones macrofágicas (MAC).

TLC/9-Aumento: 28.000 X

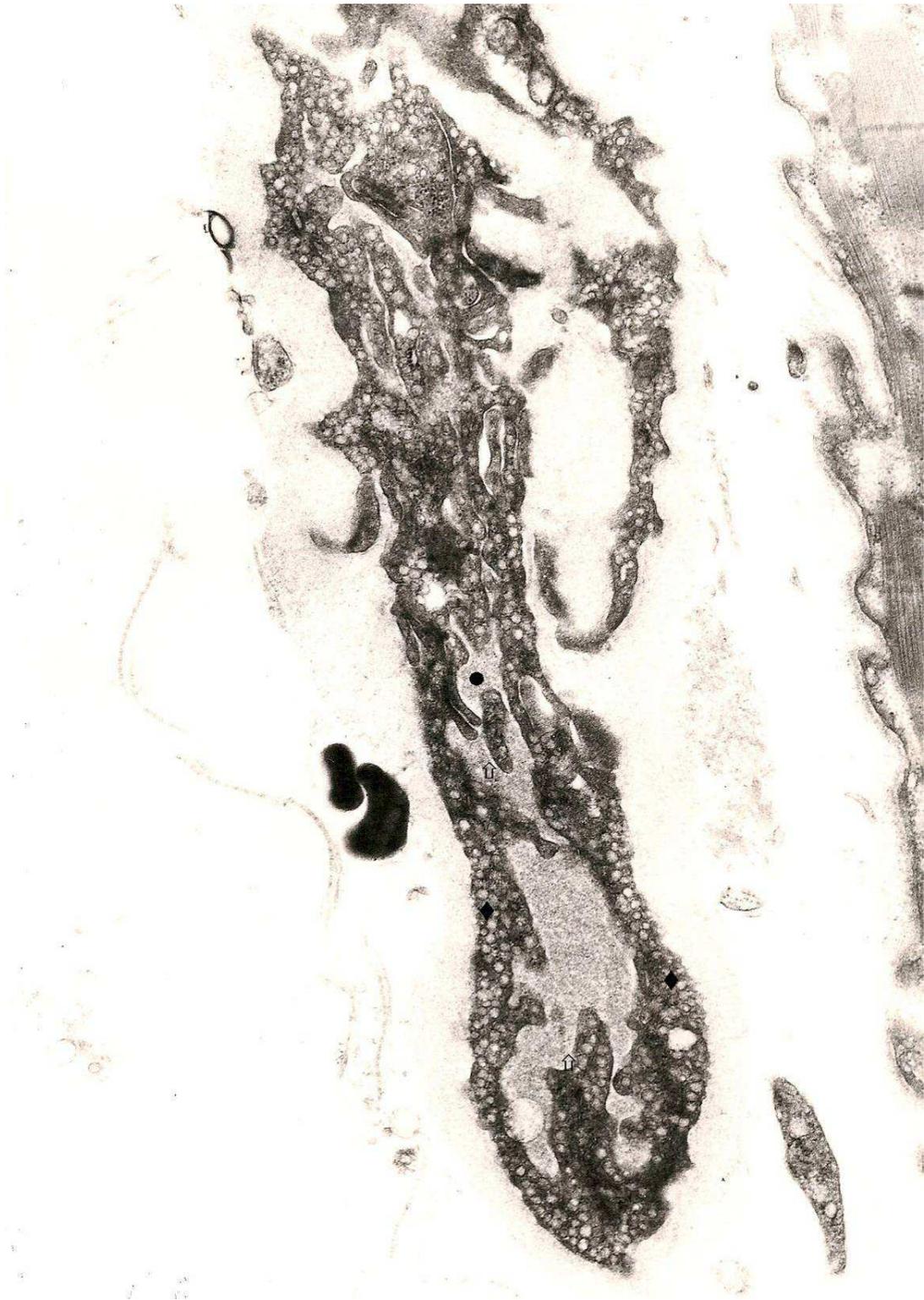


Figura 38

Sección de capilar mostrando una luz casi totalmente ocluida (●) y ocupada por prolongaciones del citoplasma de la célula endotelial (**flechas**).
Nótese la abundancia de las caveolas y las vesículas pinocíticas (◆).

TLC/9-Aumento: 24.000 X

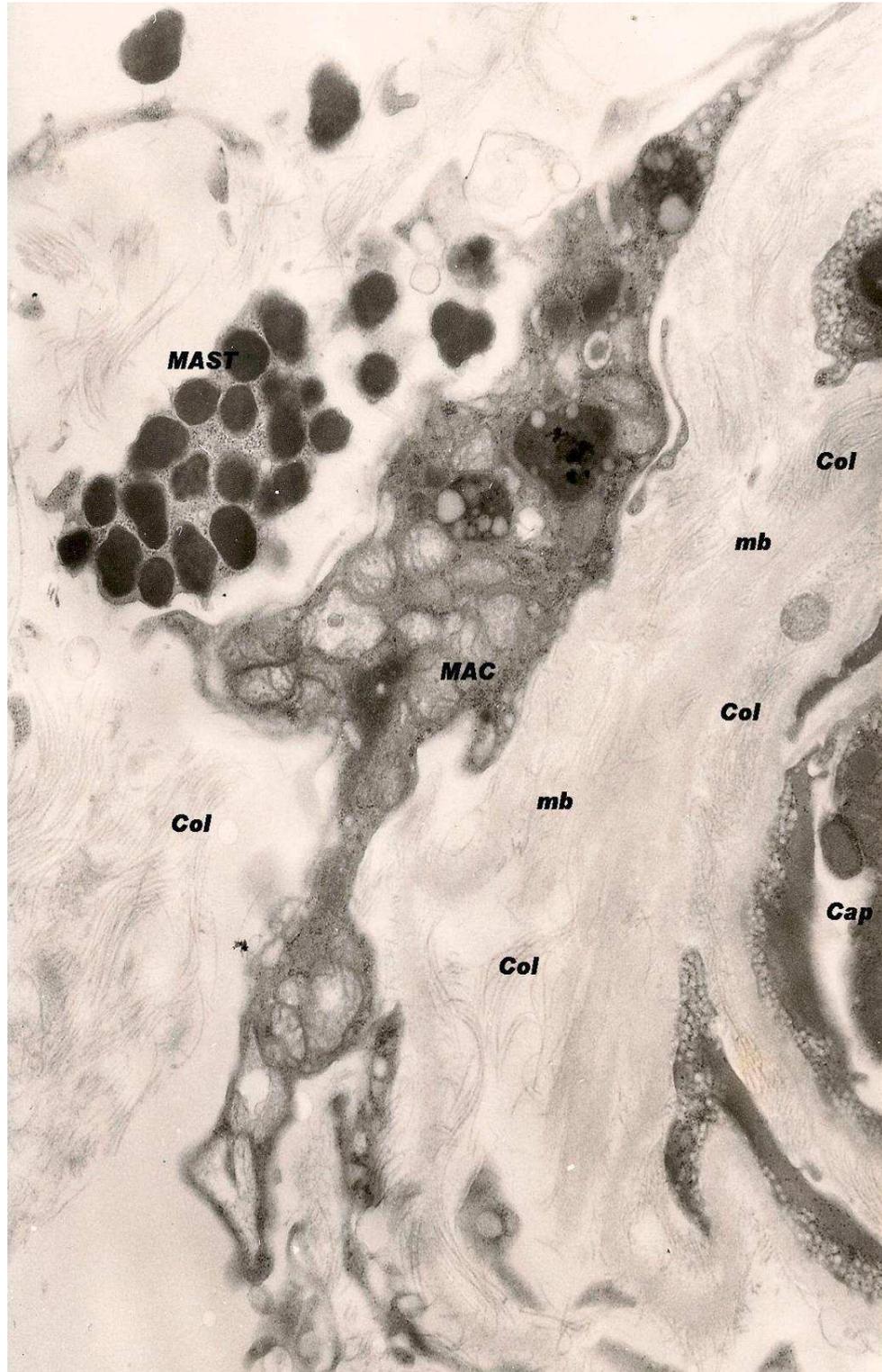


Figura 39

En esta sección se aprecia un mastocito (**MAST**) y un macrófago (**MAC**). Nótese lo engrosado de la membrana basal (**mb**) del capilar (**Cap**), entrelazada con fibrillas de colágeno (**Col**).

TLC/6-Aumento: 15.000

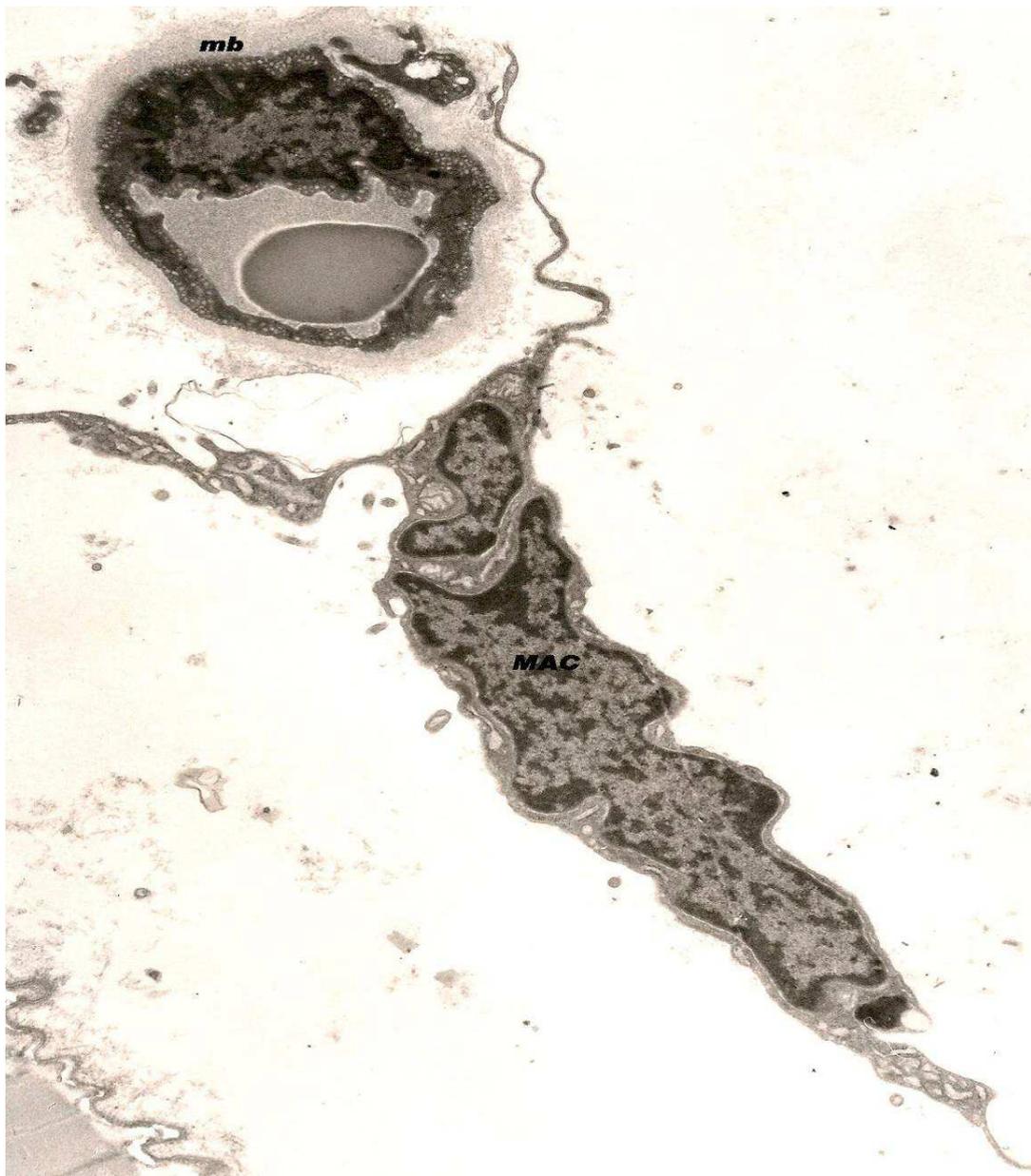


Figura 40
El macrófago (**MAC**) rodea completamente al capilar en forma de lo que se ha denominado "manguito".
Nótese el engrosamiento de la membrana basal del capilar (**mb**).

TLC/9-Aumento: 10.500 X

VI. DISCUSIÓN

La exploración cuidadosa de la clínica en pacientes con TLC, incluso en estado eutiroideo, puede mostrar indicaciones leves y definidas de la enfermedad muscular, principalmente debilidad muscular proximal leve a moderada y fatiga muscular (Márquez y col., 2001). Los resultados obtenidos en el presente estudio refuerzan en forma contundente la información reportada en la literatura médica (Levine, 1983), acerca de la clínica de la TLC en cuanto a: prevalencia en mujeres versus hombres (9:1 en este estudio), edad promedio de la enfermedad 37.5 años (Tabla 1), y sintomatología asociada a miopatías, como mialgias, reportadas en 6 de los 10 pacientes, calambres musculares y debilidad muscular, presentándose en el 70% de los pacientes y fatiga muscular evidente en 50% de los pacientes (Tablas 2 y 3). Cinco de los 7 pacientes que refirieron debilidad muscular, mostraron patrón típico de miopatía al estudio electrofisiológico, que consiste en potenciales de baja amplitud, polifásicos y de corta duración (Tabla 4); estas manifestaciones clínicas han sido descritas en miopatías tirotóxicas y cuya severidad aumenta con el grado de la atrofia muscular (Kaminki y Ruff, 1994).

Los estudios de laboratorio, confirman el estado eutiroideo de los pacientes, encontrándose TSH elevada en 5 de los 10 pacientes, con valores de T_4 libre menores a 1 ng/gl, resultados semejantes han sido descritos por autores como Levine (1983) y Volpé (1986). El aumento de la TSH, puede estar presente aún con valores normales de T_3 y T_4 , y mas aún, puede haber una respuesta exagerada de la TSH a la administración de un bolo intravenoso de TRH, lo que ha sido interpretado como una disfunción tiroidea subclínica, que justifica el tratamiento indicado con T_4 como terapia sustitutiva para evitar el mayor crecimiento de la glándula en estos pacientes (Brown y col., 1978; Levine, 1983).

La determinación de los valores de las enzimas musculares resultó normal, excepto en dos pacientes que presentaron discreta elevación de la CK, aún cuando aumentos en los valores enzimáticos similares son descritos en hipo e hipertiroidismo (Newman y Lee, 1980; Ono y col., 1987) y particularmente la elevación de la CK está asociada a necrosis segmentaria (Valberg, 2006), hallazgo que este estudio evidencia, mediante técnicas de microscopía electrónica de transmisión, lo cual reafirma la elevación de las cifras enzimáticas.

Los anticuerpos anti-tiroideos circulantes, se mostraron elevados en el 50-60% de estos pacientes, lo cual ratifica que la presencia de anticuerpos tiroideos ha sido visto como un sello en las

enfermedades tiroideas autoinmunes, encontrándose comúnmente en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves y en el 10 a 15% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto (Michalek y col., 2009).

El análisis histológico revela cambios que sugieren daño a la fibra muscular, atrofia y vacuolización; estas áreas vacuolizadas, podrían estar relacionadas con un proceso de muerte celular por autofagia, como ha sido señalado en procesos de daño celular con vacuolización (Glimarães y Linden, 2004); y variabilidad marcada en el tamaño y forma de las fibras (apreciándose en algunos casos francamente redondeadas); estos cambios degenerativos y atróficos han sido descritos con anterioridad en pacientes con miopatía tirotóxica (Korényi-Both, 1981), con la diferencia de que estos pacientes se encuentran clínica y bioquímicamente eutiroideos. Igualmente, los estudios histoquímicos de estos pacientes mostraron cambios similares a los observados en hipertiroidismo (Korényi-Both, 1981; Torres y col., 1985).

La coloración con ATPasa demostró disminución marcada de las fibras de contracción lenta (tipo I) con relación a las fibras de contracción rápida (tipo II), relación 1:3 respectivamente (Fig. 9). Además al correlacionar estos hallazgos con las observaciones al microscopio de luz se determinó que las fibras tipo I se encontraban atróficas y con signos de degeneración, lo cual apunta nuevamente a que en pacientes con TLC hay una franca agresión al músculo esquelético, con selectividad sobre las fibras tipo I. En hipertiroidismo, este tipo de cambio ha sido atribuido a incrementos en las síntesis de la enzima ATPasa miofibrilar, provocada por el exceso de hormona circulante (Korényi-Both, 1981; Torres y col., 1985); en pacientes eutiroideos estos desórdenes podrían estar asociados con procesos autoinmunes relacionados con TLC, ya que también se reveló en el espacio intersticial, un infiltrado de células mononucleares (Fig. 6), que no ha sido descrito en el hipertiroidismo, lo cual implica su posible contribución a la patogenia del daño muscular de estos pacientes.

Los hallazgos obtenidos con el estudio de las biopsias mediante análisis ultraestructurales, en microscopía electrónica de transmisión (MET) revelan alteraciones en el interior de la fibra muscular, que van desde cambios degenerativos atróficos incipientes, atrofia avanzada, hasta los más severos del tipo necrosis segmentaria; evidenciándose por cambios en la morfología de los núcleos, plegamientos del sarcolema, hipercontracción, presencia de gránulos de lipofucsina, inclusiones lipídicas, como cambios mínimos, hasta células mostrando desorganización total del sistema contráctil, con aumento del espacio intermiofibrilar. Estas alteraciones del aparato contráctil, se acompañan con desorganización del sistema sarcotubular, autofagia y mitocondrias edematizadas,

adicionalmente al engrosamiento de membrana basal del capilar y anormalidades en este último, así como la presencia de un infiltrado celular mononuclear que se corresponde con signos de enfermedad autoinmune.

En el músculo esquelético tienen lugar reacciones patológicas que son comunes a otros tejidos, aún cuando presenta otras características especiales que no son comunes a otros tejidos y que influyen particularmente en su respuesta a la injuria o enfermedad. Cada fibra muscular es un sincitio formado como resultado de la fusión de varios cientos o miles de mioblastos, la mayor parte de su volumen se encuentra ocupado por el sistema contráctil y ello conlleva a que sea muy especializada desde el punto de vista funcional, por lo que se encuentra limitada en relación a las vías que utiliza para reaccionar al estrés (Cullen y Mastaglia, 1982; Hudson y Hall, 1982). Entre las reacciones patológicas a la agresión, tenemos la atrofia, la hipertrofia, la regeneración, la autofagia y la necrosis (Cullen y Mastaglia, 1982; Heffner y Schochet, 1996). En la presente investigación fueron observados todos los tipos de respuesta a la agresión por parte del músculo esquelético, siendo la necrosis del tipo segmentaria.

La desorganización de la estructura sarcomérica y la disminución miofibrilar conducente a la atrofia muscular, representan las reacciones patológicas más comunes a la agresión en diversos tipos de desórdenes, incluyendo a enfermedades autoinmunes (Artritis Reumatoidea, Finol y col., 1988; Lupus Eritematoso Sistémico, Finol y col., 1990; Esclerosis Sistémica, Finol y col., 1994) y con compromiso autoinmune (fenómeno paraneoplásico muscular, Finol y col., 1994, 2001). Respuesta similar en enfermedades autoinmunes y con compromiso autoinmune lo constituye la necrosis segmentaria también descrita en este trabajo. Por el contrario, en la injuria muscular no asociada a procesos de naturaleza autoinmune, no se presenta la necrosis segmentaria, como sería el caso de la atrofia por desnervación (Finol, 2006).

Paralelamente a los cambios que ocurren en el sistema contráctil, también tienen lugar en el sistema sarcotubular, siendo una observación común los procesos de dilatación y fragmentación de los componentes del retículo sarcoplasmático y del sistema de túbulos T en la atrofia muscular de diferentes etiologías como las causadas por desnervación (Cullen y Mastaglia, 1982; Finol, 2006). Al igual que en otros desórdenes musculares de diferentes etiologías en el presente trabajo se apreciaron autofagosomas o vacuolas autofágicas del tipo glucogenosoma y contentivas de restos de membranas, incluyendo a las denominadas figuras mielínicas. En el caso de los

glucogenosomas, los mismos han sido asociados con glucogenosis del músculo esquelético humano (Papadimitriou y Mastaglia, 1982), siendo incluso distintiva de la glucogenosis II o enfermedad de Pompe (DeGirolami y Smith, 1982).

Así mismo, se han descrito glucogenosomas en la ultraestructura muscular de ciertas enfermedades nerviosas de origen autoinmune (Finol y col., 1992) en la miopatía por cloroquina (Velasco y col., 1995) e incluso en músculo esquelético normal (Márquez y Finol, 1984). Además de presentarse las vacuolas autofágicas con restos de membranas en la miopatía por cloroquina (Velasco y col., 1995), las mismas se localizan en el músculo desnervado (Finol, 2006) y en otras muy variadas condiciones (Fernandez y col., 2005).

En relación a los gránulos de lipofucsina, éstos han sido considerados como lisosomas terminales, no funcionantes o telolisosomas, relacionándose fundamentalmente con el envejecimiento (Finol y col., 1984). Distintos probables orígenes se han sugerido para esos gránulos, asociándoles en el caso del miocardio con mitocondrias (Malkoff y Strehlen, 1963) o sus transformaciones (Koobs y col., 1978).

En esta investigación únicamente fue localizado un tipo de estructura miopática, representada por el cuerpo filamentosos. Este tipo de estructura miopática es bastante inespecífico, habiéndose hallado en desórdenes de origen tan diferentes como la esclerosis sistémica (Finol y col., 1994) y la atrofia muscular neurogénica (Papadimitriou y Mastaglia, 1982).

Contrariamente a lo descrito para la atrofia neurogénica (Finol, 1980) en la enfermedad de Hashimoto y el Lupus Eritematoso Sistémico (Finol, 1986), el incremento de polisomas se aprecia en etapas avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, numerosas cisternas de retículo endoplasmático rugoso se han observado luego de la desnervación tanto en etapas tempranas como tardías del proceso. En la miositis lúpica, las cisternas del retículo endoplasmático rugoso se aprecian en etapas no tempranas del proceso (Finol, 1986). Al menos en el músculo desnervado, tales alteraciones ocurren en etapas tempranas del proceso degenerativo y podrían deberse a la desdiferenciación provocada por la falta de control del nervio motor sobre los mionúcleos.

En el músculo normal la mayoría de los núcleos están ubicados bajo el sarcolema y en sección transversal gran cantidad son visibles por fibra, adicionalmente a las células satélites, siendo éstas visualizadas como entidades diferentes a las fibra por MET (Dubowitz y Sewry, 2007). En pacientes con TLC se han encontrado anomalías evidentes en los núcleos de las fibras musculares, como lo es la pérdida de la forma elíptica tendiendo a las formas redondeadas y con superficies que presentan profundas invaginaciones. Los efectos de la agresión a la fibra muscular conducen

fundamentalmente a su disposición central, tal como tiene lugar en procesos degenerativos y regenerativos (Pellegrino y Franzini, 1963; Afifi y col., 1966; Schochet y Lampert, 1978). Numerosos núcleos dispuestos en el centro de la fibra son característicos de la miopatía centronuclear (Munsant y col., 1969; Schochet y Lampert, 1978) y en casos de condiciones con etiología mixta (malnutrición con hipotiroidismo e hipertiroidismo, Dastur y col., 1975). El núcleo de aspecto hipercromático es característico de la fibra necrótica y apoptótica (D'Emilio y col., 2010).

La célula satélite (Mauro, 1961) ha sido generalmente relacionada con procesos regenerativos de la fibra muscular (Muir y col., 1965; Reznik, 1969; Church, 1970; Shafiq, 1970). Apoyo a tal relación se encuentra en el hallazgo de cuadros mitóticos en esas células (Shafiq y col., 1967, Reznik, 1969; Shafiq, 1970). En el músculo desnervado y tenotomizado, la célula satélite muestra una tendencia a la separación de la fibra, aunque al cabo de varias semanas vuelve a su posición original (Finol, 1980; Velasco y Finol, 1983). Tal separación fue observada en la presente investigación, aún cuando el proceso posterior a la aproximación entre las membranas plasmáticas de la célula satélite y fibra muscular no fue vista. Tampoco se apreció la formación de mioblastos, descrita en la regeneración muscular adulta y demostrada luego de varios tipos de agresión como la radiación, la trituración y el corte (Reznik, 1969; Shafiq, 1970; Fuenmayor y col., 1973). Se ha sugerido recientemente que las células satélites adultas constituyen una población heterogénea de células madres y progenitoras biogénicas comprometidas (Cossu y Tajbakhsh, 2007).

Los hallazgos en los capilares y microvasculatura, tales como engrosamiento de la membrana basal y aparición de prolongaciones citoplasmáticas hacia la luz observadas en las Figs. 19, 36, también se han encontrado en otras enfermedades autoinmunes y con compromiso muscular, particularmente hipertiroidismo de Graves y que son independientes del estado funcional de la tiroides; esto ha sido reportado en estudios de microscopía electrónica en músculo esquelético de pacientes eutiroideos e hipotiroideos con enfermedad autoinmune tiroidea, en los que se ha determinado la existencia de alteraciones en capilares e infiltrados de células mononucleares. Las anomalías microvasculares incluyen engrosamiento y laminación de la membrana basal (Figs. 35, 36, 37, 38), proliferación del endotelio con progresiva oclusión del lumen celular con hipertrofia de pericitos. La degeneración capilar también ha sido observada con presencia de macrófagos, linfocitos escasos y mastocitos formados por infiltrados celulares, esto ha sido reportado por Márquez y col., 2001, en pacientes estudiados con enfermedades autoinmunes.

El engrosamiento de la membrana basal de los capilares intramusculares observado en la enfermedad de Hashimoto también fue descrito en la tirotoxicosis de Graves-Basedow, así como en pacientes eutiroideos e hipotiroideos con enfermedad autoinmune (Finol y col., 1986; Márquez y col., 2001). Sin embargo, en estos últimos casos fue frecuente la laminación de la membrana basal, lo cual no apreciamos en los pacientes con enfermedad de Hashimoto. El engrosamiento del citoplasma endotelial, así como la oclusión parcial o total de la luz y las prolongaciones del citoplasma endotelial hacia el lumen, constituyen alteraciones descritas en enfermedades autoinmunes y con un compromiso de ese tipo (Enfermedad mixta de tejido conectivo con síndrome de Sjögren: Finol y col., 1989; enfermedad tiroidea autoinmune: Márquez y col., 2001; Tirotoxicosis de Graves-Basedow: Finol y col., 1986; Artritis Reumatoidea: Finol y col., 1988; Lupus Eritematoso Sistémico: Finol y col., 1990; Enfermedades Autoinmunes del sistema nervioso: Finol y col., 1992 y fenómeno paraneoplásico muscular: Finol y col., 1997). Sin embargo, en los capilares de pacientes con enfermedad de Hashimoto no fueron localizadas las estructuras reticulares descritas en Lupus Eritematoso Sistémico. Es de hacer notar que contrariamente a las condiciones descritas anteriormente en los músculos desnervados y tenotomizados no se aprecian cambios en la estructura de los capilares intramusculares como ya fue señalado hace algún tiempo (Jerusalen, 1982).

El tipo de infiltrado celular mononuclear en la enfermedad de Hashimoto estuvo conformado por macrófagos y mastocitos, lo cual es similar a lo encontrado en otras condiciones de anormalidad tiroidea (Márquez y col., 2001), aún cuando también se localizan linfocitos, observación también realizada en la enfermedad de Graves-Baselew (Finol y col., 1986).

VII. CONCLUSIONES

- I. Los pacientes con TLC pueden presentar síntomas y signos asociados con el aparato locomotor, que en la mayoría de los casos pasan desapercibidos.
- II. La electromiografía es un método paraclínico útil en la demostración de un patrón miopático en pacientes con TLC.
- III. Las técnicas de histoquímica realizadas en las muestras de biopsias con TLC, revelan atrofia y disminución de las fibras de conducción lenta (Tipo I).
- IV. Los análisis histológicos de las muestras utilizando microscopía de luz revelaron infiltrados de células mononucleares.
- V. Los análisis de las muestras utilizando el microscopio electrónico de transmisión demuestran cambios degenerativos, desde atrofia hasta necrosis en la fibra muscular, engrosamiento de membranas basales de los capilares y presencia de infiltrados de células macrofágicas y mastocitos.
- VI. Los resultados obtenidos con las distintas técnicas utilizadas sugieren daño a las fibras y la microvasculatura del músculo esquelético que se presenta asociada a la TLC, probablemente mediado por procesos inmunológicos que implican reacción antígeno-anticuerpo sobre la membrana celular del miocito y capilares.
- VII. Los presentes resultados sugieren que las alteraciones observadas en el músculo esquelético de pacientes con TLC, son similares a las descritas en otros desórdenes de tipo autoinmune e independientes de la funcionalidad de la glándula tiroidea.

VIII. BIBLIOGRAFIA

Adams, D.O., Purves, H.D., 1956. Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. *Univ. Otago Med. School Proc.* **34**: 11-12. Tomado de: Volpé, R., 1986.

Afifi, A. K., Aleu, F.P., Goodgold, J., Mackay, B., 1966. Ultrastructure of atrophic muscle in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, **16**:176-481. Tomado de: Finol, H.J., 1986.

Amino, N., Miyai, K., 1983. Postpartum autoimmune endocrine syndromes. Autoimmune endocrine syndromes. In autoimmune Endocrine Disease (Davies, T.F. ed.) Wiley-Interscience, New York, pp. 227-272. Tomado de: Volpé, R. 1986.

Andersen, P. 1975. Capillary density in skeletal muscle of man. *Acta Physiol. Scand.* **95**:203-205.

Basedow, C.A., 1840. Exophthalmus durch Hypertrophie des zellgewebes in der Augenhohle, *Wschr. Ges. Heilk.*, **6**: 167. Tomado de: Puvanendran, K. 1979. *Thyrotoxic Myopathy.* *J. Neurol. Sci.* **42**:441-451.

Bergstrom, J. 1962. Muscle electrolytes in man. *Scand. J. Clin. Invest. Suppl.* **68**: 30-39.

Beutner, E.H., Chorzelski, T.P., Beau, S.F., Jordon, R.E., 1973. Immunopathology of the skin labelled antibody studies. Pp.197-247.

Brown, J. G., Bates, P.C., Holliday M.A., Milleward, D.J. 1981. Thyroid hormones and muscle protein. *Turnover Biochem. J.* **194**: 771-782.

Brown, J.G., Millward, D.J. 1980. The influence of Thyroid Status on Skeletal Muscle protein metabolism. *Biochem. Soc. Trans. Jun* **8**(3): 366-367.

Brown, J., Solomon, D.H., Beal, G.N., Terasaki, P.I., Chopra, I.J., Van Herle, A.J., Wu S.Y. 1978. Autoimmune thyroid diseases: Graves and Hashimoto's. *Ann. Intern. Med.* **88**: 379-391.

Carter, J.W., Benjamin W.S., Faas, F.H. 1981. Effect of experimental hyperthyroidism on skeletal muscle proteolysis. *Biochem. J.* **194**: 685-690.

Carter, J.W., Benjamin W.S., Faas, F.H. 1982. Effect of Experimental Hyperthyroidism on protein turnover in skeletal and cardiac muscle as measured by C₁₄ tyrosine infusion. *Biochem. J.* **204**: 69-74.

Church, J.C., 1970. Cell population in skeletal muscle after regeneration. *J. Embriol. Exp. Morph.* **23**: 531-537. Tomado de: Finol, H.J., 1980.

Cossu, G., Tajbakhsh, S., 2007. Oriented cell divisions and muscle satellite cell heterogeneity. *Cell* 129. Elsevier Inc., pp 859-861.

Cronin M., 1997. Rheumatic aspect of endocrinopathies. Pp. 2233-2279. En: "Arthritis and Allied Conditions". Koopman W. Ed. Lea & Fabiger. Philadelphia.

Cullen, M.F., Mastaglia, F.L., 1982. Pathological reactions of skeletal muscle. En: "Skeletal Muscle Pathology". Mastaglia, F.L. and Walton, J. Churchill Livingstone. Edinburgh, London Melbourne and New York. pp 88-133.

DeGirolami, U., Smith, T.W., 1982. Pathology of Skeletal muscle diseases. *Am. J. Pathol.*, **107**: 235-276. Tomado de: Finol, H.J., 1986.

D'Emilio, A., Biagiotti, L., Burattini, S., Battistelli, M., Canonico, B., Evangelisti, C., Ferri, P., et al., 2010. Morphological and biochemical patterns in skeletal muscle atrophy. *Histol. Histopathol.* **25**:21-32.

- Ditma, M., Kahaly, G., 2003. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**(7): 2983-2992. Tomado de: Tomer, Y., Huber, A., 2009.
- Doniach, D., Bottazzo, G.F., Russell, R.C. 1979. Goitrous autoimmune Thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin. Endocrinol. Metabol.* **8**: 63-80.
- Dubowitz, V., Brooke, M., 1973a. The muscular dystrophies. En: "Muscle Biopsy: A modern approach". Saunders Co. Ltd. London-UK, pp. 169-253.
- Dubowitz, V., Brooke, M., 1973b. The procedure of muscle biopsy. En: "Muscle biopsy: a modern approach". Dubowitz, V. y Booke, M. (eds), W. B. Saunders Co. Ltd. London, pp. 15-19.
- Dubowitz, V., Sewry, C., 2007. *Muscle Biopsy a Practical Approach*". 3rd Ed. SAUNDERS. ELSEVIER. <http://www.elsevier.ca/product.jsp?isbn=9781416025931>. [Consulta: 2 de diciembre de 2010].
- Dunn, M.E., Hennessey, J.V., Cosmas, A. C., Lamont L.S., Manfredi, T.G., 2009. Clinical Case report: Ultrastructural Evidence of Skeletal Muscle Mitochondrial Dysfunction in Patients With Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid Sci.* **4**(6): CLS1-8.
- Evans, R.M., Watanabe, I., Singer, P.A., 1990. Central changes in hypothyroid myopathy: a case report, *Muscle Nerve*, **13**: 952-956. Tomado de: Marquez, A., Finol, H.J., De Blanco, M.C., Adjoulian, H., Pulido-Méndez, M., 2001. Skeletal muscle microvascular alterations in euthyroid and hypothyroid patients with autoimmune thyroid disease. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* **33**(4): 425-432.
- Fatourech, V., McConahey, W.M., Woolner, L.B., 1971, Hypertiriodism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clin. Proc.* **46**: 682-689. Tomado de: Levine, S.N. (1983).
- Fernandez, C., Figarella-Branger, D., Meyronet, D., Cassote, E., Tong, S., Pellissier, J.F., 2005. Electron microscopy in neuromuscular disorders. *Ultrastruct. Pathol.* **29**: 437-450.
- Finol, H. J., 1980. Efectos de la desnervación sobre la ultraestructura de un músculo rápido de la rata. *Acta Cient. Venez.* **31**: 229-239.
- Finol, H.J., 1986. Contribución al Estudio de la Ultraestructura del músculo esquelético enfermo. Trabajo de Ascenso para optar a la categoría de Profesor Titular. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Ciencias. Escuela de Biología. Caracas.
- Finol, H.J., 2006. Neurotomía y reinervación muscular: aspectos ultraestructurales y dinámicos de la degeneración y la regeneración muscular. Seminario Ingeniería Biomédica. Prótesis y Biomateriales, Simulación y Computación, Instrumentación Biomédica y Bioimpedancia. Publicaciones de la Comisión de Estudios Interdisciplinarios. Publicaciones. Año 9, N° 25, pp. 15-29.
- Finol, H. J., Márquez, A., Müller B., 1984. Ultrastructure of lipofuscin granules in normal human skeletal muscles. *Acta Cient. Venez.* **35**: 414-418
- Finol, H.J., Márquez, A., Bello, B., Rivera, H., 1994. Ultrastructure of skeletal muscle alterations surrounding a malignant fibrous histiocytoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **13**, 381-385.
- Finol, H.J., Márquez, A., Montes de Oca, I., Muller, B., Rivera, H., 1992. Muscle ultrastructure in some autoimmune nervous diseases. *Acta microscópica*, **Vol. 1**, N° 2, 55-62.
- Finol, H.J., Márquez, A., Navas, E., De Navas, N.R., 2001. Extraocular muscle ultrastructural pathology in the paraneoplastic phenomenon associated with retinoblastoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **20** (2), 281-285.
- Finol, H.J., Márquez, A., Rivera, H., Montes de Oca, I., Muller, B., 1994. Ultrastructure of systemic sclerosis inflammatory myopathy. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* **26** (2), 245-253.

- Finol, H.J., S., Márquez, A, Torres, H., 1989. Muscle ultrastructural in a case of mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome. *Acta Cient. Venez.* **40**, 349-353.
- Finol, H.J., Montagnani, S., Márquez, A., Montes de Oca, I., Müller, B., 1990. Ultrastructural pathology of skeletal muscle in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **17**, 210-216.
- Finol, H.J., Müller, B., Montes de Oca, I., Márquez, A., 1988. Ultrastructure of skeletal Muscle in Rheumatoid Myositis. *J. Rheumatol.* **15**: 552-555.
- Finol, H.J., Müller, B., Torres, S.H., Dominguez, J.J., Perdomo, P., Montes de Oca, I., 1986. Ultrastructural abnormalities in muscular vessels of hyperthyroid patients. *Acta Neuropathol. (Berl)* **71**: 64-69.
- Finol, H.J., Tonino, P., Márquez, A., Correa, M., Muller, B., Sosa, L., 1997. Microvascular pathology in the skeletal muscle paraneoplastic phenomenon. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* **29** (3), 329-334.
- Fisher, D., Beall, G., 1978, Hashimoto's thyroiditis. *Pharmacol Ther. (C)* **1**:445-458. Tomado de: Brown, J., (1978).
- Fuenmayor, D., Finol, H., Ogura, M., 1973. Aspectos ultraestructurales del proceso regenerativo en el músculo caudal del reptil "*Cnemidophorus lemniscatus*". *Acta Cient. Venez.* **24**:88-94.
- Gomori, G., 1941. The distribution of phosphatase in normal organs and tissues. *J. Cell Comp. Physiol.* **17**:71-83.
- González, J. E., 1979. La biopsia muscular en el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares. Trabajo de Ascenso a la categoría de Profesor titular, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.
- Graves, R. J. 1935. Clinical lectures, *Lond. Med. Surg. J.* **7**: 516. Tomado de: Puvanendran, K., (1979).
- Guimarães, C.A. y Linden, R., 2004. Programmed cell death. Apoptosis and alternative deathstyles. *Eur. J. Biochem.* **271**:1.638-1.650.
- Harande, M., Jaloveckas A. 1962. Estudio de la conducción de nervios motores normales y patológicos en el hombre. *Acta Cient. Venez.* Nº 4, **13**: 120-125.
- Harrison, T.R. 1987. Thyroiditis. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Book Company, NY. USA.
- Harrison, T.R., 2009. Miopatías endocrinas y metabólicas. Principios de Medicina Interna, 17a edición McGraw-Hill Book Company, NY. USA. Capítulo 382. Distrofias musculares y otras enfermedades musculares.
- Harvard, C.W., Campbell, E.D.R., Ross, H.B., Spence, A. W. 1963. Electromyographic and histological findings in the muscles of patients with thyrotoxicosis. *Quart. J. Med.* **32**: 145-163. Tomado de: Puvanendran, K., 1979.
- Hashimoto, H. 1912. Zue Kenntnis der lymphomatosen veränderung der Schilddruse (Struma Lymphomatosa). *Acta Klin. Chir.* **97**:219-248. Tomado de: Volpé, R., 1986.
- Hed, R., Kirstein, L., Ludmar, K., 1958. Thyrotoxic Myopathy, *J. Neurol. Neurosur. PS.* **21**: 270-278. Tomado de: Puvanendran, K., 1979.
- Heffner, R.R. Jr., Schochet, S.S. Jr., 1996. Skeletal Muscle. Anderson's pathology. Tenth Edition. Damjanov, I. and Linser J. (Eds) pp. 2.653-2.687.
- Heinrich, T.W., Graham, G., 2003. Hypothyroidism Presenting as Psychosis: Myxedema Madness Revisited. Prim Care Companion, *J. Clin. Psychiatry.* 2003; **5**(6): 260-266.
- Hennessey J., Wartofsky L., 2007. Hashimoto's disease. *J. Clin. Endocr. Metab.* Vol. **92**, Nº 7a.

- Ho, K. L., 1984. Basophilic degeneration of skeletal muscle of hypothyroid myopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **108**: 239-245.
- Ho, K.L., 1987. Crystalloid bodies in skeletal muscle of hypothyroid myopathy. *Acta Neuropathol. (Berl)*.**74**:22-32.
- Huber, A., Menconi, F, Corathers, S., Jacobson, E.M., Tomer, Y., 2008. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanism. Tomado de: Tomer, Y., Huber, A., (2009).
- Hudgson, P., Hall, R., 1982. Endocrine myopathies. In: "Skeletal Muscle Pathology". Mastaglia, F.L. & Walton, J. (eds.). Churchill Livingstone. Edinburgh, London Melbourne and NY. pp. 393-407.
- Jerusalem, F., 1982. Circulatory disorders and pathology of intramuscular blood vessels. In "Skeletal Muscle Pathology". Mastaglia, F.L. & Walton, J. (eds.). Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and NY, pp. 537-560.
- Jogerst, G.J, Wilbur, J.K., 2007. Care of the elderly. In: Rakel RE, ed. *Textbook of Family Medicine*. 7th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier. chap 7.
- Jonckheer, M. H., Vanhaelst, L., Deconink, F., 1981. Atrophic autoimmune thyroiditis: Relationship between the clinical state and intrathyroidal iodine as measured in vivo in man. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **53**: 476-479.
- Kaminki, H.J., Ruff, R.I., 1994. Toxic and iatrogenic muscle disorders. En: "Disorders of Voluntary Muscle". Karpati, G. , Hilton-Jones, D. and Griggs, R. 7Th Ed. 2001. Cambridge University Press.
- Kendall-Taylor, T., 1983. *Endocrine myopathies. Med. J.* **287**: 705-708.
- Kidd, A., Okita, N., Row, U., 1980. Immunologic aspects of Grave`s and Hashimoto`s disease. *Metabolism.* **59**:80-99.
- Koobs, D. H., Schuultz, R.L., Jutzy, R. V., 1978. The origin of lipofuscin and possible consequences to the myocardium: *Arch. Pathol. Lab. Med.* **102**:66- 68. Tomado de: Finol, H. J., Márquez, A., Müller B. (1984).
- Korényi-Both, A., 1981. Thyrotoxic Myopathy. *Acta Neuropathol. (Berl)*. **53**: 237-248.
- Levine, S. N., 1983. Current Concepts of Thyroiditis. *Arch. Intern. Med.* **143**:1.952-1.956.
- Lindsay R., 1997. Hipotiroidismo. *Lancet* (ed. Española). **30**: 361-366.
- Luft, J. H., 1961. Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **9**:409-414.
- Malkoff, D.B. y Strehler, B. L., 1963. The ultrastructure of isolated and in situ human cardiac age pigment. *J. Cell Biol.* **16**:611-616. Tomado de: Finol, H. J., Márquez, A., Müller B. (1984).
- Mandac, J.C., Chaudhry, S., Sherman, K.E., Tomer, Y., 2006. The Clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*, **43**(4):661-672. Tomado de: Tomer, Y., Huber, A., 2009.
- Márquez, A., Finol, H.J., 1984. Glycogenosomes in Fibres of Human Normal Skeletal Muscles. An Electron-microscopic Study. *Acta Neuropathol. (Berl)*. **63**: 347-350
- Márquez, A., Finol, H.J., De Blanco, M.C., Adjounian, H., Pulido-Méndez, M., 2001. Skeletal muscle microvascular alterations in euthyroid and hypothyroid patients with autoimmune thyroid disease. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, **33**(4): 425-432.
- Mauro, A., 1961. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **9**: 493-495. Tomado de: Finol, H.J., 1980.
- McCarty, D. I., 1985. Arthritis and allied conditions. En:"Epidemiology of the Rheumatic Diseases". ABC of Rheumatology. 4th Ed. By Adewale Adebajo, pp. 9-40.

- McKenzie, J.M., Zakarija, M., 1989. Hiperthyroidism. In: "Endocrinology" DeGroot L. J. Ed., Saunders, Philadelphia, 2nd ed. pp. 683-701. Tomado de: Márquez, A., Finol, H.J., De Blanco, M.C., Adjounian, H., Pulido-Méndez, M., 2001.
- Mckeran, R. O., 1975. Muscle fibre type changerin hypothyroid myopathy. *J. Clin. Path.* **28**: 659-663.
- Mc Lean R, Podell, D., 1995. Bone and joint manifestations of hipothyroidism. *Semin. Arthritis Rheum.* **24**:282-290.
- Menconi F., Oppenheim Y.L., Tomer Y. , 2008. Grave`s disease, In: Shoenfeld Y., Cervera, R., Gershwin M.E., editors. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa, N.J.: Humana Press, 2008, pp. 231-235. Tomado de: Tomer, Y., Huber, A., 2009.
- Michalek, K., Morshed, S., Latif, R. y Davies, T., 2009. *Autoimmunity Reviews*, Elsevier. **9**: 113-116
- Millonig, G., 1961. Advantages of a phosphate buffer for OsO4 solutions in fixation. *J. Appl. Phys.* , **32**: 1.637-1.640.
- Muller, A.F., Drexhage, H.A., Berghout, A. 2001. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr. Rev.*, **25**(5):605-630. Tomado de: Tomer, Y., Huber, A., 2009.
- Muir, A. R., Khanji, A.H., Allbrook, D., 1965. The structure of the satellite cells in skeletal muscle. *J. Anat.*, **99**: 435-444. Tomado de: Finol, H.J., 1980.
- Munsant, T. L., Thompson, L.R., Coleman, R.F., 1969. Centronuclear (« myotubular «) myopathy. *Arch. Neurol.*, **20** : 120-132. Tomado de : Finol, H. J., 1986.
- Netter, F., 1986. Sistema Endocrino y Enfermedades Metabólicas. Salvat Editores, S.A. Caracas. Tomo IV. pp. 67.
- Nickel, S. N., Frane, B., 1961. Nervous and Muscular systems in mixedema. *J. Chronic. Dis.*, **14**: 570-581. Tomado de: Scarpalezos, S., 1973.
- Newman, A. J., Lee, C., 1980. Hypothyroidism simulating dermatomyositis. *J. Pediatr.*, **97**: 772-774.
- Novikoff, A. B., Shin, W. y Drucker, J., 1961. Mitochondrial localization of oxidative enzymes: Staining results with two tetrasolium salt. *J. Cell. Biol.* **9**: 47-61. Tomado de: Rehfeldt, C., Renne, U., Sawitzky, M., Binder, G., Hoeflich, A., 2010.
- Okita, N., Row, V., Volpé, R., 1981. Suppressor T-Lymphocyte deficiency in Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **52**: 528-533.
- Ono, S., Inouye, K., Mannen, T., 1987. Myopathology of hypothyroid myopathy. *J. Neurol. Sci.* **77**: 237-248.
- Ord, W. N., 1878. On Myxoedema. *Med. Chir. Trans.* **61**: 57-58. Tomado de: Heinrich, T.W., Grahm, G., 2003.
- Oxenhandler, R., Hart, M.N., Bickel, J., Searce, D., Durham, J., Irvin, W., 1982. Pathologic features of muscle in systemic lupus erythematosus: a biopsy series with comparative clinical and immunopathologic observations. *Hum Pathol.* **13**(8):745-57.
- Papadimitrion, J.M., Mastaglia, F.L., 1982. Ultrastructural changes in human muscle fibers in disease. *J. Submicrosc. Cytol.* **14**: 525-551. Tomado de: Finol, H.J., 1986.
- Pellegrino, C., Franzini, C., 1963. An electron microscope study of desnervation atrophy in red and white skeletal muscle fibers. *J. Cell. Biol.* **17**: 327-349. Tomado de: Finil, H.J., 1986.
- Padykula, H. y Hernan, E., 1955. The specificity of the histochemical method for adenosine triphosphatase. *J. Histochem. Cytochem.* **3**: 170-195.
- Puvanendran, K., 1979. Thyrotoxic Myopathy. *J. Neurol. Sci.* **42**:441-451.

- Ramsay, I., 1965. Electromyography in thyrotoxicosis. *Quart. J. Med. New series* XXXIV **135**: 255-267.
- Ramsay, I., 1966. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet*, **2**: 931-934. Tomado de: Puvanendran, K., 1979.
- Ramsay, I., 1968. Thyrotoxic muscle disease. *Postgrade Med. J. May*. **44**: 385-397.
- Ramsay, I., 1982. Endocrine Myopathies. *The Practitioner*. **226**: 1.075-1.080.
- Rehfeldt, C., Renne, U., Sawitzky, M., Binder, G., Hoeflich, A., 2010. Increased fat mass, decreased myofiber size, and a shift to glycolytic muscle metabolism in adolescent male transgenic mice overexpressing IGFBP-2. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **299**:287-298.
- Reynolds, E.S. 1963. The use of lead citrate at high pH as an electron microscopy with heavy metals. *J. Cell. Biol.* **17**: 208-212
- Reznik, M., 1969. Origin of myoblast during skeletal muscle regeneration. *Lab. Invest.* **20**: 353-363. Tomado de: Finil, H. J., 1980.
- Roitt, I.M., Doniach, D., Campbell, R.N., Hudson, R.V. 1956. Auto-antibodies in Hashimoto's diseases (lymphadenoid goitre). *Lancet* **II**: 820-821
- Rose, N. R., Witebsky, E., 1956. Studies on organ specificity V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J. Immunol.* **76**: 417-427.
- Roti, E., Uberto, E., 2002. Post-partum thyroiditis, a clinical update. *Eur. J. Endocrinol.*, **146**(3): 275-279. Tomado de: Tomer, Y., Huber, A., 2009. *J. Autoimmun.* **32**: 231-239.
- Russo, S., 1988. Asociación entre Tiroiditis y Miopatía. Un estudio clínico, electromiográfico, histoquímico, de inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Tesis Post-grado Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Hospital General Dr. Domingo Luciani. Caracas. Venezuela.
- Saltin, B., Henriksson, J., Nygaard, E., Anderson, P. y Jansson, E., 1977. Fibre types and metabolic potentials of skeletal muscle in sedentary men and endurance runners. *Ann NY Acad. Sci.* **301**: 3-21.
- Satoyoshi, E., Murakami, K., Torii, J., 1963. Thyrotoxic Myopathy. *Lancet*, **2**:843-844. Tomado de: Puvanendran, K., 1979.
- Scarpalezos, S., 1973. . Neural and muscular manifestations of hypothyroidism. **29**: 140-144.
- Schochet, S.S., Lampert, P. W., 1978. Diagnostic electron microscopy of skeletal muscle. In: " Diagnostic Electron Microscopy". Vol. I. B.F. Trump & R.T. Tomado de: Finol, H. J., 1986.
- Schumacher, J., Moll, H.D., 2010. A Manual of Equine Diagnostic Procedures. Collection of Tissue. In: Schumacher J. and Moll H.D. (Eds.), Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivis.org). (Consulta: 22 Nov 2010).
- Shafiq, S. A., 1970. Satellite cells and fibre nuclei in muscle regeneration. In: "Regeneration of striated muscle and myogenesis". Edit. A. Mauro, S.A. , Shafiq & A.T. Milhorat. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 122-123. Tomado de: Finol, 1980.
- Shafiq, S. A., Milhorat, A.T., Gorycki, M.A. 1967. Fine structure of human muscle in neurogenic atrophy. *Neurology*. 1967 Oct;17(10):934-48.
- Sierra, L., Sendino, A., Pacheco, R., Aparicia, G. y Barbado, F. J. , 2001. Tiroiditis de Hashimoto y Síndrome de Sjögren. ¿Asociación o síndrome múltiple autoinmune?. *An. Med. Inter. (Madrid)*; **18**: 86-87.

- Sierra, S., Roschman, A. y Finol, H.J., 2008. Ultraestructura de la miopatía vacuolar en algunas Enfermedades Autoinmunes. Pres. XIII Congreso Venezolano de Microscopía y Microanálisis.
- Soza, M. A., 1992. Algunas consideraciones sobre las miopatías metabólicas. Cuadernos de Neurología. Vol. XX. Dpto. Neurología. Escuela de medicina. Pontificia Universidad Católica Chile. Artículo publicado en revista disponible en Internet. http://escuela.med.puc.cl/publ/Cuadernos/cuadernos_92/pub_Ind_92.html.
- Sridama, V., Pacini, F., Degroot, L.J. 1982. Decrease suppressor T-Lymphocytes in autoimmune thyroid disease detected by monoclonal antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **54**; 316-319.
- Stagnaro, G., 2002. A Clinical Rev. 152: postpartum thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**(9):4042-4047. Tomado de: Tomer, Y., Huber, A., 2009.
- Strakosch, C.R., Wenzel, B.E. Row, V.V., Volpé, R., 1982. Immunology of autoimmune thyroid diseases. *New Engl. J. Med.* **307**: 1.499-1.506.
- Suzuki, S., Mitsunaga, M., Miyoshi, M., 1980. Cytophilic antithyroglobulin antibody and antibody-dependent monocyte-mediated cytotoxicity in Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **51**: 446-453.
- Tomer, Y., Huber, A., 2009. *J. Autoimmun.* **32**: 231-239.
- Torres, E., Dominguez, J.J., Perdomo, P., Mfiller, B., Finol, H.J., Montes de Oca, I., 1985. Histochemical and ultrastructural study in skeletal muscle from hyperthyroid patients. *Clin. Physiol. (suppl.)*. **4**: 123.
- Tunbridge, W.M.G., Brewis, M., French, J. M., 1981. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Bri. Med. J.* **282** : 258-262. Tomado de: Levine, S. N., 1983.
- Utiger, R.D., 1989. Hypothyroidism, In: "Endocrinology" DeGroot L.J. ed., Saunders, Philadelphia, 2nd ed., pp. 702-721. Tomado de: Marquez, A., Finol, H.J., De Blanco, M.C., Adjouian, H., Pulido-Méndez, M. 2001. Skeletal muscle microvascular alterations in euthyroid and hypothyroid patients with autoimmune thyroid disease. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, **33**(4): 425-432.
- Valberg, S.J., 2006. Diagnostic approach to muscle disorders. *American Association of Equine Practitioners (AAEP Proceedings)*, **52**: 340-346.
- Velasco, E., Finol, H.J., 1983. The effects of tenotomy on the ultrastructure of a rat fast twitch muscle. *Acta Cient. Venez.* **34**: 124-131.
- Velasco, E., Finol, H.J., Márquez, A., 1995. Toxic and neurogénic factors in chloroquine myopathy fibre selectivity. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* **27**: 451-457.
- Volpé, R., 1985. Autoimmunity and endocrine disease. Basic and clinical endocrinology. N° 5 (Larsen, P.R. London, D. R. & Sonksen, P. eds), Marcel Dekker, New York, pp. 109-285. Tomado de: Volpé, R., 1986.
- Volpé, R., 1986. Autoimmunity Thyroid Disease. A perspective. *Mol. Biol. Med.* **3**: 25-51.
- Watson, M. L. 1958. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **4**: 475-478.
- Wattenberg, L. W., Leong, J.L., 1979. Effects of coenzyme Q10 and menadione on succinate dehydrogenase activity as mesured by tetrazolium salt reduction. *J. Histochem.* **8**: 296-303.
- Weetman AP, 2000. Chronic autoimmune tiroiditis, In: Braverman L.E., Utiger, R.D. editors, Werner and Ingbar's the thyroid. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. pp. 721-732. Tomado de: Tomer, Y., Huber, A., 2009.
- Wilke, W. S., 1981. Hipothyroidism with presenting symptoms of fibrositis. *J. Rheumatol.* **8**: 626-631.

Wonnacott, T. H., Wonnacott, R. J., 1979. Introducción a la estadística. Wonnacott, T.H., Wonnacott, R.J. (eds) Edt. LIMUSA. Mexico. pp. 229-260.

Woolf, P.D., 1980. Transient painless tiroiditis with hyperthyroidism: A variante of lymphocytic tiroiditis? *Endocr. Rev.* 1:411-420. Tomado de: Levine, S.N., 1983.

Consultas en Línea

Algunas consideraciones sobre las Miopatías Metabólicas. Cuadernos de Neurología.
http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/cuadernos_92/pub_01_92.html. [Consulta: 06 de abril de 2010].

Enfermedad de Hashimoto. www.hormone.org, Julio 2007. [Consulta: 06 de abril de 2010].
<http://www.hormone.org/Resources/loader.cfm?csModule=security/getfile&pageid=1113> [Consulta: 09 de marzo de 2010].

Funcionamiento de la Glándula Tiroides.
<http://www.endocrineweb.com/thyfunction.html> [Consulta: 06 de abril de 2010].

Conceptos medicos.
http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Hiperestesia [Consulta: 06 de abril de 2010].

Muscle biopsy: A modern approach
http://books.google.com.br/books?hl=es&lr=&id=ZjoCVMnbL4AC&oi=fnd&pg=PP1&dq=+Muscle+biopsy:+A+modern+approach&ots=8dtK0LVMGg&sig=vYcO01B7mUjs_bbQ-[Consulta: 06 de abril de 2010].

The Bergstrom-type biopsy needle is used to sample muscle. Shown is the U. C. H. Skeletal Muscle Biopsy Needle (Popper & Sons, Inc. 300 Denton Ave., New Hyde Park, NY 11040 USA). www.ivis.org/.../schumacher/chap1/fig1-9_sm.jpg. [Consulta: 06 de abril de 2010].

Tiroiditis incidencia. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000371.htm>
[Consulta: 09 de abril de 2010].
www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1255/4/Articulo [Consulta: 06 de abril de 2010].

Ilustraciones:

Figura 1. Esquema Glándula Tiroides. Tomado y modificado de: www.mural.uv.es/madumar.
[Consulta: 15 de marzo de 2010].

Figura 3. Músculo Cuadriceps Femoral. Tomado y modificado de: [www/ de Google](http://www.google.com). Anatomía Humana.
[Consulta: 2 de febrero de 2010].

Figura 4b. Aguja de Bergström. Para tomar muestras de músculo.
Tomado y modificado de: www.ivis.org/.../schumacher/chap1/fig1-9_sm.jpg. [Consulta: 2 de febrero de 2010].

Figura 5. Esquema de Fibra muscular. Tomado y modificado de:
http://bp0.blogger.com/_kQ5uuosMRMc/SCjuWworxl/AAAAAAAAABA/skR30qD1wxA/s1600-h/fibra+muscular.bmp
[Consulta: 2 de febrero de 2010].

Glosario

Acropaquia

El agrandamiento redondeado selectivo del segmento distal de los dedos de las manos y los pies, debido a la proliferación del tejido conectivo, en especial de su parte dorsal, se denomina hipocratismo digital u acropaquia; con esto se produce una mayor esponjosidad de las partes blandas de la base de la uña. La acropaquia puede ser hereditaria, idiopática, o adquirida y como concomitante de una gran cantidad de alteraciones, entre las que figuran las cardiopatías cianóticas, la endocarditis infecciosa y una gran variedad de problemas pulmonares (entre ellos figuran el cáncer de pulmón primario y metastásico, la bronquiectasia, el absceso pulmonar, la fibrosis quística y el mesotelioma), así como algunas enfermedades digestivas (entre ellas la enteritis regional, la colitis ulcerosa crónica y la cirrosis hepática). En algunos casos es ocupacional, por ejemplo en operadores de martillos neumáticos. "

Atrofia muscular

Es la disminución de masa muscular y el desgaste de los tejidos musculares. Los músculos que pierden inervación pueden atrofiarse o simplemente dañarse.

Calambres musculares

Se conoce como calambre a una contracción súbita, involuntaria y dolorosa de un músculo esquelético, manifestada por endurecimiento visible y palpable de éste. La contracción abarca parte o la totalidad de un músculo, y en general su duración va desde segundos hasta pocos minutos.

Electromiografía

Etimológicamente, el término electromiografía (EMG) se refiere al registro de la actividad eléctrica generada por el músculo estriado. Sin embargo, en la práctica se utiliza para designar genéricamente las diferentes técnicas utilizadas en el estudio funcional del sistema nervioso periférico (SNP), de la placa motriz y del músculo esquelético, tanto en condiciones normales como patológicas. La EMG de aguja está indicada cuando se sospecha la presencia de trastornos miógenos o neurógenos, sean estos primarios o secundarios.

Electroneurografía

Prueba electrofisiológica para la exploración de nervios periféricos que estudia la amplitud del potencial de acción, obtenido tras el estímulo supra-máximo de un nervio, expresado en porcentaje respecto al nervio homólogo del otro lado del cuerpo. Estos potenciales son proporcionales al número de fibras musculares que se contraen, lo cual se correlaciona con el número de neuronas sanas o lesionadas.

Fatiga muscular

Estado al que se llega por una contracción fuerte y prolongada de un músculo. Estudios realizados en atletas durante el ejercicio prolongado submáximo han demostrado que la fatiga muscular aumenta en proporción casi directa al ritmo de la reducción de glucógeno en el músculo. La fatiga muscular en el ejercicio submáximo a corto término se asocia con la carencia de oxígeno y un aumento de nivel de ácido láctico en sangre y músculo y un aumento acompañante en la concentración de iones de hidrógeno en el músculo ejercitado.

Hiperestesia

Del griego hyper, por encima, más allá y aisthēsis, sensibilidad. Exageración de las diversas formas de la sensibilidad.

Mialgia

Dolencias musculares; Dolor en los músculos. Son comunes y pueden comprometer a más de un músculo al mismo tiempo. El dolor muscular también puede involucrar ligamentos, tendones y fascia, los tejidos blandos que conectan los músculos, huesos y órganos.

Miopatía

Término generalmente utilizado para designar las enfermedades musculares.

Músculo Cuádriceps femoral

El músculo Cuádriceps femoral o cuádriceps crural es un gran músculo extensor, el músculo más potente y voluminoso de todo el cuerpo humano, situado en la cara anterior del muslo, soporta nuestro peso y nos permite andar, caminar, sentarnos y correr. Se denomina cuádriceps debido a que tiene cuatro cabezas musculares, está compuesto por el recto femoral, el vasto externo, el vasto interno y el vasto intermedio, que unidos forman una gran masa muscular que constituye las caras anterior y laterales del fémur.

Nódulos de Heberden

Una manifestación más o menos común de la osteoartritis es el desarrollo de protuberancias óseas o nódulos en las articulaciones de los dedos. Las protuberancias que ocurren en las articulaciones distales de los dedos se conocen como nódulos de Heberden, mientras que las protuberancias que se presentan en las articulaciones medias de los dedos se llaman nódulos de Bouchard. Cualquiera de ellos puede resultar de una lesión a un dedo, pero usualmente ocurren sin lesión previa. Aparecen más a menudo en mujeres, empezando generalmente entre los cuarenta y los sesenta años de edad. Generalmente suceden en familias, lo que indica una tendencia hereditaria a desarrollarlos.

Parestesias

La parestesia se define como la sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general que se traduce por una sensación de hormigueo, adormecimiento, acorchamiento, etc., producido por una patología en cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico.

El entumecimiento y hormigueo son sensaciones anormales que se pueden producir en cualquier parte del cuerpo, pero son más usuales en las manos, pies, brazos y piernas.

Reflejos osteotendinosos

Su estudio es una de las áreas más importantes de la semiología clínica, porque, en caso de lesión de la médula espinal, permite localizar el daño con mucha precisión. Es una prueba diagnóstica simple, rápida de efectuar y no invasiva, basada en el examen físico.

El examen de los reflejos osteotendinosos debe ser siempre hecho en ambos lados del cuerpo, para comparar la respuesta neurológica, si es simétrica o no. En caso de ser asimétrica, probablemente está indicando lesión neurológica. Corresponde entonces estudiar dónde se encuentra la lesión; si en la Vía aferente o vía sensitiva, el Centro procesador del reflejo, la Vía eferente o motora, o el músculo efector (**patelar**: Reflejo tendinoso que se produce en la rótula, **aquiliano**: Reflejo tendinoso que se produce en la planta del pie (talón de aquiles), músculo soleo, **bicipital**: Reflejo tendinoso que se obtiene al golpear con el martillo de reflejos el tendón del músculo bíceps braquial. **y tricipital**: Reflejo tendinoso que se obtiene al golpear con el martillo de reflejos el tendón del músculo tríceps.)

Transaminasas

Término genérico que define a las enzimas de origen hepático que se miden en la sangre como indicadores de enfermedad del hígado. Las más conocidas se abrevian AST (o GOT) y ALT (o GPT).

Técnica de Inmunofluorescencia

Es una prueba de diagnóstico serológico que tiene dos variedades principales: a) Inmunofluorescencia directa (IF) aplicada fundamentalmente a la detección de antígenos en una muestra clínica y b) Inmunofluorescencia indirecta (IFI) aplicada a la detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente frente a un determinado antígeno o a la detección de un antígeno en una muestra clínica. La lectura de ambas modalidades de IF se hace con un microscopio de fluorescencia cuya luz excita al isotiocianato de fluoresceína (conjugado marcador) haciendo que emita luz fluorescente de color verde. La observación de luz verde fluorescente "tiñendo" un objeto de la muestra indica la presencia del antígeno en la muestra o de anticuerpos específicos en el suero.

Rabdomiólisis

Es la descomposición de las fibras musculares que ocasiona la liberación de los contenidos de dichas fibras (mioglobina) en el torrente sanguíneo. Algunas de éstas son tóxicas para el riñón y con frecuencia causan daño renal.

Apéndice

MÚSCULO ESQUELÉTICO. ORGANIZACIÓN CELULAR. TIPOS DE FIBRAS

Organización celular

El músculo esquelético es considerado un verdadero sincitio anatómico, pues cada célula presenta múltiples núcleos, originada por la fusión de múltiples células. Estas células presentan ramificaciones y fibras de interconexión. El sincitio del músculo esquelético es importante porque permite una rápida contracción coordinada de los músculos en toda su longitud. El potencial de acción se propaga a lo largo de la superficie de la fibra muscular desde el punto de contacto sináptico con la neurona motora.¹

La disposición multinucleada del músculo esquelético (sincitio) es importante en estados patológicos como la miopatía, donde los focos de necrosis (muerte) de una parte de una célula del músculo esquelético no resulta en la necrosis de las secciones adyacentes a esa misma célula, porque estas regiones tienen su propio material nuclear. Por lo tanto, la miopatía generalmente se asocia con tales "necrosis segmentarias", aunque algunos de los segmentos supervivientes estén funcionalmente separados de su innervación a través de la pérdida de continuidad con la unión neuromuscular.

Núcleos

Frente a lo que sucede en las otras células del organismo, la célula muscular posee varios núcleos (multinucleada). Resulta de la fusión de células con un único núcleo (mononucleadas): los mioblastos (durante el desarrollo embrionario) o las células satélite (durante la regeneración después del nacimiento). La fibra muscular madura (multinucleada) contiene múltiples núcleos dispuestos en la periferia de la célula.

Sarcolema

La fibra muscular está rodeada por una membrana: el sarcolema. Ésta presenta finas invaginaciones tubulares (túbulos transversos o túbulos T) distribuidas regularmente a lo largo de la fibra muscular en la que penetra profundamente.

Sarcoplasma

El citoplasma de la fibra muscular, denominado sarcoplasma, contiene las organelas responsables de su funcionamiento (retículo endoplásmico, mitocondrias) y el citoesqueleto. En el sarcoplasma, se encuentran reservas importantes de glucógeno («combustible» de la célula muscular), así como la mioglobina (proveedor de oxígeno de la célula muscular).

Retículo endoplasmático liso y túbulo T

La fibra muscular posee un retículo sarcoplásmico (RS) liso especialmente desarrollado. Éste forma extensiones de tal modo que dos bolsas de retículo sarcoplásmico rodean cada túbulo T para formar una tríada. La tríada es la estructura que permite el paso de la señal nerviosa (potencial de acción) durante la liberación del calcio a partir del RS, es decir, el acoplamiento de la excitación a la contracción.

Miofilamentos

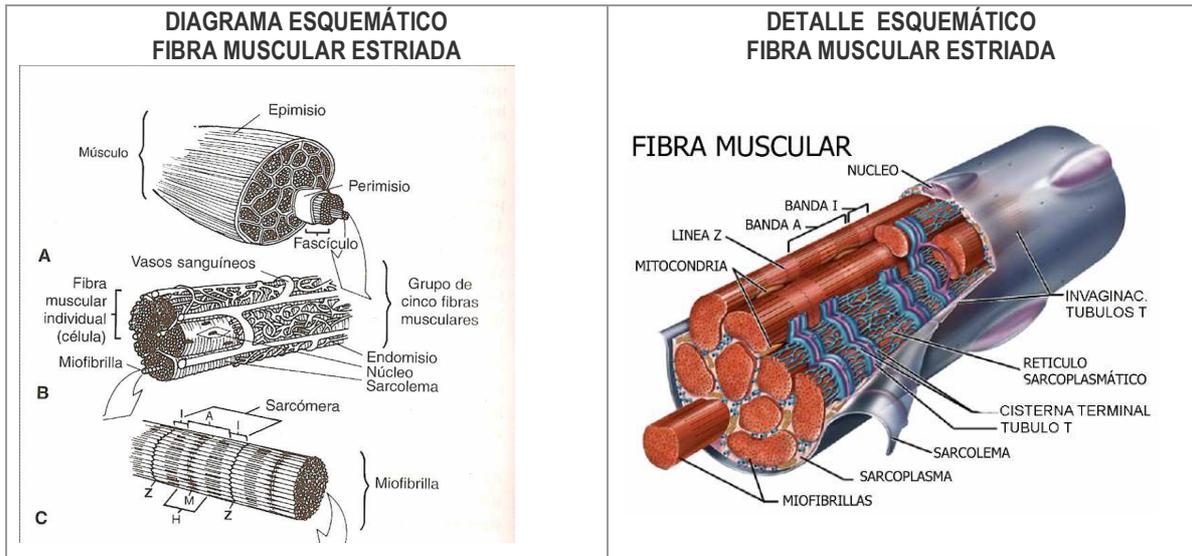
En las moléculas, las estrías de las miofibrillas están formadas por una disposición ordenada de dos tipos de filamentos de proteína o miofilamentos en el sarcómero. Los filamentos gruesos están formados por moléculas de miosina. Los filamentos finos están formados principalmente por actina.

Mitocondrias

El músculo es una verdadera fábrica metabólica que consume energía. El sarcoplasma de una fibra muscular contiene numerosísimas mitocondrias. Son las que producen energía (ATP) directamente utilizable por la fibra muscular para contraer sus miofibrillas.

Miofibrillas

Las miofibrillas son un constituyente citoplasmático de las células musculares (miocitos). Son filamentos delgados que se encuentran en el citoplasma de las fibras musculares e inclusive se pueden encontrar alrededor de 2.000 miofibrillas (del prefijo mio que significa "músculo"). Se extienden de un extremo a otro de la fibra muscular, donde se encuentran agrupadas en haces. Son pequeñas unidades estructurales y funcionales de la fibra muscular. Estas últimas no presentan envolturas y los espacios entre ellas están ocupados por el citoplasma de la fibra muscular, llamado sarcoplasma, que contiene núcleos y mitocondrias, y a través del cual transcurre una red tubulo-membranosa que desempeña un rol importante en el proceso de excitación-contracción, denominado sistema sarcotubular. Este sistema está formado por un sistema T y un retículo sarcoplasmático. El sistema T de túbulos transversos, que es continuo con el sarcolema de la fibra muscular, forma una rejilla perforada sobre la superficie de las fibras musculares individuales. La función del sistema T es la transmisión rápida del potencial de acción desde la membrana celular a todas las miofibrillas contenidas en la fibra muscular. La contracción de una fibra muscular requiere de la contracción simultánea de todas sus miofibrillas.



Las miofibrillas tienen aspecto diferente en el músculo liso y estriado.

Fibra muscular lisa: las miofibrillas son las que se contraen, y esta contracción suele ser muy lenta.

Fibra muscular estriada: el protoplasma de dicha fibra ha sufrido una gran transformación y se ha dividido en numerosas fibrillas longitudinales (aproximadamente 10.000 en las fibras humanas). La unión de estas fibrillas comunica a la fibra una estriación longitudinal semejante a la que ofrece un haz de alambres.

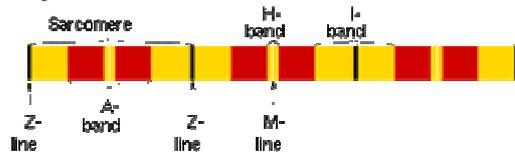
Cada fibra es una célula polinucleada (partiendo de un núcleo se dividen en muchos que pueden encontrarse hasta en la zona periférica); las fibrillas o miofibrillas constituyen "diferenciaciones citoplasmáticas".

Examinada con un microscopio de gran aumento, cada fibrilla aparece formada por una serie de discos apilados que son alternativamente claros y oscuros; los discos oscuros son contráctiles y los discos claros son elásticos. Como en una vista longitudinal de la fibra todos los discos claros se corresponden y también los discos oscuros. El conjunto de la fibra ofrece una estriación transversal.

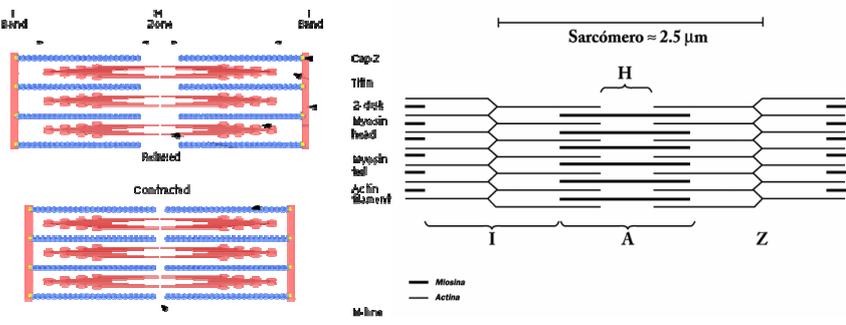
Cada miofibrilla consta de múltiples miofilamentos que son unas hebras delgadas o gruesas compuestas químicamente de dos proteínas especiales: actina y miosina. Los miofilamentos de una miofibrilla no abarcan toda la extensión de la fibra muscular sino que se dividen en compartimentos llamados sarcómeros.

La agrupación de miofilamentos delgados o de actina forman las bandas transversales claras de una miofibrilla y la agrupación de las segundas o de miosina, las bandas oscuras. Las primeras se conocen también como bandas I y las segundas como bandas A. Estas bandas se alternan. Las bandas I y A en conjunto se denominan sarcómero. Además de la actina, los miofilamentos delgados tienen otras dos moléculas de proteína que son tropomiosina y troponina, que intervienen en la regulación de las contracciones musculares.

Diagrama de la estructura de una miofibrilla:



Modelo del deslizamiento filamentososo en el proceso de contracción muscular:



Una sarcómera está separada de las otras por zonas angostas de material denso que son las líneas Z. Los filamentos delgados se fijan en las líneas Z y se proyectan en ambas direcciones. Además de actina, los miofilamentos delgados contienen otros dos tipos

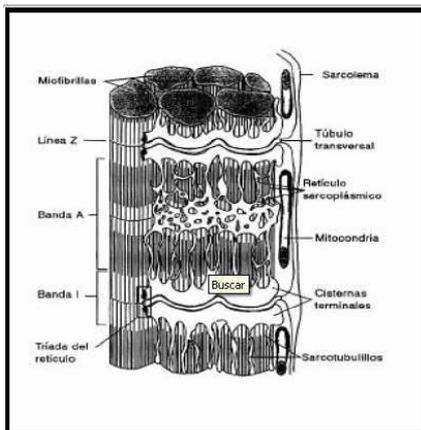
de proteína así como sitios receptores de miosina. Cada filamento de miosina posee unas pequeñas proyecciones denominadas puentes, las cuales al interactuar con los filamentos de actina, producen la contracción. Los miofilamentos gruesos se interdigitan con los extremos libres de los miofilamentos delgados y ocupan la banda A de la sarcómera. En la mitad de esta banda se aprecia la zona H. Las moléculas de miosina que las integran, tienen zonas por las cuales pueden unirse a las moléculas de actina y otras, al ATP. Contenido de las miofibrillas

Las miofibrillas están rodeadas de un fluido intracelular llamado sarcoplasma, que contiene ATP, enzimas, proteínas, mioglobina, lípidos, minerales, etc. Dentro de las miofibrillas hay gránulos de glucógeno, mioglobina, lípidos, sustancias ricas en energía (fosfocreatina) y proteínas contráctiles que forman parte de las manchas claras y oscuras. A continuación se indican los principales componentes de las miofibrillas:

Bandas claras: tienen una línea más oscura o Z (proteína contráctil). El espacio entre dos líneas Z se denomina sarcómero y constituye la unidad funcional del tejido muscular. Línea H: es una proteína contráctil. Banda I: está compuesta de 3 proteínas: actina, troponina y tropomiosina. Banda A: está compuesta de miosina. Proteínas contráctiles: Miosina: filamento grueso de la banda A. Proteína con dos cadenas polipeptídicas. Con diámetro de 150 micrómetros y longitud de 1,6 nanómetros. Actina, tropomiosina y troponina: son proteínas de contracción rápida y constituyen el filamento delgado. Funciones La capacidad contráctil de la célula o "fibra" muscular es un caso particular de la capacidad contráctil de elementos fibrilares y globulares constitutivos del citoesqueleto de la célula.

En comparación con otros tejidos, el muscular es un caso de alta especialización y complejidad contráctil. No se trata sólo del movimiento aislado de células, sino de una acción sincronizada y secuencial de contracciones que involucran a todo el tejido.

En el músculo esquelético, cada miofibrilla está rodeada de un elaborado sistema de membranas lisas que corresponden al retículo sarcoplásmico. Estas membranas están alineadas en forma precisa con respecto al patrón de bandeo de las miofibrillas. En la zona de unión de la banda A con la banda I el retículo sarcoplásmico se expande para formar las cisternas terminales. Las 2 cisternas terminales paralelas se asocian estrechamente a un tubo transversal (T), formando un complejo denominado tríada (Figs. 1 y 2).



Representación esquemática de la estructura de las fibras musculares (esquema tomado de Bloom y Fawcett 1996). Representación de la estructura microscópica.

Figura 1

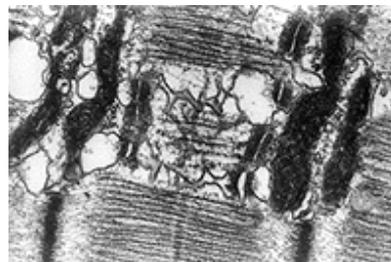


Figura 2

El sistema de tubos T (Figs 3 y 4), está formado por numerosos túbulos continuos con la membrana plasmática (sarcolema) de la célula muscular. Cada uno de estos túbulos corre transversalmente entre 2 cisternas terminales. Aunque las cisternas terminales y el túbulo T están físicamente separados, el espacio entre ellos aparece ocupado regularmente por estructuras que se asocian estrechamente a la membrana de ambos sistemas. La contracción de una fibra muscular requiere de la contracción simultánea de todas sus miofibrillas. La forma y distribución del sistema T permite que la onda de depolarización, responsable de la contracción muscular, se distribuya rápidamente desde la superficie celular hacia el interior del citoplasma alcanzando a cada miofibrilla.

La depolarización de la membrana plasmática de la célula muscular, que se propaga a lo largo de los túbulos T, produce la apertura de canales de Ca^{++} en la membrana del retículo sarcoplásmico y la liberación de Ca^{++} hacia el citosol. Se piensa que la onda de depolarización induce un cambio conformacional en proteínas sensoras del túbulo T, que se transmite directamente a la proteína que forma los canales de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico.

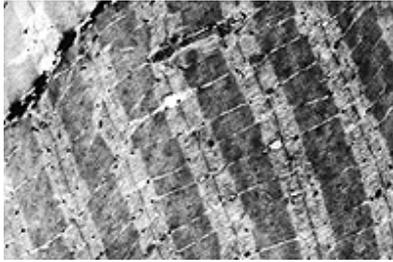


Figura 3

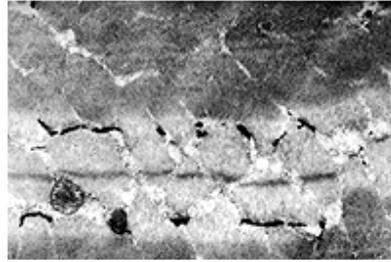


Figura 4

Tipos de fibras musculares

Fibras de tipo I de contracción lenta o fibras rojas

Son numerosas en los músculos rojos. Estas fibras, de pequeño diámetro y muy vascularizadas, eicas en mioglobina, contienen numerosas mitocondrias y poco glucógeno. Las fibras I son resistentes a la fatiga: se utilizan sobre todo en ejercicios poco enérgicos y prolongados (mantenimiento de la postura).

Fibras de tipo II de contracción rápida

Se localizan en los músculos pálidos y se denominan también fibras blancas. Son de mayor diámetro, presentan pocas mitocondrias, están poco vascularizadas pero contienen mucho glucógeno. Estas fibras, que son poco resistentes a la fatiga aunque muy potentes, se utilizan en los ejercicios breves pero intensos.

Fibras de tipo IIa

Son fibras intermedias cuyo porcentaje varía según los músculos del organismo y el individuo. La relación fibras lentas/rápidas puede evolucionar en función del entrenamiento y el tipo de ejercicio practicado. Numerosas fibras IIa o intermedias evolucionan hacia el tipo I a consecuencia de ejercicios prolongados y moderados (entrenamiento de fuerza). En cambio, los ejercicios breves e intensos, de 30 segundos a 2 minutos (entrenamiento de resistencia), provocan la evolución de las fibras IIa hacia el tipo II (fibras rápidas).

Clasificación	Tipos		
	Rojas	Blancas	
Primera			
Segunda	Lentas oxidativas	Oxidativas-Glucolíticas	Rápidas glucolíticas
Tercera	Tipo I	Tipo IIa	Tipo IIb
Características			
Velocidad de contracción	Lenta	Rápida	Rápida
Fuerza de contracción	Baja	Alta	Alta
Fatigabilidad	Fatigable - resistente	Fatigable	Más fatigable
Capacidad aeróbica	Alta	Media	Baja
Cap. anaeróbica	Baja	Media	Alta
Tamaño	Pequeño	Las más largas	Largas
Densidad capilares	Alta	Alta	Baja