

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS SIN AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Otras denominaciones: distrofia muscular merosino-negativa, distrofia muscular merosino-positiva, síndrome de Ullrich, distrofia muscular congénita con laxitud distal, síndrome de la columna rígida o *Rigid Spine Syndrome*, *RSS*, *DMC*.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las distrofias musculares congénitas sin afectación del sistema nervioso central?

- En octubre de 2001 se han desarrollado de forma conjunta –bajo los auspicios del ENMC (Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares)– el 7º taller del *Consortium International sur les DMC* y el 2º seminario del MYOCLUSTER del proyecto *GENRE (GENetic REsolution of congenital muscular dystrophy)*, lo que ha constituido una ocasión para valorar los numerosos recientes descubrimientos moleculares.

- Se han identificado los genes relacionados con 3 formas de distrofias musculares congénitas sin afectación del sistema nervioso central:

- el gen de la subunidad alfa 2 del colágeno VI (el mismo que está implicado en la miopatía de Bethlem) algunas de cuyas mutaciones son las causantes del síndrome de Ullrich. El colágeno VI es un compuesto de microfibrillas cuya función es servir de anclaje de las células en su entorno extracelular. Parece que podría participar en la migración celular y en el desarrollo embrionario.
- el gen asociado al síndrome de la columna rígida, que en 1998 se localizó en 1p36-p35, codifica la selenoproteína N1. Las selenoproteínas intervienen en el metabolismo del selenio, que es un componente esencial de las grandes vías metabólicas en el hombre, especialmente del metabolismo de la hormona tiroidea, los sistemas antioxidantes y las funciones inmunitarias.
- en el año 2002 se ha descubierto que el gen de una distrofia muscular congénita con déficit secundario de merosina codifica una glucosiltransferasa denominada *FKRP1 (Fukutin related protein 1)* para una proteína de la familia de la fukutina. Las glicosiltransferasas son enzimas que intervienen en la transformación de proteínas en glicoproteínas: al recibir enlaces de azúcar las proteínas se hacen operativas. El mismo equipo ha descubierto que este gen está relacionado con una forma de distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva, la *LGMD2I*.

¿Qué son las distrofias musculares congénitas sin afectación del sistema nervioso central?

Las distrofias musculares congénitas (*DMC*) sin afectación del sistema nervioso central son enfermedades musculares que con frecuencia ya están presentes desde el nacimiento.

Se trata de enfermedades genéticas que se transmiten de modo autosómico recesivo.

Sus principales formas son la forma clásica de distrofia muscular congénita, con o sin merosina, el síndrome de Ullrich y el síndrome de la columna rígida. Las dos primeras formas son las que clásicamente se han detectado en los países occidentales.

¿Cómo se manifiestan?

La forma clásica de distrofia muscular congénita, con o sin merosina, se manifiesta desde el nacimiento: el niño es flácido (hipotonía neonatal) y sus miembros permanecen flexionados a causa de las retracciones musculares. Generalmente, el niño no logra mantenerse en pie o andar sin ayuda. La inteligencia es normal.

- El síndrome de Ullrich se manifiesta por una grave afectación muscular. Los movimientos de brazos y piernas se ven limitados por importantes retracciones de los codos, los hombros, las caderas y las rodillas. Por el contrario, las articulaciones de las manos y los pies son extremadamente flexibles (hiperlaxitud).
- El síndrome de la columna rígida (*Rigid Spine Syndrome*) se manifiesta por una afectación y retracciones que inciden principalmente sobre los músculos de la columna vertebral, que se hace rígida.

¿Cómo evolucionan?

La evolución de las distrofias musculares congénitas con afectación muscular predominante es relativamente limitada.

En general la gravedad de su evolución está relacionada con la importancia de las deformaciones del esqueleto, de la columna y del tórax. En algunos casos, a pesar de la gravedad de la afectación neonatal, es posible que exista una mejoría progresiva durante los primeros años de vida.

Durante el crecimiento, el déficit muscular puede provocar una insuficiencia respiratoria que haga necesaria la ventilación asistida.

Parece que la gravedad es mayor cuando existe un déficit total de merosina.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

EL análisis de sangre permite detectar unas enzimas musculares, las creatinfosfoquinasas (CPK), cuya tasa, en ocasiones, aumenta mucho en estas enfermedades.

La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) o de la piel (biopsia cutánea) permite determinar la presencia o ausencia de merosina.

En las formas sin merosina, la imagen por resonancia magnética (IRM) puede mostrar anomalías de la sustancia blanca del cerebro (una de las dos que componen el cerebro), aunque no existe afectación intelectual.

El análisis genético, que puede realizarse con la muestra de sangre, permite determinar la anomalía genética implicada.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico debe ser precoz, permanente e individualizado. Incluye tanto fisioterapia como aparatos. Su principal objetivo es la lucha contra las retracciones musculares y la corrección de las deformaciones osteoarticulares.

En caso de epilepsia, puede administrarse un tratamiento farmacológico.

Se recomienda un control cardiológico regular.

¿Cuál es su causa?

- La distrofia muscular congénita merosino-negativa (MDC1A) se describió en 1991 como un déficit de merosina (o laminina alfa 2), una proteína de la «envoltura» de las células musculares, también presente en el sistema nervioso central. En 1994 se confirmó que el gen involucrado era el de la merosina, localizado en el cromosoma 6.

- La anomalía genética relacionada con una forma de distrofia muscular congénita con déficit secundario de merosina (MDC1B) está localizada en el cromosoma 1 (región 1q42).

- Otra forma de distrofia muscular congénita con déficit secundario de merosina (MDC1C) se debe a las mutaciones del gen de la FKRP1 (región 19q13.3). Esta proteína de la familia de la fukutina interviene en la síntesis de las glicoproteínas.

- La distrofia muscular congénita con déficit de alfa integrina está originada por anomalías del gen de la integrina, localizado en el cromosoma 12 (región 12q13). La alfa integrina es un receptor de las lamininas musculares.

- El síndrome de Ullrich se debe a las mutaciones en el gen de la subunidad alfa 2 del colágeno VI (el mismo que interviene en la miopatía de Bethlem). La subunidad alfa 2 del colágeno VI permite el anclaje de las células musculares a la matriz extracelular.
- Las mutaciones del gen que codifica la selenoproteína N1, localizado en el cromosoma 1 (región 1p36-p35), causan el síndrome de la columna rígida. La selenoproteína N1 podría desempeñar una función de protección del músculo frente a los daños derivados de la oxidación.

¿Cuál es el estado actual de la investigación?

Desde 2001, se ha puesto en marcha, bajo la dirección del ENMC (Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares), una red europea de estudios multicéntricos sobre enfermedades neuromusculares, con la finalidad de planificar y coordinar los trabajos de investigación. El proyecto *GENRE (GENetic REsolution of congenital muscular dystrophy)* trabaja sobre las distrofias musculares congénitas y desarrolla varias líneas:

- precisar las características clínicas de las distintas formas de distrofias musculares congénitas, con el fin de mejorar el tratamiento de los pacientes, identificar nuevas formas de la enfermedad y servir de base para posteriores estudios genéticos.
- aportar información sobre los mecanismos de degeneración muscular en estos niños, a partir del descubrimiento de nuevos genes relacionados con las distrofias musculares congénitas.
- probar tratamientos específicos en modelos animales con déficit de merosina (terapia celular y terapia génica) con la finalidad de obtener información útil para el desarrollo de estrategias terapéuticas que en el futuro puedan ser aplicadas al hombre.

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Otras denominaciones: distrofia muscular de Fukuyama, síndrome de Walker-Warburg, síndrome músculo-ojo-cerebro de Santavuori, MEB (*Muscle-Eye-Brain Disease*), DMC.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las distrofias musculares congénitas con afectación del sistema nervioso central?

En octubre de 2001 se han desarrollado de forma conjunta, bajo los auspicios del ENMC (Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares), el 7º Taller del *Consortium International sur les DMC* y el 2º Seminario del MYOCLUSTER del proyecto GENRE (*GENetic REsolution of congenital muscular dystrophy*).

En 2001, un equipo japonés ha demostrado un déficit en α -dístroglicano en los pacientes con distrofia muscular de Fukuyama. El α -dístroglicano es un componente del complejo glicoproteínico asociado a la distrofina, que constituye el principal mecanismo de anclaje del citoesqueleto de las fibras musculares a la matriz extracelular.

La anomalía genética causante del síndrome MEB (*Muscle-Eye-Brain*) ha sido identificada y ha sido objeto de una publicación en noviembre de 2001. Se trata de mutaciones en el gen de la POMGnT1, localizado en la región 1p34-p33. La POMGnT1 es una enzima que interviene en la transformación de proteínas en glicoproteínas al unirlas con un azúcar específico (O-manosa). Esta O-glicosilación con manosa es una rara transformación proteica que sólo se observa para algunas glicoproteínas del cerebro, del nervio y del músculo esquelético.

En marzo de 2002 ha sido también demostrada la existencia de un déficit en α -dístroglicano en el músculo de pacientes con síndrome MEB.

¿Qué son las distrofias musculares congénitas con afectación del sistema nervioso central?

Las distrofias musculares congénitas con afectación del sistema nervioso central son enfermedades de los músculos y del sistema nervioso central que aparecen generalmente desde el nacimiento. Asocian a la afectación muscular un grave retraso mental. Se trata de enfermedades genéticas, que se transmiten de modo autosómico recesivo.

Se pueden diferenciar de forma especial: la distrofia muscular de Fukuyama, el síndrome de Walker-Warburg y el síndrome síndrome músculo-ojo-cerebro de Santavuori. Su frecuencia, en Francia, es muy escasa, prácticamente excepcional.

¿Cómo se manifiestan?

La distrofia muscular congénita de Fukuyama se describió primordialmente en Japón. Desde el nacimiento o los primeros meses de vida, el cuerpo del niño es flácido (hipotonía), débil y sus miembros permanecen flexionados a causa de las retracciones musculares. Esta afección muscular está asociada a un retraso mental y a convulsiones. En general, no está vinculada con una afección ocular importante.

El síndrome de Walker-Warburg se caracteriza por graves malformaciones oculares y cerebrales, asociadas a una hipotonía muscular.

El síndrome músculo-ojo-cerebro (o MEB, del inglés *Muscle-Eye-Brain*) o síndrome de Santavuori, identificado primordialmente en Finlandia, asocia a la afectación muscular graves malformaciones del cerebro y anomalías oculares (miopía grave, estrabismo o glaucoma).