

## DISTROFIA MIOTÓNICA PROXIMAL (PROMM)

### ¿Cuáles son las últimas novedades sobre la PROMM?

La identificación del gen de la DM2 (distrofia miotónica de tipo 2) ha permitido mostrar que algunas formas de PROMM estaban ligadas al cromosoma 3 y otras no.

### ¿Qué es la PROMM?

La PROMM es una enfermedad esencialmente del músculo, de origen genético. Se trata de una enfermedad heterogénea. En la actualidad se considera que la mayor parte de los casos corresponden a la distrofia miotónica de tipo 2 (ver: *Distrofia miotónica de tipo 2*).

### ¿Cómo se manifiesta?

La PROMM se manifiesta de forma muy variable. Algunas formas aparecen muy tardíamente, después de los 50 años, y se expresan por una miotonía (sensación de rigidez originada por una dificultad de los músculos para relajarse tras un movimiento), acompañada, en ocasiones, por dolores muy agudos. Más tarde, aparece una debilidad de los músculos en su punto de inserción (miopatía proximal). Algunas formas no presentan más signos que estos signos musculares. Otras se acercan más a un cuadro de distrofia miotónica, que comporta la afectación de otros órganos, como una afectación muscular distal.

### ¿Cómo evoluciona?

En la PROMM la evolución es bastante favorable y no suele agravarse.

### ¿Cómo se realiza el diagnóstico?

La fatigabilidad muscular proximal, la miotonía y las mialgias rebeldes son indicativas del diagnóstico. El examen debe completarse con exámenes electrofisiológicos. El electromiograma (EMG) revelará la miotonía. Los exámenes genéticos, realizados con una simple muestra de sangre, permitirán excluir la anomalía genética responsable de la distrofia miotónica de tipo 1. Algunos laboratorios empiezan a poder determinar la anomalía responsable en el cromosoma 3, pero todavía no se ha encontrado en todas las familias.

### ¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un seguimiento clínico regular con balance muscular. La fisioterapia regular y constante es valorada favorablemente por los pacientes.

La miotonía, los dolores y los cambios de humor mejoran con tratamientos médicos eficaces.

### ¿Cuál es su causa y cuál es el estado actual de la investigación?

La PROMM es una enfermedad genéticamente heterogénea. Se localizó una forma de PROMM en el cromosoma 3 (en 3q). La identificación del gen de la DM2 (distrofia miotónica de tipo 2), en el año 2001, permite pensar que esta forma de PROMM era idéntica a la DM2.

## DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Otras denominaciones: distrofia muscular de Duchenne, miopatía de Duchenne, enfermedad de Duchenne, DMD.

### ¿Cuáles son las últimas novedades sobre las amiotrofias espinales ligadas al cromosoma 5?

Actualmente está en curso una prueba de terapia génica en fase I (estudio de tolerancia y factibilidad, sin perspectiva de beneficio terapéutico). Ya se han incluido en la misma (abril de 2002) a siete adultos jóvenes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) o distrofia muscular de Becker (DMB), de un total previsto de nueve. Se les administra una inyección intramuscular de ADN, que contiene la secuencia que codifica la distrofina. Este estudio se está desarrollando en el Instituto de Miología (París), en colaboración con la sociedad Transgène. Se esperan los primeros resultados hacia finales de 2002.

En Francia (Hospital R. Debré, París) está llevándose a cabo un ensayo para probar la eficacia de la glutamina en niños con DMD de edades comprendidas entre 7 y 15 años (a finales de abril de 2002 había 25 preselecciones, de un total previsto de 50). La glutamina es un aminoácido esencial de las proteínas que contribuye a la regulación de su metabolismo.

En el marco del CINRG (*Cooperative International Neuromuscular Research Group*) se están realizando estudios clínicos con niños con DMD en diferentes países (Estados Unidos, Canadá, Bélgica, Argentina, Australia e India). En Estados Unidos ya se ha iniciado un ensayo clínico para evaluar la eficacia de la glutamina y de la creatinina en niños de 5 a 9 años con DMD. Está previsto un ensayo piloto con oxatomida y otro con pentoxifilina que debe comenzar hacia mayo-junio de 2002. Por lo que se refiere al ensayo con oxandrolona (un anabolizante), los primeros resultados no han sido los esperados.

Gracias a las nuevas técnicas de decodificación (chips con cDNA) un grupo de investigadores franceses han podido determinar que la titina está infraexpresada en los pacientes con DMD. Estos trabajos son interesantes desde el punto de vista terapéutico para tratar de compensar las carencias causadas por las mutaciones del gen responsable de la enfermedad.

### ¿Qué es la distrofia muscular de Duchenne?

La distrofia muscular de Duchenne (en inglés *Duchenne Muscular Dystrophy*), descrita en 1860 por el Dr. Duchenne en Boulogne-sur-Mer (Francia), es la más frecuente de las miopatías infantiles. Afecta a uno de cada 3.500 varones recién nacidos.

Se trata de una enfermedad genética de transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Sólo afecta a los varones, mientras que las mujeres son transmisoras.

### ¿Cómo se manifiesta?

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad que afecta al conjunto de los músculos del cuerpo (músculos esqueléticos, músculo cardíaco y músculos lisos).

En general el niño afectado presenta escasos signos de la enfermedad antes de los 3 años, aunque puede que empiece a andar tarde, se caiga con frecuencia y se levante con dificultad. Al cabo de los años aparece una debilidad muscular progresiva de los miembros y del tronco. Pronto se hace imposible subir escaleras, más tarde, hacia los 10 ó 12 años, andar y la capacidad para utilizar los miembros superiores se ve progresivamente limitada. De manera habitual, tras la pérdida de la marcha, aunque a veces antes, se desarrolla una escoliosis que con frecuencia es grave.

La afectación de los músculos respiratorios comporta, en el niño, una especial predisposición a contraer infecciones broncopulmonares.

Aunque la afectación del músculo cardíaco se manifieste sólo de forma tardía, debe intentar detectarse a partir de los 6 ó 7 años.

## ¿Cómo evoluciona?

La evolución de la enfermedad está marcada por la aparición de retracciones de los tendones y, posteriormente, por la pérdida de la marcha y la aparición de escoliosis. De modo general, hacia los 8 ó 9 años se hace necesario el uso ocasional de la silla de ruedas. Su utilización definitiva a partir del inicio de la adolescencia permite al joven afectado recuperar la autonomía de desplazamiento.

El niño afectado, gracias a un tratamiento global y adaptado, llega con mucha frecuencia a una edad de 20 ó 30 años, por lo que es importante construir un proyecto vital con él y en su entorno.

## ¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Un análisis de sangre permite cuantificar el nivel de algunas enzimas musculares, las creatinfosfoquinasa o la CPK. Los niños que padecen distrofia muscular de Duchenne, y también en ocasiones la madre portadora de la anomalía genética, presentan niveles muy elevados de estas enzimas.

La biopsia muscular, gracias al estudio de la proteína causante de estas enfermedades, la distrofina, permite confirmar el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o de Becker.

Actualmente es posible diferenciar la enfermedad de Duchenne de la de Becker y de otras distrofias musculares progresivas. Dado que no todas las distrofias progresivas tienen el mismo modo de transmisión, es importante confirmar el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne para lograr un consejo genético preciso.

## ¿Qué se puede hacer?

Hay mucho que hacer. Aunque todavía no existe un tratamiento curativo para la enfermedad, se puede retrasar su evolución por medio de un tratamiento multidisciplinar: ortopédico, respiratorio, cardíaco, nutricional, etc. Este tratamiento que es indispensable, debe ser precoz, regular y permanente, permite al niño conservar su calidad de vida, al limitar los efectos de la enfermedad.

## ¿Cuáles son las causas de la DMD?

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) está relacionada con la carencia de una proteína de las fibras musculares denominada distrofina. La distrofina está codificada por el gen DYS, localizado en el cromosoma X. Este gen se identificó en 1986 y la distrofina se descubrió en 1987.

La distrofina se encuentra en la parte interior de la membrana celular de la fibra muscular. Está asociada a proteínas que forman un complejo que, a través de la membrana celular, enlaza el exterior (matriz extracelular) y el interior (citoesqueleto) de la fibra muscular. Una carencia de distrofina supone la ruptura de este enlace y provoca la fragilidad de la membrana de la célula muscular. La fragilidad de la membrana muscular ya no permite resistir las tensiones ocasionadas durante la contracción, lo que provoca la destrucción de la fibra muscular y la liberación de enzimas musculares (CPK) en la sangre.

## ¿Cuál es el estado actual de la investigación?

La existencia de modelos animales (ratones, perros, etc.) con DMD ha permitido realizar en 1997 los primeros ensayos de terapia génica en animales. La elaboración de un «minigen» (ADN complementario abreviado) de la distrofina permite su inclusión en un vector de tipo AAV (adenovirus asociado, diez veces más pequeño que el adenovirus). Tras la inyección intramuscular del vector se detectan las distrofinas truncadas producidas en la membrana celular de ratones mdx, en los que, de este modo, se puede corregir la distrofia muscular hasta en un 80%. Actualmente están en curso una serie de estudios para probar la potencialidad terapéutica de esta estrategia.

Algunos estudios científicos recientes han mostrado que en la miopatía de Duchenne se produce un defecto de oxigenación del músculo durante el ejercicio, susceptible de provocar sufrimiento tisular, ligado a la falta de oxígeno (isquemia). El déficit de distrofina, tanto en la fibra muscular como en el revestimiento de los vasos arteriales (endotelio vascular), conllevaría una perturbación en la producción de monóxido de nitrógeno (NO). La ausencia o disminución de este vasodilatador local podría entrañar una falta de oxigenación (isquemia) del músculo durante el esfuerzo. Por otra parte, el NO desencadena una beneficiosa producción de utrofina en el ratón mdx, privado tanto de distrofina como de utrofina. La AFM financia estudios preclínicos (ratón mdx y perro GRDM) con arginina, que aporta monóxido de nitrógeno (NO).

## ¿Qué líneas terapéuticas están en estudio?

Una de las líneas de investigación consiste en desarrollar medios para sobreexpresar la utrofina, proteína presente en el feto y similar a la distrofina en un 80%. En la edad adulta la utrofina sólo está presente en la placa motora, zona de unión entre el músculo y el nervio. La utrofina sobreexpresada podría ocupar el lugar y asumir la función de la distrofina ausente.

Los corticoides siguen siendo objeto de controversia. Varios estudios clínicos han mostrado una mejora de la fuerza muscular o un retraso en la edad de pérdida de la marcha, pero esto conlleva efectos secundarios que algunos médicos franceses consideran demasiado importantes (aumento de peso, osteoporosis o cataratas).

Están en vías de desarrollo moléculas capaces de saltar el codón stop para restablecer la lectura del gen y asegurar una síntesis parcial de la distrofina.

Généthon, en colaboración con la Universidad de Harvard, realiza trabajos experimentales sobre células madre de la médula ósea y del músculo.

Se han realizado estudios preclínicos (ratón mdx) sobre moléculas con incidencia en la sobrecarga de calcio intracelular (presente en las DMD). Los resultados, de carácter muy preliminar, muestran el efecto beneficioso de algunos de estos productos sobre la función muscular.

La electrotransferencia de ADN «desnudo» ha sido probada con éxito en tres modelos animales, entre ellos el ratón mdx, para la DMD (Instituto de Miología de París en colaboración con los investigadores canadienses y GenCell Aventis Pharma). Se trata de un método de transferencia genética que no utiliza vectores virales. Su interés radica en la no inducción de respuesta inmunitaria, con lo que se evita el tener que recurrir a inmunosupresores.

En ensayos preliminares de terapia génica se reinyectan mioblastos de un paciente con DMD tras la introducción del gen correcto de la distrofina. Se utiliza la electroporación para permeabilizar temporalmente las membranas, por medio de una descarga eléctrica, e introducir el gen de la distrofina.

## DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER

Otras denominaciones: miopatía de Becker, DMB, *BMD*.

### ¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia muscular de Becker?

Actualmente está en curso una prueba de terapia génica en fase I (estudio de tolerancia y factibilidad, sin perspectiva de beneficio terapéutico) en la distrofia muscular de Duchenne y de Becker. Ya se han incluido (abril de 2002) en la misma a siete adultos jóvenes con distrofia muscular de Duchenne o de Becker, de un total previsto de nueve. Se les administra una inyección intramuscular de ADN que contiene la secuencia que codifica la distrofina. Este estudio se está desarrollando en el Instituto de Miología (París), en colaboración con la sociedad Transgène. Se esperan los primeros resultados hacia finales de 2002.

### ¿Qué es la distrofia muscular de Becker?

La distrofia muscular de Becker es una enfermedad de los músculos descrita por el profesor Becker en 1955. Desde entonces se la diferencia de otra enfermedad muscular bastante más grave: la distrofia muscular de Duchenne. La distrofia muscular de Becker (*Becker Muscular Dystrophy* o *BMD*) es una enfermedad genética causada por la anomalía de un gen localizado en el cromosoma X. Su transmisión es de tipo recesivo ligado al cromosoma X. Las mujeres nunca desarrollan la enfermedad aunque pueden transmitirla a sus hijos varones (riesgo del 50%). Afecta a uno de cada 35.000 varones.

### ¿Cómo se manifiesta?

La distrofia muscular de Becker se manifiesta por una pérdida progresiva de la fuerza de los músculos de los miembros y del tronco. Al principio sólo afecta a los músculos de las piernas: andar miopático o dandinante, sobre las puntas de los pies, mientras que las pantorrillas adquieren una apariencia muy musculosa. Son frecuentes los calambres, habitualmente durante la realización de una actividad física.

En la mayor parte de los casos el corazón (que es un músculo) también está afectado. El momento de inicio de esta afectación es variable y debe ser controlada.

### ¿Cómo evoluciona?

La evolución de la distrofia muscular de Becker es muy variable. Los músculos se vuelven más débiles, pierden volumen y flexibilidad. Pueden incluso acortarse (retracción).

La afectación de las piernas, poco a poco y de forma progresiva, hace difícil subir escaleras y posteriormente andar. En más de la mitad de los casos se mantiene la capacidad de la marcha hasta edades por encima de los 40 años.

De forma más tardía también se ven afectados los músculos de los brazos, lo que hace que pueda resultar difícil doblarlos o moverlos.

La afección cardíaca está presente, con frecuencia, desde el principio. Se trata de una afectación potencialmente grave, pero que puede mejorar con tratamiento farmacológico.

### ¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El examen clínico permite anticipar el diagnóstico, que debe ser confirmado mediante exámenes complementarios.

El análisis de sangre permite cuantificar determinadas enzimas musculares (la CPK o creatinfosfoquinas) que se sabe que aumentan de forma considerable en las personas afectadas. La extracción de algunas células del músculo (biopsia muscular) permite observar de forma más específica la proteína relacionada con esta enfermedad (la distrofina). Ésta es de menor tamaño que en el músculo no afectado o no está presente en suficiente cantidad. Finalmente, el análisis del ADN (a partir de una muestra de sangre) permite estudiar el gen de la distrofina y localizar las mutaciones que originan esta enfermedad.

## **¿Qué se puede hacer?**

El tratamiento ortopédico incluye tanto fisioterapia, que debe ser precoz, permanente e individualizada, como aparatos, cuando sean necesarias. Permite que la progresión de la enfermedad sea más lenta al conservar, por ejemplo, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede originar deformaciones articulares). Para detectar la afectación cardíaca y prescribir un tratamiento farmacológico, es indispensable un control médico precoz y regular. También deberá controlarse la función respiratoria.

## **¿Cuáles son sus causas y cuál es el estado actual de la investigación?**

La causa de la distrofia muscular de Becker es una anomalía genética localizada en el cromosoma X. Desde 1987 se conoce el gen que la origina. Se trata, como en la distrofia muscular de Duchenne, del gen DYS que codifica la distrofina, proteína indispensable para las fibras musculares.

En la distrofia muscular de Becker se produce distrofina de menor tamaño o en cantidad insuficiente. Sólo cubre su función de forma parcial, en tanto que en la distrofia muscular de Duchenne no existe ninguna producción de distrofina.

La distrofina se localiza en la parte interior de la membrana celular de la fibra muscular. Está asociada a proteínas que forman un complejo que, a través de la membrana celular, enlaza el exterior (matriz extracelular) y el interior (citoesqueleto) de la fibra muscular. Una carencia de distrofina supone la ruptura de este enlace y provoca la fragilidad de la membrana de la célula muscular. La fragilidad de la membrana muscular ya no permite resistir las tensiones ocasionadas durante la contracción, lo que provoca la destrucción de la fibra muscular y la liberación de enzimas musculares (CPK) en la sangre.

Se están desarrollando numerosas investigaciones con la finalidad de compensar la insuficiencia de distrofina en los músculos. Es difícil conseguir una medicación clásica y los investigadores piensan más bien en transplantar células musculares procedentes de músculos sanos capaces de regenerar el músculo (terapia celular) o en transferir al músculo una versión correcta del gen DYS (terapia génica).

La existencia de modelos animales (ratones, perros, etc.) con DMD permitió realizar en 1997 los primeros ensayos de terapia génica en animales.

Dado que tanto la distrofia muscular de Becker como la distrofia muscular de Duchenne están causadas por la alteración de un mismo gen, cualquier avance en la investigación sobre la DMD permitirá encontrar, también, aplicaciones terapéuticas para la DMB.