

RESIDENCIA SANITARIA 20 DE NOVIEMBRE, ALICANTE
SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA
Jefe de Servicio: DR. JESÚS DE ANTA DE BARRIE

Distrofia muscular

A propósito de un caso

J. DE ANTA, A. PAYA, P. CALERO, A. GIMENEZ, M. A. MARTORELL *

RESUMEN

Se presenta un caso de distrofia muscular en el que se realiza un completo estudio, particularmente de microscopia electrónica.

Descriptores: Distrofia muscular: Microscopia electrónica. Microscopia electrónica: Distrofia muscular.

SUMMARY

A case of muscular dystrophiae is studied by histological electromicroscopy.

Key words: Muscular dystrophiae. Electromicroscopy of the Muscular dystrophiae.

Introducción

La primera descripción de esta enfermedad fue, probablemente, la realizada por MERYON en 1852, sobre una familia en la que pudo realizar la autopsia de dos pacientes, encontrando completamente normales la medula y nervios, y estaban en cambio afectados los músculos por lo que denominó «degeneración granular». A pesar de ello y desafortunadamente, etiquetó esta enfermedad como una atrofia progresiva neuro-muscular.

En 1868 DUCHENNE DE BOULOGNE describe una «Parálisis muscular pseudohipertrófica o parálisis mioesclerótica» insistiendo en el aumento de tejido conectivo y grasa en los músculos afectos, sin alteración del sistema nervioso.

Recordemos como avances en un mejor conocimiento de los aspectos clínicos de este grupo de enfermedades las descripciones de:

LEYDEN y MOBIUS en 1876: distrofia muscular de la cintura pélvica. LANDOUZY y DEJERINE en 1884: distrofia muscular facio-escápulo-humeral. ERB en 1884 describe otra forma rizomélica, la forma juvenil o miopatía escápulo-humeral, sin afectación facial. HUTCHINSON en 1879 y FUCHS en 1890 describen la miopatía ocular. GOWERS en 1879 la «distrofia muscular distal», BATTEN en 1909 sugiere que algunos casos de amiotenia congénita eran una simple variedad atrófica de la distrofia muscular progresiva.

La progresiva individualización de nuevas entidades clínicas condujo a un mayor confusión, incrementado por el desconocimiento de una etiopatogenia exacta y

* Departamento de Patología (Prof. A. Lombart Bosch). Facultad de Medicina de Valencia.

la uniformidad de los síntomas clínicos. La clasificación de WALTON, fundada en criterios clínicos, genéticos y evolutivos es una de las más aceptadas (ver esquema núm. 1).

La causa de este grupo de enfermedades permanece desconocido. Se considera como enfermedad hereditaria de la musculatura esquelética estriada, ya sea debido a cambios bioquímicos por aberración genética directa (fallo en el metabolismo de determinadas enzimas necesarias para mantener la normal función celular) o por modificaciones en el potencial eléctrico de las fibras musculares; otros autores dan gran importancia al aumento de la permeabilidad de la membrana de la miofibrilla.

De estas posibles interpretaciones patogénicas deducimos los caminos o pilares sobre los que actualmente se basa el diagnóstico de estas afecciones, que son:

- estudios genéticos,
- estudios bioquímicos y sobre todo enzimológicos,
- anatomía patológica con el estudio óptico habitual, microscopía electrónica y estudios histoquímicos,
- estudio de potenciales eléctricos musculares.

En la distrofia muscular de DUCHENNE (D. M. DE D.) la forma de herencia predominante es la recesiva ligada al sexo, de un modo nemotécnico podemos decir que la transmiten las hembras y la padecen los varones, así como, entre los hijos de una mujer portadora, la mitad de los varones son distróficos y la mitad de las niñas son portadoras: los otros hijos son totalmente normales sin potencial para desarrollar o transmitir la afectación. Es raro que un varón afecto de D. M. de D. llegue a tener hijos.

Esquema núm. 1.

Clasificación de las miopatías primitivas (Walton)

- A. *Distrofias musculares progresivas (DMP).*
- A 1. Ligadas al cromosoma X:
 Tipo III a. Forma maligna ligada al sexo con herencia comprobada.
 Tipo III a. Forma maligna ligada al sexo, casos esporádicos producidos por mutación.
 Ambas constituyen la clásica enfermedad de DUCHENNE.
 Forma benigna de BECKER.
- A 2. Autosómica recesiva:
 Forma rizomélica ("limb-girdle").
 Tipo II.
- A 3. Autosómica dominante:
 Forma facio-escapulo-humeral.
 Tipo I.
 DMP distal.
 Miopatía ocular.
 Miopatía orofaríngea.
- B. *Miopatías congénitas:*
- B 1. Distrofia muscular congénita.
- B 2. Enfermedad del núcleo central de la fibra.
 ("Central Core Disease").
- B 3. Miopatía nemalínica.
- B 4. Miopatías mitocondriales.
- B 5. Miopatía miotubular o centro nuclear.
- B 6. Sobrecargas glucogénicas musculares:
 Síndrome de Mc ARDLE (falta de miofosforilasa).
 Generalizada de POMPE.
 Cardiomiopática de FORBES.
- B 7. Miositis osificante de MUNCHMEYER.
- B 8. Hipotonía congénita benigna.
- C. *Síndromes miotónicos:*
- C 1. Miotonía congénita (Enfermedad de THOMSEN).
- C 2. Paramiotonía congénita.
- C 3. Distrofia miotónica (Enfermedad de STEINERT).

Cuadro clínico

El caso que presentamos es el de un varón de 16 años, al que le diagnosticamos su afección hace ya cinco años al consultar por la dificultad al subir escaleras que sus padres notaron con ocasión de cambiar de vivienda. La enfermedad que empezó a manifestarse hacia los 7 años, actualmente es generalizada con los signos típicos de atrofia y debilidad muscular, destacan:

VRI = 350 ml.	(1.209 ml.)
VC = 300 ml.	(318 ml.)
VRE = 400 ml.	(829 ml.)
CV = 1.050 ml.	(2.386 ml.)
TRIFFENEAU = 85 por 100 e/e. ...	(75-80 e/e.)

— Por la afectación de cintura pélvica y miembros inferiores: caídas frecuentes, marcha de pato (anadeo). El signo de GOWERS (trepar por sus piernas para incorporarse) intensamente positivo hace un año (fig. 1.1 y 1.2), actualmente ya no puede manifestarse por la incapacidad de incorporarse sin ayuda. Contractura en equinvaro del pie derecho.

— Por la afectación del cinturón escapulo torácico y miembros superiores: *pectus excavatum*, infundiliforme «en zapatero»; cifo-escoliosis dorsal, escapulas *alatas* con gran descenso del muñón del hombro y marcada atrofia del deltoides que le impide mantener elevados los brazos por encima de los 45° (fig. 2, 1); hiperlordosis lumbar.

— Por la afectación de los músculos faciales: ptosis de párpados superiores, boca abierta con ligera eversión del labio inferior (boca de tapir), imposibilidad de mantener el aire dentro de la boca y menos aún de insuflar las mejillas o soplar, imposibilidad de apertar los párpados (fig. 2.2).

— Atrofia muscular generalizada e intensa que da al paciente un aspecto caquéctico. Peso 37 K. Talla: 1'57 m.

Espiometría. — Tomando como cifras normales para su edad y peso las proporcionadas por MARTÍNEZ B. los hallazgos en este caso son (entre paréntesis valores normales):

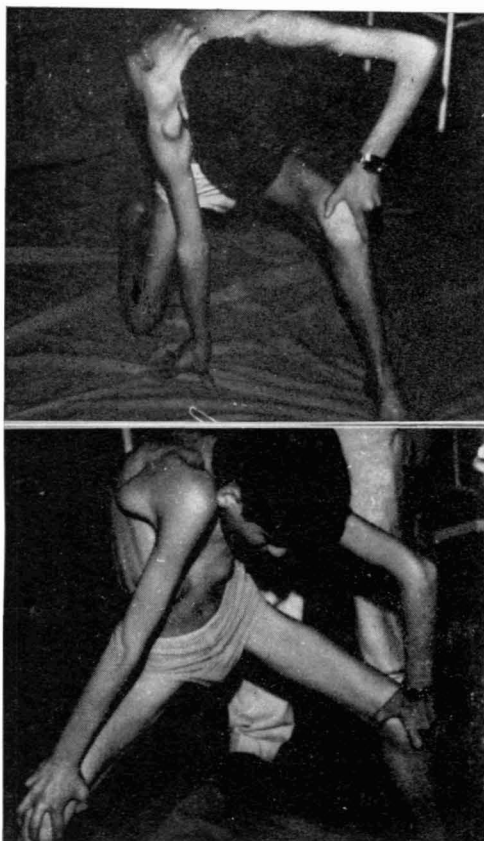


FIG. 1.1 y 1.2.—Maniobra de Gowers que estos pacientes se ven obligados a realizar para levantarse de la posición de decúbito, trepando por sus extremidades.

La interpretación de estos hallazgos nos demuestra:

— La escasa potencia de la musculatura torácica respiratoria: Un cuarto de los valores normales en la inspiración. La mitad en la espiración como manifestación de la mayor pasividad muscular en este tiempo respiratorio.

— La escasa capacidad vital, mayormente causada en este caso por el *pectus excavatum*.

— Índice de TRIFFENEAU normal, al no presentar alteraciones obstructivas.

La evolución de este caso confirma el pronóstico desalentador, terrible e invenciblemente progresivo de esta afección. Durante la pubertad su avance ha sido más rápido y su insuficiencia respiratoria se está haciendo más marcada cada año.

Cuadro humoral bioquímico. — Seguimos en este apartado a COROMINAS.

Creatina y creatinina. — La creatina es un aminoácido sintetizado a partir de la glicina, arginina y metionina, abundantes en el tejido muscular, así como en el hígado, páncreas y riñón. La cantidad de crea-

tina que forma el organismo viene a ser siempre constante, independiente del consumo que de ella se haga. La creatina se filtra por el glomérulo, pero luego se reabsorbe toda por el túbulo, de manera que en condiciones normales no se encuentra en la orina o todo lo más en cantidades despreciables. La creatinina es el producto final de este ciclo metabólico muscular y es eliminada por la orina completamente, en un promedio de 1 a 2 gr/día.

En la D. M. de D. encontramos:

- disminución creatinina en orina (ROSENTHAL, 1870)
- aumento de la creatina en orina (LEVINE, 1909)
- ligera hipercreatinemia.

Los hallazgos en este caso han sido (valores normales entre paréntesis):

— creatinina en suero: 1'69	(0'8 a 1'4 mg.)
— creatina en suero: 0'15 mg/día	(0'2 a 0'6)
— excreción urinaria de creatinina: 70'5..	(1 a 2 gr.)

Creatinfosfoquinasa sérica (CPK). — (EBASHI TOYOKURA, 1959). Esta enzima es una transferasa de grupos fosforados, esto es, transfiere el grupo fosfato del creatín-fosfato al adenosín formando así creatina y adenosín trifosfato.

En condiciones normales se encuentra en el suero menos de 1 miliunidad de CAPK. En éste, casi la determinación repetida de este enzima nos ha dado como valor mínimo 43 y máximo 155.

Este aumento de CPK aparece aun sin signos clínicos de la afección y es característico su aumento en la gran mayoría de madres que transmiten la D. M. de D. (un 70 e/e): con el empleo adicional de electromiografía y biopsia muscular puede alcanzarse un índice de detención de portadores superior al 90 e/e.

Al encontrarse esta enzima también en el miocardio y en el cerebro es lógico que se den cifras elevadas en los cuadros de

infarto cerebral y miocárdico, en cambio no se alteran por patología hepática o hemática, como ocurre con otras enzimas.

Aldelasa sérica (ALD): (SIBLEY y LEHNINGER, 1949). Usualmente se le denomina disfosfofructoaldelasa y produce la fragmentación de un diester hexosa con fragmentación de una cetosa y de un aldehído.

Valores normales de 3 a 8 U. BRAUNS.

El aumento de la aldolasa y de la CPX es más marcado en los estadios iniciales de la afección, de tal manera que los valores decrecen en progresión directa a lo avanzado de la afección, llegando a alcanzar valores normales en los últimos estadios, sirviendo esta normalización de las cifras como índice de la duración de la afección y del subsiguiente deterioro del volumen muscular.

Los valores en este caso han oscilado entre 1'92 a 3'42.

Transaminasa glutámico oxalacética (GOT).— Es una transferasa de grupos nitrogenados que tienen la propiedad de desaminar una molécula de ácido aspártico. Es poco específica puesto que la transaminación es un fenómeno fundamental y se halla en casi todas las células orgánicas.

Valores normales de 10 a 45 U. WROBLEWSKI. En nuestro caso han oscilado las cifras entre 19-30.

Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT). Es una transferasa de grupos amínicos que en presencia del ácido alfa-cetoglutarico convierte la alanina en ácido pirúvico. Por

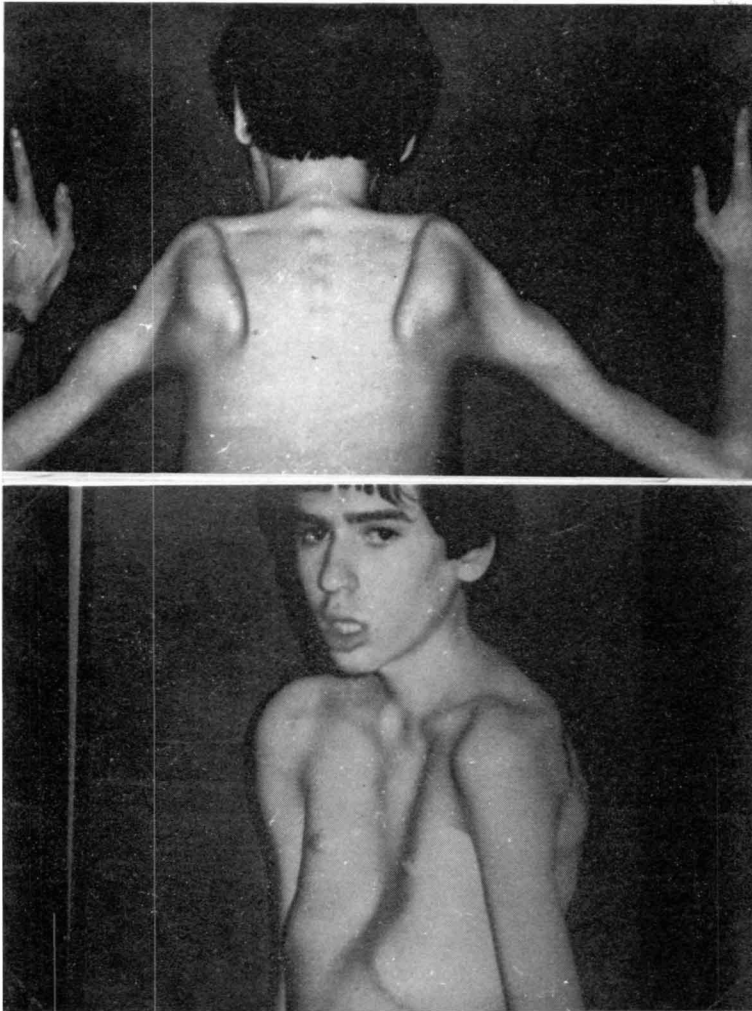


FIG. 2.1.—Escápula alata. Atrofia deltoidea, descenso del muñón del hombro. Ligera cifoescoliosis.

FIG. 2.2.—*Pectus excavatum*, antepulsión hombros, boca abierta con ligera eversión labio inferior.

su extensa difusión orgánica podíamos repetir lo dicho por la GOT.

Valores normales de 10 a 40 U. WROBLEWSKI. En nuestro caso han oscilado entre 25 y 32.

Lactodeshidrogenasa (LDH).— Es una oxirreductasa que actúa sobre el grupo alcohólico del ácido láctico.

Valores normales de 200 a 400 U. WROBLEWSKI. En nuestro caso 257 U.

Electromiograma. — (Dr. A. García-Martí). Fig. 11.

Disminución de amplitud de potenciales (sobre dos milivoltios), así como disminución de la duración del potencial de acción; trazado con interferencias debido a la gran cantidad de unidades motoras que tienen que intervenir aun en el más pequeño movimiento.

Velocidad de conducción a nivel del ciático poplíteo externo de 47 m/seg: dentro de límites normales.

Anatomía patológica

Material y métodos

Para el estudio con microscopía óptica, varios fragmentos procedentes de músculo tríceps fueron embebidos en paraplast y posteriormente teñidos con H. E.; P. A. S.; tricrómico de Masson y reticulina de Gomori.

Destinados al estudio por microscopía electrónica, fueron separados otros fragmentos de diferentes áreas que se trocearon en bloques de aproximadamente 1 mm³ y se fijaron en glutaraldehído y tetraóxido de osmio (OsO₄). Estos bloques fueron rápidamente deshidratados en soluciones de alcohol-acetona, inmersos en óxido de propileno e incluidos en Durcupan ACM. Las secciones se realizaron con ultramicrotomo

LKB y los cortes semifinos (1 micra de espesor) tras ser contrastados con azul de toluidina se destinaron a control y estudio por microscopía óptica. Los cortes ultrafinos fueron contrastados con acetato de uranilo y citrato de plomo y para su observación se empleó un microscopio electrónico JEOL JEM 100 B.

Análogos fragmentos fueron congelados con nitrógeno líquido y las secciones de estos se realizaron con un criostato IEC practicándose sobre ellos las siguientes técnicas histoquímicas: NADH y NADPH tetrazolio reductasa, láctico deshidrogenasa (LDH); fosforilasas y adenosin trifosfatasa (ATP-asa) a pH 9.4 y con preincubación a pH 4.3 y 4.6.

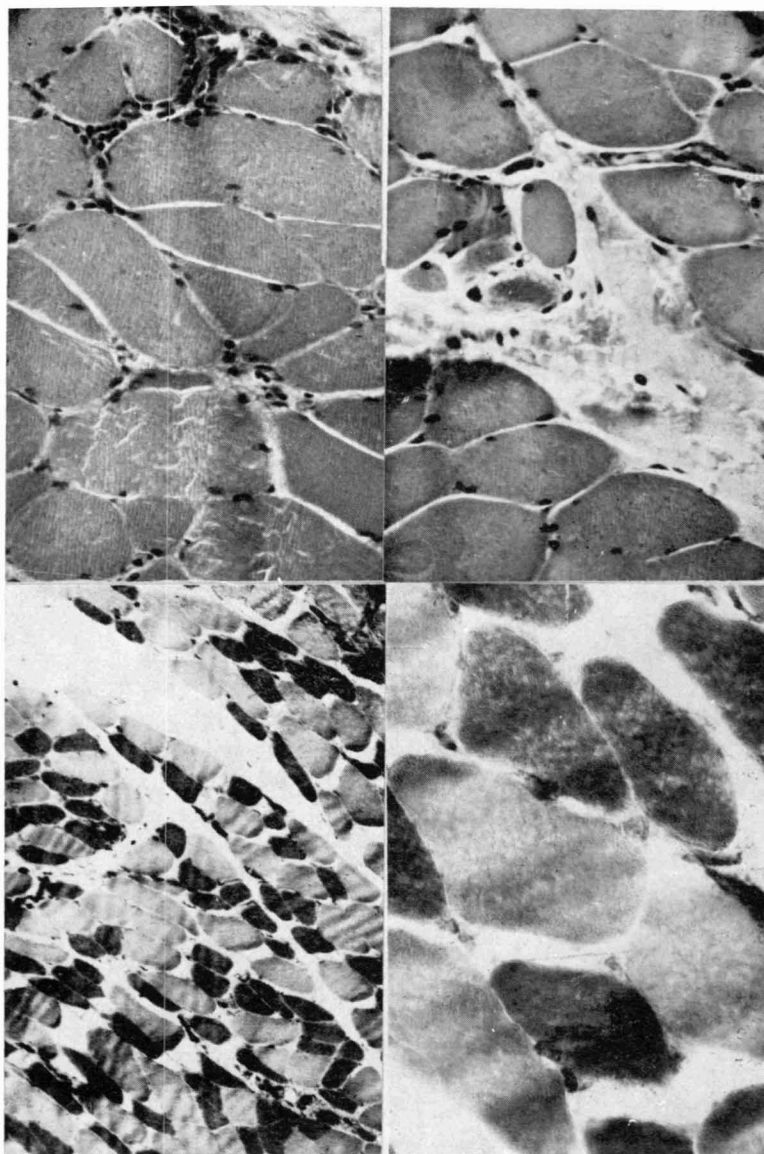
Microscopía óptica

Histológicamente los fragmentos estudiados se hallan constituidos en su totalidad por tejido muscular esquelético cuyas fibras seccionadas transversal y longitudinalmente muestran variaciones en el tamaño entre ellas.

La mayor parte de las fibras conservan su morfología poligonal así como su estriación característica y sus núcleos mantienen su localización subsarcolémica, no observándose en ningún momento fibras atroficas y de contornos angulares. Sin embargo, y de forma aislada, se aprecia la existencia de fibras en diversos grados de degeneración y necrosis, junto a otras cuyos citoplasmas se hallan partidos y sus núcleos centralizado (fig. 4).

Los fenómenos inflamatorios son moderados y se producen en forma de infiltrados de linfocitos y macrófagos que se hallan en íntima relación con las fibras en degeneración y necrosis anteriormente descritas. Asociado a todo ello existe un incremento del tejido conectivo perimisial (fig. 3, 4).

Histoenzimológicamente y con el em-



6

FIG. 3. — Presencia de infiltrados celulares entre las fibras musculares que muestran variaciones en su tamaño. (H. E.) 32 x.

FIG. 4. — Fibras atróficas en degeneración y necrosis. Incremento del tejido conjuntivo perimisial. (H. E.) 160 x.

FIG. 5. — Visión general en la que se aprecia la selectiva atrofia de las fibras tipo I (ATP-asas ph 4'6) 160 x.

FIG. 6. — Ausencia de lesiones en el patrón intermiofibrilar tanto en las fibras tipo I (oscuras) como en las fibras tipo II (NADPH-diaforasas) 320 x.

pleo de la reacción de PAS, fosforilasas y ATP-asas a pH diversos: 9'4, 4'6 y 4'3 permite observar cómo los distintos tipos de fibras se hallan distribuidas en mosaico y que además existe un predominio cuantitativo de las fibras tipo II (fibras rojas, de contracción lenta) sobre las fibras tipo I, así como una marcada y selectiva atrofia de estas últimas, destacando cómo sin excepción todas las fibras atroficas corresponden al citado tipo I, no observándose afectación de las fibras tipo II (fig. 5). La práctica de reacciones para la detección de actividad de los enzimas oxidativos: NADH y NADPH diaforasas, LDH, corrobora lo anteriormente descrito y permitiendo, además, descartar lesiones del patrón intermiofibrilar que no presenta alteraciones en ambos tipos de fibras (fig. 6).

Microscopía electrónica

Ultraestructuralmente el tejido muscular estudiado se halla en su conjunto constituido por fibras de tamaño desigual entre las cuales existe un manifiesto incremento del tejido conjuntivo peri y endomisial en donde se observan abundantes fibras de colágeno maduro junto a vasos capilares y pequeñas arteriolas que no presentan alteraciones morfológicas.

Las fibras musculares observadas poseen contornos lisos y regulares, se hallan rodeadas de membrana que no muestra lesiones, por fuera de la cual existe una basal continua y uniforme. En algunas fibras se observa la existencia de profundas indentaciones de la superficie celular en las que la membrana celular con su basal correspondiente se invaginan hacia el interior del sarcoplasma, incluyendo en el interior de la invaginación algunos sarcómeros, que quedan así aparentemente aislados del resto de estructuras fibrilares del citoplasma, reproduciendo de esta forma la imagen ultraestructural de las fibras

partidas ya descritas en microscopía óptica (fig. 10). Es, sin embargo, a nivel del aparato miofibrilar en donde las lesiones son más evidentes. Así, a nivel de los sarcómeros se observa una pérdida en la ordenación de dilución y necrosis de éstos, bien en forma focal o afectando a varios sarcómeros (figs. 7, 8). Junto a ello existe afectación de la línea «Z» en forma de distorsiones de ésta adquiriendo en ocasiones una disposición en línea quebrada o en zig-zag.

A consecuencia de todo ello se producen irregularidades en la orientación de las bandas «A» e «I» que pierden su paralelismo en el interior del sarcoplasma de las células (fig. 8).

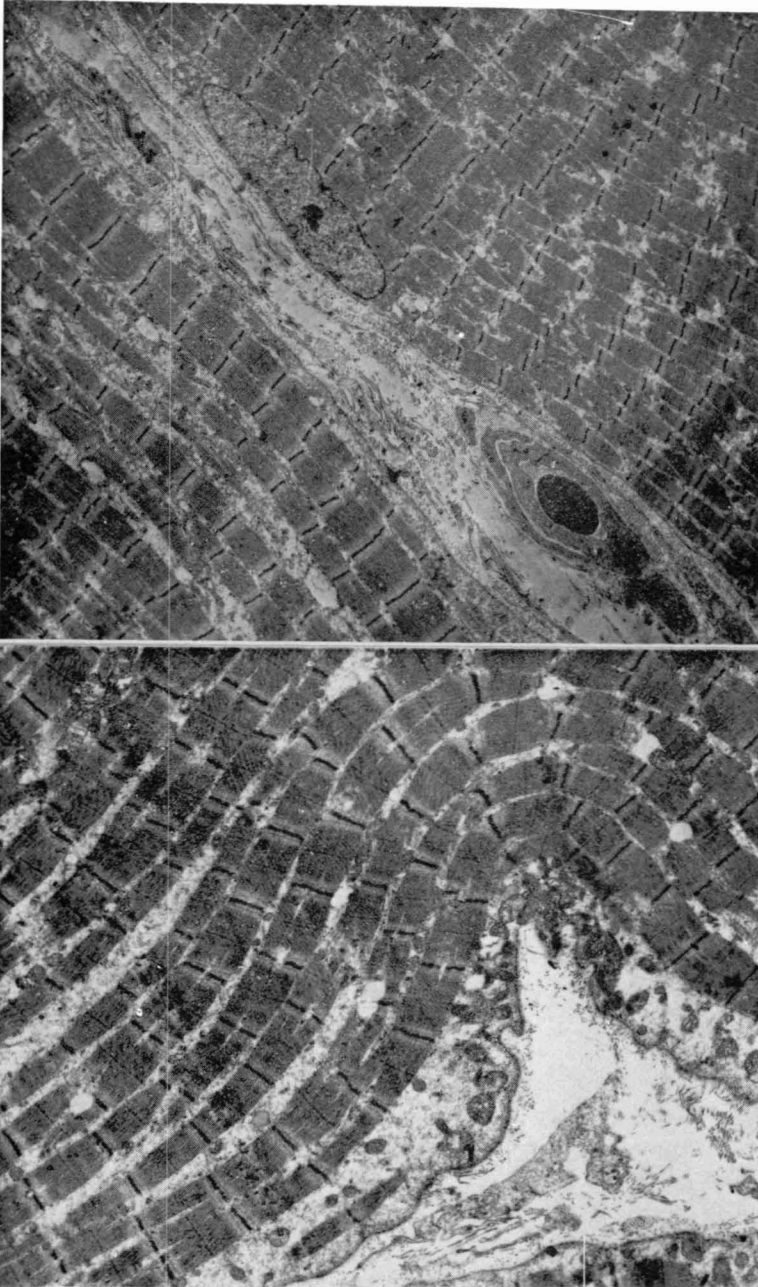
En los puntos en los que el sarcómero queda interrumpido por disolución de sus filamentos se observan depósitos de glucógeno, así como restos del sistema T y fragmentos del REL y en ocasiones mitocondrias que se hallan aumentadas de volumen, con vacuolización de su matriz y con desrecristalización total o parcial de ésta (fig. 9).

A pesar del estudio exhaustivo de todo el material biopsico no nos ha sido posible apreciar alteraciones en los núcleos de las fibras ni en el resto de orgánulos celulares estudiados.

Comentarios

Las distrofias musculares son un grupo de desórdenes determinados genéticamente con progresiva degeneración del músculo estriado.

Clásicamente se habla de distrofia muscular para indicar una afectación primaria e intrínseca del músculo voluntario, sin embargo, algunos autores: DUBOWITZ (1971); SALASKI (1971); THOMSON (1974) llaman la atención sobre la posible influencia del sistema nervioso central o periférico sobre la patogenia de estos procesos; por



8

FIG. 7.—Visión general en la que se observa una pérdida en la ordenación de los sarcómeros. 5.000 x.

FIG. 8.—Indentación del sarcolema. La disolución de los miofilamentos es evidente. 8.000 x.

el contrario, otros apuntan hacia las alteraciones vasculares como las originarias del proceso: DEMOS y cols. (1970); HATHAWAY y cols. (1971).

El patrón para la detección de las distrofias musculares se basa en criterios clínico-genéticos apoyados en las determinaciones enzimáticas ya comentadas entre las que destaca el incremento en suero de la concentración de creatín-fosfoquinasa, EBASHI (1959) si bien estas determinaciones sólo resultan positivas en un 70 por 100 de casos clínicamente comprobados: DREYFUS y cols. (1960).

Ayuda adicional se obtiene con la práctica de electromiogramas, sin embargo, y a pesar de esta metodología esencialmente clínica, resulta de ella un diagnóstico incierto y es por ello preciso recurrir a la práctica de la biopsia muscular.

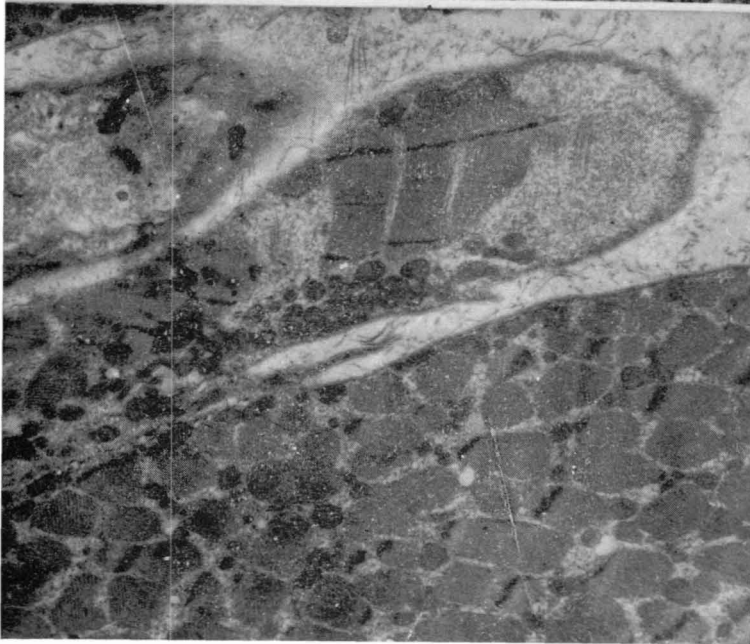
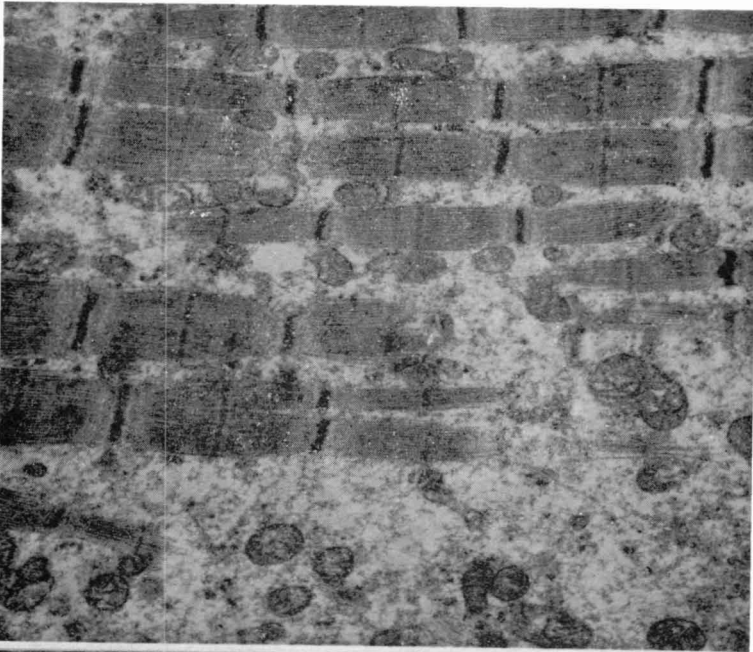
En el presente caso, tras la práctica de ésta, se pudo constatar cómo las lesiones ópticas y ultraestructurales observadas son las características de las distrofias musculares y éstas consisten en fenómenos degenerativos de las fibras con necrosis, junto a un aumento en la variabilidad del tamaño entre ellas, acompañado de un incremento del tejido conjuntivo peri y endomisial asociado a fenómenos de infiltración celular y fagocitosis tal como describen BROOKE y DUBOWITZ (1973) en material biopsico; ESCOUROLLE (1973) y SHAFIC (1963) en distrofias infantiles, así como ROY y DUBOWITZ (1970) a propósito de la enfermedad de Duchenne. Estos datos morfológicos, junto a la ausencia de lesiones catalogadas como típicamente neurológicas tales como la presencia de fibras angulares atróficas, junto a la pérdida de la distribución en mosaico de los tipos de fibras, MORRYS, RAYBOULD (1971) permiten catalogar al presente caso como típicamente miopático.

Histoenzimológicamente resalta la atrofia selectiva de las fibras tipo I, hecho que

primariamente se describió como patognómico de la enfermedad de Duchenne por DUBOWITZ y PEARSE (1961), si bien posteriormente ha sido descrito en la distrofia miotónica, ENGEL, BROOKE (1966) y en artritis reumatoide MAGYAR y cols. (1977), y actualmente y en ausencia de otras lesiones caracteriza a la enfermedad conocida bajo el nombre de desproporción congénita de fibras: BROOKE (1973). Ultraestructuralmente la observación de fenómenos de disolución y necrosis de los filamentos de actina y miosina es un hecho constantemente observado en procesos degenerativos tanto en patología humana: RECONDO y ALT (1966), FIDZIANSKA (1974), como en patología experimental: GANTIER (1973), ENGEL (1974), así como en distrofias musculares: AFIFI (1973). Las alteraciones de la línea «Z» tales como distorsiones y formas en zig-zag de ésta, ha sido considerada por algunos autores como características de procesos miopáticos, TETSUJI (1969), ROY y cols. (1970) si bien ha sido también observada en atrofas de origen neurógeno, RECONDO y otros (1966) y en otras alteraciones musculares tales como parálisis hipocalémicas, miopatía centronuclear, y mucopatía hipotiroidea entre otras.

Recientemente CULLEN y FULTHORPE (1975) basándose en el grado de afectación de los microfilamentos y en las alteraciones de la línea «Z» en procesos de distrofia muscular y tomando como modelo la enfermedad de Duchenne, establecen estadios de la afectación de la fibra muscular, lo que permite clasificar el presente caso con un estado II caracterizado por la existencia de irregularidades de la línea «Z» junto a vaciamientos o lagunas en los sarcómeros debidos a la disolución y necrosis de los miofilamentos.

La afectación del resto de orgánulos es muy escasa o inoperante, así las mitocondrias muestran fenómenos de vacuolización y descrestalización, sin embargo,



10

9.—Detalle de la anterior en que junto a la disolución de miofilamentos se observa acúmulo de glucógeno y distorsión en la línea Z. 20.000 x.

10.—Fibra "partida" a consecuencia de la cual quedan aislados algunos sarcómeros, así como glucógeno y mitocondrias del resto del citoplasma celular. 10.000 x.

no aparecen afectados ni el núcleo ni los sistemas T ni el REL.

Por todo ello, los hallazgos ultraestructurales observados resultan inespecíficos y no nos permiten una orientación morfológica ni patogénica del proceso.

BIBLIOGRAFIA

- AFIFI, A. K.; BERGMAN, R. A., y ZELWEGGER, H. (1973): "A possible role for electron microscopy in detection of carriers of Duchenne type muscular dystrophy". *J. Neurol. Neurosurg Psych.*, 36, 643-650.
- BATTEN, F. E. (1909): "The myopathies or muscular dystrophies; critical review". *Quart. J. Med.*, 3, 313.
- BROOKE, M. H.: "A neuromuscular disease characterized by fibre types disproportions". In *Proceeding of the second International Congress on muscle disease*. Perth, Australia. Ed. Kakulas B. A. I. C. S. n. 282. Amsterdam. *Excerpta Médica*.
- COROMINAS, V. A. (1966): "Contribución al estudio enzimático sérico y genético de las miopatías". Tesis doctoral. Universidad de Barcelona.
- CULLEN, M. J. y FULTHORPE, J. (1975): "Stages in fiber breakdown in Duchenne muscular dystrophy. Electron microscopic study". *J. Neurol. Sci.*, 24, 179-200.
- DEMOS, J.; PLACE, T., y CHEREAU, H. (1970): "Myopathy a disorder of microcirculation?". In *Muscle diseases*. Ed. Walton J. N., Cannon & Scarlato G. p. 408 ICS núm. 199. Amsterdam. *Excerpta Médica*.
- DREYFUS, J. C.; SHAPIRA, G., y DEMOS, J. (1960): "Etude de la cratine-Kinase sérique chez les myopathes et leur familles". *Rev. Franc. Etud. Cliniq. et Biolog.*, 5, 538.
- DUBOWITZ, V. (1971): "Muscular dystrophy where is the lesion". *Developmental Medicine and Child Neurology*, 13, 238-240.
- DUBOWITZ, V.; BROOKE, M., y NEVILLE, H. (1973): "Muscle biopsy: A modern approach". Vol. 2 in the series: *Major problems in Neurology*. Ed. Sanders Company Ltd. London.
- DUBOWITZ, V. y PEARSE, A. G. E. (1961): "Enzymic activity of normal and diseased human muscle: a histochemical study". *Journ. of Pathol and Bacteriol.*, 81, 365-378.
- DUBOWITZ, V. y PEARSE, A. G. E. (1961): "Enzymic activity of normal and diseased human muscle: a histochemical study". *Journ. of Pathol and Bacteriol.*, 81, 365-378.
- DUCHENNE, G. B. (1868): "Recherches sur le paralysie musculaire pseudo-hipertrophique ou paralysie myosclerosique". *Arch. Gen. Med.*, 11, 5, 179.
- EBASHI, S.; TOYOKURA, Y.; MOMOI, H., y SUGITA, H. (1959): "High creative phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy patients". *Journal of Biochemistry*, 46, 103.
- ENGEL, A. G. (1974): "Trophic functions of the neuron. Denervation and regulation of muscle. Morphological effects of denervation of muscle. A quantitative ultrastructural study". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 228, 68-88.
- ENGEL, W. K. y BROOKE, M. H. (1966): "Histochemistry of the myotonic disorders in progressive muskeldystrophie, Mytonia, myasthenie". Ed. Kuhn E. Stutlgar Spronger-Verlag.
- ERB, W. H. (1891): "Dystrophia Muscularis Progressive. Klinische und Pathologischanatomische Studien". *Deutsch Nervenheilk.*, 1, 13, 234.
- ESCOUROLLE, R. y FARDEAU, M. (1973): "Histopathological aspects of progressive muscular dystrophies. The place of classical histological techniques in their diagnosis". *Ann. Anat. Pathol.*, 18, 109-137.
- FUCHS, E. (1890): "Ueber isolieren doppelseitige Ptosis". *Arch. Ophthal.* (Chicago), 36, 234.
- GOWERS, W. R. (1879): "Pseudohypertrophic Muscular Paralysis". London, Churchill.
- HATHAWAY, P. W.; ENGEL, W. K., y ZELWEGGER, H. (1970): "Experimental myopathy after microarterial embolization". *Archives of Neurology*, 22, 365.
- HUTCHINSON, J. (1879): "An ophthalmoplegia externa or symmetrical immobility (partial) of the eye with ptosis". *Trans. Med. Chir. Edinb. Soc.*, 62, 307.
- LANDOUZY, L. y DEJERINE, J. (1884): "De la myopathie atrophique progressive (myopathie hereditaire), debutant, dans l'enfance, par la face, sans alteration du systeme nerveux. C. R.". *Acad. Sci. Paris*, 98, 53.
- LEYDEN, E. (1876): "Klinik der Ruckenmarks-Krankheiten". Berlin. *Hirschwald*, 1876. Vol. 2, pág. 531.
- MAGYAR, E.; TALERMAN, A.; MOHACSY, J.; WOUTERS, H. W., y BRUIJN, W. C. (1977): "Muscle changes in rheumatoid arthritis (A review of the literature with a study of 100 cases)". *Virchows Archv. A. Path. Anat. and Histol.*, 373, 267-278.
- MARTÍNEZ, B.; CRESPO, A., y FRALLE, B.: "Tablas de valores espirométricos normales en la población española". Publicaciones científicas LIADE.
- MENDELL, J. R.; ENGEL, W.K., y DERRER, E. C. (1971): "Duchenne muscular dystrophy: Functional ischemia reproduces its characteristic lesions". *Science*, 172, 1.143.
- MERYON, E. (1852): "On granular or fatty

- degeneration of the voluntary muscles". *Trans. Med. Chir. Soc. Edinb.*, 35, 72.
- MORRIS, C. J. y RAYBOULD, J. A. (1971): "Fiber type grouping and end plate diameter in human skeletal muscle". *Journ. of Neurol. Sci.*, 13, 181-187.
- PEARN, J. H. (1973): "Acute Werding-Hoffman's disease: Acute infantile spinal muscular atrophy". *Arch. Dis. Child.*, 48, 425-430.
- RECONDO, J.; FARREAU, M. y LAPRESLE, J. (1966): "Etude au microscope électronique des lésions musculaires d'atrophie neurogène par atteinte de la corne antérieure". *Rev. Neurol.*, 114, 169-192.
- ROY, S. y DUBOWITZ, V. (1970): "Carrier detections in Duchenne muscular dystrophy. A comparative study of electron microscopy, light microscopy and serum enzymes". *Journal of Neurolog. Sci.*, 12, 219.
- SALAFSKY, B. (1971): "Functional studies of regenerated muscles from normal and dystrophic mice". *Nature*, 229, 270-272.
- SHAFIG, S. A.; ASKANAS, V., y ASIEDU, S. A. (1972): "Structural changes in human and chicken muscular dystrophy". *Muscle Biol.*, 3, 255-272.
- TEJSUGI SANTA, F. (1969): "Fine structure of the human skeletal muscle in myopathy". *Arch. Neurol.*, 20, 479-489.
- THOMSON, V. H.; SWEETIN, J. C., y ELTON, R. A. (1974): "The neurogenic and myogenic hypotheses in human (Duchenne) muscular dystrophy". *Nature*, 249, 151-152.
- WALTON, J. N. (1964): "Disorders of voluntary muscle". Boston. Little Brown and Co.
- KING, W. y ENGEL, M. D. Symposium: "Review concepts of Miopathies". *Clinical Orthopaedics and Research*, núm. 39, III-IV. 1955, pág. 2-125.