

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).

¿Cómo evolucionan?

La mayor parte de los niños con distrofia muscular congénita de Fukuyama no logran andar hasta los 10 años y sufren con frecuencia complicaciones ortopédicas y respiratorias. No siempre alcanzan la edad adulta.

Los niños con el síndrome de Walker-Warburg presentan una afección respiratoria, convulsiones y un importante retraso mental. Habitualmente tan sólo sobreviven unos meses.

Los niños con el síndrome MEB de Santavuori presentan, con frecuencia, una hidrocefalia progresiva (exceso de líquido en el cerebro). La evolución de esta enfermedad está relacionada con la gravedad de las complicaciones ortopédicas y respiratorias.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El análisis de sangre permite cuantificar los niveles de algunas enzimas musculares, las creatinfosfoquinas (CPK), que aumentan en caso de afectación muscular.

El registro de la actividad eléctrica del cerebro (electroencefalograma) y las técnicas de imagen cerebral (escáner, imagen por resonancia magnética o IRM) permiten detectar las anomalías del funcionamiento y de la estructura del cerebro.

La extracción de algunas células del músculo (biopsia muscular) permite analizar su estructura.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento debe ser precoz, permanente e individualizado. Consiste en tratar las crisis epilépticas, despejar las vías respiratorias y tratar sus infecciones.

Su objetivo es también la prevención de complicaciones ortopédicas, en especial en la columna vertebral y el tórax (fisioterapia y aparatos). En ocasiones, pueden prescribirse soluciones quirúrgicas para corregir las retracciones musculares y las deformaciones.

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

La causa de la distrofia muscular congénita de Fukuyama es una anomalía genética localizada en el cromosoma 9 (región 9q31-q33). En 1988 se descubrió el gen implicado, que codifica la fukutina, una proteína cuyas funciones todavía se desconocen.

El síndrome músculo-ojo-cerebro (MEB) está causado por mutaciones en el gen de la O-manosa beta-1, 2-N-acetilglucosaminiltransferasa (POMGnT1), localizado en el cromosoma 1 (región 1p34-p33). Sus anomalías provocan un déficit secundario de α -dístroglicano, componente del complejo glicoprotéico asociado a la distrofina, que une el citoesqueleto de las células musculares con la matriz extracelular.

Todavía no se conocen las causas del síndrome de Walker-Warburg.

Desde 2001, bajo la dirección del ENMC (Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares), está funcionando una red europea de estudios multicéntricos sobre las enfermedades neuromusculares con el fin 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 MIOTÓNICAS

Otras denominaciones: DM1 o enfermedad de Steinert o distrofia miotónica de tipo 1, DM2 o distrofia miotónica de tipo 2, distrofia miotónica.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las distrofias miotónicas?

El descubrimiento, en el año 2001, del gen responsable de una forma de distrofia miotónica no ligada a la anomalía implicada en la enfermedad de Steinert ha permitido establecer definitivamente la heterogeneidad de las distrofias miotónicas. De este modo, en la actualidad se diferencia entre: distrofia miotónica de tipo 1 (enfermedad de Steinert) (ver: *Distrofia miotónica de Steinert*) y distrofia miotónica de tipo 2 (ver: *Distrofia miotónica de tipo 2*).

En 2001, se ha creado una red de investigación sobre distrofia miotónica DM1, que está coordinada por G. Gordon (París). Su financiación se inscribe en la convocatoria de proyectos *Réseaux de recherche sur les maladies rares* (Red de Investigación sobre Enfermedades Raras) realizada por la AFM y el Inserm (Instituto nacional francés de investigación médica) con el apoyo del Ministerio de Investigación de Francia.

Su finalidad es desarrollar una base de datos que reagrupe la información estandarizada clínica y molecular de los pacientes con distrofia miotónica de tipo 1 (enfermedad de Steinert), uno de cuyos objetivos es el estudio de las diferencias clínicas entre los pacientes franceses y de Quebec (Canadá).

En enero de 2000, se ha iniciado un ensayo de tolerancia y eficacia de una molécula psicoestimuladora (modafinil) en la hipersomnolencia diurna, presente en un buen número de pacientes con la enfermedad de Steinert. El ensayo a doble ciego se está llevando a cabo en París (Instituto de Miología) y en Marsella (Hospital de La Timone). Incluye a 40 adultos, la mitad de los cuales recibe la sustancia activa y, la otra mitad, un placebo. Los resultados estarán disponibles a finales de 2002.

A finales del año 2001, un grupo de investigadores europeos han relacionado las anomalías de una proteína del cerebro, la proteína tau, con la expansión que tiene lugar en el tipo 1 de la enfermedad de Steinert. Esta proteína, que se hace aparente en diferentes enfermedades del cerebro como la enfermedad de Alzheimer, podría estar implicada en los problemas cognitivos que aparecen, en ocasiones, en la distrofia miotónica de tipo 1.

¿Qué son las distrofias miotónicas?

Las distrofias miotónicas son enfermedades que afectan a varios órganos (enfermedades multisistémicas): músculos, ojos, sistema nervioso, aparato cardiorespiratorio, aparato digestivo y glándulas endocrinas.

Incluyen las siguientes enfermedades:

- distrofia miotónica de tipo 1 (DM1 o enfermedad de Steinert), de transmisión autosómica dominante, ligada a una anomalía genética identificada en el cromosoma 19.
- distrofia miotónica de tipo 2 (DM2), también de transmisión autosómica dominante, ligada a otra anomalía genética identificada en el cromosoma 3. En la actualidad agrupa a algunos pacientes que se consideraba que estaban afectados por una entidad clínica particular, denominada PROMM (*Proximal Myotonic Myopathy*) (ver: *Distrofia miotónica proximal (PROMM)*), así como a otras entidades clínicas como *proximal myotonic dystrophy* o PMD.
- probablemente existen otros tipos de distrofias miotónicas porque algunos pacientes no presentan las anomalías genéticas del cromosoma 19 ni las del cromosoma 3, presentes en los tipos 1 y 2 respectivamente.