



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ANÁLISIS CUANTITATIVO DEL COEFICIENTE
DE DIFUSIÓN APARENTE EN MÚSCULOS DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DISTROFIA
MUSCULAR VS PACIENTES SANOS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA.

P R E S E N T A

DRA. DIANA ESPINOSA VILLANUEVA

ASESORES DE TESIS:

Dra. Silvia Hidalgo Tobón

Dr. Eduardo Barragán Pérez

Dra. Rosa Delia Delgado Hernández

Mtro. Gilberto Isaac Acosta Castillo



Ciudad de México, Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

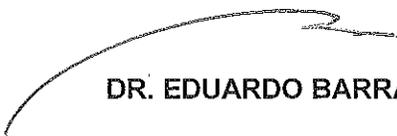
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

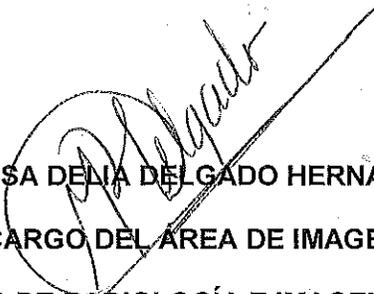
DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELAZCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. EDUARDO BARRAGÁN PEREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. ROSA DELIA DELGADO HERNÁNDEZ
MÉDICO COORDINADOR A CARGO DEL ÁREA DE IMAGEN EN CABEZA Y CUELLO.
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN MOLECULAR
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN.



LIC. GILBERTO ISAAC ACOSTA CASTILLO
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NERUCIRUGÍA.

DEDICATORIA

A mi familia, maestros y amigos por todo su apoyo.

ÍNDICE

I. RESÚMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. MARCO TEÓRICO.....	7
IV. ANTECEDENTES.....	28
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	34
VII. JUSTIFICACIÓN.....	34.
VIII. OBJETIVOS.....	35
IX. HIPÓTESIS.....	35
X. MÉTODOS.....	35
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	38.
XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	38
XIII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	38
XIV. RESULTADOS FINALES	40.
XV. DISCUSIÓN.....	45
XVI. CONCLUSIÓN.....	47
XVII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	47
XVIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	48
XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

ANÁLISIS DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE EN MÚSCULOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DISTROFIA MUSCULAR VS PACIENTES SANOS

I. RESÚMEN

A. INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética se ha utilizado para el reconocimiento de un patrón de afectación muscular característico en distintos tipos de distrofias musculares. Sin embargo hasta el momento estas escalas han sido cualitativas. Las nuevas técnicas de difusión de RMN permiten valorar la difusividad efectiva del agua dentro de los tejidos y de esta forma medir indirectamente su composición ya que la difusión del agua en los tejidos está influenciada por barreras físicas y el grado de afectación en base a la diferencias que existens entre los diferentes tejidos: músculo, grasa, tejido conectivo, tejdo fibroso.

B. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar cuantitativamente la afectación característica de los músculos de pacientes con los diferentes tipos de distrofia muscular por medio de la medición del coeficiente de difusión aparente medio para cada músculo del muslo.

C. MÉTODOS

Se realizaron resonancias magnéticas ponderadas en difusión de pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de algún tipo de distrofia, durante los años 2014 y 2015; se calculó el mapa del coeficiente de difusión aparente de cada una de ellas y se midió el coeficiente de difusión aparente medio de cada músculo del muslo, tanto izquierdo

como derecho. Se agruparon los pacientes por tipo de distrofia y se compararon con niños sanos.

D. RESULTADOS

Se incluyeron quedando un total de 11 pacientes pediátricos con distrofia muscular para el grupo de estudio; de los cuales 5 pacientes de Distrofia de Cinturas, 4 pacientes de Distrofia Muscular de Duchenne, 1 pacientes con Distrofia Muscular de Emery-Dreyfuss y 1 paciente de de Distrofia Facioescapulohumeral. Finalmente pudieron incorporarse los estudios de seis niños sanos. Al comparar los músculos derechos de los pacientes con distrofias de cinturas y de Duchenne no se encontraron diferencias con los niños sanos. Al comparar las mediciones de los músculos izquierdos de los pacientes con distrofias de cintura y de Duchenne con los sujetos sanos se encontraron diferencias en el semitendinoso, bíceps femoral y aductor mayor.

E. CONCLUSION

Mediante la determinación del Coeficiente de difusión aparente medio, al menos en este estudio, no fue posible determinar cambios en la difusividad de los músculos del muslo que representaran un patrón característico de afectación muscular que fuera similar entre grupos de pacientes con un mismo tipo de distrofia muscular; ni encontrar diferencias significativas con músculos de pacientes sanos.

II. INTRODUCCIÓN

Aunque la biopsia muscular es todavía el estándar de oro para el establecimiento del diagnóstico definitivo, la imagen muscular se ha convertido en una herramienta diagnóstica importante para la detección y cuantificación de cambios distróficos durante el abordaje clínico de pacientes con enfermedades musculares hereditarias. La resonancia magnética se ha utilizado para describir patrones de afectación muscular para lograr distinguir

entre enfermedades distróficas y no distróficas y, así mismo el reconocimiento de un patrón de afectación muscular característico en distintos tipos de distrofias musculares a conllevado al diagnóstico probable antes de la realización de la biopsia muscular. Mercuri et al en el 2002, Kornblum et al en el 2006 y Fischer et al en el 2008 utilizaron una escala cualitativa de afectación muscular en imágenes por RM ponderadas en T1, la cual ha sido utilizada para establecer dichos patrones de afectación¹⁻³ Sin embargo hasta el momento estas escalas han sido cualitativas. Las nuevas técnicas de difusión de RMN permiten valorar la difusividad efectiva del agua dentro de los tejidos y de esta forma medir indirectamente su composición ya que la difusión del agua en los tejidos está influenciado por barreras físicas y grado de afectación en base a la diferencias de difusividad entre los diferentes tejidos: músculo, grasa, tejido conectivo, tejido fibroso. La medida de esta difusividad se conoce como coeficiente de difusión aparente (ADC por sus siglas en inglés *apparent diffusion coefficient*)⁴., El propósito de este estudio es encontrar las similitudes o diferencias en el coeficiente de difusión aparente medio de músculos del muslo en pacientes pediátricos con las distintas distrofias musculares; así como compararlos con sujetos sanos.

III. MARCO TEÓRICO

A. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La resonancia magnética (RM) es una técnica que produce imágenes tomográficas por medio de campos magnéticos y ondas de radio. La RM analiza múltiples características tisulares, como la densidad de hidrógeno (protones), los tiempos de relajación T1 y T2 de los tejidos y el flujo sanguíneo tisular. El contraste de las partes blandas que proporciona la RM es sustancialmente mejor que cualquier otra modalidad de imagen. Las diferencias en la densidad de protones disponibles para contribuir a la señal RM discrimina a un tejido de otro. La mayoría de tejidos pueden diferenciarse por las significativas diferencias en sus tiempo de relajación T1 y T2

característicos. Los T1 y T2 son características del ambiente molecular tridimensional que rodea a cada protón en el tejido estudiado. T1 es una medida de la capacidad del protón de intercambiar energía con su matriz química circundante. Es una medición de lo rápidamente que puede ser magnetizado un determinado tejido. T2 expresa la rapidez con la que un tejido pierde su magnetización. En términos sencillos, la RM se basa en la capacidad de un pequeño número de protones en el interior del organismo para absorber y emitir energía en forma de ondas de radio cuando el cuerpo se sitúa en el interior de un potente campo magnético. Los diferentes tejidos absorben y emiten energía de ondas de radio con diferentes niveles, detectables y característicos⁵

B. CONCEPTO DE DIFUSIÓN.

El movimiento Browniano causa que las moléculas se desplacen en el tiempo de forma aleatorizada dependiendo la temperatura, la viscosidad del fluido, y el tamaño de la molécula. Para el agua, el coeficiente de difusión libre es $3.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a 37°C . En vivo, la difusión del agua en los tejidos está influenciado por barreras físicas (ej. Las membranas celulares y los constituyentes celulares). De esta forma, la difusividad efectiva puede ser medida, esto se conoce como coeficiente de difusión aparente (ADC por sus siglas en inglés *apparent diffusion coefficient*) que es menor que la difusión libre del agua⁴. La magnitud de la difusión está mayormente influenciada por el tamaño del gradiente entre los puntos de interés. Estas diferencias de difusión del agua están altamente influenciadas por la presencia, densidad y orientación de barreras tisulares como las membranas celulares, fibras de colágeno o tejidos sólidos. Debido a que los tejidos musculoesqueléticos tienen diferencias substanciales en su composición, como la densidad de fibras de colágena, la localización de las membranas, y la concentración de vasos sanguíneos, hay una amplia variación en la difusión de agua entre y dentro de estos tejidos. El tejido graso, por ejemplo, está fuertemente compactado

y tiene bajas cantidades de agua libre por lo que exhibe una baja difusión⁶. En las fibras musculares la difusión es anisotrópica, con valores típicos de $2.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ paralelamente a las fibras musculares humanas y de $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ de forma perpendicular⁴.

C. PRINCIPIOS GENERALES DE LA IMAGEN PONDERADA EN DIFUSIÓN EN RESONANCIA

La utilización de la RM para representar el desplazamiento neto al cabo de un tiempo determinado de una molécula de agua se conoce con el nombre de imagen ponderada en difusión (*DWI* por sus siglas en inglés “Diffusion-Weighted Imaging”). La *DWI* por lo tanto, demuestra gráficamente las diferencias de movilidad de los protones contenidos en el interior de los tejidos, representando, en definitiva, la longitud media recorrida por dichas moléculas en un intervalo de tiempo específico. La *DWI* varía la homogeneidad del campo magnético linealmente utilizando un gradiente de campo pulsado⁶

a) Formación de la imagen

Con la aplicación de un pulso de radio-frecuencia (RF) de 90° se logra que todas las moléculas contenidas en el interior de un vóxel presenten la misma fase. Posteriormente, y tras la aplicación del primer gradiente, se logra un rápido defase (o pérdida de fase) de las moléculas de agua. La aplicación del segundo gradiente, tras el pulso de 180° , refasará solamente los protones que tengan la misma posición a la presentada previo al primer gradiente. Cuando las moléculas de agua presentan libre movimiento pueden desaplazarse a una distancia considerable entre la utilización de ambos gradientes. Por lo tanto, dichas moléculas no refasan completamente luego del segundo gradiente, dando como resultado una pérdida de la

intensidad de señal. Por su parte, cuando las moléculas de agua presentan limitación de movimiento, no pueden movilizarse a grandes distancias entre la aplicación de ambos gradientes. Los cambios de fase obtenidos luego del primer gradiente son entonces cancelados por los cambios de fase logrados tras la aplicación del segundo gradiente evitando pérdida de intensidad de señal neta y preservando la señal T2 del tejido⁷.

b) Valoración imagenológica

El ADC del agua es calculado cruzando la intensidad de señal del tejido contra la fuerza del gradiente en difusión aplicado. El valor b depende de la amplitud, de la duración del gradiente y del intervalo de tiempo existente entre la aplicación de ambos gradientes. En los estudios de difusión, el operador selecciona los valores b con los que quiere ponderar la imagen. Generalmente se adquieren dos o tres valores b , incluyendo uno de 0 s/mm² (sin ponderación en difusión) y uno más alto (habitualmente entre 500-1000 s/mm²). Lógicamente, el valor b máximo se encuentra limitado por la potencia de los gradientes. Por cada valor b seleccionado se obtiene un set de imágenes y el número de imágenes que lo componen se determina en la programación. Cada una de las imágenes adquiridas en cada set son representadas y pueden ser evaluadas cualitativamente. Existen varias alternativas para presentar esas imágenes, pero, debido a que la señal adquirida es esencialmente no cuantitativa, suelen representarse en escala de grises (a veces invertida) o en escalas con colores arbitrarios (mapa color falso). Asimismo, el set de imágenes puede ser procesado con modernos programas de *software*, lográndose imágenes con reconstrucción multiplanar, proyección de intensidad máxima (MPR y MIP, respectivamente,

por sus siglas en inglés) e incluso representación de volumen (*volume rendering*). Pueden también fusionarse las imágenes de difusión con las obtenidas con las secuencias “convencionales”. Es importante destacar que las imágenes adquiridas con valores b bajos (por ejemplo, 50 s/mm²) se caracterizan por presentar buena relación señal/ruido (S/R), pero escasa ponderación de difusión. A medida que el valor b aumenta, la sensibilidad a los efectos de difusión se incrementa, aunque a expensas de una reducción de la relación S/R, de una mayor distorsión de la imagen y de un aumento del tiempo de eco⁷.

El músculo esquelético normal tiene un patrón de atenuación biexponencial. Los ADCs obtenidos con valores b de 0 a 50 s/mm² reflejan una combinación de difusión y perfusión, mientras que los ADCs estimados utilizando valores b de 50 a 750 s/mm² reflejan la verdadera difusión. De esta forma, el ADC de los músculos esqueléticos debe ser obtenido utilizando valores de b de al menos 100 s/mm²⁸.

1. Valoración cuantitativa: mapa ADC

La segunda etapa del análisis de las secuencias de difusión consiste en el análisis cuantitativo del coeficiente de difusión aparente (o mapa ADC). En términos matemáticos, el cálculo o mapa ADC (independiente del poder del campo magnético y expresado en mm²/s) se obtiene en cada vóxel a través de un ajuste monoexponencial realizado en base a la intensidad de señal medida (en escala logarítmica) y a los valores b de la siguiente manera:

$$ADC = \log [(S_0/S_1)/(b_1-b_0)]$$

S₀: intensidad de señal en imágenes sin ponderación de difusión

(b [el factor gradiente de la secuencia de pulso] = 0 s/mm²).

S1: señal de intensidad en las imágenes de difusión.

Por lo tanto, el cálculo del mapa ADC se basa en el logaritmo negativo del ratio de dos sets de imágenes adquiridas, relacionando aquellas obtenidas sin la aplicación de un gradiente de difusión (b=0 s/mm²) con las adquiridas luego del empleo del gradiente de difusión (por ejemplo, b=50, 500 o 1000 s/mm²), siendo necesario para poder realizar el mapa ADC la adquisición de al menos dos valores b. El proceso del cálculo del mapa ADC es automático y se realiza en la etapa de posprocesamiento de la información y suele encontrarse disponible en la mayoría de los scanners y/o estaciones de trabajo. Suele ser presentado como una imagen paramétrica en escala de grises (valoración visual del mapa ADC) que refleja las diferencias de difusión de las moléculas de agua en un sector determinado. También pueden seleccionarse áreas de interés (ROI por sus siglas en inglés) en el interior del mapa ADC para determinar el promedio (o ADC medio) de un tejido o área específica⁷.

c) Interpretación imagenológica

En las secuencias de difusión, el contraste de la imagen depende de las diferencias de movimiento de las moléculas de agua contenidas en el interior de los tejidos. Por lo tanto, tejidos o estructuras que presentan moléculas de agua en libre movimiento demostrarán hallazgos en RM diferentes a los observados en aquellos que contienen moléculas de agua con movimiento limitado o restringido⁷.

1. Tejidos o estructuras que presentan moléculas de agua en libre movimiento, ya sean normales (interior de los vasos sanguíneos, vesícula biliar, vejiga urinaria) o patológicos (quistes simples) y aquellos que presentan membranas celulares alteradas (tejidos

necróticos), demostrarán alta señal de intensidad en las imágenes obtenidas sin ponderación de difusión ($b=0$ s/mm²) debido al efecto T2. En dichas estructuras habrá pérdida de la intensidad de señal a medida que el valor b aumente ya que los vóxeles que contienen a las moléculas de agua van a presentar un gran desfase en el momento de adquisición del eco. Sin embargo, el valor b con el que un determinado tejido o estructura pierde su intensidad de señal depende de su composición molecular. Por ejemplo, el contenido de los vasos sanguíneos pierde señal con valores b bajos (en general con 50 s/mm², denominado “sangre negra”), mientras que la vejiga urinaria y la vesícula biliar lo hacen en forma gradual, demostrando ausencia de señal con valores b altos (1000 s/mm² o más). En cuanto a la valoración del mapa ADC, este tipo de estructuras se caracteriza por presentar un tono gris claro, mostrándose brillantes o intensas⁷.

2. Tejidos o estructuras que presentan moléculas de agua con movimiento limitado o restringido. En tejidos o estructuras normalmente muy celulares (cerebro, médula espinal, tejido linfático normal, mucosa intestinal, endometrio) o patológicos (lesiones tumorales hipercelulares, abscesos), el movimiento de las moléculas de agua se encuentra limitado, conservando su intensidad de señal incluso con valores b altos (500-1000 s/mm²), por lo que se mostrarán persistentemente brillantes o intensos incluso con valores b altos. Consecuentemente, la presencia de un área o región con elevada señal de intensidad en imágenes de difusión con valores b altos sugiere en primera instancia restricción o limitación del movimiento de los protones de agua en el tejido en estudio. Su valoración final, no obstante, requiere del análisis cuantitativo o mapa ADC, en el que mostrarán un tono gris oscuro⁷.

D. APLICACIÓN DE LAS IMÁGENES PONDERADAS EN DIFUSIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES MUSCULO-ESQUELÉTICAS.

La aplicación de las imágenes ponderadas en difusión para la evaluación de las enfermedades del sistema musculoesquelético ha sido utilizada sólo en estudios científicos⁹. Los valores de ADC del músculo esquelético normal son mayores que el tejido celular graso⁹. El edema muscular provocado por radioterapia y la inflamación muscular asociada con osteomielitis adyacente, ambos conllevan a un incremento en el contenido de agua extracelular. En el edema citotóxico de la radiación o inflamación existe un incremento en camino libre promedio de las moléculas de agua, lo que resulta en un incremento del valor de ADC¹⁰.

E. DISTROFIAS MUSCULARES

El término **distrofia** significa crecimiento anormal y deriva del griego *trophe*, que significa “nutrición”. Una distrofia muscular se distingue de otras enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios: es una miopatía primaria, tiene una base genética, la evolución es progresiva y, en algún momento de la enfermedad, las fibras musculares degeneran y mueren. Esta definición excluye los trastornos neurógenos como la atrofia muscular espinal, las miopatías no hereditarias como la dermatomiositis, las miopatías congénitas no progresivas ni necrotizantes como la desproporción congénita del tipo de fibras musculares (DCTFM) y las miopatías metabólicas hereditarias no progresivas. Algunas miopatías metabólicas pueden cumplir la definición de distrofia muscular progresiva, pero tradicionalmente no se clasifican dentro de las distrofias (deficiencia de carnitina en músculo)¹¹.

F. CLASIFICACIÓN DE LAS DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares se transmiten mediante rasgos genéticos diferentes y difieren en su expresión y evolución clínicas. Su clasificación fenotípica ha sido complicada, por lo que actualmente la clasificación molecular es la más aceptada. El inicio de los síntomas clínicos puede ser desde la etapa neonatal hasta la adultez. De esta forma la edad de presentación puede clasificar a las distrofias musculares en congénitas, de la infancia y del adulto.

Las distrofias musculares congénitas son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hipotonía, debilidad y contracturas musculares en grados variables. Los signos y síntomas se hacen evidentes en el periodo neonatal o se hacen evidentes los primeros meses de vida. Los niveles séricos de creatinfosfoquiinasa están usualmente elevados. Las anomalías que se detectan en la biopsia muscular incluyen variación en el tamaño de la fibra muscular, fibras necróticas o en regeneración e incremento en el tejido conectivo endomisial, con lo que se establece el diagnóstico de distrofia muscular congénita. La biopsia muscular también es importante para excluir otras alterativas diagnósticas, como las morfológicamente distinguibles miopatías congénitas. El encontrar el diagnóstico preciso requiere la integración de los hallazgos musculares y sistémicos; biopsia muscular, incluyendo inmunohistoquímica o *Western blot* de proteínas extracelulares; y examen del ADN. Las distrofias musculares congénitas se han clasificados tradicionalmente en aquellas asociadas a malformaciones oculares o cerebrales y aquellas que no se encuentran asociadas. Una clasificación más útil de las distrofias musculares congénitas está basada en la combinación de las características clínicas y defectos bioquímicos primarios. De esta forma se distinguen 4 grupos mayores:

- a) Anomalías de la glicosilación de α -dístroglicano y defectos en otros receptores de membrana.

- b) Anormalidades de las proteínas de la matriz extracelular.
- c) Anormalidades de las proteínas nucleares.
- d) Anormalidades a nivel del retículo endoplásmico.

Las distrofias musculares no congénitas son aquellas cuya sintomatología inicia en los primeros años de la vida, la distribución de la debilidad muscular ayuda a identificar 6 fenotipos principales mayores:

- a) Distrofinopatías, tipo Duchenne, que involucran hombros y cintura pélvica y flexores del cuello, con hipertrofia de pantorrillas.
- b) Distrofias de cinturas, que afectan principalmente cinturas pélvica y escapular.
- c) Tipo Emery-Dreifuss, con distribución escapulohumeroperonea y contracturas tempranas.
- d) Fascioescapulohumeral, que involucra cintura escapular y músculos de la cara.
- e) Distal, con involucro de músculos distales.
- f) Oculofaríngea, como la observada en la distrofia muscular oculofaríngea con o sin debilidad en hombros o cinturas.

El tipo de herencia en las distrofias musculares puede ser autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X. Una mutación espontánea es responsable de muchos casos de distrofia muscular usualmente transmitida como autosómica dominante o ligada a X. Los defectos moleculares subyacentes responsables de estas enfermedades son diversos, incluyendo trastornos en las proteínas de la matriz extracelular (laminina 2, colágena VI), proteínas transmembrana y sarcolemales (distrofina, sarcoglicanos, caveolina 3, integrina alfa 7, disferilina), proteasas citoplasmáticas (calpaína 3), proteínas citoplasmáticas asociadas con organelas y sarcómeras (titina, fukutina, teletonina), y proteínas de membrana nuclear (laminina, Emerina). La tabla No. 1 muestra una clasificación basada en la distinción molecular¹².

CLASIFICACIÓN DE LA DISTROFIAS MUSCULARES			
Enfermedad	Locus	Producto del gen	Modo de Herencia
DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS CAUSADA POR DEFECTOS DEL SARCOLEMA O EN PROTEÍNAS CITOSÓLICAS			
Distrofia muscular de Duchenne/Becker	Xp21	Distrofina	XR
LGMD1A	5q22	Miotilina	AD
LGMD1B	1q11-q21	Lamina A/C	AD
LGMD1C	3p25	Caveolina-3	AD
LGMD1D	6q23	No identificado	AD
LGMD1E	7q	No identificado	AD
LGMD1F	2q	No identificado	AD
LGMD1G	4Q21	No identificado	AD
LGMD1H	3p23	No identificado	AD
LGMD2A	15q15	Calpaina-3	AR
LGMD2B/Miopatía de Myoshi	2p13	Disferlina	AR
LGMD2C	13q12	Sarcoglicano gamma	AR
LGMD2D	17q112	Sarcoglicano alfa	AR
LGMD2E	4q12	Sarcoglicano beta	AR
LGMD2F	5q23	Sarcoglicano delta	AR
LGMD2G	17q11	TCAP	AR
LGMD2H	9q31	TRIM32	AR
LGMD2I	13q13	FKRP	AR
LGMD2J/Distrofia Tibial muscular	2q31	Titin	AR/AD
LGMD2K	9q34	POMT1	AR
LGMD2L	11p4	ANO5	AR
LGMD2M	9q31	Fukutin	AR

LGMD2N	14q24	POMT2	AR
DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS SECUNDARIAS A DESORDENES DE LA GLICOSILACIÓN			
Distrofia muscular de Fukuyama	9q31–q33	Fukutin	AR
Enfermedad Músculo-ojo-cerebro	1p3	POMGnT1 glicosiltransferasa	AR
Síndrome de Walker–Warburg	9q34	POMT1	AR
MDC 1A	6q22	Laminina-2 (merosina)	AR
MDC 1B	1q42	No identificada	AR
MDC 1C	19q13	FKRP	AR
MDC 1D	22q12	LARGE	AR
OTRAS DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS			
DMC con espina rígida temprana	1p36	Selenoprotein 1	AR
DMC con mutaciones del ITGA7	12q	Integrina alfa 7	AR
Síndrome de Ullrich/Miopatía de Bethlem	21q22.3 (A1, A2) 2q37(A3)	Colágena 6 A1, A2, y A3	AD
DISTROFIAS MUSCULARES SECUNDARIAS A DEFECTOS DE LA ENVOLTURA NUCLEAR (ENVELOPATÍAS NUCLEARES)			
Distrofia muscular de Emery–Dreifuss (EDMDX)	Xq28	Emerina	XR
Distrofia muscular de Emery–Dreifuss (EDMD1)	1q11–q23	Lamina A/C	AD/sporadic
DISTROFIAS MUSCULARES SECUNDARIAS A DEFECTOS DEL METABOLISMO DEL RNA			

Distrofia miotónica 1 (DM1)	19q13	DM	AD
Distrofia miotónica 2 (DM2)	3q21	ZFN9	AD
DISTROFIAS MUSCULARES DE MECANISMO DESCONOCIDO			
Distrofia muscular Facioescapulohumeral	4q35	? Ganancia tóxica de la función del DUX4	AD
Distrofia muscular Oculofaringea	14q11.2–q13	PABp2	AD
AD, autosómica-dominante; ANOS5, anoctamina 5; AR, autosómica-recesiva; DMC, distrofia muscular congénita; LGMD, Distrofia muscular de cinturas (limb-girdle muscular dystrophy); MDC, distrofia muscular congénita merosina-negativa; XR, Ligada al X recesiva.			

Tabla No. 1 Clasificación molecular de las distrofias musculares.

a) DISTROFINOPATÍAS (DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y BECKER).

Las distrofinopatías, las cuales incluyen fundamentalmente las distrofias musculares de Duchenne y Bécker (DMD/B), se producen por defectos en el gen recesivo ubicado en Xp-21. El gen puede sufrir deleciones, duplicaciones o mutaciones puntuales, lo que determina un fallo en la producción de distrofina. La gravedad del fenotipo depende, fundamentalmente, del sitio de la mutación más que de su tamaño.

1. Distrofia muscular de Duchenne (DMD)

Tiene una frecuencia elevada, de 1:3500. Comienza entre los 2 y los 4 años con retraso motor (40%), marcha anormal (30%), trastorno del lenguaje y el habla (8%). Ocasionalmente, pueden expresarse al principio como un trastorno de la comunicación. Excepcionalmente, el inicio de los síntomas es muy precoz,

expresado por hipotonía desde la lactancia temprana. Los signos característicos son debilidad de cinturas, hipertrofia o pseudohipertrofia de pantorrillas, debilidad de los flexores del cuello, coeficiente intelectual límite y rápida progresión, con aparición de retracción aquiliana, escoliosis y pérdida de la ambulación antes de los 13 años. El signo de Gowers, o maniobra de pararse trepando sobre sí mismo es positivo. La expectativa de vida no sobrepasa la mitad de la tercera década. La muerte se debe a fallo respiratorio o cardíaco. La mayoría de los pacientes presenta miocardiopatía dilatada después de los 19 años.

2. Distrofia muscular de Becker

Su frecuencia es de 1:18.450 varones. Su comienzo y su curso son variables. Incluye debilidad de cinturas, mialgias inducidas por el ejercicio e indemnidad de los flexores del cuello. La pérdida de la ambulación se produce después de los 16 años, y la expectativa de vida supera los 40 años. La muerte se debe a miocardiopatía. Existen casos de distrofia muscular de Becker que sólo muestran miocardiopatía, sin debilidad muscular significativa, estos casos se expresan entre los 20 y los 40 años.

b) DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS (LGMD por sus siglas en inglés *Limb-Girdle Muscular Dystrophy*)

Las distrofias musculares de cinturas muestran afectación predominante en la musculatura proximal, pero hay cuadros de predominio distal, como la distrofia de Miyoshi. La afectación es generalmente más leve que la observada en la DMD, aunque existen fenotipos graves. Estas distrofias se clasifican en las distrofias musculares de cinturas de herencia dominante (LGMD 1) y las autosómicas recesivas (LGMD 2). Las distrofias de cinturas más comunes son LGMD2A (15 a 40% de todos los casos de LGMD, con

variación dependiendo la región geográfica); LGMD2B (5 a 30%) y LGMD2I (20 a 40%)¹³

A. Distrofias de cinturas autosómicas dominantes

- i. LGMD1B (laminopatía): Es la más común de todos los tipos de distrofia de cinturas dominante, 5 a 10% de todos los casos. La edad de inicio es entre los 2 y 25 años de edad. El patrón de afectación muscular puede ser de cinturas pélvica o humeroperoneal. Manifestaciones comunes son los defectos de conducción cardíaca, arritmias, cardiomiopatía y contracturas de cuello y codos leves; puede sobreponerse a la distrofia de Emery Dreifuss autosómica dominante. CPK entre 200 a 2000 unidades/litro¹³.
- ii. LGMD1C (caveolinopatías): Causada por mutaciones en la caveolina 3 (Hay varios fenotipos asociados a las mutaciones de la caveolina. Una forma es de inicio en la niñez, con mantenimiento de la marcha independiente en la edad adulta. Otra es la intolerancia al ejercicio, con mialgias asociadas a niveles altos de creatinfosfoquinasa de 4 a 24 veces los valores normales. Puede haber creatinfosfoquinasa elevada exclusiva en la niñez, miopatía distal o miopatía del músculo ondulante, que muestra una excesiva irritabilidad ante los estímulos mecánicos, expresada por rigidez muscular y onda de contracción frente a la percusión. La mayoría de las mutaciones son missense o deleciones dentro del marco de lectura. La biopsia muscular muestra hallazgos miopáticos inespecíficos con inmunohistoquímica normal para sarcoglicanos, merosina y distrofina¹⁴

B. Distrofias de cinturas autosómicas recesivas.

- i. LGM2A (calpainopatía): causada por una mutación en el gen CAPN3, que codifica para la enzima proteolítica calpaína 3¹⁵. Es considerada la distrofia de cinturas más común (15 a 40%). El inicio de la sintomatología ocurre entre los 6 y 18 años de edad en el 71% de los pacientes. Predomina la afectación de la cintura paraescapular, viceps, gluteo máximo, aductores y del compartimento posterior del muslo. Las contracturas se desarrollan pronto en la evolución de la enfermedad. La debilidad facial puede ocurrir en casos con inicio temprano. La biopsia muscular muestra fibras lobuladas. Debido a la afectación de los músculos de cara puede confundirse con la distrofia facioescapulohumeral¹³.
- ii. LMGD2B (disferlinopatía): está causada por mutaciones en el gen DYSF, es la segunda causa más común de las distrofias de cinturas en general, siendo entre el 5 y 35% de todos los casos. La edad típica de presentación es de los 15 a los 35 años de edad, las piernas suelen afectarse primero. El involucro distal muscular puede estar presente con debilidad y atrofia de los gastrocnemios e incapacidad para la deambulación en puntas. La debilidad de la cintura escapular es progresiva pero no se observa escápula alada. No existe afectación de la cara, ni cardíaca o pulmonar. Los niveles de CPK se encuentran entre 10000 y 40000 unidades/L. La biopsia muscular muestra características inflamatorias en un 40% de los casos. Es de progresión lenta¹³.
- iii. LGMD2I: Es una distrofia de cinturas frecuente, representando del 20 al 40% de todos los casos. Es causada por mutaciones en el gen la proteína relacionada con la fukutina (FKRP). Características principales son

atrofia y debilidad muscular proximal, hipertrofia de gemelos, y concentraciones elevadas de CPK de 500 a 20000 unidades/litro. Similar a la distrofia muscular de Becker. La biopsia muscular muestra inmunohistoquímica reducida o ausente para alfa-distroglicanos¹³.

- iv. LGMD 2 C, D, E, F: Las sarcoglicanopatías representan el 20-25% de todas las LGMD, pero constituyen el 40-65% de los casos graves. Se producen por defectos de α , β , γ y δ -sarcoglicano. Los cuatro tipos se describen universalmente, pero son más frecuentes las α -sarcoglicanopatías. El espectro de edad de inicio es amplio, pero el promedio son los 6-8 años. Se caracterizan por un fenotipo similar a la distrofia muscular de Duchenne, con hipertrofia de las pantorrillas y debilidad proximal, pero con mayor atrofia de los músculos de la cintura escapular. La afectación cardíaca se presenta, especialmente, en relación a las β , γ y δ -sarcoglicanopatías. El cuadro clínico es generalmente grave, con progresión y pérdida de la marcha en la segunda década de la vida, aunque puede ocurrir antes. La biopsia muscular típicamente muestra una inmunohistoquímica anormal para los 4 sarcoglicanos¹³.

c) DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS (DMED)

Hay dos formas genéticas de DMED: ligada al cromosoma X y AD. La forma ligada al X es más frecuente. El fenotipo Emery-Dreifuss se inicia en la niñez, con debilidad de la cintura escapular y distal de las extremidades inferiores, acompañada de contracturas precoces de codos, tendón de Aquiles y cuello. Las contracturas no se correlacionan con el grado de debilidad (de distribución humeroperonea). La miocardiopatía con defectos de conducción es la regla en la edad adulta. La DMED-AD se

asocia a otros fenotipos: miocardiopatía exclusiva con defectos de conducción, lipodistrofia familiar, displasia ósea y Charcot-Marie-Tooth tipo 2B, que pueden incluso superponerse. La DMED ligada al X se produce por una mutación en el gen de la emerina (STA) en Xq-28. La emerina, una proteína integral de la membrana nuclear, es deficiente en la EDMD ligada al X. Su función estaría relacionada con la estabilización del núcleo durante la mitosis. La DMEDAD se debe a una mutación del gen de la lamina A/C (LMNA) en 1q-21. Las proteínas lamina A/C y B constituyen el componente principal de la lamina nuclear, una malla que rodea internamente la membrana nuclear. Sólo las laminas A y C se relacionan con distrofias musculares. La variación en la cantidad de estas proteínas es difícil de detectar por inmunohistoquímica o Western blot. Existe una infrecuente forma recesiva de DMED producida también por mutación del gen LMNA.

d) DISTROFIA FACIOESCAPULOHUMERAL (DFEH)

El nombre de esta distrofia describe la distribución de la debilidad: facial, de la cintura escapular y de la musculatura proximal de las extremidades superiores. Más avanzada la enfermedad, aparece afectación de la cintura pélvica y los músculos extensores del pie. Generalmente no hay afectación cardíaca, pero pueden observarse arritmias. La DFEH puede producir retinopatía y pérdida auditiva, asociadas a los casos infantiles más graves, y, más raramente, crisis y retraso mental. Hay casos atípicos sin afectación facial. La DFEH se transmite por herencia autosómica dominante producida por una microdelección subtelomérica del cromosoma 4q, dentro de una serie de repeticiones de 3,3 kb. Nuevos estudios han demostrado que cada una de estas repeticiones contiene un sitio de unión para un represor de la

transcripción del gen. Es probable que cuando el número de repeticiones disminuye bajo un intervalo crítico (10 repeticiones), genes o seudogenes habitualmente silentes logran expresarse y provocan la síntesis de proteínas anormales que dañan el músculo y otros tejidos [58]. Eso explica la relación inversamente proporcional entre el número de repeticiones y la gravedad clínica.

G. DIAGNÓSTICO DE LAS DISTROFIAS MUSCULARES

El diagnóstico de las diferentes distrofias musculares se basa en el estudio de las enzimas musculares, electromiografía (EMG), imágenes musculares (TAC y RM), análisis histopatológico e inmunohistoquímico muscular y, especialmente, estudios de ADN, para determinar la mutación causal.

1. Enzimas musculares

La fosfocreatincinasa (CPK) se encuentra casi siempre elevada (más de 5-10 veces su valor normal) en la mayoría de las distrofias: Duchenne, Becker, LGMD, y DMC por déficit de merosina, Fukuyama, FKRP y SWW. En cambio, en la DFEH, Emery-Dreifuss, Ullrich, DMER1 y MOC (en los primeros meses de vida) puede haber un aumento escaso o nulo de CPK.

2. Electromiografía

La EMG es útil para diferenciar las distrofias musculares de los cuadros neurogénicos que pueden mostrar un fenotipo similar, como la atrofia muscular espinal leve.

3. Biopsia muscular

La biopsia muscular muestra las clásicas alteraciones distróficas comunes a todas estas entidades: atrofia e hipertrofia de fibras, pérdida de la forma poligonal en corte transversal, necrosis y regeneración de

fibras y reemplazo por tejido conectivo y adiposo. En los estadios precoces de algunas distrofias congénitas (Ullrich, MOC) y en la DFEH, puede no encontrarse un patrón distrófico. Por tanto, la ausencia de alteraciones distróficas no siempre descarta la existencia de una distrofia muscular. El estudio inmunohistoquímico permite detectar la ausencia de proteínas del sarcolema o ligadas a esta membrana. Mediante Western blot se puede diagnosticar la DMD al detectar menos del 3% de distrofina en el músculo, y la DMB si existe entre un 3 y un 20% de esta proteína por Western blot. En inmunohistoquímica se observa la ausencia de distrofina en la DMD y su disminución en la DMB. Paralelamente, hay una disminución de α -sarcoglicano, que es mucho más significativa en la DMD. Varias LGMD se diagnostican por inmunohistoquímica al detectar la deficiencia de una proteína específica: ausencia de disferlina, caveolina y sarcoglicanos. En la sarcoglicanopatías ocurre que, si hay déficit de uno de los sarcoglicanos (α , β , γ o δ), los demás también disminuyen. Sin embargo, en los casos de γ -sarcoglicanopatías la expresión del α -sarcoglicano puede ser normal. Las calpainopatías sólo pueden estudiarse mediante inmunotransferencia, que detecta la ausencia o la disminución de calpaína, aunque no es un método infalible. La DMED ligada al cromosoma X se detecta por la ausencia de emerina en la inmunotinción nuclear del músculo y la epidermis. Las laminopatías no pueden identificarse mediante este método. Entre las distrofias congénitas clásicas puede identificarse el déficit total o parcial de merosina por inmunohistoquímica en el músculo y la dermis. Las distrofias congénitas con malformaciones cerebrales (Fukuyama, MOC, SWW) y la distrofia FKR, muestran fundamentalmente disminución o ausencia de α -dístroglicano y, secundariamente, en especial en Fukuyama y FKR, disminución de merosina. Recientemente se ha descrito un nuevo método diagnóstico de disferlinopatías basado en detección de disferlina en la sangre (monocitos), que ha mostrado una

correlación total con la inmunohistoquímica muscular. Se recomienda realizar el panel completo de inmunohistoquímica aun en los casos supuestamente congénitos, ya que se han comunicado casos de DMD y LGMD de inicio en los primeros meses de vida.

4. Diagnóstico genético

Éste es el examen clave en la mayoría de las distrofias musculares, y permite identificarlas de forma precisa. En la DMD se detectan deleciones en el 60% de los casos y duplicaciones en el 6%. El estudio de PCR dirigida a los dos puntos calientes principales permite detectar el 98% de las deleciones. El restante 30% corresponde a mutaciones nuevas del gen. En estos pacientes el diagnóstico se apoya fundamentalmente en el estudio de la distrofina. El 96% de los casos de DMD corresponde a mutaciones fuera del marco de lectura, lo que determina la gravedad del fenotipo. El 70% de los casos de Becker se deben a deleciones del gen distrofina, generalmente dentro del marco de lectura. Las mutaciones nuevas son raras. Hay pacientes con mutaciones fuera del marco de lectura que, por un fenómeno de skipping o salto de exones –con preservación del dominio carboxiterminal–, muestran fenotipo Becker. El diagnóstico genético de estos casos especiales es difícil, ya que el tipo de deleción no puede predecir si el fenotipo será DMD o DMB (es decir, si habrá o no skipping). Aquí, nuevamente, adquiere la mayor importancia el estudio de la distrofina en el músculo. En algunos tipos de LGMD es posible realizar un estudio genético, pero generalmente el estudio inmunohistoquímico es suficiente para el diagnóstico. Sólo en la miopatía de Bethlem el diagnóstico genético es obligatorio, ya que no hay una disminución de colágeno VI detectable en el músculo. El diagnóstico genético resulta vital en la forma AD de la DMED, ya que el estudio inmunohistoquímico no es posible. La variedad más frecuente ligada al cromosoma X también se puede confirmar por estudio

genético, pero el estudio inmunohistoquímico en el músculo y la epidermis es suficiente prueba diagnóstica. En la DFEH no hay alteración demostrada de proteínas ligadas al sarcolema, por lo que la detección de la mutación en 4q es crucial para el diagnóstico. En la DMC, el diagnóstico genético resulta fundamental en MOC, Fukuyama, FKRP y, en menor grado, en el déficit de merosina, Ullrich y DMER1, donde hay otros elementos que pueden llevar al diagnóstico. De especial importancia ha sido el estudio genético de los casos Fukuyama-like diagnosticados en pacientes occidentales, que han demostrado generalmente no tener la mutación 9q31-33.

H. TRATAMIENTO

La fisioterapia y los corticoides ayudan a enlentecer la progresión de la enfermedad durante un lapso de tiempo y la cirugía traumatológica corrige la escoliosis y las contracturas. No existe un tratamiento curativo.

IV. ANTECEDENTES

A. Los valores normales de ADC ya han sido medidos en algunos músculos así como el valor óptimo del valor b para el estudio de la difusividad del músculos esquelético.

1. Osamu Yanigisawa et al. Evaluó el ADC de músculos esqueléticos basados en la atenuación de la intensidad de señal (SI) vs el incremento de los valores de b; así mismo determinaron las diferencias del ADC con respecto al género, grupos de edad y músculos; para ello realizaron imágenes por RM ponderadas en difusión de los músculos dorsiflexores del tobillo de 116 sujetos y músculos erectores espinales de 86 sujetos, con diferentes valores de b agrupándolos: 0-50, 50-750 y 0-750, encontrando que las imágenes en valores b de 0 a 50

presentan valores de ADC mayores que los obtenidos con valores b 50-750 y 0-750; y que éstos eran los únicos afectados después de disminuir la circulación sanguínea de los músculos dorsiflexores del tobillo; lo que refleja que los valores de b 0-50 son más útiles para medir perfusión más que difusión; y los valores de b 50-750 para la difusión. Así mismo no se encontraron diferencias significativas entre el sexo de los sujetos estudiados, pero sí con la edad, presentando los sujetos de 10 a 19 años los valores más bajos de ADC: $1.38 \pm 0.04 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ para los músculos dorsiflexores del tobillo, utilizando valores de b 50-750. También se encontró que los músculos espinales erectores presentan valores más altos de ADC¹⁶

2. Kermarrec et al realizaron la determinación del coeficiente de difusión aparente promedio y anisotropía fraccional en músculos cuádriceps femoral e isquiotibiales de 16 sujetos sanos a través de imágenes transversales obtenidas por tensor de difusión y por tractografía encontrando que los parámetros de difusividad del agua obtenidos mediante tractografía no difieren significativamente de aquellos obtenidos con imagen por tensor de difusión. También encontraron que éstos mismos parámetros no difieren significativamente entre edad y sexo; incluyendo sujetos entre 27 y 77 años¹⁷.
3. Saupe N et al, determinaron el valor óptimo del valor b para la RMN en modalidad de tensor de difusión para los músculos esqueléticos en vivo y la realización de tractografía, encontrando que el valor óptimo del valor para los músculos de la pantorrilla fue de $625 \text{ s}/\text{mm}^2$ ¹⁸.

B. La RMN ha contribuido a demostrar la fisiopatología en la sustición grasa de los músculos de pacientes con distrofia muscular.

1. La infiltración grasa muscular es un hallazgo distintivo en todas las miopatías, sin embargo la RMN ha demostrado que el edema o inflamación también son un importante componente. Los cambios

edematosos probablemente son una función de los cambios patológicos bien conocidos; con el tiempo una porción significativa del músculo es reemplazada por tejido adiposo y tejido conectivo⁵.

C. Diversos estudios han demostrado que la afectación muscular tiene predilección por ciertos grupos musculares dependiendo el tipo de distrofias muscular, utilizando la tomografía computada y RMN con escalas cualitativas.

1. Fischer et al en 2004, estudiaron el valor diagnóstico de la RMN en 6 pacientes entre 32 y 48 años con LGMD2I contra otros tipos de distrofia de cinturas encontrando que los pacientes afectados por LGMD2I muestran algunas diferencias con respecto a los pacientes con LGMD2A: a nivel del muslo los pacientes con LGMD2A y LGMD2I ambos tienen involucro predominante de los músculos aductor magno y del compartimento posterior, sin embargo, existe una mayor involucro de los músculos del compartimento anterior en LGMD2I, y una hipertrofia significativa de los músculos sartorio y gracilis¹⁹.
2. Kesper et al encontraron que pacientes sintomáticos con disferlinopatías (LGMD2B) se presentan con cambios distróficos severos en los compartimentos anterior y posterior de los muslos con escaso involucro característico de los músculos gracilis y sartorio²⁰.
3. Sarkozy et al en el 2012, analizó el patrón de afectación muscular en 25 pacientes con LGMD2L entre 13 y 53 años mediante RMN, utilizó imágenes ponderadas en T1 y STIR y, mediante una clasificación cualitativa se clasificó el daño muscular desde la apariencia normal hasta severamente afectado; encontró que el 84% de los pacientes presentó involucro homogéneo de los músculos proximales y distales de los miembros inferiores, principalmente de los compartimentos posteriores. Los aductores, semimembranosos, semitendinosos, gastrocnemios y soleos estuvieron severamente afectados, mientras

que gracilis, sartorio y bíceps femoral se encontraron menos afectados. El glúteo mayor también pareció menos involucrado, con afectación nula o leve en el 65% de los pacientes²¹

4. Mercuri E. et al en 2004, estudiaron 7 pacientes con LGMD2A demostraron un sorprendente y temprano involucro de los músculos del compartimento posterior. Así mismo que existía un involucro predominante de los músculos aductores y semimembranosus en pacientes jóvenes, con una discapacidad motora funcional mínima y un involucro difuso de los músculos del muslo posterolaterales y el vasto intermedio con escaso involucro del vasto lateral, sartorio y gracilis en pacientes con restricción de la deambulaci3n²².
5. Marden et al. estudi3 10 ni3os con diagn3stico de Distrofia muscular de Duchene sin tratamiento con esteroide entre los 5 y 10 a3os de edad a quienes se les realiz3 RMN, encontrando que ciertos m3sculos demostraron infiltraci3n grasa selectiva que se correlacion3 con la edad del paciente; 3stos m3sculos fueron: gl3teo mayor (10/10 pacientes) y aductor magno (8/10) pacientes, seguido del recto femoral, b3ceps femoral y semimembranoso. Los m3sculos gracilis y sartorio no se encontraron afectados en ning3n paciente. Marden FA, Connolly AM, Siegel MJ, Rubin DA. Compositional analysis of muscle in boys with Duchenne muscular dystrophy using MRI. Program and abstracts of the 55th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; March 29–April 5, 2003; Honolulu, HI. Neurology 2003;60 (Suppl 1):A509.
6. S kuru et al estudiaron la progression de la afectaci3n muscular progresiva en ni3os con distrofia muscular de Duchene mediante tomograf3a computada, encontrando que al inicio de la sintomatolog3a la densidad anormal pod3a observarse primero en los m3sculos gl3teo mayor y aductor magno, seguido de involucro del cuadr3ceps, recto femoral y biceps femoral, con escaso involucro de los m3sculos satorio, gracilis, semitendinoso y semimembranoso²³.

7. Mercuri et al estudio una pequeña serie de pacientes quienes tuvieron fenotipo Emery Dreifuss. Todos los 9 pacientes quienes presentaron la forma autosómica dominante presentaron involucro desproporcionado de la cabeza medial del gastrocnemio con escaso involucro de la cabeza lateral. Este involucro muscular selectivo no fue visto en los pacientes control, aunque en la forma de Emery-Dreifuss ligada a X, el músculo sóleo se encontró afectado más selectivamente. Los autores sugirieron que la forma dominante de Emery-Dreifuss tenía un patrón específico de afectación muscular que puede ser usado en combinación con otras técnicas para distinguir entre los diferentes fenotipos²⁴.
8. Mercuri et al en la distrofia muscular congénita de Ullrich demostró la indemnidad de los músculos sartorio y grácil, y afectación periférica del vasto lateral en forma de anillo que actualmente permite identificar fenotípicamente esta entidad²⁵
9. Olsen et al, evaluaron el grado de afectación de los músculos de las extremidades inferiores de 18 pacientes con distrofia escapulohumeral, encontrando que los músculos más afectados fueron los isquiotibiales, seguidos del tibial anterior y gastrocnemio medial; los músculos vasto, glúteo y peroneo se encontraron poco afectados; y el músculo psoas no mostró evidencia de afectación en ninguno de los sujetos. Así mismo el grado de afectación se correlacionó adecuadamente con el tiempo de evolución de la enfermedad pero no así con la edad ni con el tamaño del fragmento del gen afectado (7).
10. Neda F. et al, evaluaron la severidad, distribución y simetría de afectación muscular a través de RMN en pacientes con distrofia muscular de Becker encontrando que el teres mayor, la cabeza larga del tríceps, la cabeza larga del bíceps braquial, glúteo máximo, medio, vasto, aductor largo, aductor magno, semitendinoso, semimembranoso y bíceps femoral fueron los músculos más afectados de forma simétrica; demostrando que es posible encontrar un patrón de afectación muscular en paciente con este tipo de distrofia (8).

11. Fischer et al en 2004, estudiaron el valor diagnóstico de la RMN en 6 pacientes entre 32 y 48 años con LGMD2I contra otros tipos de distrofia de cinturas encontrando que los pacientes afectados por LGMD2I muestran algunas diferencias con respecto a los pacientes con LGMD2A: a nivel del muslo los pacientes con LGMD2A y LGMD2I ambos tienen involucro predominante de los músculos aductor magno y del compartimento posterior, sin embargo, existe una mayor involucro de los músculos del compartimento anterior en LGMD2I, y una hipertrofia significativa de los músculos sartorio y gracilis ¹⁹.
12. Pacientes sintomáticos con disferlinopatías (LGMD2B) se presentan con cambios distróficos severos en los compartimentos anterior y posterior de los muslos con escaso involucro característico de los músculos gracilis y sartorio²⁰.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con distrofia muscular en sus diversas variantes representan un reto diagnóstico. En nuestro medio la biopsia muscular es la herramienta más utilizada para realizar éste diagnóstico, y si bien el estudio genético es el estándar de oro para determinar el tipo de distrofia muscular, en nuestra población el costo representa un impedimento para su realización. Sin embargo, es un estudio que siempre conlleva un riesgo importante para el paciente y se realiza en muchas de las veces sin una orientación específica. En la búsqueda de estudios que orientaran mejor el diagnóstico previo a la biopsia así como el lugar de toma de la misma nos encontramos con la resonancia magnética que nos permite visualizar los músculos afectados con mucha precisión, con pocos riesgos para el paciente, y no sólo eso sino también las nuevas técnicas de difusión permiten cuantificaciones de difusividad en cada uno de ellos lo que permite una valoración objetiva y de esta forma determinar afectaciones musculares cuantitativas específicas para cada músculo en cada una de las distrofias musculares.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El análisis del coeficiente de difusión de cada músculo en pacientes pediátricos afectados por distrofia muscular podrá determinar cuantitativamente afectaciones musculares características en cada tipo de distrofia muscular y de esta forma ayudar a su clasificación?

VII. JUSTIFICACIÓN.

En la búsqueda de opciones diagnósticas para los pacientes pediátricos con distrofia muscular que representen menor riesgo y que ayuden a obtener un diagnóstico certero durante el análisis de las biopsias musculares, nos encontramos con la resonancia magnética. La resonancia magnética en su modalidad de difusión permite realizar el análisis del coeficiente de difusión aparente de los músculos de manera cuantitativa el cual, en términos generales, se encuentra alterado en los músculos con distrofia. De esta forma es posible otorgar un valor de afectación numérico para cada músculo. El análisis de estos datos, el cual es el objetivo principal de este estudio, podría determinar numéricamente un patrón de afectación muscular para cada tipo de distrofia. De obtenerse datos así, los resultados de nuestro estudio podrían apoyar el uso de la resonancia magnética en modalidad difusión como una forma de aproximación diagnóstica objetiva y certera para los pacientes con distrofia muscular y, ayudar de esta forma a su clasificación antes de realizar la toma de biopsia muscular, o mejor aún, apoyar la realización del estudio molecular específico sin la necesidad de realizar biopsia muscular. Podría representar una nueva forma diagnóstica, rápida y segura para la clasificación de los pacientes con distrofia muscular y de esta forma iniciar tratamientos más oportunamente y mejorar el pronóstico de los pacientes pediátricos.

Así mismo la realización del presente estudio engrandecería el acervo científico de conocimientos que se tienen sobre la afectación muscular en los pacientes

con distrofia muscular en la edad pediátrica; y esto también sería útil para analizar la evolución en el tiempo de éstas enfermedades.

VIII. OBJETIVOS.

A. GENERAL:

Determinar cuantitativamente la afectación característica de los músculos de pacientes con los diferentes tipos de distrofia muscular por medio de la medición del coeficiente de difusión aparente medio para cada músculo del muslo.

B. ESPECÍFICOS:

1. Realizar la medición del coeficiente de difusión aparente medio de los músculos del muslo en pacientes pediátricos con distrofia muscular.
2. Encontrar las similitudes o diferencias entre músculos afectados de pacientes con un mismo tipo de distrofia muscular determinada por diagnóstico histopatológico.
3. Comparar los resultados de los músculos de pacientes con distrofias musculares con pacientes sanos.

IX. HIPÓTESIS

La afección de los diferentes músculos en los pacientes con distrofias musculares tiene un patrón de lesión que las caracteriza, el cual puede ser evidenciado por medio de la resonancia magnética en su modalidad de difusión, que representa un menor riesgo para el diagnóstico y una rápida clasificación de la enfermedad.

X. METODOS.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, analítico y comparativo.

2. POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de distrofia muscular menores de 18 años, quienes son atendidos por el departamento de neurología pediátrica del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

3. MUESTRA

Por conveniencia, debido a la baja frecuencia de la enfermedad. Se captaron todos los pacientes que acudieron al servicio de neurología, menores de 18 años de edad de enero 2014 a diciembre 2015, con diagnóstico clínico de Distrofia Muscula, ya fuera de primera vez o subsecuentes.

4. CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Pacientes atendidos en el hospital infantil de México Federico Gómez por el servicio de neurología menores de 18 años, entre enero 2014 y diciembre 2015, con diagnóstico clínico de distrofia muscular.
- b) A quienes se les hubiera realizado biopsia muscular para corroborar diagnóstico.
- c) Pacientes cuyos familiares aceptaron la realización del estudio de Resonancia magnética de miembros inferiores, sin la necesidad de sedación.

5. CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes cuyo resultado de biopsia muscular no hubiera sido el de algún tipo de distrofia muscular.
- b) Pacientes cuyo resultado de biopsia fue distrofia muscular congénita o miotónica.

6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Pacientes cuyo expediente, al momento de la consulta se encontrase incompleto o faltante.
- b) Pacientes cuyo resultado de biopsia muscular fuera el de distrofia muscular no determinada.
- c) Pacientes cuya resonancia magnética no fue posible realizar completa ya sea por falta de cooperación del paciente o defecto técnico.

7. OBTENCIÓN DE IMÁGENES PONDERADAS EN DIFUSION

Se obtuvieron las imágenes de resonancia magnética de los muslos de los pacientes con distrofia muscular y controles sanos en posición supina, relajados y paralelos al campo magnético del magneto. Utilizando un resonador Philips Medical Systems de 1.5T. Las imágenes ponderadas en T1 fueron adquiridas con los siguientes parámetros: TR/TE 20/1000 , grosor 6mm, espacio entre los cortes 6.6mm. Las imágenes ponderadas en difusion fueron obtenidas utilizando los siguientes parámetros TE/TR 90/7980, grosor 6mm con un espacio entre los cortes de 6.6 mm.

8. PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

Utilizando Osirix Lite 7.5.1, se obtuvieron los mapas de ADC de la secuencia en difusión (DWI). Utilizando valores de b de 600 s/mm².

9. DETERMINACIÓN DEL ADC

1. Se identificaron los músculos estudiados utilizando cortes axiales de la secuencia ponderada en T1 y de ésta forma se identificaron dichos músculos en el mapa de ADC.
2. Se marcaron 5 regiones de interés (ROI) de 50 mm en el corte axial con mayor superficie de cada músculo, en el caso de que la superficie del músculo lo permitiera éstas regiones se midieron en la región más ventral, dorsal, lateral, medial y central del músculo.
3. De cada una de las ROIs se obtuvo la media del Coeficiente de difusión aparente, de esta forma se obtuvieron 5 mediciones para cada músculo.

4. Se realizaron mediciones tanto en extremidad inferior derecha como izquierda.
5. Se realizó el mismo procedimiento en los pacientes control sanos.

10. CAPTURA DE LOS RESULTADOS A HOJA DE EXCEL

Se capturaron dichos ADC promedios en hoja de excel para su procesamiento estadístico.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Realizar Resonancia magnética muscular en su modalidad tensor de difusión no representó para el paciente un evento traumático, invasivo o doloroso. No se realizó ningún tipo de anestesia. Se realizó bajo consentimiento informado del familiar del paciente.

XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon medidas de resumen (porcentajes y promedios) para describir la distribución del sexo y edad en los sujetos sanos y los pacientes con los diferentes tipos de distrofias musculares. Posteriormente se compararon mediante una prueba t para muestras relacionadas, los músculos derecho e izquierdo en los trece músculos medidos. Finalmente se compararon las mediciones de pacientes con distrofias de cintura y de Duchene con los sujetos sanos mediante una prueba t para muestras independientes.

XIII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Nombre y tipo de la variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de Medición	Categoría
SEXO	Independiente	Características sexuales masculinas y femeninas	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino
EDAD	Independiente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento en años.	Cuantitativa discontinua	<ul style="list-style-type: none"> • Años.
PESO	Independiente	Fuerza de gravedad ejercida sobre un cuerpo	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Kilogramos
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIFERENTES TIPOS DE Distrofia MUSCULAR	Independiente	Pacientes con diagnóstico por patología de distrofia muscular de los diferentes tipos	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia muscular de Duchene • Distrofia de cinturas. • Distrofia muscular de Emery-Dreifuss • Distrofia muscular Escapulohumeral.
COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE MEDIO DE LOS MÚSCULOS: glúteo mayor, recto femoral, vasto lateral, vasto intermedio, vasto medial, sartorio, gracilis, aductor largo, aductor corto, aductor mayor, semimembranoso, semitendinoso y cabeza larga del bíceps femoral; de forma bilateral.	Dependiente	$ADC = \log [(S0/S1)/(b1-b0)]$	Cuantitativa Continua	mm ² /s

XIV. RESULTADOS FINALES

Se identificaron 21 pacientes con distrofias musculares entre los meses de enero 2014 y diciembre 2015. De los cuales cumplieron los criterios de inclusión 18 pacientes. De éstos 18 pacientes se eliminaron siete por tratarse de algún tipo de distrofia muscular congénita, tener biopsia muscular con distrofia muscular no especificada, tener incompleto su expediente clínico o por que el estudio de resonancia magnética que se les practicó se encontraba incompleto; quedando un total de 11 pacientes con distrofia muscular para el

grupo de estudio; de los cuales 5 pacientes de Distrofia de Cinturas, 4 pacientes de Distrofia Muscular de Duchene, 1 pacientes con Distrofia Muscular de Emery-Dreyfuss y 1 paciente de de Distrofia Facioescapulohumeral. Finalmente pudieron incorporarse los estudios de seis sujetos sanos para tener un referente de normalidad de las mediciones realizada en los trece músculos evaluados.

En los sujetos sanos el 66.7% fueron hombres, mientras que en las distrofias de cinturas fueron en su totalidad mujeres y en las distrofias de Duchene los cuatro pacientes fueron hombres. Dos pacientes de sexo femenino se clasificaron como otras distrofias que correspondían a una de tipo Emery-Dreyfuss y una muscular facioescapulohumeral (cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución del sexo en sujetos sanos y por grupo de distrofias %(n).

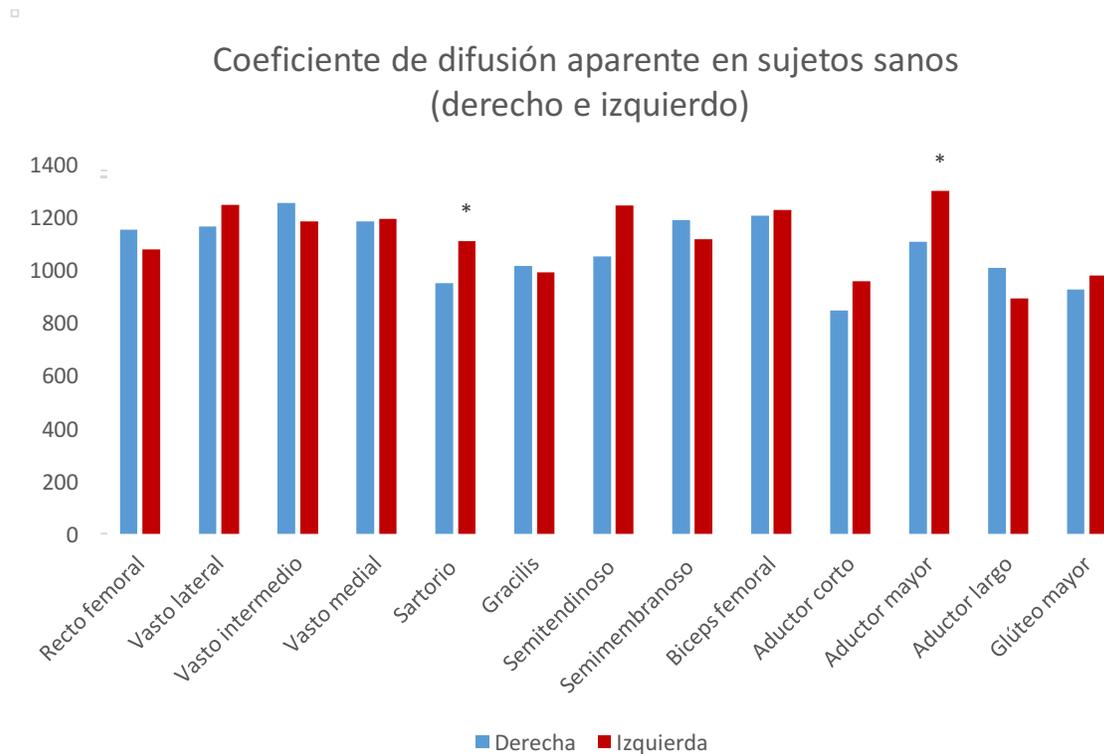
	Sanos	DM de cinturas	DM de Duchene	Otro	Total
Mujer	33.3(2)	100.0(5)	0.0(0)	100.0(2)	52.9 (9)
Hombre	66.7(4)	0.0(0)	100.0(4)	0.0(0)	47.1(8)
Total	100.0(6)	100.0(5)	100.0(4)	100.0(2)	100.0(17)

El promedio de edad fue de 11.2 años para los sujetos sanos, 10.2 para los pacientes con distrofias de cinturas y 7.5 para lo pacientes con Distrofia muscular de Duchene. La distribución del peso, fue muy similar en las distrofias de cinturas y de Duchene, y ligeramente más alto en los sujetos sanos (cuadro 2).

Cuadro 2. Promedio (desviación estándar) de edad y peso en sujetos sanos y por grupo de distrofias

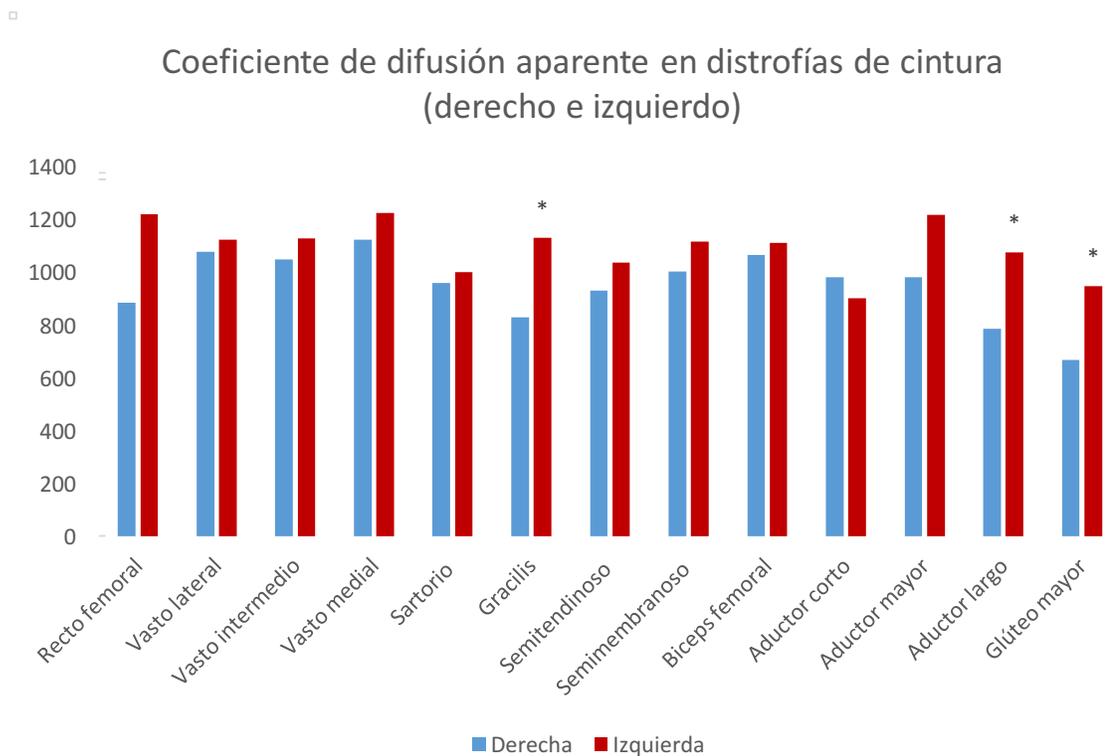
	Sanos	DM de cinturas	DM de Duchene	Otro	Total
Edad	11.2(2.6)	10.2(4.0)	7.5(2.6)	9.0(7.1)	9.8(3.6)
Peso	36.1(8.0)	25.1(10.4)	23.8(5.1)	30.2(28.0)	29.3(11.5)

La comparación de las mediciones realizadas en los trece músculos en los sujetos sanos muestra diferencias significativas en el sartorio y en el aductor mayor al comparar derechos contra izquierdos (Gráfica 1).



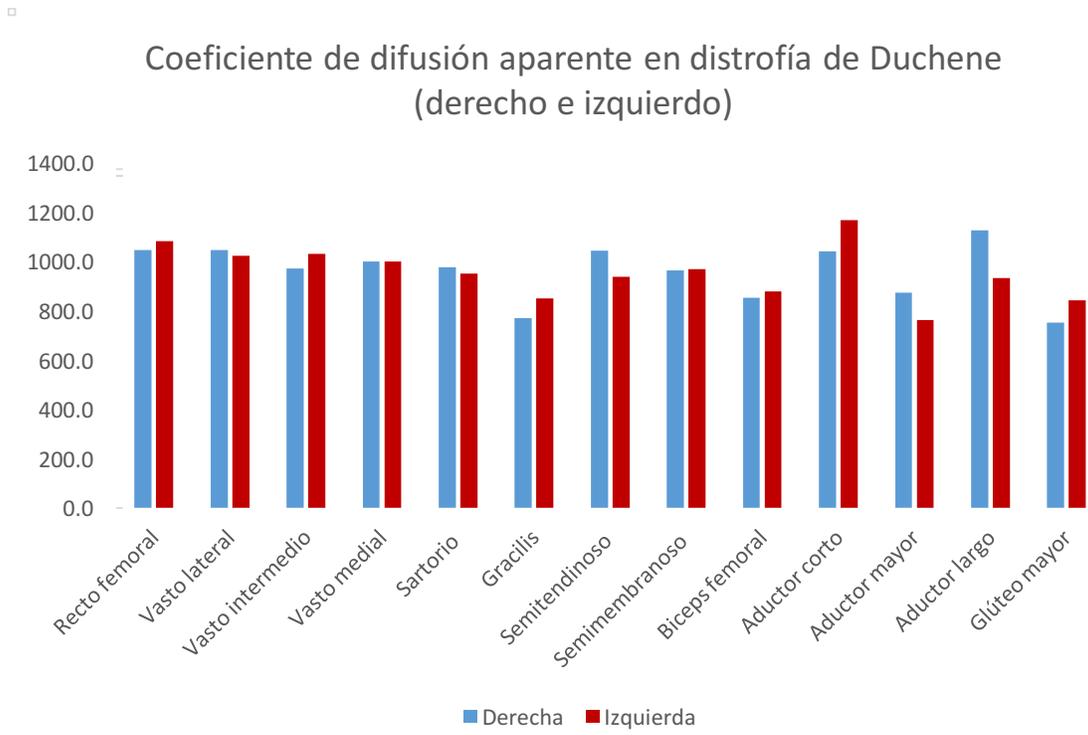
Gráfica 1. Comparación de ADC en mm²/s en músculos de sujetos sanos.

Las comparaciones realizadas en los sujetos con distrofias de cintura mostraron diferencias al comparar músculos derechos e izquierdos en el gracilis, aductor largo y glúteo mayor (Gráfica 2).



Gráfica 2. Comparación de ADC en mm²/s, en músculos derechos e izquierdos de pacientes con distrofia muscular de Cinturas.

Las mediciones realizadas en las distrofias de Duchene fueron similares al comparar músculos derechos con izquierdos (Gráfica 3). Así mismo, los músculos con valores de ADC menores fueron: aductor mayor, glúteo mayor y gracilis.



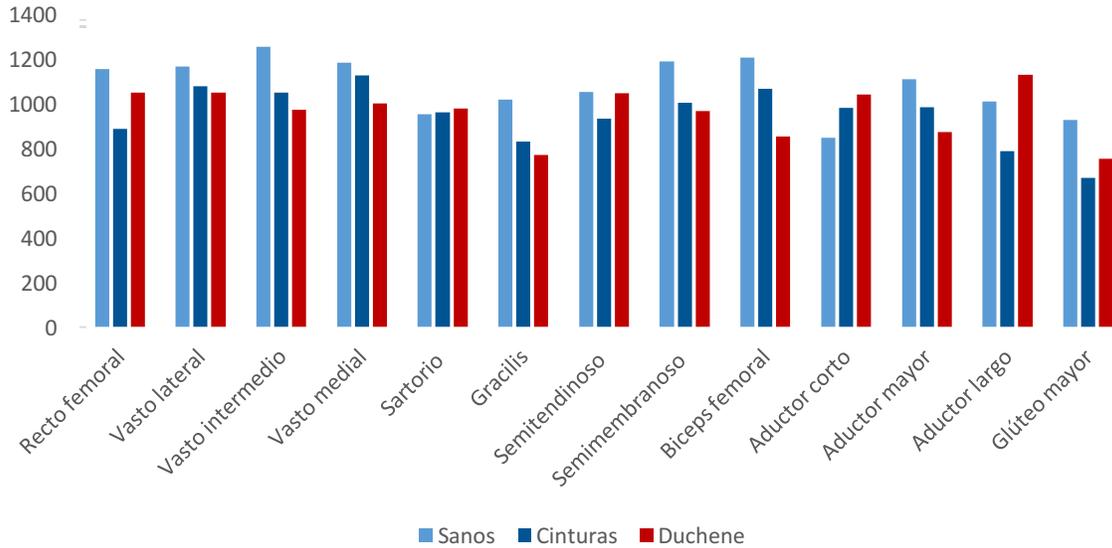
Gráfica 3. Comparación de ADC en mm²/s, entre músculos derechos e izquierdos de pacientes con distrofia muscular de Cinturas.

En los sujetos clasificados como otras distrofias, donde se incluyó un paciente con distrofia muscular de Emery-Dreyfuss y un paciente con distrofia Facioescapulohumeral se calcularon promedios pero no se realizaron comparaciones.

Al comparar los músculos derechos de los pacientes con distrofias de cinturas y de Duchene no se encontraron diferencias con los sujetos sanos (Gráfica 4).

□

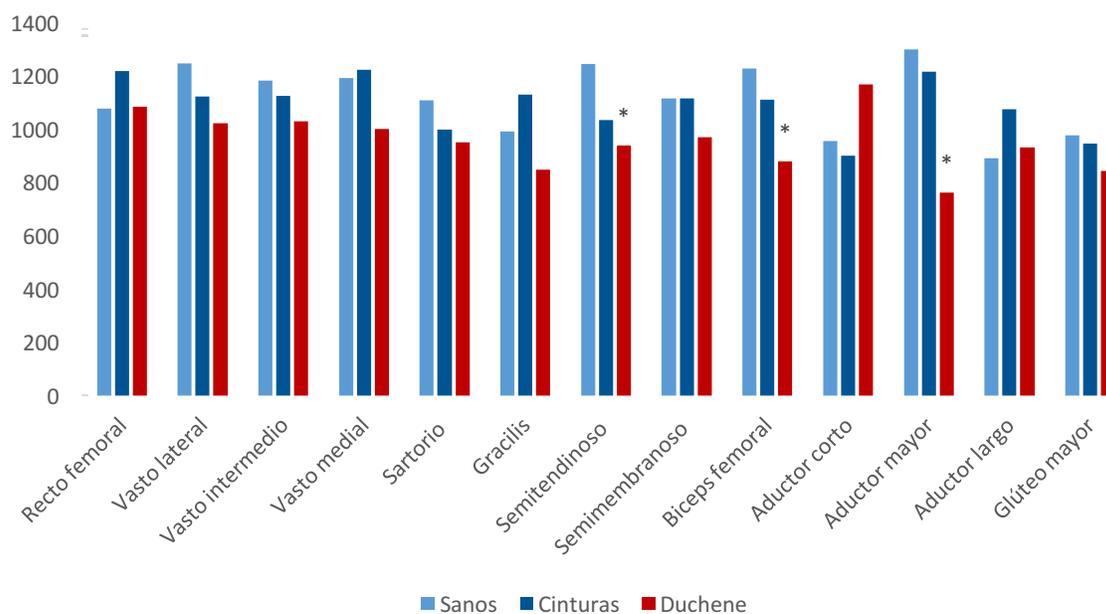
Comparación del coeficiente de difusión aparente en distrofias de cinturas y de Duchene con sujetos sanos (músculos derechos)



Gráfica 4. Comparación de ADC en mm²/s, entre músculos derechos de pacientes con distrofia muscular de Cinturas y Duchene VS sujetos sanos.

Al comparar las mediciones de los músculos izquierdos de los pacientes con distrofias de cintura y de Duchene con los sujetos sanos se encontraron diferencias en el semitendinoso, bíceps femoral y aductor mayor (Gráfica 5).

Comparación del coeficiente de difusión aparente en distrofias de caderas y de Duchene con sujetos sanos (músculos izquierdos)



Gráfica 5. Comparación de ADC en mm²/s, entre músculos izquierdos de pacientes con distrofia muscular de Cinturas y Duchene VS sujetos sanos.

XV. DISCUSIÓN.

A pesar de que la Distrofia muscular de cinturas es la distrofia muscular más frecuente²⁶, ésta fue la segunda más frecuentes dentro del grupo de estudio, muy probablemente debido a que algunos de los que fueron eliminados del estudio fueron de este tipo de distrofia.

Todos los pacientes encontrados con distrofia de cinturas fueron del sexo femenino, debido a que éste es la 2da distrofia más frecuente¹³, después de la distrofia muscular de Duchene, la cual es casi exclusiva del sexo masculino.

La comparación del ADC de músculos del muslo derecho VS izquierdo en

sujetos sanos resultó diferencia significativa en dos músculos: sartorio y aductor mayor, contrario a los encontrado por Yanagisawa¹⁶, probablemente debido a la diferencia de edades de los controles o ala muestra pequeña que se obtuvo. Éste resultado provocó la necesidad de realizar las comparaciones de los pacientes con distrofias musculares con los sujetos sanos por grupos musculares izquierdos y derechos.

La comparación de los músculos izquierdos y derechos de los pacientes con distrofias de cinturas mostraron diferencias significativas, esto es debido a que dentro del grupo de distrofiaas de cinturas existen múltiples subtipos, que en este estudio no fue posible clasificarlos; ya ha sido reportado por Fischer, Kesper, Zarkozy y Mercuri que algunas de las distrofias de cinturas más comunes existen patrones de afectación muscular que puedes distinguirlas a cada una de ellas^{19,21,22}

El grupo de pacientes con distrofia muscular de Duchene no presentó diferencias significativas en los valores de ADC de músculos de muslo derecho VS izquierdo, lo que refleja la afectación simétrica del grupo, lo que concuerda con lo reportado por Osamu¹⁶. Así mismo los músculos más afectados, es decir con un ADC menor fueron aductor mayor, glúteo mayor y gracilis; lo difiere a lo encontrado por Marden ya que en ese estudio no se encontró afectación del músculo grácilis, probablemente debido a que los pacientes en el estudio de Marden eran pacientes sin tratamiento esteroide y en nuestro estudio no fue una variable que se contemplara; así mismo contrario a lo reportado por S kuru²³, en cuanto a la escasa afectación del músculo gracilis; probablemente esto debido a la heterogeneidad de nuestra muestra y el pequeño número de pacientes.

No existieron diferencias en la comparación de ADC de los músculos derechos de los sujetos con distrofia muscular de Duchene y Distrofia de cinturas VS pacientes sanos, lo cual no es compatible a nada de lo reportado en la literatura, sin embargo cabe destacar que hasta la fecha, no se habían reportado

diferencias entre músculos izquierdos y derechos; y no se habían realizado mediciones de ADC en músculos que se trabajaron para el presente estudio.

Existió una diferencia en la comparación de ADC de los músculos izquierdos de los sujetos con distrofia muscular de Duchenne y Distrofia de cinturas Vs pacientes sanos, con un menor ADC en los músculos aductor mayor, bíceps femoral y semitendinoso. Sin embargo debido a la gran variabilidad de los tipos de distrofia que se incluyeron como sujetos de estudio, los resultados encontrados no pueden ser aplicados a la población de estudio.

Es necesaria la agrupación de los pacientes de estudio por tipo de distrofia, de preferencia con estudio genético, ya que como se observó en el presente estudio la variabilidad es muy grande entre los distintos tipos de distrofia de cinturas. Así mismo es necesario el agrupamiento por edad de los pacientes ya que como se ha descrito la distrofia muscular es una patología progresiva y debido a ella la afectación muscular es variable con respecto al tiempo.

Así mismo la muestra reducida de pacientes tanto de estudio como controles disminuyó la confiabilidades de la prueba. Además de que es necesario realizar un protocolo medición de ADC en cada uno de los músculos, ya que, se observó que dicha medición podría ser operador dependiente y con ello afectar los resultados.

XVI. CONCLUSIÓN

Mediante la determinación del Coeficiente de difusión aparente medio, al menos en este estudio, no fue posible determinar cambios en la difusividad de los músculos del muslo que representaran un patrón característico de afectación muscular que fuera similar entre grupos de pacientes con un mismo tipo de distrofia muscular; ni encontrar diferencias significativas con músculos de pacientes sanos.

XVII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El número de pacientes que fueron incluidos en el grupo de estudio fue una limitante para poder agrupar los valores medidos en los diferentes músculos estudiados, así mismo el diagnóstico histopatológico con el que se contó no resultó específico en el caso de las distrofias de cinturas lo que también pudo haber contribuido a la variabilidad de afectación entre ellas.

XVIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2015-2016											
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jun-Dic
Elección del tema de tesis	X											
Revisión de bibliografía		X	X	X								
Presentación de anteproyecto de tesis					X	X	X					
Obtención de datos en consulta externa y aplicación de inventario								X	X	X	X	
Tabulación de la información									X	X	X	
Análisis de la información											X	
Presentación final de tesis											X	
Revisión de Tesis para publicación												X

XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B, et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSMD1). *Neuromuscul Disord.* 2002;12(7-8):631-638. doi:10.1016/S0960-8966(02)00023-8.
2. Kornblum C, Lutterbey G, Bogdanow M, et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2: A whole body highfield MRI study. *J Neurol.* 2006;253(6):753-761. doi:10.1007/s00415-006-0111-5.
3. Fischer D, Kley RA, Strach K, et al. Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies. *Neurology.* 2008;71(10):758-765. doi:10.1212/01.wnl.0000324927.28817.9b.
4. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson.* 2011;213(2):560-570. doi:10.1016/j.jmr.2011.09.022.
5. Clyde A, Helms WEB. *Pathology of Skeletal Muscle.pdf.*
6. Beattie PF. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Musculoskeletal System: An Emerging Technology With Potential to Impact Clinical Decision Making. *J Orthop Sport Phys Ther.* 2011;41(11):887-895. doi:10.2519/jospt.2011.3744.
7. Ahualli J. Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética. *Rev Radiol Argentina.* 2010;74(3):227-237.
8. Kim HK, Lindquist DM, Serai SD, et al. Magnetic Resonance Imaging of Pediatric Muscular Disorders. *Radiol Clin North Am.* 2013;51(4):721-742. doi:10.1016/j.rcl.2013.03.002.
9. Baur a., Reiser MF. Diffusion-weighted imaging of the musculoskeletal system in humans. *Skelet Radiol.* 2000;29(Skeletal Radiol):555-562.
10. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain1. *Radiology.* 2000;217(2):331-345. doi:10.1148/radiology.217.2.r00nv24331.
11. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital

- muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2005;15(4):303-310. doi:10.1016/j.nmd.2005.01.004.
12. Kermarrec E, Budzik J, Khalil C, Le Thuc V, Hancart-Destee C, Cotten A. In Vivo Diffusion Tensor Imaging and Tractography of Human Thigh Muscles in Healthy Subjects. *Am J Roentgenol*. 2010;195(5):W352-W356. doi:10.2214/AJR.09.3368.
 13. Wicklund MP, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies. *Neurol Clin*. 2014;32(3):729-749. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.005.
 14. Bruno C, Gaslini IIG, Gaslini IIG, Carbone I, et al. Mutation in the CAV3 gene causes partial caveolin-3 deficiency and. 2016;(June):1373-1376.
 15. Zatz M, Starling A. Calpains and disease. *N Engl J Med*. 2005;352:2413-2423. doi:10.1056/NEJMra043361.
 16. Yanagisawa O, Shimao D, Maruyama K, Nielsen M, Irie T, Niitsu M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of human skeletal muscles: gender-, age- and muscle-related differences in apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Imaging*. 2009;27(1):69-78. doi:10.1016/j.mri.2008.05.011.
 17. Faridian-Aragh N, Wagner KR, Leung DG, Carrino J a. Magnetic resonance imaging phenotyping of Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2014;50(6):962-967. doi:10.1002/mus.24246.
 18. Saupe N, White LM, Stainsby J, Tomlinson G, Sussman MS. Diffusion Tensor Imaging and Fiber Tractography of Skeletal Muscle: Optimization of b Value for Imaging at 1.5 T. *Am J Roentgenol*. 2009;192(6):W282-W290. doi:10.2214/AJR.08.1340.
 19. Fischer D, Walter MC, Kesper K, et al. Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs. *J Neurol*. 2005;252(5):538-547. doi:10.1007/s00415-005-0684-4.
 20. Kesper K, Kornblum C, Reimann J, Lutterbey G, Schröder R, Wattjes MP. Pattern of skeletal muscle involvement in primary dysferlinopathies: a whole-body 3.0-T magnetic resonance imaging study. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(2):111-118.

21. Sarkozy A, Deschauer M, Carlier RY, et al. Muscle MRI findings in limb girdle muscular dystrophy type 2L. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(SUPPL. 2):122-129. doi:10.1016/j.nmd.2012.05.012.
22. Mercuri E, Bushby K, Ricci E, et al. Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromuscul Disord*. 2005;15(2):164-171. doi:10.1016/j.nmd.2004.10.008.
23. Kuru S, Sakai M, Tanaka N, Konagaya M, Nakayam T. Natural course of muscular involvement assessed by a new computed tomography method in Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Clin Neurosci*. 2013;1:63-68.
24. Mercuri E, Counsell S, Allsop J, et al. Selective Muscle Involvement on Magnetic Resonance Imaging in Autosomal Dominant Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics*. 2002;33(1):10-14. doi:10.1055/s-2002-23593.
25. Olsen DB, Gideon P, Jeppesen TD, Vissing J. Leg muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy assessed by MRI. *J Neurol*. 2006;253(11):1437-1441.
26. Erazo-Torricelli R. Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol*. 2004;39(9):860-871.

