



DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL

Otras denominaciones: enfermedad de Landouzy-Déjerine, FSH, miopatía facioescapulohumeral, miopatía de Landouzy-Déjerine.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre el ensayo con salbutamol en la distrofia facioescapulohumeral?

En Estados Unidos se han obtenido resultados positivos sobre la fuerza muscular del salbutamol en un ensayo piloto, controlado contra placebo, realizado con enfermos de FSH. Tras la publicación de estos resultados positivos, en diciembre de 2001 se ha iniciado en Francia, en tres sedes (París, Marsella y Niza), el ensayo con pacientes mediante un preparado de salbutamol elaborado por los laboratorios GSK. El objetivo de dicho ensayo de fase IIb es valorar el efecto del salbutamol sobre la fuerza muscular y su tolerancia. Durante seis meses cada paciente recibirá, de acuerdo con el grupo en que se haya clasificado de forma aleatoria, un tratamiento con salbutamol de tres semanas, seguidas de una semana de descanso, o un placebo. Durante aproximadamente un año se prevé incluir a 120 pacientes, de ambos sexos, con edades de entre 18 y 60 años.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia facioescapulohumeral?

Como resultado del trabajo en colaboración realizado por investigadores de Italia y Estados Unidos (publicación del 9 de agosto de 2002) se ha podido revelar el mecanismo genético que provoca la FSH, el cual, tras casi 10 años desde el descubrimiento de la anomalía de la secuencia D4Z4, permanecía todavía inexplicado.

Sin embargo, de estos avances no se derivan consecuencias inmediatas para los enfermos, ni en relación con el diagnóstico (salvo algunos casos muy singulares en los que la anomalía molecular habitual no se había detectado), ni en relación con el tratamiento terapéutico.

Algunos investigadores británicos están tratando de clonar en el pez *Fugu rubripes* la región en la que se localiza el gen humano de la FSH, con el fin de conseguir un nuevo modelo animal.

Gracias a los chips con cDNA, algunos investigadores norteamericanos han comparado la expresión de los genes localizados en las regiones 4q35 y 10q26 en un músculo normal y en músculos de enfermos de FSH. Han observado una sobreexpresión de los genes implicados en el proceso de diferenciación y proliferación celular y una infraexpresión de otros genes. Estos resultados sugieren la importancia que tiene el estrés oxidativo. Si esta hipótesis se confirma podría vislumbrarse un tratamiento, al menos paliativo, para la FSH.

En Francia está a punto de iniciarse un ensayo de factibilidad de una terapia celular autóloga (muestras celulares del propio sujeto). Se pretende obtener un gran número de mioblastos a partir de una pequeña muestra extraída de un músculo sin afectación clínica de un enfermo de FSH. Estas células se reimplantarán en un ratón inmunodeficiente para verificar su capacidad funcional *in vivo*. En función de los resultados, se podría proponer realizar otro ensayo, que esta vez incluiría la reimplantación de células en los propios pacientes.

¿Qué es la distrofia facioescapulohumeral?

La distrofia facioescapulohumeral (FSH o *FSHD*, en inglés) es una enfermedad de los músculos, descrita en 1886 por los doctores Landouzy y Déjerine.

La distrofia facioescapulohumeral es una enfermedad genética causada por una anomalía localizada en

el cromosoma 4. Se transmite de modo autosómico dominante. Una persona afectada tiene un riesgo del 50% de transmitirla a cada uno de sus hijos, con independencia de su sexo.

Se trata de una de las enfermedades musculares hereditarias más comunes. En Francia están afectadas más de 2.500 personas.

¿Cómo se manifiesta?

La distrofia facioescapulohumeral se manifiesta por la afectación de los músculos de la cara (facio), de los hombros (escápulo) y de los brazos (humeral).

Los primeros signos aparecen en la mayor parte de los casos entre los 10 y los 20 años. Los ojos no se cierran totalmente (pérdida de la fuerza de los músculos de los párpados), el rostro es poco expresivo (afectación de los músculos de la boca) y resulta difícil levantar los brazos por encima de los hombros.

De modo general, el corazón no está afectado.

¿Cómo evoluciona?

La enfermedad progresa, generalmente, de forma lenta, desde la parte superior del cuerpo hacia la inferior, y los déficits pueden caracterizarse por evolucionar por brotes.

La afectación de los músculos de la cara impide silbar, beber por una pajilla o cerrar los ojos para dormir, pero en la mayor parte de los casos esta afectación no progresa.

La afectación de los músculos que rodean el omóplato conlleva dificultades cada vez mayores para elevar los brazos y desplazar objetos.

En la mitad de los casos los glúteos se ven afectados, lo que provoca un basculación de la pelvis hacia delante. Finalmente, se ven afectados los músculos dorsiflexores del pie y las caídas se hacen frecuentes.

Más de la mitad de las personas afectadas conservan la autonomía de marcha durante toda su vida.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico se realiza esencialmente por medio del examen clínico.

Este diagnóstico puede confirmarse mediante estudios de biología molecular. Es posible extraer el ADN de los glóbulos blancos a partir de una muestra de sangre y buscar en el cromosoma 4 la anomalía genética relacionada con esta enfermedad. Aunque con frecuencia se ha observado que cuanto mayor era la anomalía genética más grave era la enfermedad, no es posible predecir con precisión el grado en que cada persona se verá afectada.

¿Qué se puede hacer?

Es preciso realizar un control anual en el que se efectúe una valoración muscular y ortopédica. Ocasionalmente, en las formas infantiles, es necesario hacer una valoración auditiva y oftálmica.

Es esencial la fisioterapia regular y adaptada al paciente.

Pueden aconsejarse, para compensar las dificultades de la marcha, un aparato elevador del pie, un bastón o una silla de ruedas.

En algunos casos se aconseja una intervención quirúrgica para fijar los omóplatos a la caja torácica, lo que permite levantar los brazos.

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

La causa de la distrofia facioescapulohumeral es una anomalía genética localizada en el cromosoma 4 (en 4q35) en la región D4Z4. Normalmente, el número de repeticiones de una secuencia de ADN en esta región está comprendido entre 12 y 100. Cuando este número es inferior a 10 aparece la enfermedad.

La medición de la longitud de esta región permite, desde 1992, realizar un diagnóstico molecular indirecto pero fiable de esta enfermedad. No obstante, todavía no se sabía por qué esta anomalía comportaba la distrofia muscular.

Un equipo francés (Montpellier) ha estudiado a partir de biopsias, en electroforesis bidimensional, los perfiles de expresión en enfermos y en personas sanas. En los pacientes con FSH se producía una sobreexpresión de 50 proteínas y una infraexpresión de 20.

En agosto de 2002, un equipo italoestadounidense ha mostrado que el acortamiento de la secuencia D4Z4 (región que no codifica proteínas) comporta la expresión de genes que no se expresan habitualmente y que están localizados más arriba en el ADN. En los músculos de los enfermos se sobreexpresan al menos tres genes situados cerca de la secuencia D4Z4 (FRG1-FRG2-ANT1). Las proteínas correspondientes, demasiado abundantes en el músculo, deben tener un carácter "tóxico".

No obstante, la complejidad del mecanismo de esta anomalía genética todavía no permite vislumbrar tratamientos terapéuticos en un futuro cercano. Es posible que se pueda investigar algún modo de bloquear los genes que se expresan de forma anormal o incluso de neutralizar las proteínas sobreexpresadas.

