

11733  
Wider



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios Superiores  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital General Bernardo Sepúlveda G.  
Centro Médico Nacional

## DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS PELVICAS Y ESCAPULARES EN MEXICO

**TESIS DE POSTGRADO**  
para obtener el Título de la Especialidad en  
**NEUROLOGIA CLINICA**  
p r e s e n t a

**DR. JORGE A. CAMARA ANDRADE**



México, D. F.

FALTA DE ORIGEN  
¡LEJIS CON

1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS PELVICAS Y ESCAPULARES EN MEXICO :**

- I. INTRODUCCION.**
- II. PACIENTES Y METODOS.**
- III. RESULTADOS.**
- IV. DISCUSION.**
- V. CONCLUSIONES.**
- VI. BIBLIOGRAFIA.**

## 1.- INTRODUCCION:

La diferenciación de las enfermedades distroóficas de las secundarias a degeneración neuronal, fue un logro de los neurólogos de la segunda mitad del siglo XIX; como Gowers indicó, se habían descrito casos de distrofias musculares, pero sin poder hacer una clara diferenciación entre enfermedades neurógenas y miopáticas. En 1852, Meryon hizo la primera descripción de estas diferencias; el neurólogo francés Duchenne quien se había dedicado al análisis clínico de la función muscular, describió en 1855 la atrofia muscular progresiva; posteriormente Erb definió en 1891 el concepto de degeneración primaria del músculo y de los hallazgos histológicos que denominó distrofias musculares. Así mismo sugirió que la enfermedad sea dividida en dos grupos: infancia y edad adulta de acuerdo a su iniciación; y a la vez, la forma infantil la subdividió en hipertrófica y atrófica, en tanto que la variedad adulta curse con o sin debilidad facial (1, 3, 5).

La distrófia muscular de cinturones es una de las formas menos comunes de distrófias con una incidencia de 6.5 por 100,000 nacimientos y una prevalencia de 2 por 100,000 habitantes; (5,3) la transmisión genética de las distrófias musculares de la variedad de cinturones escapulo-humerales y pélvicos se produce generalmente en forma autosómica recesiva (6,3,4); sin embargo muchos casos son esporádicos y los síntomas aparecen durante la segunda y tercera década de la vida principalmente, aunque en otra versión de la enfermedad, la debilidad no es notada hasta la cuarta década o aún en periodos posteriores (2,11,24); la distribución de la debilidad es proximal lentamente progresiva y afecta principalmente las cinturas escapular y pélvicas (1,11,3). En la actualidad la implementación de nuevas técnicas de tinción para demostrar la degeneración neuronal, y específicamente el método Weigert para mielina y los estudios sistemáticos para enfermedades distróficas son capaces de hacer posibles la diferenciación entre una y la otra (4,1,3). Asimismo, los avances en microscopía electrónica y las consideraciones clínicas, genéticas bioquímicas y de laboratorio las hacen más específicas para hallar el defecto dentro de la propia mitocondria (15,10,23) encon

tradas en las distrofías musculares.

En 1962, el concepto de miopatía mitocondrial fué introducido por Luft y colaboradores, al encontrar un defecto en el acoplamiento de la oxidación y fosforilación en la mitocondria del músculo de una paciente con severo hipermetabolismo de origen no tiroideo (13,4,3,5). Shy, Gonatas y Pérez en 1966 añaden otros trastornos mitocondriales a la literatura médica basados en las anomalías morfológicas de la mitocondria y cuyas investigaciones ultraestructurales sistemáticas condujeron a la identificación de la miopatía nemalínica (Rod body disease), y la miopatía centronuclear (Central core-disease) (8,7), así como la megaconial caracterizada por aumento en el tamaño de la mitocondria y la pleoconial por aumento en el número de las mismas (12,4,2,3). Engel y Cunningham introdujeron una modificación a la tinción tricrómica de Gomori encontrando acúmulos de fibras rojas deshilachadas (Ragged red fibers) dentro de la mitocondria (26).

Las miopatías mitocondriales son trastornos clínicamente heterogéneos que pueden afectar múltiples sistemas además del músculo y son generalmente definidas por sus anomalías

morfológicas en la mitocondria del músculo (13).

El presente trabajo tiene como objetivo, ya que casi no existe información en nuestro medio, el demostrar la asociación de las distrofias musculares de cinturas pélvicas y escapulares con la miopatía mitocondrial, efectuado en el Hospital General del Centro Médico Nacional, en el servicio de Neurología.

## II: - PACIENTES Y METODOS :

Durante marzo de 1984-1985 se estudiaron en forma prospectiva 6 pacientes en estadios avanzados de su padecimiento en la consulta externa de Neurología con el diagnóstico de distrófia muscular de las variedades de cinturas escapulohumerales y pélvifemorales en el Hospital General del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. (5 mujeres y un hombre) con edad promedio de 47.1, todos llenaron los criterios diagnósticos clínicos para distrófias musculares de acuerdo a la clasificación de Adams (3). En el momento de ser incluidos en el protocolo todos los pacientes con distrófia muscular fueron estudiados con gradación de la fuerza muscular por grupos de acción articular, utilizando la escala de la clínica Mayo (27), exámenes neurológicos completos y físico general, consejo genético, determinaciones de latencias sensorial y motoras, cálculo de velocidades de neuroconducción y electromiografía en las cuatro extremidades con electromiógrafo TECA B/4. Determinación enzimática sérica de aldolasa, deshidrogenasa láctica, creatinafosfokinasa y transaminasa glutámico oxaloacética-



y pirúvica. Así mismo se realizó biopsia muscular en los grupos supraespinoso, cuádriceps femoral y bíceps braquial en los cuales se efectuaron tinciones con hematoxilina-eosina y ácido periódico de Schiff (PAS), para microscopía óptica; las pruebas histoquímicas aplicadas fueron ATP asa, pH 9.4, 4.6, 4.2 y NADH-TR (Dinucleótido de adenina y nicotinamida tetrazolium reductasa). En microscopía electrónica los materiales se fijaron con glutaraldehído y post-fijado en tetróxido de osmio, deshidratado en alcoholes de concentración creciente e incluidas en Epon. Secciones finas fueron teñidas con acetato de uranilo y citrato de plomo y observadas al microscopio electrónico Zeiss EM 10 al voltaje de 60 Kv.

Además se efectuaron biometría hemática-completa, química sanguínea, uroanálisis, velocidad de sedimentación, pruebas funcionales hepáticas, inmunoglobulinas séricas proteína C reactiva, VDRL, factor reumatoide, electroinmunoforesis de proteínas, electrólitos y complemento séricos; así como electrocardiograma, ecocardiograma, telerradiografía de tórax y radiografías simples de cráneo con el objeto de descartar patología subyacente.

### III. RESULTADOS :

Fueron estudiados seis pacientes, cinco mujeres y un hombre cuyas edades fluctuaron entre 14 a 65 -- años con un promedio de 47.1; desde el punto de vista clínico -- en todos los pacientes encontramos hiporreflexia miotática --- sin trastornos de la sensibilidad. La gradación de la fuerza -- muscular demostró en cuatro pacientes mayor afectación en -- cinturas escapulo humeral con déficit de -3 como se indica en -- la tabla 1; mientras que en dos pacientes hubo mayor debilidad de -3 en cinturas pélvifemorales de acuerdo a la tabla 2. La -- determinación enzimática no demostró una franca correlación -- con el estadio de la enfermedad, ya que algunas estuvieron ele -- vadas, mientras que las otras permanecieron disminuídas o -- normales, como se demuestra en la tabla 3. Por otra parte los estudios electrofisiológicos demostraron velocidades de neuro -- conducción y latencias normales; mientras que la electromio -- grafía evidenció cambios en el potencial de la unidad motora -- de corta duración menor de 3mseg, disminución en la amplitud del voltaje menor de 300MV, aumento en el patrón de recluta --

miento, disminución anormal de las unidades motoras polifásicas y breves con los cuales se integra el patrón miopático, tabla 4. Entre los hallazgos morfológicos más sobresalientes en microscopía óptica, destacan la desorganización total de la arquitectura muscular, pérdida de las fibras musculares, núcleos centrales, fibras partidas (Splitting fibers) abundante tejido conectivo endo y perimisial; así como fibras necróticas en estadios avanzados; las pruebas histoquímicas revelaron predominancia de fibras tipo I en todos los pacientes estudiados. La microscopía electrónica demostró en cuatro de los seis pacientes cambios en la superficie celular, aparato contráctil con miofibrillas disminuidas en diámetro, abundante matriz citoplasmática, bandas preservadas y fibras necróticas; los núcleos de morfología normal y de situación central en las fibras; los organelos e inclusiones con abundante pigmento de lipofuscina e intersticio con abundantes fibrillas de colágena entre las fibras musculares. Mientras que en los dos pacientes restantes los hallazgos morfológicos fueron diferentes al encontrarse, duplicación de la lámina basal y múltiples mitocondrias distorsionadas por la presencia de inclusiones para cristalinas en su interior (Fig. 1a) : Esas inclusiones son ---

de dos tipos; el primero está constituido por dos o más barras paralelas de longitud variable y de 40 a 80 nm de diámetro.

Las barras muestran una periodicidad transversa u oblicua de 11 a 13 nm (Fig. 1b); el segundo tipo está formado por haces de líneas paralelas de longitud variable, circundados por membrana; cada línea dista aproximadamente 10 nm (Fig. 1c), por otra parte se observan los llamados cuerpos citoplasmáticos (Fig. 2), que se caracterizan por variar ampliamente en la forma y tamaño, poseer un área central más densa, circundada por un halo más claro formado por filamentos dispuestos radialmente, en el cual se pierden las miofibrillas circunyacentes de aspecto normal. Esto hace suponer la relación existente entre las distrofias de cinturonos con la miopatía mitocondrial.

En todos los seis pacientes los estudios para clínicos practicados fueron normales. El consejo genético efectuado en todos demostró que en cuatro de ellos no fué posible determinar el patrón de transmisión; mientras que en los dos restantes asociados a miopatía mitocondrial fué posible su esclarecimiento.

#### IV. DISCUSION :

En el estudio realizado se encontró asociación en dos pacientes de los seis estudiados con diagnóstico de distrofías musculares de cinturas escapular y pélvica con miopatía mitocondrial (15,18,24), por las alteraciones morfológicas observadas, estos casos podrían ser incluidos dentro de la miopatía mitocondrial; las alteraciones bioquímicas que involucran a las mitocondrias son muchas y variadas (23,13,20), ya que incluyen alteraciones del transporte del sustrato o de su utilización, defectos en la cadena respiratoria y defectos en la conservación y transducción de la energía; sin embargo la base bioquímica de la mayor parte de las miopatías mitocondriales no han sido aún bien determinadas. En los pacientes que presentaron alteraciones miopáticas clínicamente y anomalías mitocondriales en la biopsia muscular pueden ser clasificados en tres grupos: a) Síndromes con miopatía exclusivamente; b) Síndromes con disfunción cerebral asociada y, c) Síndromes con oftalmoplejía externa crónica progresiva. Las dos pacientes estudiadas podrían ser incluidas en el primer grupo; debilidad de las cinturas pélvica y escapular e hipotonía de la infancia --

(12, 15), en este grupo se encuentran la mayoría de los casos - y los de inicio tardío (18, 24). En la actualidad existen síndromes clínicos bien definidos asociados a miopatía mitocondrial tales como el síndrome de Kearns - Sayre caracterizado por - inicio antes de los 15 años, oftalmoplejía externa progresiva - degeneración pigmentaria de la retina, bloqueo cardíaco, sín - drome cerebeloso e hiperproteinorraquia mayor de 100 mg/dl el síndrome de la epilepsia mioclónica con fibras rojas deshi - lachadas (MERRF) consistente en mioclonos, ataxia, debili - dad y crisis convulsivas generalizadas. Y el último síndrome - cuyo acrónimo en lengua inglesa es (MELAS) caracterizado -- por miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y - episodios en forma de infartos (13, 16) y que clínicamente pre - sentan vómitos episódicos, ceguera cortical, hemiparesia y - hemianopsia, así como acidosis láctica. Existen otros signos - comunes a estos síndromes tales como baja estatura, demen - cia e hipoacusia neurosensorial; y por laboratorio encontramos acidosis láctica y fibras rojas deshilachadas en el músculo y - en la necropsia se demuestra la degeneración esponjosa del -- encéfalo.

La duplicación de la lámina basal de las --  
fibras musculares es un hallazgo común a varios tipos de dis -  
trófia muscular pero también está descrita en las atrofas neu -  
rogénicas y en estados caquéticos (21,22). Con respecto a los  
cuerpos citoplásmicos, los factores que propician su apareci -  
miento son desconocidos; su apariencia filamentososa sugiere --  
que se trate de un area de desorganización de la estructura ---  
fina de las miofibrillas; los cuerpos citoplasmáticos han sido -  
descritos en varias entidades nosológicas que incluyen a las --  
distrófas musculares (19), miopatías inflamatorias y mitocon -  
driales (17,20) la presencia del pigmento de lipofuscina po ---  
dría estar relacionada con la edad de las pacientes, ya que es -  
te se puede observar en músculo normal de personas añosas --  
(25,18,24), en pacientes más jóvenes también se puede obser -  
var en los procesos que conllevan a la atrofia de las fibras ---  
musculares como sucede en la denervación y en otras entida --  
des patológicas (20,22).

En relación a la determinación enzimática de cifras disminuídas o normales podría ser explicado por -  
ausencia o degeneración del músculo, ya que los pacientes se -

encontraban en un estadio avanzado de su patología.



## V. CONCLUSIONES :

1.- La definición de miopatía mitocondrial por criterio morfológico es inadecuado por varias razones: primero; los cambios morfológicos no hacen diferencia entre las otras miopatías mitocondriales. segundo; las anomalías morfológicas no se restringen a síndromes que resulten de errores primarios del metabolismo de la mitocondria. tercero; las alteraciones morfológicas faltan en los pacientes con errores metabólicos mitocondriales bien definidos tales como las deficiencias carnitina palmitoil transferasa y piruvato deshidrogenasa, sin embargo estas limitaciones en los cambios morfológicos de la mitocondria nos orientan al diagnóstico.

2.- El criterio clínico para la identificación y clasificación para las miopatías mitocondriales es limitado ya que no existe un fenotipo característico y que la sintomatología puede ser similar en pacientes con defectos bioquímicos variados.

3.- El laboratorio es importante, mas no especifico en las miopatias mitocondriales, pudiendo encontrar concentraciones elevadas de ácido láctico en la sangre y líquido cefalorraquídeo; con lo cual sugiere la asociación de - encefalomiopatía, ya que existe una especial vulnerabilidad -- para la disfunción mitocondrial del músculo y cerebro por la - alta demanda de energía que requieren.

e.- En nuestro medio; esta entidad -- nosológica es poco conocida, por lo que reviste un interés de - investigación clínica, genética y bioquímica más profunda pa - ra comprender los mecanismos patogénicos.

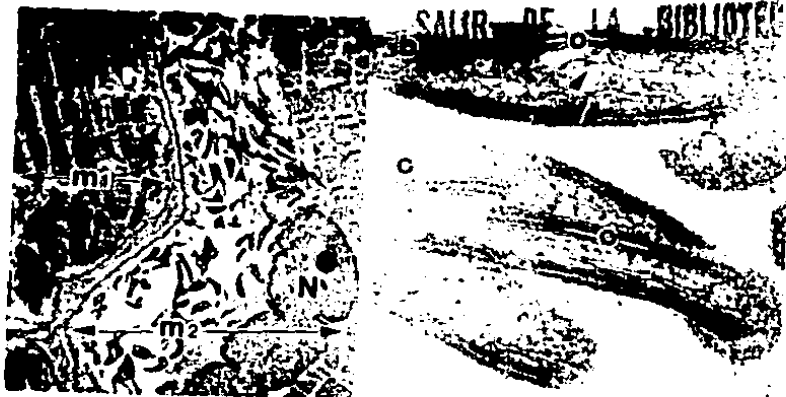


Fig. 1a

m1 y m2: fibras musculares vecinas; N: núcleo de la fibra muscular m2. Las cabezas de flecha señalan a algunas de las mitocondrias con inclusiones paracrystalinas, que pertenecen a un grupo de localización subsarcolemal. X 2,500

Fig. 1b

Inclusiones de tipo 1 C (c1) en una mitocondria, cuyas crestas están señaladas por cabezas de flecha. X 60,000

Fig. 1c

Inclusiones mitocondriales paracrystalinas del segundo tipo (c2). x 60,000

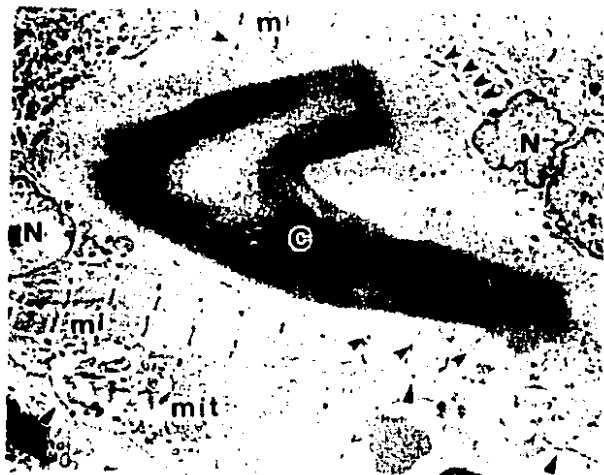


Fig. 2

Cuerpo citoplásmico (C) en una fibra muscular. Las cabezas de flecha grandes apuntan a la superficie de las fibras afectadas. Algunas de las miofibrillas están identificadas con letra m. Mit: grupo subsarcolemal de mitocóndrias N: núcleos. Las cabezas de flecha chica indican los sitios donde las miofibrillas se pierden en el cuerpo citoplásmico x 4,000

T A B L A 1

GRADACION DE LA FUERZA DE CINTURON ESCAPULOHUMERAL POR GRUPOS MUSCULARES

PACIENTES	SEXO	EDAD	DELTOIDEOS C5 - C8	PECTORAL MAYOR C5 - T1	DORSAL ANCHO C6 - C8	TRAPECIO C2 - C4	ROMBOIDES C5 - C8	REDONDO MAYOR C5 - C8	SIERRAESPINOSO C5 - C6	INFRAESPINOSO C5 - C8	REDONDO MENOR C5 - C6
1	F	14	- 3	- 1	- 1	- 2	- 2	- 1	- 3	- 2	- 2
2	F	42	- 3	- 1	- 1	- 2	- 1	- 1	- 3	- 1	- 1
3	F	50	- 3	- 2	- 2	- 3	- 2	- 2	- 3	- 2	- 2
4	M	50	- 3	- 1	- 2	- 2	- 2	- 2	- 3	- 1	- 1
5	F	62	- 2	- 1	- 1	- 1	- 2	- 1	- 2	- 1	- 1
6	F	65	- 2	- 1	- 1	- 2	- 1	- 1	- 2	- 1	- 1

- 0 : NORMAL  
 - 1 : DEBILIDAD LIGERA  
 - 2 : DEBILIDAD MODERADA  
 - 3 : DEBILIDAD GRAVE  
 - 4 : PARALISIS COMPLETA

T A B L A 2

## GRADACION DE LA FUERZA DE CINTURONES PELVIFEMORALES POR GRUPOS MUSCULARES

PACIENTES	SEXO	EDAD	GLUTEO MENOR L4 - S1	GLUTEO MEDIANO L4 - S1	GLUTEO MAYOR L5 - S2	PSOASILIACO L1 - L4	ADUCTOR MENOR L2 - L4	ADUCTOR MEDIANO L2 - L4	ADUCTOR MAYOR L5 - S2	CUADRICEPS FEMORAL L2 - L4
1	F	14	- 1	- 1	- 2	- 1	- 2	- 2	- 2	- 1
2	F	42	- 2	- 2	- 3	- 2	- 2	- 2	- 2	- 2
3	F	50	- 3	- 3	- 3	- 2	- 2	- 2	- 2	- 1
4	M	50	- 1	- 1	- 2	- 1	- 1	- 1	- 1	- 1
5	F	62	- 2	- 2	- 3	- 2	- 2	- 2	- 2	- 2
6	F	65	- 3	- 3	- 3	- 2	- 2	- 2	- 2	- 2

- 0 : NORMAL  
- 1 : DEBILIDAD LIGERA  
- 2 : DEBILIDAD MODERADA  
- 3 : DEBILIDAD GRAVE  
- 4 : PARALISIS COMPLETA

TABLE 3

DETERMINACION ENZIMATICA

PACIENTES	SEXO	EDAD	CPK	ALDOLASA	DHL	TGO	TGP
1	F	14	A ↑	N	A ↑	A ↓	N
2	F	42	A ↓	A ↑	A ↑	A ↓	N
3	F	50	A ↓	N	N	N	N
4	N	50	A ↑	A ↓	A ↑	N	N
5	F	62	A ↑	A ↑	N	N	N
6	F	65	A ↑	N	N	N	N

VALORES NORMALES

CPK : CREATINAFOSFOKINASA 5 - 25 U/ML MUJERES  
 5 - 35 U/ML HOMBRES

ALDOLASA: 3 - 8 U/ML

DHL : DESHIDROGENASA LACTICA 60 - 100 U/ML  
 TGO : TRANSAMINASA GLUTAMICO-OXALOACETICA 10 - 40 U/ML  
 TGP : TRANSAMINASA GLUTAMICA-PIRUVICA 5 - 35 U/ML

↓ : DISMINUIDO  
 ↑ : AUMENTADO  
 N : NORMAL  
 A : ANORMAL

T A B L A 4

RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS Y ELECTRONIOGRÁFICOS

PACIENTES	SEXO	EDAD	VCM	LATENCIA	ENG
1	F	14	N	N	NIOPÁTICO
2	F	42	N	N	NIOPÁTICO
3	F	50	N	N	NIOPÁTICO
4	M	50	N	N	NIOPÁTICO
5	F	62	N	N	NIOPÁTICO
6	F	65	N	N	NIOPÁTICO

ENG : ELECTRONIOGRAFIA

VCM : VELOCIDAD DE CONDUCCION NERVIOSA

N : NORMAL



## VI. BIBLIOGRAFIA:

- 1- Adams RD, Victor M Principles of Neurology. Mc Graw - Hill Book Company New York; 1981;
- 2- Brooke MH, A clinician's view of neuromuscular diseases. Williams & Wilkins Co, USA. 1978: 119-121, 168-176
- 3- Adams RD, Kakulas BA. Diseases of Muscle. Harper & Row Publishers, USA 1985: 368-459
- 4- Espadaler JM, Balcells M, Jubert J. Enfermedades Musculares. Salvat editores España. 1971; 20-57
- 5- Moser H: Muscular Dystrophy, progressive Limb-girdle - (Erb) in Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 40 diseases of muscle part I, -- chap 7, pp 275-294, Amsterdam, north Holland, 1979
- 6- Bradley WC: Muscular Dystrophy, progressive limb-girdle (Erb) in Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 40 diseases of muscle part I, - chap 11, pp 433-470, Amsterdam, North Holland, 1979
- 7- Gonatas NK, Perez MC, Shy GM, Evangelista I: Central - "core" disease of skeletal muscle. Am J Pathol 47: - 503-524, 1965

- 8- Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T: Nemaline Myopathy -  
A new Congenital myopathy. Brain 86:793-810, 1963
- 10- Shy GM, Gonatas NK: Human myopathy with giant abnormal mitochondria. Science 145:493-496, 1964
- 11- Bacon PA, Smith B: Familial of muscular dystrophy of late onset. J neurol neurosurg and psychiatr 34:94 - 97, 1971
- 12- Shy GM, Gonatas NK, Perez M: Two childhood myopathies - with abnormal mitochondria: I Megaconial myopathy. II - Pleoconial Myopathy. Brain 89:133-158-1966
- 13- Di Mauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, De Vivo - DC: Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 17:521-538, - 1985
- 14- Bender AN, Engel WK: Light core dense particles in - mitochondria of a patient with skeletal muscle and - Myocardial disease. J of neuropathol and exper neu - rol 35:46-50, 1976
- 15- D'Agostino AN, Ziter AF, Rallison ML, Bray PF: Familial myopathy with abnormal muscle mitochondria. Arch Neurol 18:338-343, 1986

- 16- Hacket TN, Bray PF, Ziter FA, Nyhan WL, Creer KM: A metabolic myopathy associated with chronic lactic acidemia, growth failure and nerve deafness. *J Pediatr* 83:426-430, 1973
- 17- Hugdson P, Bradley WG, Jenkinson M: Familial mitochondrial myopathy. A myopathy associated with disordered oxidative metabolism in muscle fibres. Part I. Clinical electrophysiological and pathological findings. *J Neurol Sci* 16:343-348, 1972
- 18- Kamieniecka Z: Myopathies with abnormal mitochondria. A clinical, histological and electrophysiological study. *Acta Neurol Scand* 55:57-60, 1976
- 19- Macdonald RD, Engel AG: The cytoplasmic body: another structural anomaly of the Z disc. *Acta Neuropathol* 14: 99-105, 1969
- 20- Mastaglia FL, Walton JN: An structural study of skeletal muscle in polymyositis. *J Neurol Sci* 12:473 - 479, 1971
- 21- Mendell JR, Engel WK: The fine structure of type II fiber atrophy. *NY* 21:358-362, 1971

- 22- Roy S, Dubowitz V, Wolman L: Ultrastructure of the muscle in infantile spinal muscular atrophy. J Neurol Sci 12: 219-224, 1971
- 23- Morgan-Hughes JA; Mitochondrial myopathies. In: Mastaglia FL, Walton J. (eds) Skeletal Muscle Pathology, Churchill Livingstone, Edinburgh, Pp 309-315, 1982
- 24- Shibasaki H, Santa T, Kuroiwa Y: Late onset of mitochondrial myopathy. J Neurol Sci 18: 301-306, 1973
- 25- Shafiq SA, Lewis SG, Dimino LC, Schutta HS: Aging in Muscle. In: Kaldor G, DiBattista WJ (eds): Aging, Vol 6, Raven Press, New York, P65-72, 1978
- 26- Engel WK, Cunningham GG: Rapid examination of muscle tissue: an improved Trichrome stain method for fresh-frozen biopsy sections. NY 13: 919-923-1963
- 27- Miembros de la Clinica Mayo. Examen Clínico Neurológico. La Prensa Médica Mexicana. 1980, 2a edición: 114-115