

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

- 49 FICHAS -

- INVESTIGACIÓN
- NOVEDADES TERAPÉUTICAS
- DEFINICIÓN
- CÓMO SE MANIFIESTAN
- DIAGNÓSTICO
- EVOLUCIÓN
- QUÉ HACER
- CAUSAS



ASEM

Asociación Española
contra las Enfermedades
Neuromusculares



A F M

Association Française
contre les Myopathies

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES 49 FICHAS

Disponible en la web de ASEM
www.asem-esp.org



Documento original de la AFM (Asociación Francesa contra las Miopatías) cedido a
ASEM (Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares)

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

49 FICHAS

PRÓLOGO

Las enfermedades neuromusculares son enfermedades de carácter genético y generalmente hereditarias que afectan a la musculatura y al sistema nervioso. También se conocen con el nombre de miopatías.

Su aparición puede producirse tanto en el nacimiento como en otras etapas de la vida. La característica más importante es la pérdida progresiva de fuerza muscular y la degeneración del conjunto de los músculos y de los nervios que los controlan.

El libro *Enfermedades Neuromusculares* recopila un conjunto de 49 fichas de referencia sobre diferentes patologías publicadas originalmente en francés por la © AFM.

Traducción promovida por ASEM GALICIA - Delegación gallega de la Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares.

Agradecemos especialmente la colaboración de los siguientes profesionales:

- para la traducción: Elena SÁNCHEZ TRIGO (Profa. del Área de Traducción e Interpretación de la Universidade de Vigo).
- para la revisión médica: Dra. Carmen NAVARRO (Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital do Meixoeiro - Vigo)

ASOCIACIÓN FRANCESA
CONTRA LAS MIOPATÍAS
- AFM -

Rue de l'Internationale, 1
BP59 - 91002 EVRY cedex (Francia)
Tfno.: 01 69 47 28 28 / Fax: 01 60 77 12 16
www.afm-france.org

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA LAS
ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES
- ASEM -

Gran Via de Les Corts Catalanes, 562 pral. 2ª
08011 Barcelona
Tel. 93-451.65.44 - Fax 93.451 69 04
asem15@suport.org

I.S.B.N. 84-688-0432-0
© ASEM 2003

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

ÍNDICE

● AMIOTROFIAS ESPINALES	
■ Amiotrofias espinales	11
● DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS	
■ Distrofias musculares congénitas sin afectación del sistema nervioso central	14
■ Distrofias musculares congénitas con afectación del sistema nervioso central	17
● DISTROFIAS MIOTÓNICAS	
■ Distrofias miotónicas	19
■ Distrofia miotónica de Steinert	22
■ Distrofia miotónica proximal (PROMM)	25
● DISTROFINOPATÍAS	
■ Distrofia Muscular de Duchenne	26
■ Distrofia muscular de Becker	29
● GLUCOGENOSIS MUSCULARES	
■ Glucogenosis musculares	31
● DISTROFIAS MUSCULARES DE EMERY-DREIFUSS	
■ Distrofias musculares de Emery-Dreifuss	34
■ Distrofia muscular autosómica dominante de Emery-Dreifuss	36
■ Distrofia muscular autosómica recesiva de Emery-Dreifuss	38
■ Distrofia muscular recesiva ligada al cromosoma X de Emery-Dreifuss	40
● DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS LGMD - LIMB GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY	
■ Distrofias musculares de cinturas	42
■ LGDM1A	45
■ LGDM1B	47
■ LGDM1C	49
■ LGDM1D	51
■ LGDM1E	53
■ LGDM2G	55
■ LGDM2H	57
■ LGDM2I	59
■ Sarcoglicanopatías	61
● DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL	
■ Distrofia muscular facioescapulohumeral	63

● DISTROFIA MUSCULAR OCULOFARÍNGEA	
■ Distrofia muscular oculofaríngea	66
● ENFERMEDADES DE CHARCOT-MARIE-TOOTH	
■ Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth	68
● MIASTENIAS CONGÉNITAS	
■ Déficit de receptores de acetilcolina	71
■ Déficit de acetilcolinesterasa	73
■ Síndromes miasténicos congénitos	75
■ Síndrome miasténico congénito con apnea episódica	78
● MIOPATÍAS CONGÉNITAS	
■ Miopatía con bastoncitos (Miopatía nemalínica)	80
■ Miopatía congénita de cores centrales	82
■ Miopatía congénita miotubular	84
■ Miopatía congénita centronuclear	86
● MIOPATÍAS DISTALES	
■ Miopatía distal de tipo Miyoshi	87
■ Miopatía distal de tipo Nonaka	89
■ Miopatía distal de Welander	91
■ Distrofia muscular tibial autosómica dominante	93
■ Miopatía distal de Laing	95
■ Miopatía distal con debilidad de las cuerdas vocales y de la faringe	97
● MIOSITIS	
■ Miopatías inflamatorias (miositis)	99
● MIOSITIS OSIFICANTE PROGRESIVA	
■ Fibrodisplasia osificante progresiva	101
● MIOTONÍAS CONGÉNITAS	
■ Miotonía congénita de Becker	103
■ Miotonía congénita de Thomsen	105
■ Síndrome de Schwartz-Jampel	107
● PARÁLISIS PERIÓDICA	
■ Parálisis periódica primitiva hipocalémica (enfermedad de Westphal)	109
■ Parálisis periódica primitiva hipercalémica (enfermedad de Gamstorp)	111
● SARCOGLICANOPATÍAS (ver Distrofia Muscular de Cinturas)	
● SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS	
■ Síndrome del canal lento	113
■ Síndrome del canal rápido	115

(Ver índice alfabético págs. 7-8)

ÍNDICE

de la A a la Z...

- A...
 - Alfasarcoglicano (Distrofia muscular con déficit de): ver Sarcoglicanopatías
 - Acetilcolinesterasa (Déficit de): ver Síndromes miasténicos congénitos
 - Adhalina o alfasarcoglicano (Distrofia muscular con déficit de): ver Sarcoglicanopatías
 - Adinamia episódica de Gamstorp o Parálisis periódica hipercaliémica: ver Parálisis periódicas familiares

- B...
 - Betasarcoglicano (Distrofia muscular con déficit de): ver Sarcoglicanopatías
 - Becker (Distrofia muscular de): ver Distrofinopatías
 - Becker (Miotonía de): ver Miotonías congénitas
 - Bethlem: ver Miopatía de Bethlem

- C...
 - Canal lento (Síndrome del): ver Síndromes miasténicos congénitos
 - Chanarin (Enfermedad de) o Lipidosis con sobrecarga de triglicéridos: ver Lipidosis musculares
 - Carnitina (Miopatía con déficit de): ver Lipidosis musculares
 - Carnitina palmitiltransferasa de tipo II (Miopatía con déficit de): ver Lipidosis musculares
 - Charcot-Marie-Tooth: ver Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
 - CMT: ver enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

- D...
 - Deltasarcoglicano (Distrofia muscular con déficit de): ver Sarcoglicanopatías
 - Dermatomiositis: ver Polimiositis y Dermatomiositis
 - Duchenne (Distrofia muscular de): ver Distrofinopatías

- E...
 - Emery-Dreifuss: ver Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
 - Erb (Distrofia muscular de cinturas de tipo): ver Distrofias musculares de cinturas
 - Eulenburg (Paramiotonía de): ver Parálisis periódicas familiares

- F...
 - Fibrodisplasia osificante progresiva: ver Miositis osificante progresiva
 - Fukuyama (Distrofia muscular congénita de tipo): ver Distrofias musculares congénitas

- G...
 - Gammasarcoglicano (Distrofia muscular con déficit de): ver Sarcoglicanopatías
 - Gamstorp (Adinamia episódica de) o Parálisis periódica hipercaliémica: ver Parálisis periódicas familiares

- K...
 - Kugelberg – Welander (Enfermedad de) o Amiotrofia espinal infantil tipo III: ver Amiotrofias espinales

- L...
 - Landouzy-Dejerine (Miopatía de): ver Distrofia muscular facioescapulohumeral.

- M...
 - McArdle (Enfermedad de): ver Glucogenosis musculares
 - Markesbery-Griggs (Miopatía de): ver Miopatías distales
 - MEB (síndrome de) o síndrome Muscle-Eye-Brain: ver Distrofias musculares congénitas
 - Merosina (Distrofia muscular con déficit de): ver Distrofias musculares congénitas
 - Miyoshi (Miopatía de): ver Miopatías distales
 - Münchmeyer (Enfermedad de): ver Miositis osificante progresiva
 - Miastenia gravis: ver Miastenia adquirida
 - Miastenia: ver Miastenia gravis
 - Miastenia infantil familiar: ver Síndromes miasténicos congénitos
 - Miopatía central core: ver Miopatías congénitas
 - Miopatía de minicores: ver Miopatías congénitas
 - Miopatía por cuerpos de inclusión (Inclusion Body Myopathy): ver Miopatías distales
 - Miopatía centronuclear: ver Miopatías congénitas
 - Miopatía miotubular: ver Miopatías congénitas
 - Miopatía nemalínica: ver Miopatías congénitas
 - Miotonía condrodistrófica o síndrome de Schwartz-Jampel: ver Miotonías congénitas

- N...
 - Nemaline myopathie o Miopatía nemalínica: ver Miopatías congénitas
 - Nonaka (Miopatía de): ver Miopatías distales

- P...
 - Paramiotonía de Eulenburg: ver Parálisis periódicas familiares
 - Pompe (Enfermedad de): ver Glucogenosis musculares

- R...
 - Receptor de la acetilcolina (Déficit de): ver Síndromes miasténicos congénitos

- S...
 - Santavuori (Enfermedad de) o Síndrome MEB: ver Distrofias musculares congénitas
 - Schwartz-Jampel (Síndrome de): ver Miotonías congénitas
 - Steinert (Distrofia miotónica de o Miotonía de): ver Distrofia miotónica de Steinert

- T...
 - Tauri (Enfermedad de): ver Glucogenosis musculares
 - Thomsem (Miotonía de): ver Miotonías congénitas

- W...
 - Walker-Warburg (Síndrome de): ver Distrofias musculares congénitas
 - Welander (Miopatía de): ver Miopatías distales
 - Werdnig-Hoffmann (Enfermedad de) o Amiotrofia espinal infantil tipo I: ver Amiotrofias espinales
 - Westphal (Enfermedad de) o Parálisis periódica hipocaliémica: véase Parálisis periódicas familiares

AMIOTROFIAS ESPINALES

Otras denominaciones: amiotrofia espinal de tipo I, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, amiotrofia espinal de tipo II, amiotrofia espinal de tipo III, enfermedad de Kugelberg-Welander, amiotrofia espinal de tipo IV, AME (amiotrofia espinal), SMA (*spinal muscular atrophy*).

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

Para desempeñar su función en la célula, la proteína SMN (*Survival Motor Neuron*) se interrelaciona con numerosas proteínas asociadas. El equipo de G. Dreyfuss (Universidad de Pensilvania) ha demostrado, a finales de mayo de 2001, que la SMN sólo se asocia eficazmente a estas proteínas si algunas de ellas son objeto de un marcaje químico preciso. Este marcaje requiere la presencia de vitaminas, en particular ácido fólico y vitamina B12. En cualquier caso, la administración de vitaminas no puede ser considerada como tratamiento curativo de la amiotrofia espinal infantil. Está desaconsejado el consumo indiscriminado de suplementos vitamínicos.

La AFM y la Universidad de Pensilvania han firmado un acuerdo de colaboración durante cinco años en el marco de un programa de investigación sobre el gen SMN.

Recientemente, el equipo de Ann Kato (Ginebra) ha probado que el GDNF (*Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*), factor de crecimiento y supervivencia de las neuronas, previene su degeneración y determina una sobreexpresión de las moléculas antiapoptóticas NAIP (*Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein*) y XIAP (*X-linked Inhibitor of Apoptosis*) en ratas que habían sufrido una lesión unilateral del nervio ciático. El gen NAIP codifica una proteína que impide la muerte celular programada de las neuronas (apoptosis). Las deleciones de este gen, próximo al SMN, están presentes en un 80% de los niños afectados por la forma de tipo I y en una minoría de los niños afectados por los tipos II y III. La gravedad de la enfermedad parece estar relacionada con el grado de la anomalía del gen NAIP. Nuevos modelos animales servirán para el estudio de la acción del GDNF, cuyos resultados merecerán atención en el futuro.

Se ha desarrollado un quinto modelo en ratones en el que las células musculares presentan el gen SMN desprovisto tan sólo del exon 7.

En Francia (Robert Debré y Nécker, en París y Rouen) es posible la detección de los heterocigotos en familias que tienen enfermos con AME. Se han validado varias técnicas. La mejor información y coordinación de los equipos médicos permite generalizar el acceso a estas técnicas de detección.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre los ensayos terapéuticos?

La evaluación de la eficacia de las moléculas en las enfermedades neurológicas degenerativas tropieza con la falta de reproducibilidad de los métodos de valoración de la fuerza muscular y con la gran variabilidad interindividual de la evolución de la enfermedad.

Un estudio norteamericano realizado sobre 84 adultos con AME de tipo II o III no ha demostrado que un tratamiento de 12 meses con gabapentina (derivado del GABA utilizado en el tratamiento de la epilepsia) haya tenido un efecto beneficioso sobre la fuerza muscular, la función respiratoria o el estado general.

Todavía no se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico italiano sobre el efecto de la gabapentina en 120 enfermos con AME de tipo II ó III, de edades comprendidas entre los 5 y los 60 años.

Según los resultados de un estudio piloto realizado en Inglaterra con 13 pacientes con AME de tipo II o III, de edades entre los 5 y los 21 años, el salbutamol parece producir un efecto favorable sobre la fuerza muscular, la capacidad vital y el peso corporal, sin que se modifique la valoración funcional general.

Otro estudio piloto, realizado con carnitina (un transportador de los ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias) en 23 pacientes con AME de tipo I y 24 con AME tipo II, ha puesto de manifiesto una reducción de la frecuencia de las infecciones pulmonares, así como una sensación de mayor bienestar.

Un grupo de investigadores norteamericanos han llevado a cabo un estudio piloto sobre la hormona TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) administrada de forma intravenosa a 9 niños de entre 4 y 8 años con AME de tipo II o III durante 29 días (a 6 se les ha administrado la TRH, mientras que a los 3 restantes se les administraba un placebo). Tanto la fuerza muscular como la velocidad de conducción del nervio peroneo mejoraron de forma significativa. Este resultado debe ser confirmado con un ensayo que incluya a un mayor número de pacientes.

La sociedad Trophos ha realizado un proyecto de cribado de alto rendimiento de grandes colecciones químicas sobre preparaciones de cultivo de motoneuronas, con la finalidad de descubrir nuevas moléculas activas.

¿Qué son las amiotrofias espinales?

Las amiotrofias espinales son enfermedades neuromusculares hereditarias de transmisión autosómica recesiva. Se estima su prevalencia en un caso de cada 6.000 a 10.000 nacimientos.

Su causa es la degeneración de algunas células nerviosas (motoneuronas) de la médula espinal: los nervios motores de los músculos se dañan y mueren, los órdenes del movimiento ya no llegan a los músculos, que, inactivos, se debilitan, se atrofian y se retraen.

Se distinguen dos tipos: las amiotrofias espinales proximales (son las más frecuentes y afectan sobre todo a las raíces de los miembros) y las amiotrofias espinales distales (bastante menos habituales, afectan en mayor medida a los músculos de las extremidades).

Entre las amiotrofias espinales proximales se distinguen de modo clásico las formas siguientes:

- amiotrofia espinal de tipo I o forma aguda de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, que aparece antes de los 6 meses;
- amiotrofia espinal de tipo II o forma intermedia de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, que se manifiesta entre los 6 y los 18 meses;
- amiotrofia espinal de tipo III o enfermedad de Kugelberg-Welander, que aparece después de la edad de adquisición de la marcha (18 meses a 2 años);
- amiotrofia espinal de tipo IV, que se manifiesta en la edad adulta.

Se trata, en realidad, de distintas formas de una misma enfermedad.

¿Cómo se manifiestan?

Las amiotrofias espinales proximales se caracterizan por la debilidad (parálisis) y la degeneración (atrofia) precoces de los músculos de la pelvis, de los hombros, del tronco y de los miembros (brazos y piernas). Los movimientos de estos músculos se vuelven difíciles o imposibles.

De acuerdo con la edad de inicio, las primeras dificultades motoras pueden manifestarse por la imposibilidad de adquirir la capacidad para mantenerse sentado, escasa gesticulación espontánea, incapacidad para la adquisición de la marcha, dificultades para mantener erguida la cabeza, etc.

En sus formas más graves el diafragma se paraliza, lo que exige a una precoz ventilación asistida.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

En el 95 % de los casos es posible realizar el diagnóstico de las amiotrofias espinales proximales mediante un análisis del ADN, a partir de una simple muestra de sangre o incluso de saliva. Esto permite confirmar el diagnóstico y evitar la biopsia muscular.

¿Cómo evolucionan?

La evolución de las amiotrofias espinales proximales es variable y es difícil pronosticar su evolución. No obstante, cuanto más precoz es su inicio (desde el nacimiento o durante los primeros meses de vida) más grave es su pronóstico.

Cualquiera que sea la gravedad de la afectación neurológica, su evolución espontánea sin tratamiento ortopédico conduce a deformaciones (escoliosis, *flexum*, etc.) que se hacen dolorosas y afectan a la

calidad de vida. Por esta razón, es fundamental un tratamiento adaptado.

¿Qué se puede hacer?

En cuanto se establece el diagnóstico debe realizarse un seguimiento y un tratamiento de la función respiratoria y del aparato locomotor (huesos y músculos) mediante fisioterapia y aparatos, prestando atención al dolor, así como un tratamiento nutricional. Estos tratamientos deben ser regulares y permanentes. Permiten limitar o prevenir algunas consecuencias de la enfermedad. El apoyo psicológico y socioeducativo sirve para que, a pesar de la enfermedad, el niño o el adulto afectado y su familia vivan del mejor modo posible.

Conocer la anomalía genética causante de esta enfermedad permite proporcionar un consejo genético y hace posible el diagnóstico prenatal.

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

Los diferentes tipos de amiotrofias espinales proximales se deben siempre las anomalías de un mismo gen localizado en el cromosoma 5 (región 5q12.2-13.3). Este gen codifica la proteína SMN (*Survival MotoNeuron*).

En los enfermos con amiotrofia espinal la expresión de la proteína SMN se reduce acusadamente en las motoneuronas de la médula espinal. La gravedad de los síntomas está en gran medida relacionada con la cantidad de proteína SMN en las células. Cuanto menor sea ésta, más grave será la enfermedad.

Desde 1996 sabemos que la SMN participa en los mecanismos moleculares que permiten fabricar proteínas a partir de las informaciones codificadas por el ADN. Sin embargo, todavía no se ha podido determinar con precisión su función o sus funciones, ni los mecanismos que conducen a la degeneración de las motoneuronas de la médula espinal.

Una de las líneas terapéuticas podría consistir en provocar una sobreactivación de una copia del gen (siempre presente en todas las formas de amiotrofia espinal) para conseguir que produzca la mayor cantidad posible de proteína SMN. Actualmente se están estudiando numerosas sustancias con el fin de seleccionar aquellas susceptibles de estimular de manera eficaz la producción de SMN por medio de esta copia del gen. Sin embargo, todavía no se sabe si es preciso actuar sobre las neuronas o en las fibras musculares.

Tras los trabajos de un equipo de investigadores norteamericanos, la terapia celular también despier-ta esperanzas. En efecto, los resultados de un ensayo de terapia celular en ratones que presentaban una enfermedad cercana a la amiotrofia espinal son esperanzadores para conservar la posibilidad de aplicar este tratamiento en la enfermedad humana.

Se han desarrollado varios modelos animales (ratones modificados genéticamente para reproducir la amiotrofia espinal humana), que permitirán alcanzar un mejor conocimiento de las consecuencias de la anomalía de la proteína SMN y serán de utilidad para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

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 FKR1 (*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 unir las 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.

Estas enfermedades afectan, en Francia, a 5 personas de cada 100.000, lo que las convierte en las enfermedades neuromusculares más frecuentes.

¿Cómo se manifiestan?

Las distrofias miotónicas, cuyo inicio aparece, en general, en la adolescencia o en el adulto, se manifiestan por una miotonía (sensación de rigidez originada por una dificultad de los músculos para relajarse tras un movimiento) y por una distrofia (atrofia y pérdida progresiva de la fuerza muscular). La afectación de los músculos varía según el tipo de distrofia miotónica. En el tipo 1, afecta a los músculos de la cara, de los ojos, de los antebrazos, de las manos, de las piernas y de los pies (afectación distal). Mientras que en el tipo 2, afecta a los músculos de los brazos y los muslos.

La afectación cardíaca (problemas de ritmo o de la conducción cardíaca) puede pasar desapercibida, pero es frecuente, por lo que debe buscarse sistemáticamente.

Prácticamente todos los pacientes tienen cataratas y, frecuentemente, desde una edad precoz.

El resto de las manifestaciones varían según la forma. Así, en el tipo 1, éstas afectan al sistema nervioso central (problemas de sueño y depresión), al aparato digestivo (problemas de deglución, problemas digestivos), al metabolismo (diabetes) o, incluso, a otros órganos (lo que provoca calvicie o esterilidad). En el tipo 2, las manifestaciones son más moderadas o incluso ausentes.

La distrofia miotónica de tipo 1 aparece, a veces, desde el nacimiento (forma congénita), en especial cuando la propia madre está enferma. En estos casos se traduce en una hipotonía neonatal grave (niño flácido) con riesgo de insuficiencia respiratoria aguda.

¿Cómo evolucionan?

La evolución es muy variable según los individuos. Las distrofias miotónicas, a veces, son benignas y, otras veces, invalidantes (pérdida de la marcha tras 15 ó 20 años de evolución). La vida puede tener una duración normal siempre que se vigile el corazón. En la DM1, el fenómeno de anticipación (agravación de la enfermedad a lo largo de las generaciones) y la existencia de formas congénitas graves, hacen que sea una entidad más grave que la DM2.

¿Cómo se hace el diagnóstico?

La fatigabilidad muscular y la presencia de signos oculares y/o cardíacos son indicativos del diagnóstico. El examen ocular con lámpara de hendidura realizado por un oftalmólogo muestra la existencia de cataratas particulares, que sugieren la enfermedad. El diagnóstico se confirma mediante el análisis genético (que manifiesta la anomalía genética característica de las distrofias miotónicas de tipo 1 ó 2). Éste se puede realizar con una simple muestra de sangre pero, también, con una muestra de las vellosidades coriales o de amniocitos en el diagnóstico prenatal del tipo 1. Cuando se lleva a cabo el registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma), éste muestra las alteraciones características de la miotonía.

El diagnóstico de la forma congénita de la distrofia miotónica de tipo 1, en ausencia de antecedentes conocidos en padres aún jóvenes, se basará esencialmente en el análisis genético.

¿Qué se puede hacer?

Se aconseja llevar a cabo, con regularidad, un control para hacer una valoración muscular, ortopédica, cardíaca, respiratoria, auditiva, oftálmica y dietética (riesgo de diabetes).

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

Con frecuencia, se recomienda la implantación de un marcapasos para prevenir las complicaciones cardíacas.

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

Las distrofias miotónicas son enfermedades originadas por anomalías genéticas diferentes:

- la distrofia miotónica de tipo 1 se debe a una anomalía genética situada en el cromosoma 19 (región 19q13.2-13-3). Se trata de un triplete de nucleótidos (CTG), repetido de 50 a más de 3.000 veces en el enfermo.
- la distrofia miotónica de tipo 2 está causada por una anomalía genética situada en el cromosoma 3 (región 3q13.3-q24). Se trata de un cuádruple de nucleótidos (CCTG), repetido entre 75 y más de 11.000 veces en el enfermo.

La anomalía presente en las dos enfermedades conlleva una disfunción del metabolismo de los ARN mensajeros. Los ARN portadores de una gran amplificación CUG (DM1) o CCUG (DM2) se acumulan en el núcleo y perturban la expresión de las proteínas que se producen en ellos.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

Otras denominaciones: distrofia miotónica de tipo 1, miotonía de Steinert, enfermedad de Steinert, DMS, DM1.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia miotónica de Steinert?

En 2001 se ha creado una red de investigación sobre la distrofia miotónica DM1, que está coordinada por G. Gourdon (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 integre información estandarizada clínica y molecular sobre pacientes con distrofia miotónica de tipo 1 (enfermedad de Steinert). Uno de sus objetivos es el estudio de las diferencias clínicas entre pacientes franceses y de Quebec (Canadá).

En enero de 2000 se ha iniciado un ensayo de tolerancia y eficacia con una molécula psicoestimulante (modafinil) sobre la hipersomnolencia diurna que presenta un buen número de pacientes con la enfermedad de Steinert. El ensayo doble ciego se desarrolla en París (Instituto de Miología) y en Marsella (Hospital de La Timone). En él se incluye a 40 adultos, la mitad de los cuales recibe la sustancia activa y el resto un placebo. Los resultados estarán disponibles a finales de 2002.

A fines del año 2001 un grupo de investigadores europeos han relacionado las anomalías de una proteína del cerebro, la proteína tau, con la expansión asociada al tipo 1 de la enfermedad de Steinert. Esta proteína, detectada en diferentes enfermedades del cerebro como el Alzheimer, parece estar implicada en los trastornos cognitivos que en ocasiones se observan en la distrofia miotónica de tipo 1.

¿Qué es la distrofia miotónica de Steinert?

La distrofia miotónica de tipo 1 (DM1 o enfermedad de Steinert) pertenece al grupo de distrofias miotónicas (ver: *Distrofias miotónicas*). Estas enfermedades afectan a varios órganos (enfermedades multisistémicas): músculos, ojos, sistema nervioso, aparato cardiorespiratorio, aparato digestivo y glándulas endocrinas.

La distrofia miotónica de tipo 1 es una enfermedad genética que se transmite de modo autosómico dominante. Una persona afectada tiene una probabilidad del 50% de transmitir la anomalía que la origina a cada uno de sus hijos. La enfermedad puede presentar diferencias en los diversos afectados, incluso dentro de una misma familia.

Esta enfermedad afecta en Francia a 5 de cada 100.000 personas, lo que la convierte en una de las enfermedades musculares más frecuentes.

¿Cómo se manifiesta?

La enfermedad se inicia generalmente durante la adolescencia o la juventud. Se produce una miotonía (sensación de rigidez ocasionada por la dificultad de los músculos para relajarse tras un movimiento) además de una distrofia (atrofia y pérdida progresiva de la fuerza muscular). Se produce una afectación de los músculos de la cara (dificultad en la expresión mímica), los ojos (caída de los párpados superiores o ptosis), los antebrazos, las manos, las piernas y los pies (afectación distal).

La afectación cardíaca (trastornos del ritmo o de la conducción cardíaca) puede pasar desapercibida, pero es frecuente y debe analizarse de forma sistemática.

Prácticamente todos los pacientes presentan cataratas, con frecuencia desde una edad precoz.

Las restantes manifestaciones afectan al sistema nervioso central (trastornos del sueño y depresión), al aparato digestivo (trastornos en la deglución, trastornos digestivos), al metabolismo (diabetes) o a otros órganos (lo que origina calvicie, esterilidad).

Existe una forma grave, que aparece desde el nacimiento (forma congénita), sobre todo cuando la propia madre del recién nacido padece la enfermedad. Esta forma origina una hipotonía neonatal grave (niño flácido), con riesgo de insuficiencia respiratoria aguda.

¿Cómo evoluciona?

La evolución es muy variable en los diferentes sujetos. En ocasiones, es benigna y, otras veces, invalidante (pérdida de la marcha después de 15 a 20 años de progresión de la enfermedad y déficit intelectual). La esperanza de vida puede ser normal si se mantiene controlado el corazón.

Con el transcurso de generaciones sucesivas la enfermedad de Steinert aparece más precozmente y puede ser cada vez más grave. En términos generales, en la primera generación los signos son moderados (cataratas). En la segunda, la afectación se hace multisistémica (forma común del adulto). En la tercera un 10% de las madres afectadas puede tener un hijo que padezca una forma congénita.

Los recién nacidos afectados de forma congénita, cuando superan la reanimación neonatal, se desarrollan con un retraso psicomotor variable.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

La fatigabilidad muscular y los signos oculares y/o cardíacos son indicios de este diagnóstico. El examen ocular realizado por un oftalmólogo con la lámpara de hendidura permite identificar las cataratas de aspecto peculiar características de esta enfermedad. El diagnóstico se confirma luego mediante el análisis genético (identificación de la anomalía genética asociada a la enfermedad de Steinert), que puede realizarse a partir de una simple muestra de sangre, de una punción de la vellosidad coriónica o del líquido amniótico.

Ante la ausencia de antecedentes conocidos en padres todavía jóvenes, el diagnóstico de la forma congénita de la distrofia miotónica de tipo 1 se basará esencialmente en el análisis genético.

Cuando se realiza, el registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) muestra, el característico aspecto de la miotonía.

¿Qué se puede hacer?

Es preciso realizar un control regular en el que se efectúe una valoración muscular, ortopédica, cardíaca, respiratoria, auditiva, oftálmica y dietética (riesgo de diabetes).

La fisioterapia regular y continuada es apreciada por los pacientes.

Para la miotonía, los dolores y los trastornos de humor existen tratamientos farmacológicos eficaces.

Puede ser recomendable la implantación de un marcapasos para prevenir complicaciones cardíacas.

En la forma congénita los trastornos neonatales deben de ser tratados por un servicio de cuidados intensivos pediátricos. De vuelta a casa, el niño se le hará un control multidisciplinar, médico y psicopedagógico.

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

La causa de la distrofia miotónica es una anomalía genética localizada en el cromosoma 19 (región 19q13.2-13.3). Se trata de un triplete de nucleótidos (CTG) que se repite en los enfermos entre 50 y 3.000 veces, mientras que en las personas sanas sólo lo hace entre 5 y 37 veces. Cuanto más se repite este triplete localizado en el gen DMPK, más grave es la enfermedad.

En 2001 se ha descubierto que esta repetición probablemente inhibe la diferenciación del músculo esquelético. Los ARN mensajeros del gen DMPK, que son también portadores del triplete repetido anormalmente, se acumulan en el núcleo y son tóxicos. Interfieren principalmente con los ARN específicos del

músculo y perturban la expresión y la actividad de las proteínas responsables de la detención del ciclo celular (en especial la p21, cuya intervención está confirmada por los resultados de otros estudios). Alteran, asimismo, la expresión de los receptores de insulina (los receptores de insulina son proteínas situadas en la superficie de las células, que les permiten responder a la insulina), lo que explica la diabetes.

Se sabe que en los pacientes con DM1 la proteína *muscle-blind*, descubierta en la mosca del vinagre (*Drosophila*), se enlaza con los ARNm portadores de grandes amplificaciones de tripletes, que así retenidos en el núcleo, no pueden desempeñar su función normal. Por otra parte, también se sabe que las células de las moscas con déficit de proteínas *muscle-blind* no alcanzan la fase de maduración necesaria para poder formar tejido muscular adulto.

Con respecto a la forma congénita de la enfermedad, un estudio ha mostrado que está relacionada con una reducción de la capacidad de proliferación de los mioblastos.

En 1997, se ha puesto de manifiesto, en pacientes japoneses, que la administración de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), precursor de las hormonas sexuales, conlleva una mejoría la fuerza muscular, de la miotonía, de los trastornos cardiacos y de la calidad de vida.

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.

GLUCOGENOSIS MUSCULARES

Otras denominaciones: déficit de enzima ramificante, déficit de enzima desramificante, déficit de lactato deshidrogenasa, déficit de maltasa ácida, déficit de fosfofructoquinasa, déficit de fosfoglicerato quinasa, déficit de fosfoglicerato mutasa, déficit de fosforilasa quinasa, déficit de fosforilasa muscular, glucogenosis de tipo II, III, IV, V o VII, enfermedad de Andersen, enfermedad de Forbes, enfermedad de McArdle, enfermedad de Pompe, enfermedad de Tauri.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las glucogenosis musculares?

Se debe reseñar un importante avance terapéutico en relación con la enfermedad de Pompe, o glucogenosis de tipo II. Durante un ensayo, unos recién nacidos con la miocardiopatía hipertrófica que caracteriza las formas neonatales de la enfermedad, fueron tratados con α -glucosidasa humana recombinante. Se produjo una mejoría de las funciones motrices y cardíacas. La enzima, bien tolerada, recuperó su actividad normal en el músculo. El tratamiento debe ser precoz.

En marzo de 2001, se ha llevado a cabo una segunda fase de ensayo clínico en tres lugares diferentes, de los que dos son europeos (Hospital Debrousse, Lyon (Francia) y Essen (Alemania)). La enzima recombinante (Genzyme) ha sido probada en 8 lactantes.

En septiembre de 2001, durante la conferencia más importante del año sobre la enfermedad de Pompe (Estados Unidos), los científicos han presentado buenos resultados para la forma infantil con el tratamiento de enzimoterapia. Todavía no se dispone de datos para las otras formas de la enfermedad. En estos ensayos clínicos han participado 20 personas: 17 con la forma infantil y 3 con la juvenil (entre ellas un caso juvenil/adulta).

En la actualidad, Genzyme acentúa sus esfuerzos para desarrollar rápidamente otros ensayos clínicos para las formas juveniles y adultas. Su intención es proponer un ensayo multicéntrico internacional en el que participen tanto centros ubicados en Europa como en Estados Unidos.

Las familias interesadas pueden contactar con la AFG (*Association Francophone des Glycogénoses*) Antenne Type II (04/77/80/51/19 o afg@glycogenoses.org).

Se remitirá a los enfermos registrados un cuestionario médico, actualmente en elaboración, con el fin de crear un registro internacional. Este registro permitirá obtener un conocimiento más profundo de la enfermedad, de su evolución, de las discapacidades que ocasiona, etc. Este trabajo se realiza en colaboración la AFG y la IPA (*International Pompe Association*).

¿Qué son las glucogenosis musculares?

Las glucogenosis musculares son enfermedades musculares. Pueden afectar sólo al músculo o estar asociadas a la afectación de otros órganos (el cerebro, el hígado o el corazón). Se han definido nueve enfermedades diferentes:

- enfermedad de Pompe (tipo II)
- enfermedad de Forbes (tipo III)
- enfermedad de Andersen (tipo IV)
- enfermedad de McArdle (tipo V)
- enfermedad de Tarui (tipo VII)
- déficit de fosforilasa quinasa
- déficit de fosfoglicerato quinasa (PGK)

- déficit de fosfoglicerato mutasa (PGAM)
- déficit de lactato deshidrogenasa (LDH)

Se trata de enfermedades genéticas que se transmiten habitualmente de modo autosómico recesivo. Los déficits de fosforilasa quinasa y de PGK son recesivos ligados al cromosoma X.

¿Cómo se manifiestan?

Las glucogenosis musculares se manifiestan frecuentemente por intolerancia al esfuerzo, dolores musculares (mialgias) o calambres. Los síntomas se desencadenan con el ejercicio físico. Pueden estar asociados otros síntomas, como una afección hepática, cardíaca o mioglobinuria (orina roja por pérdida urinaria de mioglobina, que es una proteína del músculo que contiene hierro y cuya función, como la de la hemoglobina en la sangre, es fijar el oxígeno), etc. Los músculos respiratorios se ven con frecuencia afectados en las glucogenosis de tipo II.

¿Cómo evolucionan?

La evolución de las glucogenosis varía según sus distintas formas. Las formas neonatales consisten en una hipotonía generalizada. Sin tratamiento precoz su progresión es rápida y fatal. Las formas más tardías son menos graves. Evolucionan hacia un cuadro de miopatía lentamente progresiva. Algunas personas desarrollan una debilidad muscular permanente, principalmente en los músculos de los hombros, de las caderas, de los brazos y de las piernas.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Un análisis de sangre permite determinar los niveles de glucosa, creatinquinasa o lactato/piruvato. Es preciso analizar estos componentes antes y después del ejercicio físico (prueba de esfuerzo). La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite realizar su análisis bioquímico y observar la acumulación de glucógeno en las fibras musculares y/o el déficit enzimático causante de esta acumulación.

¿Qué se puede hacer?

El diagnóstico precoz permite llevar a cabo un tratamiento adaptado. Actualmente no está disponible ninguna terapia específica, salvo evitar cualquier esfuerzo intenso y prevenir los episodios hipoglucémicos. Limitar los esfuerzos, disponer de períodos de reposo o controlar el régimen alimenticio permiten mejorar la calidad de vida diaria.

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

Las glucogenosis musculares son enfermedades del metabolismo. Es decir, se producen como resultado de una carencia en la cadena de reacciones químicas que transforman los azúcares que ingerimos en energía utilizable por nuestro cuerpo. Estos azúcares (glúcidos) se almacenan en las células en forma de glucógeno. Durante el ejercicio físico, el glucógeno se transforma normalmente en energía (trifosfato de adenosina, ATP) utilizable por los músculos gracias a una cadena de reacciones bioquímicas en las que intervienen varias enzimas. Si falta una de éstas el glucógeno se acumula en las células sin que pueda ser utilizado. Esto es lo que ocurre en las glucogenosis musculares.

Los déficits afectan a la maltasa ácida en la enfermedad de Pompe (tipo II), a la enzima desramificante en la enfermedad de Forbes (tipo III), a la enzima ramificante en la enfermedad de Andersen (tipo IV), a la fosforilasa muscular en la enfermedad de McArdle (tipo V) y a la fosfofructoquinasa en la enfermedad de Tauri (tipo VII). La denominación de las restantes glucogenosis alude a los déficits enzimáticos asociados.

Las anomalías genéticas son conocidas en su mayor parte y permiten vislumbrar perspectivas de terapia génica, sobre todo para la glucogenosis de tipo II. Otros enfoques, que utilizan enzimas recombinantes (sintetizadas por medio de ingeniería genética) para paliar la deficiencia enzimática, han obtenido resultados esperanzadores en animales.

Se han realizado algunos estudios sobre la glucogenosis de tipo V (enfermedad de McArdle). En Perth (Australia) se ha efectuado un ensayo experimental en ovejas con el gen de la fosforilasa. Un ensayo de terapia genética con un adenovirus portador del ADN de la fosforilasa ha mostrado una cierta actividad de esta enzima en los corderos (Universidad de Murdoch, Australia). Recientemente, este mismo grupo de investigadores ha presentado nuevos resultados en un modelo de buey con el virus CMV.

DISTROFIAS MUSCULARES DE EMERY-DREIFUSS

Otras denominaciones: DMED, DMED ligada al cromosoma X, DMED autosómica dominante, DMED autosómica recesiva.

Se ha puesto en marcha, con la participación del Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares (ENMC), una red europea de estudios multicéntricos sobre enfermedades neuromusculares, con la finalidad de planificar y coordinar los trabajos de investigación.

El proyecto EUROMEN (*European Muscle Envelope Nucleopathies*) se dedica en particular a las distrofias musculares de Emery-Dreifuss y a las enfermedades musculares esqueléticas o cardíacas similares. Existen varias líneas en este proyecto:

- definición de las características de los sujetos con distrofia muscular de Emery-Dreifuss o enfermedades similares.
- caracterización de las mutaciones de los genes de la emerina y de las laminas A/C e identificación de nuevos genes que puedan estar implicados en estas enfermedades.
- desarrollo de medios diagnósticos que puedan mejorar el estudio de las biopsias musculares, en especial en relación con las laminas A/C.
- estudio de las consecuencias de las diferentes mutaciones, en especial con la creación de modelos animales de las diferentes formas genéticas, con el fin de mejorar la comprensión de los mecanismos de estas enfermedades y desarrollar estrategias terapéuticas.

La AFM y el Inserm (Instituto nacional francés de investigación médica) con el apoyo del Ministerio de Investigación de Francia han creado la red *Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss et autres nucléopathies*, complementaria del proyecto europeo y coordinada por D. Recan-Budiartha y G. Bonne (París). Sus objetivos son incrementar la colaboración con otras especialidades, establecer una base de datos clínico-genéticos, poner en red el material biológico, optimizar los procedimientos de diagnóstico y establecer nuevas colaboraciones.

Los criterios que sirven de base para decidir la implantación de un desfibrilador automático están siendo estudiados por cardiólogos, con la finalidad de prevenir los trastornos graves del ritmo cardíaco (fibrilación ventricular).

¿Qué son las distrofias musculares de Emery-Dreifuss?

Son distrofias musculares de progresión lenta que se inician durante la infancia o la adolescencia.

Se trata de enfermedades genéticas muy poco frecuentes. Tienen dos modos principales de transmisión: recesiva ligada al cromosoma X (ver: *Distrofia muscular recesiva ligada al cromosoma X de Emery-Dreifuss*) y autosómica dominante (ver: *Distrofia muscular autosómica dominante de Emery-Dreifuss*). También existen formas muy poco frecuentes con transmisión autosómica recesiva (ver: *Distrofia muscular autosómica recesiva de Emery-Dreifuss*).

¿Cómo se manifiestan?

Se caracterizan por retracciones musculares localizadas en los codos, los tendones de Aquiles y la nuca. Después, se produce una debilidad y degeneración muscular, que comienzan en los brazos y las piernas, así como una afectación cardíaca. El paciente con la enfermedad de Emery-Dreifuss tiene los codos flexionados, anda sobre las puntas de los pies y tiene dificultad para inclinar la cabeza hacia delante. Presentan problemas para levantar los brazos o llevar objetos pesados y tendencia a tropezar con las irre-

gularidades del suelo. Posteriormente, surgen las dificultades para subir escaleras y para levantarse desde un asiento bajo.

En términos generales el paciente puede quejarse de malestar, palpitaciones, breves sensaciones de vértigo, o, incluso, de desvanecimientos reiterados. Con frecuencia el pulso es anormalmente lento. En caso de insuficiencia cardíaca aparece la disnea. Puede aparecer, asimismo, un grado excesivo de fatiga. La afectación cardíaca debe imperativamente ser considerada, controlada y asistida.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico se realiza mediante el interrogatorio del enfermo y su examen clínico. Posteriormente, se añaden exámenes complementarios que muestran la afectación de los músculos y del corazón.

El estudio de las proteínas asociadas con esta enfermedad (emerina o laminas A/C) y la identificación de las mutaciones de sus genes permiten confirmar el diagnóstico.

¿Cómo evolucionan?

La afectación muscular progresa lentamente y, con frecuencia, permite que el paciente lleve una vida casi normal.

En ocasiones, la afectación cardíaca hace necesaria la implantación de un marcapasos (para normalizar el ritmo de latido del corazón), la prescripción de medicamentos o, incluso, un trasplante de corazón para corregir la posible insuficiencia cardíaca.

¿Qué se puede hacer?

El control semestral de la función cardíaca es primordial para valorar la necesidad de implantar un marcapasos.

La fisioterapia pretende limitar las retracciones. En ocasiones, cuando el talón de Aquiles se ha acortado demasiado, es necesaria una intervención quirúrgica que lo alargue para posibilitar una marcha normal.

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

La causa de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada a mutaciones del cromosoma X (región Xq28) es la ausencia de emerina, que es una proteína que normalmente se encuentra en la envoltura de todos los núcleos celulares. Su función todavía se desconoce.

La forma autosómica dominante, asociada con mutaciones del gen LMNA en uno de los dos cromosomas 1 (región 1q11-q23), se debe a la alteración de las laminas A/C, proteínas localizadas en la cara interna de la envoltura nuclear. Las mutaciones del gen LMNA que codifica las laminas A/C están presentes también en otras patologías: distrofia muscular de cinturas (tipo 1B), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (forma axonal autosómica recesiva de tipo 2), cardiopatía dilatada asociada con problemas del ritmo cardíaco y lipodistrofia parcial familiar (forma autosómica dominante o síndrome de Köbberling Dunnigan).

En la actualidad sólo existen modelos animales destinados a reproducir las formas autosómicas dominantes de DMED. El primero es un modelo de ratón desprovisto del gen de las laminas A/C. Un segundo modelo, que reproduce una mutación identificada en una forma grave de distrofia muscular de Emery-Dreifuss, debería estar disponible en muy breve plazo.

DISTROFIA MUSCULAR AUTOSÓMICA DOMINANTE DE EMERY-DREIFUSS

Otras denominaciones: EMD2, atrofia escapuloilioperonea con cardiopatía, distrofia muscular con retracciones precoces y miocardiopatía, distrofia muscular autosómica dominante de Hauptmann-Thannhauser.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia muscular autosómica dominante?

Se ha puesto en marcha, con la participación del Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares (ENMC), una red europea de estudios multicéntricos sobre enfermedades neuromusculares, cuya finalidad es planificar y coordinar los trabajos de investigación.

El proyecto EUROMEN (*European Muscle Envelope Nucleopathies*) se dedica en particular a las distrofias musculares de Emery-Dreifuss y a las enfermedades musculares esqueléticas o cardíacas similares. Existen varias líneas en este proyecto:

- definición de las características de los sujetos con distrofia muscular de Emery-Dreifuss o enfermedades similares.
- caracterización de las mutaciones de los genes de la emerina y de las laminas A/C e identificación de nuevos genes que puedan tener incidencia sobre estas enfermedades.
- desarrollo de medios diagnósticos que puedan mejorar el estudio de las biopsias musculares, en especial en relación con las laminas A/C.
- estudio de las consecuencias de las diferentes mutaciones, en especial con la creación de modelos animales de las diferentes formas genéticas, con el fin de mejorar la comprensión de los mecanismos de estas enfermedades y desarrollar estrategias terapéuticas.

La AFM y el Inserm (Instituto nacional francés de investigación médica) con el apoyo del Ministerio de Investigación de Francia han creado la red *Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss et autres nucléopathies*, complementaria del proyecto europeo y coordinada por D. Recan-Budiartha y Gisèle Bonne (París). Sus objetivos son incrementar la colaboración con otras especialidades, establecer una base de datos clínico-genéticos, poner en red el material biológico, optimizar los procedimientos de diagnóstico y establecer nuevas colaboraciones con investigadores de fisiología celular.

¿Qué es la distrofia muscular autosómica dominante de Emery-Dreifuss?

La distrofia muscular autosómica dominante de Emery Dreifuss es una enfermedad muscular y cardíaca de origen genético. Aparece, en la mayor parte de los casos, durante la infancia o la adolescencia y, en ocasiones, en adultos jóvenes, pero en ningún caso después de los 40 años. Se trata de una enfermedad poco frecuente, de la que se han descrito en la literatura médica 35 casos en todo el mundo (ver: *Distrofia muscular de Emery-Dreifuss*).

¿Cómo se manifiesta?

Los primeros signos son una significativa debilidad de los músculos de los brazos (bíceps, tríceps) y de las piernas (tibial anterior) y, en ocasiones, la afectación conjunta de los músculos pélvicos. Tras la aparición de la debilidad muscular se producen retracciones musculares, sobre todo en los músculos cervicales, el codo y el tendón de Aquiles. Es frecuente la afectación cardíaca, que se inicia, habitualmente, con trastornos del ritmo. La gravedad de las manifestaciones musculares y cardíacas es muy variable entre los diferentes enfermos, incluso dentro de una misma familia.

¿Cómo evoluciona?

La debilidad muscular progresa lentamente, a lo largo de un período de unos 40 años, lo que permite a la mayor parte de los pacientes mantener una vida casi normal. La afectación se extiende hacia los músculos de las cinturas pelviana y escapular.

Los trastornos iniciales del ritmo cardiaco pueden derivar en una alteración de la función ventricular izquierda. Con frecuencia, la evolución de las afectaciones musculares y cardiaca son, diferentes entre un enfermo y otro.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico debe ir seguido de exámenes complementarios (escáner o ecografía muscular, monitorización ECG durante 24 horas y ecocardiograma) que van a poner de manifiesto la afectación de los músculos y del corazón. El estudio de las proteínas muestra la presencia de emerina, que es normal en la forma autosómica dominante de la enfermedad. La investigación sobre las laminas A/C en los tejidos todavía está en curso. El descubrimiento de una mutación en el gen de las laminas A/C confirma el diagnóstico.

¿Qué se puede hacer?

La fisioterapia pretende limitar las retracciones muy tenaces. Una intervención quirúrgica (tenotomía) permite alargar el tendón de Aquiles cuando se ha acortado demasiado, lo que facilita la marcha. La ortopedia ayuda a luchar contra las deformaciones del pie.

La afectación cardiaca debe ser controlada cada seis meses. Podría exigir, además de la prescripción de medicamentos, la implantación de un marcapasos (desfibrilador) o incluso un trasplante de corazón.

Es importante examinar a las mujeres que transmiten la enfermedad para poder controlarlas desde un punto de vista cardiológico.

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

La enfermedad está asociada a mutaciones del gen LMNA, localizado en el cromosoma 1 (región 1q11-q23). Las mutaciones de este mismo gen también están implicadas en la miocardiopatía dilatada autosómica dominante (CMD1), en la lipodistrofia parcial familiar (síndrome de Köbberling Dunnigan), en una de las distrofias musculares de cinturas (LGMD1B) y en la forma axonal recesiva de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (AR-CMT2A).

El gen LMNA codifica las laminas A/C, proteínas que forman una estructura fibrosa (lámina nuclear) que tapiza la cara interna de la membrana que envuelve todos los núcleos celulares. Al tratarse de una enfermedad autosómica dominante sólo uno de los ejemplares del gen sufre la mutación. El otro gen es normal y produce laminas. La investigación con finalidad diagnóstica sobre las laminas en las membranas nucleares (de los músculos o la piel) por medio de anticuerpos antilaminas A/C todavía está en curso.

Actualmente, sólo existen modelos animales destinados a reproducir las formas autosómicas dominantes de DMED. El primer modelo es un ratón desprovisto del gen de las laminas A/C. Un segundo modelo, que reproduce una mutación identificada en una forma grave de DMED, debería estar muy pronto disponible.

DISTROFIA MUSCULAR AUTOSÓMICA RECESIVA DE EMERY-DREIFUSS

Otras denominaciones: EMD3.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia muscular de Emery-Dreifuss?

Se ha puesto en marcha, con la participación del Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares (ENMC), una red europea de estudios multicéntricos sobre enfermedades neuromusculares, cuya finalidad es planificar y coordinar los trabajos de investigación.

El proyecto EUROMEN (*European Muscle Envelope Nucleopathies*) se dedica en particular a las distrofias musculares de Emery-Dreifuss y a las enfermedades musculares esqueléticas o cardíacas similares.

Existen varias líneas en este proyecto:

- definición de las características de los sujetos con distrofia muscular de Emery-Dreifuss o enfermedades similares.
- caracterización de las mutaciones de los genes de la emerina y de las laminas A/C e identificación de nuevos genes que puedan estar implicados en estas enfermedades.
- desarrollo de medios diagnósticos que puedan mejorar el estudio de las biopsias musculares, en especial en relación con las laminas A/C.
- estudio de las consecuencias de las diferentes mutaciones, en especial con la creación de modelos animales de las diferentes formas genéticas, con el fin de mejorar la comprensión de los mecanismos de estas enfermedades y desarrollar estrategias terapéuticas.

La AFM y el Inserm (Instituto nacional francés de investigación médica) con el apoyo del Ministerio de Investigación de Francia han creado la red *Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss et autres nucléopathies*, complementaria del proyecto europeo y coordinada por D. Recan-Budiartha y Gisèle Bonne (París). Sus objetivos son incrementar la colaboración con otras especialidades, establecer una base de datos clínico-genéticos, poner en red el material biológico, optimizar los procedimientos de diagnóstico y establecer nuevas colaboraciones con investigadores de fisiología celular.

¿Qué es la distrofia muscular autosómica recesiva de Emery-Dreifuss?

Es una enfermedad muscular de origen genético. En la mayor parte de casos comienza durante la infancia o la adolescencia. Se trata de una enfermedad extremadamente infrecuente, que afecta a menos de 10 personas en todo el mundo. Puede estar asociada a la existencia de relaciones de consanguinidad en la familia (ver: *Distrofia muscular de Emery-Dreifuss*).

¿Cómo se manifiesta?

La enfermedad se manifiesta con retracciones en los codos, los tobillos y el cuello, asociadas a la debilidad de los músculos de los brazos y las piernas. La extrema infrecuencia de esta enfermedad hace que sea arriesgado generalizar las descripciones clínicas. No obstante, en uno de los dos casos descritos en la literatura médica no se había producido afectación cardíaca.

¿Cómo evoluciona?

A causa del reducido número de casos y la gran variabilidad de expresión de las otras formas de la enfermedad de Emery-Dreifuss, tampoco se pueden hacer generalizaciones sobre su evolución. Se supone que es lentamente progresiva. Aunque en esta forma de la enfermedad no se ha descrito afectación cardíaca, debe realizarse el control cardíaco del paciente.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico debe ir seguido de exámenes complementarios (escáner o ecografía muscular, monitorización ECG durante 24 horas y ecocardiograma) que pondrán de manifiesto la afectación de los músculos y, en su caso, la del corazón. Es normal la presencia de emerina en las membranas de los núcleos celulares. Actualmente está curso la investigación con fines diagnósticos del déficit de laminas A/C. El descubrimiento de una mutación del gen de las laminas A/C confirma el diagnóstico.

¿Qué se puede hacer?

El objetivo de la fisioterapia es limitar las retracciones muy tenaces. Una intervención quirúrgica (tenotomía) permite alargar el tendón de Aquiles, lo que facilita la marcha. La ortopedia ayuda a luchar contra las deformaciones del pie.

A pesar de que no haya sido observada afectación cardíaca en los muy escasos pacientes de esta forma de la enfermedad, la función cardíaca debe ser controlada de forma regular con la finalidad de planificar la adopción de las medidas necesarias.

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

La enfermedad está asociada a mutaciones del gen LMNA, localizado en el cromosoma 1 (en 1q21.2). Este gen codifica las laminas A/C, estas dos proteínas forman la estructura fibrosa (lámina nuclear) que tapiza la cara interna de la membrana que envuelve todos los núcleos celulares. Aunque los mecanismos de patogénesis son todavía desconocidos, la disfunción de las laminas podría ocasionar un mal ensamblaje de la lámina basal nuclear y alterar el funcionamiento de la membrana.

DISTROFIA MUSCULAR RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X DE EMERY-DREIFUSS

Otras denominaciones: EDMD (*Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy*), síndrome escapuloperoneal ligado al cromosoma X.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia muscular recesiva ligada al cromosoma X de Emery-Dreifuss?

Se ha puesto en marcha, con la participación del Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares (ENMC), una red europea de estudios multicéntricos sobre enfermedades neuromusculares, con la finalidad de planificar y coordinar los trabajos de investigación.

El proyecto EUROMEN (*European Muscle Envelope Nucleopathies*) se dedica en particular a las distrofia muscular de Emery-Dreifuss y a las enfermedades musculares esqueléticas o cardíacas similares. Existen varias líneas en este proyecto:

- definición de las características de los sujetos con distrofia muscular de Emery-Dreifuss o enfermedades similares
- caracterización de las mutaciones de los genes de la emerina y de las laminas A/C e identificación de nuevos genes que puedan estar implicados en estas enfermedades
- desarrollo de medios diagnósticos que puedan mejorar el estudio de las biopsias musculares, en especial en relación con las laminas A/C
- estudio de las consecuencias de las diferentes mutaciones, en especial con la creación de modelos animales de las diferentes formas genéticas, con el fin de mejorar la comprensión de los mecanismos de estas enfermedades y desarrollar estrategias terapéuticas

La AFM y el Inserm (Instituto nacional francés de investigación médica) con el apoyo del Ministerio de Investigación de Francia han creado la red *Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss et autres nucléopathies*, complementaria del proyecto europeo y coordinada por D. Recan-Budiartha y Gisèle Bonne (París). Sus objetivos son incrementar la colaboración con otras especialidades, establecer una base de datos clínico-genéticos, poner en red el material biológico, optimizar los procedimientos de diagnóstico y establecer nuevas colaboraciones con investigadores de fisiología celular.

¿Qué es la distrofia muscular recesiva ligada al cromosoma X de Emery-Dreifuss?

Es una enfermedad muscular y cardíaca de origen genético. En la mayor parte de los casos se inicia en la infancia o la adolescencia. Es poco frecuente: aproximadamente 1 caso entre cada 100.000 nacimientos. Desde 1966 la literatura médica ha recogido 150 casos de personas con esta enfermedad. Si bien sólo afecta a los varones, las mujeres que transmiten la enfermedad pueden sufrir una grave afectación cardíaca y algunos síntomas musculares (ver: *Distrofia muscular de Emery-Dreifuss*).

¿Cómo se manifiesta?

La enfermedad se manifiesta con retracciones musculares precoces, debilidad muscular y afectación cardíaca. Aparece desde la infancia o la adolescencia (raramente después de los 20 años). Se producen retracciones en los codos, los tendones de Aquiles y los músculos del cuello. Después aparece una afectación muscular de localización escapuloperoneal. Al mismo tiempo, surgen problemas del ritmo cardíaco, que en ocasiones sólo pueden percibirse con el ECG (electrocardiograma) de 24 horas. Entre el 10% y el 20% de las mujeres que transmiten la enfermedad pueden sufrir una afectación cardíaca e incluso una afectación muscular.

¿Cómo evoluciona?

En el 90% de casos la afectación muscular siempre es moderada y permite mantener una vida casi normal. La debilidad muscular progresa lentamente a lo largo de 40 a 60 años. Inicialmente, incide en los músculos del brazo (bíceps, tríceps) y de las piernas (dorsiflexores del pie) y, posteriormente, en los músculos de los hombros y la pelvis. En cambio, la afectación cardíaca es, imprevisible y, a veces, conduce a una insuficiencia ventricular izquierda. Requiere un control precoz y continuado que permita la implantación de un estimulador cardíaco (desfibrilador) para prevenir la muerte súbita.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico debe ir seguido de exámenes complementarios (escáner o ecografía muscular, monitorización ECG durante 24 horas y ecocardiograma) que pondrán de manifiesto la afectación de los músculos y del corazón. Confirmará el diagnóstico la ausencia de emerina en los núcleos celulares de la piel o de los glóbulos blancos, o la detección de una mutación en el gen de la emerina, a partir de una muestra de sangre del paciente.

¿Qué se puede hacer?

El objetivo de la fisioterapia es limitar las retracciones muy tenaces. Una intervención quirúrgica (tenotomía) permite alargar el tendón de Aquiles, lo que facilita la marcha. La ortopedia ayuda a luchar contra las deformaciones del pie.

La función cardíaca debe ser controlada cada seis meses. Puede exigir, además de la prescripción de medicamentos, la implantación de un electroestimulador (desfibrilador) o incluso un trasplante de corazón.

Es importante examinar a las mujeres que transmiten la enfermedad para poder controlarlas desde un punto de vista cardiológico.

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

La enfermedad está relacionada con la ausencia de emerina, una proteína anclada en la membrana que envuelve todos los núcleos celulares y cuya función precisa se desconoce. La emerina está codificada por un gen, el gen STA, localizado en la región q28 del cromosoma X.

La terapia génica podría tener una aplicación de interés. En efecto, el reducido tamaño del gen de la emerina podría facilitar su introducción en un vector y su envío al tejido cardíaco. No obstante, la carencia de un modelo animal y el reducido número de pacientes hacen que la investigación sea difícil.

DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, calpainopatía, sarcoglicanopatía, distrofia muscular de cinturas de Erb, disferlinopatía, LGMD (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*), LGMD1A, LGMD1B, LGMD1C, LGMD1D, LGMD1E, LGMD2A, LGMD2B, LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F, LGMD2G, LGMD2H, LGMD2I.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las distrofias musculares de cinturas?

En 2001 se ha creado una red denominada *Myopathies des ceintures - Limb girdle muscular dystrophies - LGMD*, que está coordinada por J. A. Urtizbera (Garches, Francia). 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 objetivo es desarrollar y mejorar la estructuración de la red francesa y europea de equipos que trabajan sobre distrofias de cinturas, con la finalidad de establecer la historia natural de este numeroso conjunto de formas de miopatía y establecer correlaciones entre las anomalías moleculares y la expresión de las enfermedades (correlación fenotipo genotipo), como paso previo para posteriores protocolos terapéuticos.

Veinte participantes de 11 países se han reunido, a principios de abril de 2002, en el 4º Encuentro del Consorcio sobre distrofias musculares de cinturas, celebrado en Naarden (Holanda), en el marco de los talleres (*workshops*) organizados por el ENMC (Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares).

La anomalía vinculada a la LGMD1B es una deficiencia de lamina A/C, proteína de la membrana nuclear de las células (cuyo gen está localizado en el cromosoma 1). Las mutaciones identificadas en el gen que codifica la lamina A/C se han detectado en cinco enfermedades diferentes: una forma autosómica dominante de miopatía de cinturas (LGMD1B), una forma autosómica de distrofia muscular de Emery-Dreifuss, una forma familiar de miocardiopatía dilatada con afectación del sistema de conducción, algunas formas hereditarias de lipodistrofia familiar y, más recientemente, una forma axonal autosómica recesiva de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Généthon y la Harvard Medical School están analizando de forma conjunta un ensayo de terapia génica en fase 1 sobre la alfa-sarcoglicanopatía.

A partir de una simple muestra de sangre, se ha puesto a punto un análisis que utiliza anticuerpos monoclonales para detectar la disferlina, deficiente en la LGMD2B.

¿Qué son las distrofias musculares de cinturas?

Las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares. Se trata de enfermedades genéticas que se pueden clasificar de acuerdo con su modo de transmisión, autosómica dominante o autosómica recesiva:

- las formas dominantes comprenden actualmente: la LGMD1A, la LGMD1B, la LGMD1C, la LGMD1D y la LGMD1E (ver: LGMD1A, LGMD1B, LGMD1C, LGMD1D y LGMD1E);
- las formas recesivas comprenden actualmente: la LGMD2A, la LGMD2B, la LGMD2C, la LGMD2D, la LGMD2E, la LGMD2F, la LGMD2G, la LGMD2H y la LGMD2I. También pueden clasificarse de acuerdo con la anomalía proteica implicada, cuando ésta se conoce. Se diferencia, así, entre: calpainopatías (LGMD2A), sarcoglicanopatías (LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F) y disferlinopatía (LGMD2B) (ver: LGMD2A, LGMD2B, Sarcoglicanopatías, LGMD2G, LGMD2H, LGMD2I).

Las distrofias musculares de cinturas afectan en conjunto a entre 5 y 6 personas de cada millón. Las for-

mas autosómicas dominantes son más infrecuentes que las formas autosómicas recesivas. Cada una de las distintas formas ha sido descrita en una sola o en un número reducido de familias.

¿Cómo se manifiestan?

Las distrofias musculares de cinturas se manifiestan por una pérdida progresiva de la fuerza de los músculos de la pelvis (cintura pelviana) y de los músculos de los hombros (cintura escapular).

Se trata de enfermedades cuyo modo de expresión clínica y su evolución son muy variables. En las formas recesivas, los primeros signos aparecen frecuentemente antes de los 20 años. En las formas dominantes, el inicio puede ser más tardío. Los primeros signos consisten, principalmente, en dificultad para correr, para subir escaleras y para levantarse del suelo. Las caídas son frecuentes. Las pantorrillas pueden tener una apariencia muy musculosa (hipertrofia de pantorrillas), en especial en las sarcoglicanopatías.

Puede existir afectación respiratoria, pero no es progresiva. La afectación cardíaca es poco frecuente, salvo en la LGMD1B y la LGMD1D.

¿Cómo evolucionan?

La evolución de estas enfermedades es muy variable. Puede ser lenta o rápida.

El déficit en los músculos de los miembros inferiores con frecuencia se acompaña de deformaciones de la columna vertebral (hiperlordosis) y de una retracción del tendón de Aquiles (retracciones tendinosas). La marcha se hace difícil, pero todo depende de la enfermedad específica padecida. Así, mientras algunas sarcoglicanopatías presentan una evolución comparable a la de la distrofia muscular de Duchenne o a la de Becker, la evolución de otras distrofias de cinturas es escasa o nula.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, en su evolución y en el estudio de su modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe complementarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM musculares, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación muscular y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de ciertas enzimas musculares como la CPK.

La extracción de algunas células del músculo (biopsia muscular) permite identificar la proteína ausente o deficiente. Una muestra de sangre permite también efectuar, a partir del ADN de los glóbulos blancos, el análisis molecular del gen que codifica la proteína sospechosa.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite ralentizar la evolución de la enfermedad, al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede originar deformaciones articulares).

Las ayudas técnicas también pueden compensar la pérdida de algunas capacidades motoras. La silla de ruedas permite recuperar la autonomía de desplazamiento.

¿Cuáles son las causas de las formas dominantes?

-Las mutaciones en el gen de la miotilina (localizado en el cromosoma 5, en la región 5q31-q33) son las responsables de la distrofia de cinturas autosómica dominante 1A (LGMD1A).

La miotilina es una proteína sarcomérica que, localizada en la línea Z, parece desempeñar en el músculo

una función de regulador en la organización de los filamentos de actina (filamentos finos del aparato contráctil de la fibra muscular). Algunos investigadores han establecido una interacción entre la miotilina y la filamina 2, una proteína que interviene en la reorganización de la actina y en la transmisión de la señal asociada al movimiento de desplazamiento de las células (migración celular).

- La anomalía propia de la LGMD1B es una deficiencia de lamina A/C, proteína de la membrana del núcleo de las células, debida a mutaciones del gen LMNA, localizado en el cromosoma 1 (región 1q21.2).

Los equipos de investigación disponen de un modelo animal (un ratón) de inactivación del gen de las laminas A/C.

- La anomalía propia de la LGMD1C es una deficiencia en caveolina 3, componente específico del músculo (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3 en 3p25).

- La LGMD1D se ha asociado a un locus localizado en el cromosoma 6, en 6q23.

- La LGMD1E se ha asociado al cromosoma 7 (región 7q32).

- Algunas familias presentan una forma dominante de LGMD no localizada en los loci conocidos.

¿Cuáles son las causas de las formas recesivas?

- Las calpainopatías (LGMD2A) se deben a la alteración o a la ausencia de una enzima específica del músculo esquelético: la calpaína muscular (gen CAPN3 en el cromosoma 15). Una proteasa calcio dependiente.

- La disferlinopatía (LGMD2B) se debe a una deficiencia de disferlina; una proteína localizada en la membrana de la fibra muscular y que se expresa muy pronto durante el desarrollo del embrión.

El ratón SJL es un modelo animal espontáneo para esta forma de miopatía.

El gen de la disferlina (en el cromosoma 2 en 2p12-14) también es determinante en una miopatía distal, la miopatía de Miyoshi.

- Las sarcoglicanopatías (LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F) se deben a anomalías en una de las proteínas que participan, con la distrofina, en la estructura de las fibras musculares: los sarcoglicanos (el gen del g-sarcoglicano está localizado en 13q12, el del α -sarcoglicano en 17q21, el del β -sarcoglicano en 4q12 y el del δ -sarcoglicano en 5q33-q34).

- La LGMD2G se debe a una deficiencia de teletonina, una proteína muscular, localizada en el músculo esquelético y en el miocardio en la línea Z (el gen de la teletonina se localiza en el cromosoma 17, en 17q12).

- La LGMD2H se debe a mutaciones del gen de la TRIM32 localizado en el cromosoma 9 (en 9q31-11).

Aunque todavía se desconoce la función de la proteína TRIM32, podría tratarse de una enzima que reconoce las proteínas alteradas y las dirige al proteasoma para su degradación.

- La causa de la LGMD2I es una anomalía localizada en el cromosoma 19 (región 19q13.3) en el gen que codifica la FKRP2 (fukutine related proteine), la proteína implicada en la distrofia muscular congénita de Fukuyama. Parece que se trata de una glucosiltransferasa importante para la maduración del α -dístroglicano.



LGDM1A

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, LGDM (Limb Girdle Muscular Dystrophy) 1A.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la LGDM1A?

En 2001 se ha creado una red denominada *Myopathies des ceintures - Limb girdle muscular dystrophies - LGMD*, que está coordinada por J. A. Urtizberea (Garches, Francia). 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 objetivo es desarrollar y mejorar la estructuración de la red francesa y europea de equipos que trabajen sobre distrofias de cinturas, con la finalidad de establecer la historia natural de este numeroso conjunto de formas de miopatía y establecer correlaciones entre las anomalías moleculares y la expresión de las enfermedades (correlación fenotipo-genotipo), como paso previo para posteriores protocolos terapéuticos.

¿Qué es la LGMD1A?

La LGMD1A es una enfermedad muscular de origen genético. Pertenece al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmite de modo autosómico dominante. De frecuencia extremadamente baja, hasta el momento sólo se ha descrito en una numerosa familia norteamericana de origen alemán.

¿Cómo se manifiesta?

La LGMD1A se expresa de formas muy diferentes en cada uno de los individuos de una misma familia. Parece incluso que existe un fenómeno de anticipación (la enfermedad parece iniciarse cada vez más precozmente en generaciones sucesivas). Sus primeros signos aparecen por término medio hacia los 27 años. Consisten en una debilidad muscular de las piernas (dificultades para correr, subir escaleras, levantarse del suelo, etc.) y, en menor medida, de los brazos. Se han descrito también dificultades de elocución y voz nasal.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como la CPK, que aumenta ligeramente con esta enfermedad. La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite confirmar el aspecto distrófico del músculo. En ocasiones, se observan vacuolas ribeteadas y una cierta desorganización de los sarcómeros en las fibras musculares.

¿Cómo evoluciona?

En la LGMD1A la afectación muscular progresa muy lentamente y sólo de forma excepcional se hace

necesario el uso de silla de ruedas. A pesar de las dificultades de elocución detectadas, no se produce afectación de los músculos faciales.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Las ayudas técnicas también pueden compensar la pérdida de algunas capacidades motoras. La silla de ruedas permite recuperar la autonomía de desplazamiento.

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

Las mutaciones del gen de la miotilina (localizado en el cromosoma 5 en la región 5q31-q33) son la causa de la LGMD1A. La miotilina es una proteína sarcomérica localizada en la línea Z que se enlaza con la a-actinina. Los sarcómeros son las unidades contráctiles de las células musculares. La miotilina parece desempeñar una función de regulador en la organización de los filamentos de actina (filamentos finos del aparato contráctil de la fibra muscular). Un grupo de investigadores han establecido una interacción de la miotilina con la filamina 2, proteína que interviene en la reorganización de la actina y en la transmisión de la señal asociada al movimiento de desplazamiento de las células (migración celular).

En el año 2000 se ha creado un ratón transgénico para la LGMD1A.

LGDM1B

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, LGDM (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) 1B.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la LGMD1B?

Se ha identificado la anomalía causante de la LGMD1B. Se trata de una insuficiencia de lamina A/C, que es una proteína de la membrana del núcleo celular (cuyo gen está localizado en el cromosoma 1).

Las mutaciones del gen que codifica las laminas A/C se han detectado en otras enfermedades: forma autosómica dominante de la miopatía de cinturas (LGMD1B), forma autosómica dominante de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, forma familiar de miocardiopatía dilatada con afectación del sistema de conducción, formas de lipodistrofia hereditaria y, más recientemente, forma autosómica recesiva y axonal de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

¿Qué es la LGMD1B?

La LGMD1B (laminopatía) es una enfermedad muscular de origen genético. Pertenece al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmite de modo autosómico dominante. Es una enfermedad poco frecuente, descrita en familias procedentes de Holanda, Surinam y del Caribe. Desde el punto de vista genético es similar (igual anomalía genética) a la forma autosómica dominante de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (ver: *Distrofia muscular autosómica dominante de Emery-Dreifuss*). Se diferencia clínicamente por una afectación más proximal y por la ausencia de retracciones importantes.

¿Cómo se manifiesta?

La LGMD1B se manifiesta antes de los 20 años por la debilidad simétrica y proximal de los músculos de las piernas (dificultades para correr, subir escaleras, levantarse del suelo, etc). La afectación se extiende a los músculos de los brazos. En los codos y en el tendón de Aquiles pueden aparecer algunas retracciones, habitualmente débiles y tardías. La afectación cardíaca también está presente en más del 60 % de los casos.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe complementarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como la CPK.

La biopsia muscular tiene escaso interés, ya que el déficit de lamina A/C es difícil de objetivar. Son sobre todo el análisis genético y el estudio de mutaciones los que permiten establecer el patrón molecular de esta enfermedad.

¿Cómo evoluciona?

En la LGMD1B la afectación muscular progresa muy lentamente. Los brazos se ven afectados, por término medio, entre 10 y 20 años después del inicio de la enfermedad. La afectación cardíaca progresa de modo similar.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite que la progresión de la enfermedad sea más lenta al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

La afectación cardíaca exige un control precoz y permanente. La implantación de un marcapasos puede hacerse necesaria para prevenir el riesgo de muerte súbita. Puede estudiarse también el uso de un desfibrilador implantable. Para facilitar la marcha debe corregirse la retracción del tendón de Aquiles mediante una intervención quirúrgica (tenotomía).

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

La anomalía que origina la LGMD1B es una deficiencia de lamina A/C, que es una proteína de la membrana del núcleo celular, causada por mutaciones del gen LMNA localizado en el cromosoma 1 (en 1q21.2). Estas mutaciones están presentes también en la distrofia muscular autosómica dominante de Emery-Dreifuss, la miocardiopatía dilatada autosómica dominante (CMD1), la lipodistrofia parcial familiar (síndrome de Köbberling-Dunnigan) y la forma axonal recesiva de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT2B1).

El gen LMNA codifica las laminas A/C que constituyen la lámina nuclear, capa fibrosa que tapiza la cara interna de la membrana que envuelve todos los núcleos celulares.

Los equipos de investigación disponen de un modelo animal (un ratón) de inactivación del gen de las laminas A/C.

LGDM1C

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, LGMD (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) 1C.

R¿Cuáles son las últimas novedades sobre la LGMD1C?

En 2001 se ha creado una red denominada *Myopathies des ceintures - Limb girdle muscular dystrophies - LGMD*, que está coordinada por J. A. Urtizberea (Garches, Francia). 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 objetivo es desarrollar y mejorar la estructuración de la red francesa y europea de equipos que trabajen sobre distrofias de cinturas, con la finalidad de establecer la historia natural de este numeroso conjunto de formas de miopatía y establecer correlaciones entre las anomalías moleculares y la expresión de las enfermedades (correlación fenotipo-genotipo), como paso previo para posteriores protocolos terapéuticos.

¿Qué es la LGMD1C?

La LGMD1C es una enfermedad muscular de origen genético. Pertenece al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmite de modo autosómico dominante. De frecuencia extremadamente baja, tan sólo se ha descrito hasta ahora en dos familias italianas.

¿Cómo de manifiesta?

La LGMD1C aparece a diferentes edades según los individuos, incluso, a veces, con síntomas leves desde la infancia. Los primeros signos consisten en una debilidad proximal moderada de los músculos de las piernas (dificultad para correr, subir escaleras, levantarse del suelo, etc.) asociada a una hipertrofia de las pantorrillas (de apariencia muy musculosa).

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como la CPK, que puede aumentar con esta enfermedad. La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite estudiar la estructura particular del músculo y, en especial, estudiar la caveolina-3, que es la proteína deficitaria en la LGMD1C. Una muestra de sangre permite posteriormente realizar, a partir del ADN de los glóbulos blancos, el análisis molecular del gen asociado.

¿Cómo evoluciona?

La LGMD1C progresa lentamente y sólo de forma excepcional se hace necesario el uso de silla de ruedas.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Las ayudas técnicas también pueden compensar la pérdida de algunas capacidades motoras. La silla de ruedas permite recuperar la autonomía de desplazamiento.

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

La anomalía asociada a la LGMD1C es una deficiencia de caveolina-3, que es un componente específico del músculo (cuyo gen está localizado en el cromosoma 3).

Las caveolinas son los componentes principales de los caveolos, invaginaciones vesiculares de la membrana plásmica, que probablemente están implicadas en la transducción de señales. La caveolina-3 se expresa durante la diferenciación de los mioblastos. Forma un complejo con la distrofina y las glicoproteínas asociadas a la distrofina, los distroglicanos y la disferlina. Puede intervenir en la regulación de la glucólisis por su asociación con la fosfofructoquinasa modulada por la glucosa extracelular.

LGDM1D

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, LGMD (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) 1D.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la LGMD1D?

En 2001 se ha creado una red denominada *Myopathies des ceintures - Limb girdle muscular dystrophies - LGMD*, que está coordinada por J. A. Urtizberea (Garches, Francia). 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 objetivo es desarrollar y mejorar la estructuración de la red francesa y europea de equipos que trabajan sobre distrofias de cinturas, con la finalidad de establecer la historia natural de este numeroso conjunto de formas de miopatía y establecer correlaciones entre las anomalías moleculares y la expresión de las enfermedades (correlación fenotipo-genotipo), como paso previo para posteriores protocolos terapéuticos.

¿Qué es la LGMD1D?

La LGMD1A es una enfermedad muscular de origen genético. Pertenece al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmite de modo autosómico dominante. De frecuencia extremadamente baja, tan sólo se ha descrita hasta ahora en una única familia norteamericana originaria de Quebec.

¿Cómo se manifiesta?

Los primeros signos de la LGMD1D son habitualmente cardíacos (miocardiopatía dilatada y trastornos de la conducción cardíaca). La afectación muscular aparece entre los 20 y los 25 años. Consiste en una debilidad proximal moderada de los músculos de las piernas (dificultad para correr, subir escaleras, levantarse del suelo, etc).

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como la CPK .

¿Cómo evoluciona?

La LGMD1D progresa muy lentamente. Los músculos de la cara no se ven afectados. Los enfermos conservan la capacidad de marcha durante toda su vida.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

La afectación cardíaca exige un control precoz y permanente.

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

La LGMD1D ha sido asociada a un *locus* localizado en el cromosoma 6, en 6q23.

LGDM1E

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, LGMD (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) 1E.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la LGMD1E?

En 2001 se ha creado una red denominada *Myopathies des ceintures - Limb girdle muscular dystrophies - LGMD*, que está coordinada por J. A. Urtizberea (Garches, Francia). 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 objetivo es desarrollar y mejorar la estructuración de la red francesa y europea de equipos que trabajen sobre distrofias de cinturas, con la finalidad de establecer la historia natural de este numeroso conjunto de formas de miopatía y establecer correlaciones entre las anomalías moleculares y la expresión de las enfermedades (correlación fenotipo-genotipo), como paso previo para posteriores protocolos terapéuticos.

¿Qué es la LGMD1E?

La LGMD1E es una enfermedad muscular de origen genético. Pertenece al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmite de modo autosómico dominante. De frecuencia extremadamente baja, hasta el momento sólo ha sido descrita en dos familias norteamericanas de origen caucásico.

¿Cómo se manifiesta?

La LGMD1E aparece en el adulto joven con una debilidad proximal de los músculos de las piernas (dificultades para correr, subir escaleras, levantarse del suelo, etc.). No se producen retracciones ni afectación cardíaca.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe complementarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como la CPK.

¿Cómo evoluciona?

En la LGMD1E la afectación muscular progresa muy lentamente y sólo de forma excepcional se hace necesario el uso de silla de ruedas. No se produce afectación cardíaca.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Las ayudas técnicas también pueden compensar la pérdida de algunas capacidades motoras. La silla de ruedas permite recuperar la autonomía de desplazamiento.

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

La LGMD1E ha sido asociada al cromosoma 7 (*locus* 7q32).

LGDM2G

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, LGMD (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) 2G.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la LGMD2G?

En 2001 se ha creado una red denominada *Myopathies des ceintures - Limb girdle muscular dystrophies - LGMD*, que está coordinada por J. A. Urtizberea (Garches, Francia). 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 objetivo es desarrollar y mejorar la estructuración de la red francesa y europea de equipos que trabajen sobre distrofias de cinturas, con la finalidad de establecer la historia natural de este numeroso conjunto de formas de miopatía y establecer correlaciones entre las anomalías moleculares y la expresión de las enfermedades (correlación fenotipo-genotipo), como paso previo para posteriores protocolos terapéuticos.

¿Qué es la LGMD2G?

La LGMD2G es una enfermedad muscular de origen genético. Pertenece al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmite de modo autosómico recesivo. Hasta el momento tan se ha sido descrito en cuatro familias brasileñas.

¿Cómo se manifiesta?

La LGMD2G se inicia en la infancia con una debilidad proximal de los músculos de las cinturas escapular y pelviana, a la que se añade la debilidad distal de los músculos de las piernas. Los pies caen a causa de la afectación de los músculos tibiales anteriores. No se observan retracciones, pero la afectación cardíaca está presente en más de la mitad de los casos.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como la CPK. Ésta es elevada al inicio de la enfermedad y disminuye posteriormente. La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite estudiar la estructura particular del músculo y en especial la presencia adicional de vacuolas ribeteadas.

¿Cómo evoluciona?

La LGMD2 progresa significativamente hacia los 20 años. La pérdida de la capacidad de marcha se produce hacia los 30 ó los 40 años.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite ralentizar la evolución de la enfermedad al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Las ayudas técnicas también pueden compensar la pérdida de algunas capacidades motoras. La silla de ruedas permite recuperar la autonomía de desplazamiento. La afectación cardíaca exige una supervisión precoz y permanente.

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

La causa de la LGMD2G es una deficiencia de teletonina, que es una proteína muscular localizada en la línea Z de los músculos esqueléticos y del miocardio. Esta proteína interactúa con la titina, de la que es un sustrato de la actividad quinasa. La fosforilación de la teletonina podría intervenir en la reorganización del citoesqueleto durante la miofibrillogénesis.

Se ha identificado el gen de la teletonina en el cromosoma 17, en 17q12.

LGDM2H

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, LGMD (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) 2H.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la LGMD2H?

Se ha identificado la anomalía asociada a la LGMD2H. Se trata de mutaciones del gen TRIM32 localizado en el cromosoma 9 (en 9q31-11).

¿Qué es la LGMD2H?

La LGMD2H es una enfermedad muscular de origen genético. Pertenece al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmite de modo autosómico recesivo. Hasta el momento tan sólo ha sido descrita en un aislado hutterita residente en la provincia canadiense de Manitoba.

¿Cómo se manifiesta?

La LGMD2H es una enfermedad de expresión variable. Aparece hacia los 20 ó 30 años con dolores en la espalda y la nuca, fatiga, dificultad para subir escalones y marcha (*dandinante*), síntomas relacionados con la debilidad muscular de la cinturas pelviana y la debilidad muscular de los hombros. No se produce afectación facial ni cardíaca.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe complementarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como la CPK, que aumenta ligeramente en los enfermos. Los sujetos asintomáticos o presintomáticos afectados por esta enfermedad presentan, en cambio, niveles de CPK muy elevados.

¿Cómo evoluciona?

La progresión de la LGMD2H es lenta. La mayor parte de los pacientes conserva la capacidad de marcha hasta los 50 años.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite que la evolución la enfermedad sea más lenta al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Las ayudas técnicas también pueden compensar la pérdida de algunas capacidades motoras. La silla de ruedas permite recuperar la autonomía de desplazamiento.

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

La causa de la LGMD2H son las mutaciones del gen TRIM32 localizado en el cromosoma 9 (en 9q31-11). Aunque la función de la proteína TRIM32 todavía se desconoce, podría tratarse de una enzima de tipo E3 ubiquitina ligasa, que es un tipo de enzimas que identifican las proteínas alteradas y las dirigen hacia el proteasoma para su degradación.

LGDM2I

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, LGMD (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) 2I.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la LGMD2I?

En 2002 esta enfermedad, descrita inicialmente en una sola familia, se ha diagnosticado también en otras 17 familias. Actualmente se sabe que el gen asociado, identificado en el cromosoma 19 (19q13.3), codifica una proteína (FKRP2, *fukutin related protein* de tipo 2) ya relacionada con una forma autosómica de distrofia muscular congénita, la distrofia muscular congénita de tipo 1 (CMD1C o distrofia muscular congénita de Fukuyama).

¿Qué es la LGMD2I?

La LGMD2I es una enfermedad muscular de origen genético. Pertenece al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmite de modo autosómico recesivo. Esta enfermedad se describió inicialmente en una familia tunecina en la que existían relaciones de consanguinidad. En 2002 ha sido descrita en otras 17 familias.

¿Cómo se manifiesta?

La LGMD2I es una enfermedad de expresión variable, tanto respecto a la edad de inicio como a sus signos clínicos. Al igual que las restantes distrofias de cinturas se manifiesta por la debilidad de los músculos de las cinturas escapular y pelviana.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. Este diagnóstico clínico debe complementarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como la CPK.

La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) pone de manifiesto una disminución secundaria más indicativa de dos proteínas reducidas: el α -dístroglicano y la laminina alfa 2.

El estudio molecular del gen FKRP2 permite confirmar con seguridad el diagnóstico.

¿Cómo evoluciona?

La LGMD2I, cuya expresión es variable, presenta también una evolución variable. En la mayor parte de los casos la enfermedad progresa lentamente, sin ninguna incidencia sobre la esperanza de vida. Existen, sin embargo, casos más graves con miocardiopatía que presentan una evolución comparable a la de la distrofia muscular de Duchenne.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Las ayudas técnicas también pueden compensar la pérdida de algunas capacidades motoras. La silla de ruedas permite recuperar la autonomía de desplazamiento. La afectación cardíaca exige una vigilancia precoz y permanente.

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

La causa de la LGMD2I es una anomalía localizada en el cromosoma 19 (19q13.3) en el gen que codifica la FKRP2 (*fukutine related proteine*), que es la proteína asociada a la distrofia muscular congénita de tipo 1 (CMD1C o distrofia muscular congénita de Fukuyama). No se conoce bien la función de la FKRP, pero podría tratarse de una glucosiltransferasa importante para la maduración de una proteína esencial, el α -dístroglicano.

SARCOGLICANOPATÍAS

Otras denominaciones: miopatía de cinturas, sarcoglicanopatías, LGMD (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las sarcoglicanopatías?

Généthon y la Harvard Medical School están analizando de forma conjunta un ensayo de terapia génica en fase I sobre las sarcoglicanopatías.

¿Qué son las sarcoglicanopatías?

Las sarcoglicanopatías (LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F) son enfermedades musculares de origen genético. Pertenecen al grupo de las distrofias musculares de cinturas (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* o LGMD) (ver: *Distrofias musculares de cinturas*) y se transmiten de modo autosómico recesivo. Están presentes, con mayor o menor frecuencia, en varios grupos de población en el mundo.

La LGMD2C o gamma-sarcoglicanopatía es particularmente común en la cuenca mediterránea y en las poblaciones gitanas que viven en Europa.

La LGMD2D o alfa-sarcoglicanopatía está diseminada por todo el mundo, aunque su frecuencia es mayor en las familias de origen caucásico.

La LGMD2E o beta-sarcoglicanopatía está particularmente difundida en las poblaciones de origen caucásico, así como en la comunidad amish.

La LGMD2F o delta-sarcoglicanopatía no ha sido descrita hasta el momento más que en 7 familias de origen brasileño (5), turco (1) e italiano (1).

¿Cómo se manifiestan?

Todas las formas de sarcoglicanopatías se manifiestan por una debilidad puramente motriz y progresiva de los músculos de las cinturas pelviana y escapular. Frecuentemente se observa una hipertrofia de las pantorrillas (las pantorrillas tienen una apariencia muy musculosa) y macroglosia (lengua más grande de lo normal). Los músculos abductores de la cadera se fortalecen, de este modo los pacientes al levantarse del suelo tienen tendencia a separar los muslos y apoyarse en las rodillas.

En las formas más graves los primeros signos aparecen a partir de los 3 ó 5 años. En las más moderadas lo hacen entre los 10 y los 40 años.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Conocer el modo de transmisión es un elemento esencial del diagnóstico.

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. El diagnóstico clínico debe complementarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de algunas enzimas musculares como las CPK, que aumentan mucho con esta enfermedad. La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite identificar las alteraciones distróficas del músculo. Con la utilización de anticuerpos múltiples dirigidos contra los sarcoglicanos se puede sospechar un déficit particular en uno de los 4 genes asociados, para, posteriormente, confirmarlo mediante análisis de biología molecular.

¿Cómo evolucionan?

Las sarcoglicanopatías evolucionan de forma extremadamente variable, incluso dentro de un mismo grupo de hermanos.

En las formas más graves, los pacientes pierden la capacidad de marcha antes de los 30 años y su esperanza de vida se reduce.

En las formas más moderadas, la esperanza de vida no se reduce y los pacientes no pierden la capacidad de marcha.

La progresión avanza hacia una afectación difusa del tronco y de los músculos distales.

En ocasiones, se observa una afectación cardíaca en la LGMD2C, la LGMD2E y la LGMD2F.

¿Qué se puede hacer?

Se recomienda un control anual para realizar una valoración muscular, ortopédica, cardíaca y respiratoria.

El tratamiento ortopédico (fisioterapia y aparatos) debe ser precoz, permanente e individualizado. Permite la progresión de la enfermedad sea más lenta, al mantener, en especial, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Las ayudas técnicas también pueden compensar la pérdida de algunas capacidades motrices. La silla de ruedas permite recuperar la autonomía de desplazamiento.

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

Las sarcoglicanopatías se producen por las anomalías de alguna de las proteínas que forman, con la distrofina, la estructura de las fibras musculares: los sarcoglicanos (SG) (los genes de la gamma-SG, la alfa-SG, la beta-SG y la delta-SG se localizan respectivamente en los cromosomas 13, 17, 4 y 5).

Una transferencia del gen de la alfa-SG ha tenido éxito en el ratón modelo de la LGMD2D (el ratón Sgca). En uno de los modelos animales de la LGMD2F, el hámster sirio Bio 14.6, con déficit de delta-SG, se ha intentado una transferencia del gen de la delta-SG por vía intra-arterial.

Varios ensayos terapéuticos, que consistían en la administración de corticoesteroides, han producido resultados prometedores en el hombre.

Généthon y la Harvard Medical School están analizando de forma conjunta un ensayo de terapia génica en fase I sobre las sarcoglicanopatías.



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.

DISTROFIA MUSCULAR OCULOFARÍNGEA

Otras denominaciones: OPDM, DMOP.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia muscular oculofaríngea?

Algunos trabajos recientes (marzo de 2002) de inmunohistoquímica (PCR, reacción en cadena de la polimerasa) han logrado poner de manifiesto una mutación del gen que codifica la PAPB2 (proteína ubicada en el interior de los núcleos celulares) en la distrofia muscular oculofaríngea. La mutación asociada no es sólo una repetición del triplete GCG (pequeño fragmento de ADN). Se trata de una inserción o una duplicación de otro triplete (GCA) en la forma GCG(3)GCA y GCG(2)GCA(3).

¿Qué es la distrofia muscular oculofaríngea?

La distrofia muscular oculofaríngea (DMOP) es una enfermedad de los músculos, descrita en 1915 en enfermos canadienses de origen francés.

La causa de la DMOP es una anomalía genética localizada en el cromosoma 14. Se transmite de modo autosómico dominante. Una persona afectada tiene una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos.

Esta enfermedad es poco frecuente en Francia, mientras que en Quebec (Canadá) se trata de la distrofia muscular más frecuente (un individuo de cada 1.000 es portador de esta mutación).

¿Cómo se manifiesta?

La distrofia muscular oculofaríngea se manifiesta por una pérdida progresiva de la fuerza de los músculos de los ojos (óculo) y de la garganta (faríngea).

Los primeros signos son la caída de los párpados (ptosis) y las dificultades para tragar. Estos problemas de deglución (disfagia) pueden ocasionar falsas vías, es decir, que la saliva, las bebidas o los alimentos pasen a las vías respiratorias.

¿Cómo evoluciona?

La evolución de la distrofia muscular oculofaríngea es lenta.

Los músculos de los miembros se ven afectados en mayor o menor medida. La marcha y algunos movimientos de los brazos pueden hacerse difíciles.

Los trastornos de la deglución pueden ocasionar complicaciones respiratorias graves (infecciones, etc.) y dificultar, cada vez más, la alimentación (adelgazamiento, desnutrición, etc). El pronóstico depende de la gravedad de estas complicaciones.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite observar con el microscopio electrónico los filamentos característicos en el interior de los núcleos de las fibras musculares.

Sólo la presencia de estos filamentos y/o el estudio de la mutación genética asociada (en el ADN de los glóbulos blancos obtenidos a partir de una muestra de sangre) permiten confirmar el diagnóstico de distrofia muscular oculofaríngea.

¿Qué se puede hacer?

Unas gafas provistas de un dispositivo mecánico (gafas antiptosis) permiten elevar los párpados caídos. También puede aconsejarse una intervención quirúrgica (cirugía antiptosis).

Para limitar las falsas vías es necesario prestar especial atención a lo que se come. La textura del puré es menos peligrosa que la de las patatas fritas. Para permitir la alimentación, en los casos de problemas de deglución más graves, también puede ser aconsejable la rehabilitación, la cirugía (miotomía cricofaríngea) o las sondas. En casos muy poco frecuentes puede ser necesaria una ayuda para el desplazamiento.

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

La distrofia muscular oculofaríngea se debe a una anomalía genética conocida desde 1998, localizada en el cromosoma 14. Un pequeño fragmento del ADN (un triplete GCG) se repite de 8 a 13 veces (en lugar de 6) en el interior del gen que codifica la PAPB2, proteína que se sitúa en el interior de los núcleos celulares.

Recientemente se ha identificado otra mutación: la inserción y repetición simultánea de los tripletes CGC y GCA.

ENFERMEDADES DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Otras denominaciones: neuropatías sensitivo motoras, enfermedad de Déjerine Sottas, amiotrofias peroneas, CMT1, CMT2, CMT3, CMT4, CMTX, HSMN.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth?

Se han descrito nuevas formas de CMT, relacionadas con nuevos *loci* y nuevos genes:

- una forma autosómica dominante en una familia rusa con localización genética en el cromosoma 7q11-q21;
- una forma autosómica dominante en una familia italiana con localización genética en el cromosoma 10q24-q25;
- una forma autosómica recesiva de CMT axonal con afectación piramidal en una extensa familia con casos de consanguinidad. La anomalía genética implicada ha sido localizada en el cromosoma 8q21.3;
- una forma con afectación grave del diafragma y anomalías del sistema autonómico en dos gemelos de 6 meses de edad.

Están en curso (convención del *Téléthon* italiano de 2001) estudios sobre el análisis funcional del gen MTMR2 (fosfatasa específica, emparentada con la miotubularina) de la forma autosómica recesiva de tipo 4B.

Se ha descrito una forma axonal con debilidad del diafragma y de las cuerdas vocales. No está relacionada con ninguna de las localizaciones genéticas conocidas en las otras formas de las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth.

En enero de 2002 se ha descrito una nueva forma desmielinizante autosómica dominante de tipo 1C en dos familias, con una localización genética en el cromosoma 16 (en 16p13.1-p12.3).

Se ha identificado un nuevo gen en la forma axonal de tipo 2A (KIF1B), que codifica un transportador de vesículas sinápticas en la mitocondria.

Se ha descrito un nuevo gen (PRX) para una forma autosómica recesiva de CMT desmielinizante, que codifica una proteína de estructura expresada muy precozmente durante la mielinización.

Recientemente se ha identificado en la forma axonal de tipo 2B1 otro gen (LMNA) que codifica la lamina A/C. Se trata de una proteína asociada a la membrana nuclear. Se han observado mutaciones de este gen en otras patologías: distrofia de cinturas (tipo 1B), distrofia muscular de Emery Dreifuss, cardiomiopatía dilatada y lipodistrofia parcial.

¿Qué son las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth?

El término 'enfermedad de Charcot-Marie-Tooth' (CMT) denomina a un grupo de más de 15 enfermedades crónicas de nervio periférico (neuropatías). Los nervios son elementos que sirven de enlace de la médula espinal con los músculos y la piel. Transmiten hacia los músculos las órdenes que provienen del cerebro y de la médula relacionadas con los movimientos, regulando así la motricidad y la sensibilidad.

Estas enfermedades pertenecen a un grupo de neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (HSMN, de las que forma parte también la enfermedad de Dejerine-Sottas o HSMN3, que consiste en una forma grave de CMT).

Algunos autores han propuesto una nueva clasificación con la sigla HMSN (*Hereditary Motor and Sensory*

Neuropathy). Así, las formas axonales se denominan HSMN II: la forma de CMT 2A se convierte en HMSN II A, la CMT 2B en HMSN II B, etc.

Las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth afectan a una de cada 2.500 personas (es decir, sobre 30.000 personas en Francia).

Son enfermedades genéticas que se transmiten de varios modos: autosómico dominante (CMT1), autosómico recesivo (CMT2) o dominante ligado al cromosoma X (CMTX).

¿Cómo se manifiestan?

Estas enfermedades empiezan en la mayoría de las ocasiones durante la infancia o la juventud. Los pies se vuelven cavos, los dedos se contraen en forma de «garra» y se hace imposible el apoyo sobre la parte delantera del pie para andar. Los músculos que permiten elevar el pie son débiles, lo que obliga a levantarlo a suficiente altura para que la punta no tropiece con el suelo (*steppage*). Estos primeros signos se deben a una amiotrofia y una debilidad muscular distal, que son, probablemente, responsables de deformaciones ortopédicas (retracciones tendinosas que provocan la contracción en forma de garra de los dedos de los pies). Los pacientes también presentan problemas sensitivos, que pueden comportar dolor.

¿Cómo evolucionan?

La evolución es extremadamente variable, incluso dentro de una misma familia. Algunas personas no presentan síntomas (20% de los casos), mientras que otras presentan importantes trastornos neurológicos y/u ortopédicos. La evolución es en general lentamente progresiva, pero puede también avanzar por brotes (sobre todo en la adolescencia).

Son síntomas frecuentes la fatigabilidad, la inestabilidad del equilibrio y la dificultad para mantener la posición erguida o para subir escaleras. La afectación de las manos es generalmente tardía y aparece sólo tras varios años de evolución de la enfermedad.

Las funciones vitales (entre ellas el sistema cardiovascular) e intelectuales no se ven afectadas.

La esperanza de vida no se modifica y es posible mantener una actividad socioprofesional normal o casi normal en la mayor parte de los casos.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Es indispensable el examen electrofisiológico de los músculos (electromiograma). Permite precisar si la afectación es sólo motora o simultáneamente sensitiva y motora. Gracias a la determinación de la velocidad de conducción nerviosa (VCM) se distinguen dos tipos de esta enfermedad:

- la CMT desmielinizante: a causa de la afectación de la mielina, la velocidad de conducción motora y sensitiva disminuyen de forma uniforme. En particular, disminuye la velocidad de conducción del nervio mediano (VCM < 35 m/s, velocidad normal > 48 m/s). La CMT desmielinizante es la más frecuente de las CMT. En Europa es mayoritariamente de transmisión autosómica dominante, por lo que se denomina CMT1.

- la CMT neuronal: afecta inicialmente a las neuronas, mientras que la mielina permanece normal durante mucho tiempo. La velocidad de conducción es normal o inferior a la normal. La velocidad de conducción del nervio mediano es en la mayor parte de los casos superior a 40 m/s.

La identificación electrofisiológica del tipo de afectación nerviosa permite guiar el posterior estudio de biología molecular. En efecto, para las formas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth cuyo gen es conocido, es posible un diagnóstico molecular. A partir de una muestra de sangre, se extrae el ADN de los glóbulos blancos y se analiza la anomalía genética presente.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico comprende fisioterapia, que debe ser precoz, regular e individualizada, además de aparatos. Permite que la progresión de la enfermedad sea más lenta, sobre todo al mantener la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Para compensar la dificultad para andar, pueden aconsejarse zapatos ortopédicos, férulas y, en algunos casos, una intervención quirúrgica.

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

Las neuropatías de tipo Charcot-Marie-Tooth se deben a anomalías de los nervios periféricos. Estas anomalías pueden ubicarse en la vaina que envuelve al nervio, la mielina (formas desmielinizantes), o en el propio nervio (formas axonales).

Los genes ya identificados en la CMT desmielinizante, PMP22, PO, Cx32, EGR2, MTMR2 y PRX, codifican proteínas que intervienen en la composición de la mielina y/o en el proceso de mielinización de las neuronas por las células de Schwann. Un séptimo gen (NEFL), responsable de una forma autosómica dominante de CMT, codifica neurofilamentos.

Gracias al estudio de modelos animales y/o celulares de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, los investigadores pueden estudiar las consecuencias funcionales de las mutaciones identificadas en las personas con alteraciones en la mielina y las neuronas. Los ensayos con moléculas, realizados sobre estos modelos, permiten disponer de una prueba preliminar de posibles moléculas para efectuar ensayos en el hombre.

Resumen de los genes involucrados en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth:

Formas dominantes

- cromosoma 17 (CMT 1A) en 17p11.2-p12 (PMP-22);
- cromosoma 1 (CMT 1B) en 1q21-q23 (PMP0);
- cromosoma 10 (CMT 1C) en 10q21;
- cromosoma 16 (CMT 1C) en 16p13.1-p12.3;
- cromosoma X en Xq13.21 (CMT ligada al cromosoma X de tipo 1 (Cx32);
- cromosoma 1 (CMT 2A) en 1p35.p36;
- cromosoma 3 (CMT 2B) en 3q13-q22;
- cromosoma 1 (CMT 2B1) en 1q21.2-q21.3 (LMNA);
- cromosoma 2 (CMT 2B2) en 19q13.3;
- cromosoma 7 (CMT 2D) en 7p14;
- cromosoma 7 (CMT 2F) en 7q11-q21;
- cromosoma 8 (CMT 2E) en 8p21 (NEFL);

Formas recesivas

- cromosoma 8 (CMT 4A) en 8q13 (GDAP1);
- cromosoma 8 (CMT 4D) en 8q24.3 (NDRG1);
- cromosoma 11 (CMT 4B1) en 11q22 (MTMR2);
- cromosoma 11 (CMT 4B2) en 11p15;
- cromosoma 5 (CMT 4C) en 5q31-q33;
- cromosoma 19 (CMT 4F) en 19q13.1-13.3 (PRX);
- cromosoma 10 (CMT 4E) en 10q21-q22 (ERG2);
- cromosoma 10: forma con pérdida sensitiva importante.

DÉFICIT DE RECEPTORES DE ACETILCOLINA

Otras denominaciones: déficit de receptores de acetilcolina, síndrome miasténico congénito de tipo Ic, déficit de receptores de acetilcolina en la placa motora.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre el déficit de receptores de acetilcolina?

En el año 2002 se detectaron mutaciones en el gen de la rapsina, localizado en el cromosoma 11 (11p11.2-p.11.1), en 4 pacientes que no presentaban mutaciones en las subunidades del receptor de la acetilcolina. La rapsina es una proteína postsináptica de 43 kDalton encargada de agregar los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular.

¿Qué es el déficit de receptores de acetilcolina?

El déficit de receptores de acetilcolina es una enfermedad genética de la unión neuromuscular, una zona de «comunicación» entre el nervio, que da órdenes, y el músculo, que actúa. Forma parte del grupo de síndromes miasténicos congénitos, caracterizados por anomalías localizadas antes de (SMC presinápticos), después de (SMC postsinápticos) o en la sinapsis (SMC sinápticos), que es el espacio entre el nervio y el músculo por el que se transmite el mensaje emitido por el nervio hacia el músculo (ver: *Síndromes miasténicos congénitos*). El déficit de receptores de acetilcolina es un SMC postsináptico. Se trata del síndrome miasténico congénito más frecuente.

¿Cómo se manifiesta?

Los primeros signos del déficit de receptores de acetilcolina se manifiestan de diferente forma en función de la gravedad del déficit. En su forma grave, que se inicia desde el nacimiento, se manifiesta por la afectación de los músculos oculomotores, de los músculos de la cara, de los músculos flexores de la nuca, de los músculos de las cinturas, de los músculos del tronco y de los músculos respiratorios. La forma intermedia, que se inicia durante la infancia, se traduce en una ptosis y una parálisis de los músculos oculomotores.

¿Cómo evoluciona?

La enfermedad evoluciona hacia una cierta mejoría. Los trastornos respiratorios presentes en el nacimiento son sustituidos por un retraso en la adquisición de las capacidades motoras durante la infancia. En los adultos sólo se observa ptosis e intolerancia al ejercicio.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) tras su estimulación pone de manifiesto un defecto de transmisión característico entre el nervio y el músculo.

El análisis de sangre permite confirmar la ausencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (presentes generalmente en la miastenia *clásica* autoinmune). La extracción de un fragmento de nervio y de músculo (biopsia neuromuscular) permite observar la marcada disminución de los receptores de acetilcolina, que se aprecia con una prueba específica con 125I-alfa-bungarotoxina.

¿Qué se puede hacer?

La fisioterapia pasiva permite luchar contra la aparición de retracciones causadas por la debilidad muscular. Los tratamientos farmacológicos disponibles (anticolinesterásicos, daminopiridina, etc.) permiten mejorar, habitualmente de forma incompleta, los síntomas de la enfermedad.

DÉFICIT DE ACETILCOLINESTERASA

Otras denominaciones: déficit de acetilcolinesterasa, déficit de acetilcolinesterasa en la placa motora, miastenia congénita sináptica, EAD (*Endplate Acetylcholinesterase deficiency*), síndrome miasténico congénito de Engel, síndrome miasténico congénito de tipo Ic.

¿Qué es el déficit de acetilcolinesterasa?

El déficit de acetilcolinesterasa es una enfermedad genética de la unión neuromuscular, zona de «comunicación» entre el nervio, que da órdenes, y el músculo, que actúa. Forma parte del grupo de síndromes miasténicos congénitos, caracterizados por anomalías localizadas antes de (SMC presinápticos), después de (SMC postsinápticos) o en la sinapsis (SMC sinápticos), el espacio entre el nervio y el músculo por el que se transmite el mensaje emitido por el nervio hacia el músculo (ver: *Síndromes miasténicos congénitos*). El déficit de acetilcolinesterasa es un SMC sináptico.

¿Cómo se manifiesta?

Los primeros signos del déficit de acetilcolinesterasa se manifiestan desde el nacimiento hasta los dos años. Consisten en una debilidad muscular generalizada asociada a una gran fatigabilidad. También aparecen trastornos de succión, debilidad del llanto y angustia respiratoria. Existe una variante de esta enfermedad consistente en un déficit parcial de AchE, que aparece de forma más tardía, hacia los 6 años.

¿Cómo evoluciona?

Durante la infancia el déficit de acetilcolinesterasa evoluciona hacia una anormal fatigabilidad generalizada, a la que se añade un retraso del desarrollo motor. Después, aparecen otros síntomas adicionales: ausencia de expresión (amimia facial), como consecuencia de la afectación de los músculos de la cara, párpados caídos (ptosis), a causa de la afectación de los músculos elevadores de los párpados, y deformaciones de la columna vertebral (cifosis, escoliosis), originadas por el déficit de los músculos de la espalda. De forma más tardía puede aparecer un déficit grave y una atrofia muscular en los músculos del antebrazo y de la mano.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) tras su estimulación pone de manifiesto un defecto de transmisión característico entre el nervio y el músculo.

El análisis de sangre permite confirmar la ausencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (presentes generalmente en la miastenia *clásica* autoinmune). La extracción de un fragmento de nervio y de músculo (biopsia neuromuscular) permite observar la completa ausencia de acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular, así como la reducción del tamaño de las terminaciones nerviosas presinápticas.

¿Qué se puede hacer?

En las formas neonatales más graves la afección respiratoria puede exigir una traqueotomía. La desnutrición causada por los trastornos de la deglución puede hacer necesaria la gastrostomía. Estos dispositivos se mantendrán durante un tiempo más o menos prolongado, dado que la enfermedad evoluciona, la mayor parte de las veces, hacia una mejoría progresiva. Hasta el momento no se ha conseguido nin-

gún tratamiento farmacológico. Se han probado tratamientos con corticoides con una eficacia variable y sin que en ningún caso hayan permitido aportar una solución definitiva. Teniendo en cuenta el déficit existente de acetilcolinesterasas, los anticolinesterásicos están, por consiguiente, expresamente contraindicados.

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

El déficit de acetilcolinesterasa se debe a una anomalía genética (en 3p24.2) en el gen del colágeno Q, que permite el anclaje de la acetilcolinesterasa a la unión neuromuscular. En ausencia de esta proteína, la acetilcolinesterasa carece de terminación colagénica y, por tanto, no puede actuar para degradar la acetilcolina. Por consiguiente, la acetilcolina interactúa durante demasiado tiempo con sus receptores.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Otras denominaciones: miastenia infantil familiar.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre los síndromes miasténicos congénitos?

En el año 2001, se ha identificado en el cromosoma 10 (región 10q11.2) la anomalía genética implicada en el síndrome miasténico congénito con apnea episódica. Se trata de mutaciones en el gen CHAT que codifica la colina acetiltransferasa, proteína expresada en las terminaciones nerviosas presinápticas. La colina acetiltransferasa permite la síntesis de la acetilcolina, componente químico indispensable en la transmisión de la orden motora del nervio al músculo.

En 2002, se han encontrado, mutaciones en el gen de la rapsina, situado en el cromosoma 11 (región 11p11.2-p11.1), en cuatro pacientes con síndrome miasténico congénito con déficit en los receptores de la acetilcolina sin mutación de las subunidades del receptor de acetilcolina. La rapsina es una proteína postsináptica de 43 kDalton, que agrupa los receptores a la acetilcolina en la unión muscular.

¿Qué son los síndromes miasténicos congénitos?

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son enfermedades de la unión neuromuscular, una zona de «comunicación» entre el nervio, que da órdenes, y el músculo, que actúa. A pesar del calificativo 'miasténicos', los síndromes miasténicos congénitos se diferencian de la miastenia clásica por la ausencia de características autoinmunes.

Los síndromes miasténicos congénitos son enfermedades raras, que afectan a menos de 1 persona de cada 500.000. Son hereditarios por definición, su modo de transmisión puede ser autosómico recesivo o dominante, según el síndrome concreto.

Los síndromes miasténicos congénitos se caracterizan por diferentes anomalías de la unión neuromuscular:

- síndromes miasténicos congénitos presinápticos: síndrome miasténico congénito con apnea episódica o miastenia infantil familiar (ver: *Síndrome miasténico congénito con apnea episódica*),
- síndromes miasténicos congénitos postsinápticos: síndrome del canal lento (ver: *Síndrome del canal lento*), déficit de receptor de acetilcolina (ver: *Déficit de receptores de acetilcolina*) y síndrome del canal rápido (ver: *Síndrome del canal rápido*).
- síndromes miasténicos congénitos sinápticos: déficit de acetilcolinesterasa (ver: *Déficit de acetilcolinesterasa*).

Las anomalías implicadas en otros síndromes como la miastenia familiar de cinturas (transmisión autosómica dominante) siguen siendo desconocidas.

¿Cómo se manifiestan?

Lo más frecuente es que la enfermedad esté presente desde el nacimiento (congénita) pero, a veces, puede no manifestarse hasta la edad adulta.

Los síndromes miasténicos congénitos se caracterizan por una debilidad muscular localizada o generalizada, acentuada por el esfuerzo, caída del párpado superior (ptosis), parálisis de los músculos del ojo (oftalmoplejia) y trastornos de la deglución. La gravedad de los signos es variable, desde la insuficiencia respiratoria aguda, que aparece en el nacimiento, a manifestaciones más moderadas que sólo se expresan en la edad adulta.

¿Cómo evolucionan?

La evolución es diferente según el síndrome. También puede variar en una misma familia.

La enfermedad puede evolucionar por brotes (episodios en los que se agrava tras un episodio de fiebre o estrés), ser progresiva, con escasa evolución o mejorar con el tiempo.

La afectación muscular se limita, generalmente, a una fatigabilidad de intensidad variable de los músculos de los ojos, de la cara o de los miembros.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma), después de la estimulación, pone de manifiesto un defecto de transmisión entre el nervio y el músculo.

El análisis de sangre permite asegurar la ausencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (generalmente presentes en la miastenia «clásica» autoinmune).

Para conocer más exactamente el tipo de síndrome, hay que extraer, con anestesia local, un fragmento de nervio y de músculo para estudiar la unión neuromuscular desde un punto de vista morfológico, electrofisiológico y bioquímico.

Cuando se trata de un síndrome miasténico congénito del que se conoce la anomalía genética implicada, el análisis del ADN de los glóbulos blancos (tomados a partir de una simple muestra de sangre) permite, gracias a la biología molecular confirmar el diagnóstico.

¿Qué se puede hacer?

Algunos de estos síndromes tienen un tratamiento eficaz con medicamentos (3,4-diaminopiridina, quina, inhibidores de la colinesterasa, etc).

El tratamiento de un síndrome miasténico congénito depende del tipo de mecanismo que causa la lesión. Es importante conocer el tipo de anomalía implicada (y, por lo tanto, de qué tipo de síndrome miasténico congénito se trata) para poder beneficiarse del tratamiento más eficaz posible.

¿Cuáles son las causas y cuál es el estado actual de la investigación?

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) se deben a anomalías genéticas de las proteínas de la unión neuromuscular o sinapsis.

Los SMC presinápticos (antes de la sinapsis, en el extremo del nervio) están causados por un problema en la producción del componente químico que traduce y transmite la orden motora del nervio al músculo, la acetilcolina, o por una falta de «reservorios» (vesículas presinápticas) que permiten almacenarla.

El síndrome miasténico congénito con apnea episódica se debe a mutaciones en el gen CHAT (Colina acetiltransferasa) (localizado en 10q11.2). Codifica la acetiltransferasa, necesaria para la síntesis de acetilcolina.

Los SMC postsinápticos (después de la sinapsis, a nivel de la membrana muscular) están producidos por un mal funcionamiento o un número demasiado bajo de receptores de acetilcolina.

El receptor de acetilcolina (RAch) es un canal iónico. La acetilcolina se fija en él brevemente e induce la apertura del canal. Éste se vuelve a cerrar hasta la próxima orden. Las mutaciones en los genes que codifican las diferentes subunidades de RAchs originan una modificación ya sea del número de RAchs (déficit de receptores de acetilcolina), ya sea del tiempo de apertura del canal del RAch. Se habla entonces de canal lento (apertura prolongada del canal) o de canal rápido (cierre demasiado rápido del canal).

Las anomalías genéticas implicadas afectan a las diferentes subunidades de RAchs (genes CHRNA1 en 2q24-q32, CHRNB1 en 17p11-p12, CHRND en 2q33-q34 y CHRNE en 17p13) o a la rapsina que agrupa los RAchs en la unión neuromuscular (gen RAPSN en 11p11.2-p11.1)

Los SMC sinápticos (en la sinapsis, en el espacio entre el nervio y el músculo) se deben a un déficit de

acetilcolinesterasa, el componente químico que permite eliminar la acetilcolina restante cuando el mensaje se ha transmitido. Las mutaciones del gen ColQ (en 3p24.2), que codifica la parte colagénica de la acetilcolinesterasa, hacen que esta enzima no sea eficaz.

SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO CON APNEA EPISÓDICA

Otras denominaciones: miastenia infantil familiar, FIMG, síndrome miasténico congénito de tipo Ia, miastenia infantil familiar de tipo 2, FIMG2, miastenia autosómica recesiva.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre el síndrome miasténico congénito con apnea episódica?

En el año 2001 se ha identificado en el cromosoma 10 (región 10q11.2) el gen del síndrome miasténico congénito con apnea episódica, antes denominado 'miastenia infantil familiar'. Se trata del gen que codifica la colina acetiltransferasa (CHAT), una proteína que se libera en las terminaciones nerviosas presinápticas y que permite la síntesis de la acetilcolina, componente químico indispensable en la transmisión de la orden motora del nervio al músculo.

¿Qué es el síndrome miasténico congénito con apnea episódica?

El síndrome miasténico congénito con apnea episódica, antes denominado miastenia infantil familiar, es una enfermedad genética de la unión neuromuscular, la zona de «comunicación» entre el nervio, que da órdenes, y el músculo, que actúa. Forma parte del grupo de síndromes miasténicos congénitos, caracterizados por las anomalías localizadas antes de (SMC presinápticos), después de (SMC postsinápticos) o en la sinapsis (SMC sinápticos), que es el espacio existente entre el nervio y el músculo por el que se transmite el mensaje emitido desde el nervio al músculo (ver: *Síndromes miasténicos congénitos*). Este síndrome es un SMC presináptico de transmisión autosómica recesiva.

¿Cómo se manifiesta?

El síndrome miasténico congénito con apnea episódica se manifiesta desde el nacimiento o en la infancia. Los primeros signos consisten en la caída del párpado superior (ptosis), problemas de succión, deglución, vómitos con fiebre, episodios de apneas y lloros sin causa.

¿Cómo evoluciona?

El síndrome miasténico congénito con apnea episódica mejora, de modo general, en la infancia. Los síntomas respiratorios y digestivos se reducen poco a poco. Subsiste una fatigabilidad de intensidad variable de los músculos de los ojos, de la cara y, con menos frecuencia, de los músculos de la espalda, de los hombros y de la pelvis.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) después de la estimulación pone de manifiesto un defecto de transmisión entre el nervio y el músculo.

El análisis de sangre permite asegurar la ausencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (generalmente presentes en la miastenia «clásica» autoinmune).

La extracción de un fragmento de nervio y de músculo (biopsia neuromuscular) permite observar la disminución de las vesículas sinápticas con el microscopio electrónico.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento con acetilcolinesterásicos es eficaz y permite la regresión de la mayoría de los síntomas.

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

El síndrome miasténico congénito con apnea episódica se debe a un problema en la producción del componente químico que traduce y transmite la orden motora del nervio al músculo, la acetilcolina, o a una falta de «reservorios» (vesículas presinápticas) que permiten almacenarla. Este problema se debe a una anomalía del gen de la colina acetiltransferasa (gen CHAT en 10q11.2) proteína que habitualmente se libera en la terminación nerviosa presináptica para facilitar el paso del acetato a la colina, necesaria para la síntesis de la acetilcolina.

MIOPATÍA CON BASTONCITOS (MIOPATÍA NEMALÍNICA)

Otras denominaciones: miopatía congénita con bastoncitos, *nemaline myopathie*, miopatía nemalínica.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miopatía nemalínica?

La miopatía nemalínica presenta una amplia heterogeneidad genética. De hecho está asociada a seis genes diferentes y todos ellos codifican proteínas ligadas al sarcómero. En la miopatía nemalínica autosómica dominante se ha descubierto un gen en el cromosoma 15 (15q21-24), donde está localizado el gen TPM1 de la cardiomiopatía hipertrófica.

Un estudio del perfil de expresión de 12.000 genes (con chips de ADN) realizado en 12 pacientes ha puesto de manifiesto una fisiopatología propia de las miopatías nemalínicas. Los 41 genes ribosomales y los genes que codifican las proteínas sarcoméricas (troponinas T1y C, alfa-actina, filamina, nebulina y miomesina) están sobreexpresados, mientras que presentan una expresión normal en las demás enfermedades estudiadas.

Un grupo de investigadores australianos ha creado un modelo de ratón con una mutación en el gen alfa-tropomiosina. El animal presenta una debilidad muscular con presencia de bastones en las fibras musculares y una hipertrofia de estas fibras.

¿Qué es la miopatía nemalínica?

La miopatía nemalínica o *nemaline myopathie* es una enfermedad del músculo. Se trata de una enfermedad congénita (presente desde el nacimiento), que, sin embargo, puede manifestarse más tarde, incluso en la edad adulta. La miopatía de los bastones es una enfermedad genética hereditaria que presenta diversas formas, según el modo de transmisión y la edad de aparición:

- formas de transmisión autosómica recesiva (entre las que hay una forma neonatal grave);
- formas de transmisión autosómica dominante (entre las que están las formas tardías).

¿Cómo se manifiesta?

La miopatía nemalínica se manifiesta de forma diferente según la edad de inicio de la enfermedad. En las formas más graves se pone de manifiesto por una hipotonía generalizada (niño flácido), retracciones (acortamiento del tendón –estructura que une el músculo al esqueleto– lo que origina una limitación del movimiento), importantes deformaciones articulares, afectación de la deglución y de la función respiratoria. En las formas tardías, la miopatía nemalínica puede ponerse de manifiesto por una reducción de la capacidad para el deporte y deformaciones de los pies y de la columna vertebral (cifoescoliosis).

¿Cómo evoluciona?

En general, cuanto más pronto aparece la enfermedad, más grave es su evolución.

En los más pequeños existen formas muy graves con afectación de los músculos respiratorios.

En los niños mayores y los adultos, en general, es poco invalidante.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

La extracción de algunas células del músculo (biopsia muscular) permite observar en las fibras musculares los acúmulos de bastones característicos de la enfermedad.

¿Qué se puede hacer?

La formas neonatales graves obligan a un tratamiento con reanimación inmediata y ventilación asistida en los casos más graves.

En las formas de aparición más tardía, la fisioterapia permite prevenir la presencia constante de retracciones, al mantener los músculos en el mejor estado posible y luchar contra las deformaciones.

Se aconseja a los pacientes a continuar siendo lo más activos posible y a vigilar su peso, para limitar la carga que se impone a los músculos.

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

En la actualidad existen al menos 6 genes responsables de la miopatía nemalínica, lo que hace muy delicado cualquier consejo genético:

- algunas formas se deben a una anomalía genética situada en el cromosoma 2 (región 2q21.2-q22). El gen implicado es el de la nebulina;
- otras formas se deben a una anomalía genética situada en el cromosoma 1 (región 1q21-q23). El gen implicado es el de la tropomiosina 3 (TPM-3);
- otras formas se deben a una anomalía genética situada en el cromosoma 1 (región 1q42.1), en el gen de la alfa-actina (ACTA1). Se ha encontrado una mutación en el gen de la alfa-actina, que corresponde a una forma ligera, con hipoventilación durante el sueño.
- otra forma se debe a una anomalía genética localizada en el cromosoma 9 (región 9p13.2-p13.1). El gen implicado es el de la tropomiosina 2 (TPM-2);
- otra forma más se debe a una anomalía genética localizada en el cromosoma 19 (región 19q13.4) en el gen de la troponina T (TNNT1). Parece que es muy frecuente entre los Amish (1 caso de cada 500 nacimientos).

Tanto la troponina como la tropomiosina 2 son proteínas asociadas a los filamentos finos de la fibra muscular estriada.

- una forma autosómica dominante se debe a una anomalía situada en el cromosoma 15 (15q21-24), donde está localizado en gen TPM1 de la cardiomiopatía hipertrófica.

La nebulina, las tropomiosinas 2 y 3, alfa-actina y troponina son proteínas de las células musculares que intervienen en la contracción muscular.

Un estudio llevado a cabo en 35 pacientes ha permitido descubrir 5 nuevas mutaciones *missense*. De este modo los investigadores han podido estimar en un 15% el número de pacientes que presentan mutaciones del gen ACTA1. La gran variabilidad de la afectación en una misma familia hace pensar que el gen ACTA1 no es el único que determina el fenotipo.

MIOPATÍA CONGÉNITA DE CORES CENTRALES

Otras denominaciones: miopatía de cores centrales, miopatía central core, *central core disease*.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miopatía congénita de cores centrales?

La observación al microscopio de un músculo con miopatía congénita de cores centrales muestra en el centro de las fibras musculares unas zonas claras redondeadas que no fijan el colorante habitualmente utilizado para teñir los diferentes tipos de fibras musculares. Estas zonas, frecuentemente centrales y con bordes redondeados, son los cores centrales o *central cores*, en inglés.

En enero de 2001 tuvo lugar el «Primer Taller del Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares (ENMC) sobre la miopatía de core central», que reunió a 17 médicos y científicos de diferentes áreas. Con la finalidad de realizar futuros estudios genéticos en colaboración, se han reconsiderado y revisado los criterios diagnósticos establecidos durante un taller precedente del ENMC sobre miopatías congénitas. Los participantes se han puesto de acuerdo sobre la creación de una base de datos europea que reúna las observaciones médico-científicas de los casos de miopatía de core central.

El receptor de rianodina (RYR1) actúa, a la vez, como canal de liberación del calcio (Ca⁺⁺) y como puente entre ciertas estructuras membranosas de la fibra muscular. Los estudios recientes sobre el gen RYR1 han mostrado que la mayoría de las mutaciones responsables de la miopatía congénita de core central y/o hipertermia maligna (HM) están ligadas a la regulación del canal del calcio. Sin embargo, existe una particularidad, las mutaciones asociadas a HM se localizan preferentemente en la región N-terminal (inicial) y central del gen, mientras que las de CCD (*central core disease*) se localizan preferentemente en la región C-terminal (final) del gen. Hoy en día se han identificado más de 30 mutaciones nonsense y pequeñas deleciones.

En un póster en el IVº Congreso de la World Muscle Society (septiembre de 2001), un grupo de investigadores ha mostrado una acumulación de gamma-filamina/filamina2 en los cores de las diferentes patologías multi-minicores y core central.

¿Qué es la miopatía congénita de core central?

La miopatía congénita del core central es una enfermedad del músculo. Se trata de una enfermedad congénita. Con frecuencia se detecta durante la infancia y, a veces, en el nacimiento. También puede aparecer más tardíamente e incluso en la edad adulta.

Es una enfermedad genética hereditaria que se transmite de modo autosómico dominante.

¿Cómo se manifiesta?

La miopatía congénita de central core se manifiesta de forma diferente según la edad en la que aparece.

En el niño se pone de manifiesto por una hipotonía generalizada (niño flácido), retraso en el desarrollo motor y deformaciones ortopédicas (luxación de cadera, tórax o pies deformados).

En el adulto se pone de manifiesto por una debilidad muscular difusa que, a veces, presenta también deformaciones ortopédicas.

Puede descubrirse ante una crisis de hipertermia maligna después de una anestesia.

¿Cómo evoluciona?

En principio, la miopatía congénita de central core, es estable. Esta enfermedad es compatible con una escolaridad y una vida social normales.

El mayor riesgo está en relación con la anestesia, si no se toman precauciones especiales. Con frecuencia, las personas con miopatía congénita de central core son susceptibles de sufrir una hipertermia maligna. Es decir, una contractura muscular generalizada que está asociada a una subida de la temperatura del cuerpo que aparece como consecuencia de una anestesia general con ciertos productos.

Hay que señalar que existen formas graves poco frecuentes, que necesitan ventilación asistida.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico certero de la miopatía congénita de central core se realiza gracias al análisis de una pequeña muestra extraída del músculo (biopsia muscular), lo que permite observar las anomalías de las fibras musculares características de esta enfermedad.

En caso de miopatía congénita de central core, es útil hacer una prueba en las células musculares (test de cafeína) para detectar la susceptibilidad a la hipertermia maligna.

¿Qué se puede hacer?

La fisioterapia regular permite prevenir las deformaciones ortopédicas al mantener la flexibilidad de los músculos y las articulaciones.

Ante la posibilidad de una anestesia general, es importante informar al anestesista para que tome las medidas específicas adecuadas con el fin de evitar la aparición de un episodio de hipertermia maligna.

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

La miopatía congénita de central core está originada por una anomalía genética situada en el cromosoma 19 (región 19q13.1). El gen implicado es el RYR1 que codifica el receptor de rianodina, un canal de calcio que permite que el calcio indispensable para el músculo esquelético pase a través de la membrana de la célula muscular. La contracción del músculo está condicionada por la apertura o cierre del canal de calcio.

Las mutaciones de este mismo gen RYR1 están también implicadas en la susceptibilidad a la hipertermia maligna.

Existen, sin embargo, otras formas de miopatía congénita de central core que no se deben a una anomalía de ese gen, lo que dificulta cualquier diagnóstico genético. Así, una biopsia del músculo ha puesto de manifiesto, en algunas personas con miocardiopatía hipertrófica ligada a una mutación del gen MYH7 (localizada en el cromosoma 14), la existencia de una miopatía de central core.

En dos personas de una misma familia se ha encontrado una forma de miopatía de central core asociada a la presencia de inclusiones en «huella digital».

MIOPATÍA CONGÉNITA MIOTUBULAR

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miopatía congénita miotubular?

En estos momentos se está trabajando para poder descifrar y conocer la acción molecular de la miotubularina en la célula.

Ya se sabe que las mutaciones del gen MTM1 (que codifica una enzima, la miotubularina) implican una pérdida del 95% de la actividad de la miotubularina.

Según una reciente publicación, la miotubularina es una enzima (fosfatasa lipídica) que parece estar implicada en el transporte a través de la membrana celular.

El diagnóstico de la enfermedad por la miotubularina puede hacerse por inmunoprecipitación a partir de cultivos celulares.

Recientemente, unos investigadores han identificado el gen de una proteína análoga a la miotubularina (MTMMR8), localizado en el cromosoma 8 (en 8p22-p23). Se considera que esta proteína interviene en la proliferación tubular.

¿Qué es la miopatía congénita miotubular?

La miopatía congénita miotubular es una enfermedad del músculo. Está presente desde el nacimiento (congénita) y es diferente de la miopatía centronuclear, con la que se confundió durante mucho tiempo.

La miopatía congénita miotubular es una enfermedad genética hereditaria atribuida tradicionalmente a una anomalía del cromosoma X. Se transmite de modo recesivo ligado a X. Sin embargo, existen formas que no están ligadas al cromosoma X.

¿Cómo se manifiesta?

Con frecuencia, antes del nacimiento, tiene lugar una reducción de los movimientos fetales, asociada a la presencia de una cantidad muy importante de líquido amniótico (hidramnios).

Al nacer el niño presenta una flacidez anormal (hipotonía neonatal) y dificultad respiratoria. Frecuentemente aparecen problemas de deglución, parálisis de los músculos de la cara (diplejia facial), párpados caídos (ptosis), parálisis de los músculos de los ojos (oftalmoplejia) y deformaciones del tórax y de los pies. También puede estar presente una cierta debilidad muscular.

¿Cómo evoluciona?

Habitualmente la enfermedad evoluciona rápidamente. El niño que, gracias a la reanimación respiratoria, pasa la etapa neonatal, suele adquirir con mucho retraso la posición sentada, de pie e incluso la marcha. Presenta una debilidad muscular muy marcada y parálisis de los músculos de los ojos (oftalmoplejia). Sin embargo, su desarrollo intelectual es normal.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite analizar la estructura particular de los músculos. El músculo, en vez de estar constituido sólo por fibras musculares, presenta, en este

caso, «esbozos» de fibras, los miotubos, como si la formación del músculo no hubiese terminado (los miotubos no se encuentran generalmente más que en el feto).

Un grupo de investigadores de Estrasburgo (Francia) han puesto a punto un método de diagnóstico por inmunoprecipitación de la miotubularina a partir de cultivos de células.

Una vez conocido el gen de la enfermedad, es posible el diagnóstico genético. A partir de una muestra de sangre se extrae el ADN de los glóbulos blancos y se busca la anomalía genética implicada.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico y respiratorio debe ser precoz, permanente e individualizado.

Las movilizaciones pasivas, los aparatos ortopédicos de mantenimiento y apoyo o la cirugía correctora de la deformaciones limitan las consecuencias ortopédicas de la enfermedad.

El modelado del tórax, el estiramiento de los costados y el Bird® permiten un crecimiento torácico-pulmonar armonioso. Puede ser necesaria la ventilación asistida.

Este tratamiento no debe interrumpirse, ya que la escoliosis y/o la afección respiratoria pueden hacerse más graves.

La identificación del gen MTM1 no sólo permite precisar el diagnóstico, sino también ofrecer un consejo genético a los padres implicados.

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

La miopatía congénita miotubular se ha asociado tradicionalmente con una anomalía del gen MTM1, situado en el cromosoma X (región Xq28), que codifica una enzima, la miotubularina. Esta enzima permite la transformación de proteínas implicadas en los fenómenos de crecimiento y de diferenciación celulares.

Las mutaciones encontradas conducen a una pérdida de un 95% de la actividad de la miotubularina. Parece que esto puede originar una parada precoz de la maduración de la fibra muscular y explicar la persistencia de los miotubos (forma joven de las fibras musculares).

Existen otras formas que no están ligadas al cromosoma X. Las anomalías genéticas implicadas todavía no han sido localizadas.

MIOPATÍA CONGÉNITA CENTRONUCLEAR

¿Qué es la miopatía congénita centronuclear?

La miopatía congénita centronuclear es una enfermedad del músculo. Se trata de una enfermedad presente desde el nacimiento (congénita) que, sin embargo, puede aparecer más tardíamente e incluso en la edad adulta.

La miopatía congénita centronuclear es una enfermedad genética hereditaria, diferente de la miopatía miotubular con la que durante mucho tiempo se ha confundido. La forma clásica se transmite de modo autosómico dominante. Muchos casos son esporádicos (no forzosamente familiares).

¿Cómo se manifiesta?

La miopatía congénita centronuclear comienza generalmente en la primera infancia y se caracteriza por el retraso en la adquisición de la marcha y la afectación de los músculos de la cara. También existe una afectación de la musculatura ocular con limitación del movimiento de los globos oculares (oftalmoplejia) y caída del párpado superior (ptosis).

¿Cómo evoluciona?

La evolución es variable, ya que la enfermedad puede ser más o menos invalidante. Depende de la intensidad de la debilidad muscular y de la aparición o no de deformaciones ortopédicas. Con frecuencia, esta enfermedad es de evolución lenta y puede originar la pérdida de la autonomía de la marcha.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite constatar una posición particular de los núcleos en las fibras musculares. Los núcleos se desplazan al centro de las fibras (de ahí el calificativo de 'centronuclear'), en lugar de estar situados, como corresponde, en su periferia.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico debe ser precoz, permanente e individualizado e incluye fisioterapia y aparatos. Permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta, al mantener la flexibilidad de los músculos y de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede originar deformaciones articulares).

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

Todavía no se ha localizado ningún gen responsable de la miopatía congénita centronuclear. Al haberse registrado tan sólo un pequeño número de familias, las campañas de toma de muestras (muestra de sangre de los miembros de las familias con esta enfermedad) deben ampliarse para facilitar la investigación del gen o de los genes implicados.

MIOPATÍA DISTAL DE TIPO MIYOSHI

Otras denominaciones: miopatía distal de inicio tardío, disferlinopatía, MM.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miopatía distal de tipo Miyoshi?

La heterogeneidad genética de la enfermedad de Miyoshi sigue estando de actualidad, ya que algunas familias no están ligadas al cromosoma 2 (2p13). Existe otro *locus* en el cromosoma 10, donde se sitúa la mioferlina. Es posible la existencia de un tercer *locus*.

¿Qué es la miopatía distal de tipo Miyoshi?

Es una enfermedad de los músculos, de origen genético y que ha sido descrita en varios grupos étnicos, en especial en Japón. En Francia, es la más frecuente del grupo de las miopatías distales, así denominadas porque afectan principalmente a las extremidades de los miembros (piernas, pies, antebrazos y manos), de ahí el calificativo de 'distales' (por oposición a 'proximal'). Se transmite de modo autosómico recesivo y comporta numerosos casos esporádicos. Se manifiesta en el adulto joven y se acompaña de un aumento importante de la CPK, al contrario que en otras miopatías distales.

¿Cómo se manifiesta?

La miopatía de Miyoshi comienza a manifestarse por una afectación de los músculos de la pantorrilla (parte posterior de la pierna). En un 80% de los pacientes se inicia entre los 16 y 20 años y, en cualquier caso, siempre antes de los 30 años. Los primeros signos son la incapacidad para mantenerse sobre la punta de los pies, subir escaleras y correr.

¿Cómo evoluciona?

La enfermedad evoluciona de manera relativamente lenta pero la afectación progresa hacia los músculos de la cintura pelviana, lo que origina la incapacidad para la marcha (en la tercera parte de los casos, al cabo de 10 años).

Más tardíamente, se ven afectados los músculos de los miembros superiores y de los hombros. Existen formas graves de esta enfermedad.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico de las miopatías distales se basa en la localización del déficit muscular, su evolución y el estudio del modo de transmisión genético. El diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM musculares, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración sanguínea de ciertas enzimas musculares como la CPK, que aumenta particularmente en la enfermedad (hasta 100 veces la tasa normal).

La biopsia muscular muestra el aspecto característico, pero no específico de una distrofia muscular.

El descubrimiento de una mutación en el gen de la disferlina permite confirmar el diagnóstico.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico incluye fisioterapia y aparatos, que deben ser individualizados. Esto permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta, al mantener, por ejemplo, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de la fuerza muscular puede originar deformaciones articulares).

Algunas ayudas técnicas, como la silla de ruedas, permiten compensar la pérdida de la marcha.

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

La miopatía de Miyoshi se debe a una anomalía del gen de la disferlina, una proteína del sarcolema, «el envoltorio» de las células musculares. Se le atribuye un papel en la fusión de membranas, pero parece que también interviene en la transducción de una señal.

Este gen está implicado, asimismo, en una forma de distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva (LGMD2B). Parece que también otros genes pueden estar implicados en la enfermedad.

MIOPATÍA DISTAL DE TIPO NONAKA

Otras denominaciones: miopatía distal con vacuolas ribeteadas, NM (*Nonaka Myopathy*), DMRV (*Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles*).

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miopatía distal de Nonaka?

En el año 2001, se ha precisado la localización del gen de la miopatía de Nonaka en 9p13. En 2002, se han encontrado mutaciones del gen GNE (UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa) en pacientes con miopatía hereditaria con inclusiones (denominada también h-IBM (*hereditary - Inclusion Body Myopathy*)) y también en pacientes con miopatía de Nonaka. Esta es la prueba de que se trata de dos miopatías asociadas a anomalías del mismo gen.

¿Qué es la miopatía distal de Nonaka?

Es una enfermedad de los músculos de origen genético descrita principalmente en Japón. Se trata de una enfermedad rara (1 caso en un millón de individuos). Forma parte del grupo de las miopatías distales porque afectan sobre todo a las extremidades de los miembros (piernas, pies, antebrazos y manos), de ahí el calificativo de 'distales' (por oposición a 'proximal'). Se transmite de modo autosómico recesivo y empieza a manifestarse en el adulto joven por una afectación de los músculos de la parte anterior de la pierna. En la biopsia muscular aparecen vacuolas ribetadas. Ahora se sabe que el gen implicado es el mismo que el responsable de otra miopatía, la *Inclusion Body Myopathy* o IBM.

¿Cómo se manifiesta?

La afectación muscular origina una debilidad muscular de los músculos de la parte anterior de la pierna (músculo tibial anterior), los pies caen y es difícil flexionarlos en escuadra.

¿Cómo evoluciona?

La afectación evoluciona rápidamente. Si bien no afecta a los cuádriceps (músculos de los muslos), sí puede afectar a los músculos de la cintura pélvica y originar incapacidad para andar. La pérdida de fuerza muscular también puede originar deformaciones articulares. Posteriormente se ven afectados los músculos de los muslos y de los miembros superiores.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico de las miopatías distales se basa en la localización del déficit muscular, su evolución y el estudio del modo de transmisión genético. El diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM musculares, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración sanguínea de ciertas enzimas musculares como la CPK, que aumentan particularmente en la enfermedad (hasta 100 veces la tasa normal). La biopsia muscular muestra el aspecto característico de la afectación de los músculos, en especial la presencia característica de vacuolas ribeteadas y de inclusiones filamentosas en las fibras musculares. El descubrimiento de una mutación en el gen GNE permite confirmar el diagnóstico.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico incluye fisioterapia y aparatos, que deben ser individualizados. Esto permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta, al mantener, por ejemplo, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de la fuerza muscular puede originar deformaciones articulares).

Algunas ayudas técnicas, como la silla de ruedas, permiten compensar la pérdida de la marcha.

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

La miopatía de Nonaka está asociada a la alteración del gen GNE (UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa), también implicado en la miopatía hereditaria con inclusiones (denominada también *h-IBM*). GNE es una enzima que limita la tasa de ácido siálico. Este ácido, que permite transformar las glicoproteínas y glicolípidos de la superficie de la célula, interviene, en especial, en los mecanismos que permiten la adhesión celular y la transducción de señales.

MIOPATÍA DISTAL DE WELANDER

Otras denominaciones: WDM, miopatía distal de tipo sueco.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miopatía distal de Welander?

Se ha precisado el intervalo genético en el cromosoma 2 (región 2p13) en el que se localiza la anomalía genética implicada en la miopatía de Welander. Cada vez es menos probable que se trate del gen de la disferlina.

¿Qué es la miopatía distal de Welander?

Es una enfermedad de los músculos de origen genético descrita principalmente en Suecia. Forma parte del grupo de las miopatías distales, así denominadas porque afectan sobre todo a las extremidades de los miembros (y en especial a las manos), de ahí el calificativo de 'distales' (por oposición a 'proximal'). Se transmite de modo autosómico dominante y se manifiesta en el adulto después de los 40 años, con una evolución lenta.

¿Cómo se manifiesta?

La afectación muscular inicial origina la debilidad del pulgar y del índice, que se extiende a otros dedos y da lugar a la falta de habilidad en los movimientos finos de los dedos (abrocharse, hacer nudos, etc.) y a la dificultad para extender la mano.

¿Cómo evoluciona?

Si la afectación muscular se limita, en casi un 50% de los casos, a situarse por debajo de los codos, la enfermedad puede evolucionar progresivamente hacia una afectación de las piernas (músculos dorsiflexores del pie), que se traduce en una tendencia a tropezar y a torcerse el tobillo. Los reflejos tendinosos (aquíleos) disminuyen y los problemas vasomotores pueden originar un enfriamiento de las manos y los pies.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico de las miopatías distales se basa en la localización del déficit muscular, su evolución y el estudio del modo de transmisión genético. El diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM musculares, electromiograma y biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía.

La biopsia muscular muestra el aspecto característico de la afectación de los músculos, en especial la característica presencia de vacuolas ribeteadas y de inclusiones filamentosas en las fibras musculares.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico incluye fisioterapia y aparatos, que deben ser individualizados. Esto permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta, al mantener, por ejemplo, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de la fuerza muscular puede originar deformaciones articulares).

Dispositivos y ayudas técnicas específicas pueden permitir compensar la debilidad de los músculos de los dedos. Cuando existen problemas para andar, el uso de ortesis permite restablecer una posición de los pies que facilite la marcha.

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

La miopatía de Welander está asociada a una anomalía genética situada en el cromosoma 2 (2p13) y todavía no identificada con precisión.

DISTROFIA MUSCULAR TIBIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Otras denominaciones: distrofia muscular tibial, miopatía distal de Markesbery-Griggs, miopatía distal de Udd, TMD (*Tibial Muscular Dystrophy*).

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia muscular tibial?

La distrofia muscular tibial autosómica dominante (miopatía de Markesbery-Griggs y miopatía de Udd) se ha asociado a un déficit de titina. También se le ha asociado un déficit secundario de calpaína. Las formas homocigóticas de esta enfermedad dominante pueden presentar un fenotipo de miopatía de cinturas.

¿Qué es la distrofia muscular tibial?

Es una enfermedad muscular de origen genético descrita en Estados Unidos (miopatía distal de Markesbery-Griggs), en Finlandia (miopatía distal de Udd), donde es relativamente frecuente (al menos 6 casos por cada 100.000 individuos), y en Francia, donde se ha descrito en una familia. Forma parte del grupo de miopatías distales, así denominadas por que afectan principalmente a los miembros (piernas, pies, antebrazos y manos), de ahí el calificativo de 'distales' (por oposición a 'proximal'). Se transmite de modo autosómico dominante y se manifiesta en adultos con posterioridad a los 40 años, habitualmente entre los 45 y los 55. Existen algunos casos homocigóticos poco frecuentes con un fenotipo más grave y más proximal.

¿Cómo se manifiesta?

La distrofia muscular tibial se caracteriza por debilidad muscular de los pies, más exactamente en los músculos dorsiflexores del pie (músculo tibial anterior, situado en la cara anterior de la pierna). Los pies caen y se hace difícil flexionarlos hasta un ángulo de 45 grados. Los músculos de los muslos se ven afectados ligeramente en uno de cada diez pacientes. Aunque es poco frecuente, puede asociarse una afectación cardíaca.

¿Cómo evoluciona?

La evolución de la enfermedad es, por regla general, lenta y poco invalidante. La afectación muscular se reduce habitualmente a las piernas. La pérdida de la capacidad de marcha es excepcional.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico se basa en la localización del déficit muscular, su progresión y el estudio del modo de transmisión genética. El diagnóstico clínico debe complementarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM muscular, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El descubrimiento de una mutación en el gen de la titina permite confirmar el diagnóstico (aunque resulte arduo y, por tanto, esta confirmación pertenezca al ámbito de la investigación).

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico comprende fisioterapia y aparatos, que deben ser personalizados. Permite que la progresión de la enfermedad sea más lenta, al mantener, por ejemplo, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede causar deformaciones articulares).

Las ortesis adaptadas o una intervención quirúrgica en el tendón del músculo tibial (tenotomía) posterior pueden restablecer la posición de los pies y mejorar la marcha.

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

El gen de la distrofia muscular tibial se ha identificado en el cromosoma 2 (región 2q31-33). Se trata del gen que codifica la titina, que es la mayor proteína orgánica descrita en el hombre. Esta proteína, asociada a la estructura contráctil elemental (actina-miosina) de las fibras musculares, permite el mantenimiento de los filamentos de miosina y contribuye a la elasticidad del músculo.

MIOPATÍA DISTAL DE LAING

Otras denominaciones: miopatía distal de tipo 1, MPD1, miopatía de Gowers.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miopatía distal de Laing?

La anomalía genética implicada en la miopatía de Laing se ha localizado en el cromosoma 14, en 14q11.2-q13. Algunas mutaciones en el gen de una de las numerosas formas de miosina acaban de ser descritas en pacientes con esta miopatía.

¿Qué es la miopatía distal de Laing?

Se trata de una enfermedad del músculo de origen genético. Es extremadamente infrecuente. No ha sido descrita por el momento más que en cuatro familias en el mundo: en Australia, Alemania y Austria. Forma parte del grupo de las miopatías distales, así denominadas porque afectan principalmente a las extremidades de los miembros de ahí el calificativo de 'distal' (por oposición a 'proximal'). Se transmite de modo autosómico dominante y se manifiesta en los 25 primeros años de la vida.

¿Cómo se manifiesta?

La enfermedad empieza con una debilidad de los músculos dorsiflexores del pie, lo que origina problemas en la marcha (tendencia a tropezar, pies caídos). Después de los 30 años puede afectar a los músculos de las manos (extensores de los dedos, en especial, el meñique y de la muñeca), más tarde a los músculos flexores de la nuca, caderas y hombros, así como a los músculos abdominales.

¿Cómo evoluciona?

La enfermedad evoluciona muy lentamente desde los pies hacia la cabeza, del extremo de los miembros (afectación distal) hacia su raíz (afectación proximal). Es muy poco invalidante, incluso a una edad avanzada. En algunos pacientes puede haber un temblor de manos.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico de las miopatías distales se basa en la localización del déficit muscular, su evolución y el estudio del modo de transmisión genético. El diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM musculares, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración sanguínea de ciertas enzimas musculares como la CPK. La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite estudiar la estructura particular del músculo.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento ortopédico incluye fisioterapia y aparatos, que deben ser individualizados. Esto permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta, al mantener, por ejemplo, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de la fuerza muscular puede originar deformaciones articulares).

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

La miopatía distal autosómica dominante de Laing (MPD1) se debe a una anomalía genética situada en el cromosoma 14, en 14q11.2-q13. Recientemente, se han descubierto dos mutaciones en un gen de miosina en individuos con esta miopatía.

MIOPATÍA DISTAL CON DEBILIDAD DE LAS CUERDAS VOCALES Y DE LA FARINGE

Otras denominaciones: miopatía distal de tipo 2, MPD2, VCPMD (*vocal cord and pharyngeal dysfunction with distal myopathy*).

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miopatía distal con debilidad de las cuerdas vocales y de la faringe?

La anomalía genética implicada en la VCPMD (miopatía distal con parálisis de las cuerdas vocales) se ha localizado en el cromosoma 5, en 5q31. El gen todavía no se ha clonado y se ha excluido el gen de la miotilina (situado en la misma región).

¿Qué es la miopatía distal autosómica dominante con debilidad de las cuerdas vocales y de la faringe?

Se trata de una enfermedad de los músculos, de origen genético, descrita por el momento en una familia caucásica del sudoeste de Tennessee. Es, por lo tanto, extremadamente infrecuente y forma parte del grupo de las miopatías distales. Esta denominación se debe a que afecta principalmente a las extremidades de los miembros (piernas, pies, antebrazos y manos), de ahí el calificativo de 'distal' (por oposición a 'proximal'). Se transmite de modo autosómico dominante y empieza a manifestarse en el adulto entre los 35 y los 57 años.

¿Cómo se manifiesta?

La afectación muscular inicial origina una debilidad de las piernas (músculos peroneos) y de las manos. Con frecuencia está asociada a una debilidad de las cuerdas vocales y de la faringe.

¿Cómo evoluciona?

Esta miopatía presenta una evolución moderada, que afecta a los músculos de la cara (sin afectación ocular). La afectación de la faringe origina problemas de la deglución, que pueden obligar a realizar ciertas adaptaciones (textura de los alimentos).

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico clínico de las miopatías distales se basa en la localización del déficit muscular, su evolución y el estudio del modo de transmisión genético. El diagnóstico clínico debe completarse con pruebas (análisis de sangre, escáner o IRM musculares, electromiograma, biopsia muscular) destinadas a precisar la afectación de los músculos y su topografía. El análisis de sangre permite medir la concentración sanguínea de ciertas enzimas musculares como la CPK. La biopsia muscular muestra la presencia de vacuolas ribeteadas, sin que éstas sean específicas.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento que incluye fisioterapia y aparatos, que deben ser individualizados. Esto permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta, al mantener, por ejemplo, la flexibilidad de las articulaciones (la pérdida de la fuerza muscular puede originar deformaciones articulares).

Los problemas de deglución pueden obligar a algunas adaptaciones (textura de los alimentos).

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

La miopatía distal autosómica dominante con debilidad de las cuerdas vocales y de la faringe se ha asociado a una anomalía genética situada en 5q31.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS (MIOSITIS)

Otras denominaciones: polimiositis, dermatomiositis, dermatomiositis juvenil.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las miopatías inflamatorias?

Cada vez se conoce mejor la tipificación genética en relación con cada tipo de miositis. Se sabe que el 70% de los casos de dermatomiositis juvenil, pero también las dermatomiositis del adulto y las polimiositis, están en relación con una forma particular del gen del TNF que originan una mayor producción de TNF alfa. Sin embargo, este TNF alfa favorece la inflamación, la destrucción de células y parece que estimula la fabricación de una proteína que induce las trombosis.

El conocer mejor las complicaciones (especialmente pulmonares) de las miositis inflamatorias ha dado lugar a tratamientos más eficaces y menos tóxicos de estas complicaciones.

Existen numerosas líneas de investigación para mejorar los tratamientos de las enfermedades inflamatorias del músculo:

- se están probando 2 ó 3 nuevos medicamentos inmunodepresores
- se está llevando a cabo un estudio sobre el empleo de inmunoglobulinas intravenosas en las polimiositis y las dermatomiositis para obtener la autorización de su uso en la prescripción médica habitual (autorización de comercialización o AMM (autorización de puesta en el mercado) en estas enfermedades (Prof. Patrick Chérin, Médecine Interne, Salpêtrière (París))
- existe un medicamento anti-TNF (utilizado en una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, la poliartritis reumatoide) que va a ser estudiado en breve en las miopatías inflamatorias (Prof. Patrick Chérin)

¿Qué son las miopatías inflamatorias?

Las miopatías inflamatorias (miositis) son un grupo de enfermedades inflamatorias del músculo. Fundamentalmente son:

- polimiositis
- dermatomiositis (DM) que asocia además un afectación de la piel
- miositis con inclusiones (IBM) (no se debe confundir con la miopatía hereditaria con inclusiones)

Estas enfermedades no son hereditarias. Los casos familiares son excepcionales. Son bastante poco frecuentes, afectan a 6 ó 7 personas de cada 100.000.

¿Cómo se manifiestan?

Las miopatías inflamatorias se manifiestan por una debilidad de los músculos y, muy frecuentemente, con dolores musculares (mialgias).

Esta debilidad puede aparecer de forma aguda (DM) o progresivamente (PB, IBM). Desde la infancia (DM) o, con más frecuencia, en la edad adulta (PM, IBM).

Los síntomas van desde molestias simples, a la parálisis completa.

Estas enfermedades asocian también frecuentemente dolores articulares, problemas cardíacos y pulmonares que las agravan.

La DM se asocia a una afectación de la piel: la erupción de manchas rojas en la cara y la parte superior del cuerpo favorecida por el sol (eritema) con o sin infiltración de la piel (edema).

¿Cómo evolucionan?

La polimiositis es una enfermedad crónica. Con tratamiento, suele mejorar y puede curarse. La recuperación es parcial en la mitad de los casos.

En la dermatomiositis, la evolución es, generalmente, aguda. Los tratamientos permiten mejorar. Es más favorable en el niño que en el adulto.

La miositis con inclusiones evoluciona hacia un agravamiento lento y progresivo.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El análisis de sangre puede poner de manifiesto disfunciones del sistema inmunitario, la destrucción de células musculares (nivel de CPK) e inflamación general. Determinaciones en sangre de diversos anticuerpos ayudan a clasificar las diferentes enfermedades.

La extracción de tejido del músculo (biopsia muscular) es el único examen que puede confirmar el diagnóstico. El músculo presenta características muy particulares en las miopatías inflamatorias, fundamentalmente: destrucción de las fibras musculares (necrosis) y signos de inflamación.

En las dermatomiositis puede ser a veces necesaria la extracción de algunas células de piel (biopsia cutánea).

¿Qué se puede hacer?

Son indispensables los tratamientos sintomáticos (fisioterapia no coincidente con los períodos de brotes) y la prevención de las infecciones pulmonares.

Algunos medicamentos pueden impedir que el sistema inmunitario destruya las células musculares. Actualmente un tratamiento bien indicado permite obtener una mejoría total del déficit muscular en un 80% de los casos o, incluso, la curación de un caso de cada dos.

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

Las enfermedades inflamatorias del músculo son enfermedades multifactoriales que se deben fundamentalmente a un desarreglo del sistema inmunitario (origen autoinmune). Por error, algunos constituyentes del organismo, como los músculos, sufren la misma suerte (destrucción) que los virus o las bacterias.

Estas enfermedades no son enfermedades genéticas propiamente dichas. Sin embargo, la existencia de casos familiares lleva a buscar la implicación de posibles factores genéticos de predisposición.

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

Otras denominaciones: miositis osificante progresiva, enfermedad de Münchmeyer, enfermedad del hombre de piedra, FOP.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la fibrodisplasia osificante progresiva?

Una encuesta a la que han respondido 123 personas con FOP presenta serios indicios de que la gripe puede dar lugar a un brote de esta enfermedad. Los autores de este estudio aconsejan protegerse de la gripe evitando el contacto con personas con dicha enfermedad y vacunándose (por vía subcutánea) tanto ellos como las personas de su entorno.

Se ha descubierto una nueva proteína que interacciona con Smad1 (señal intracelular) y el receptor de las BMP de tipo 1. La modulación de la actividad de esta proteína de naturaleza transmembranosa denominada SANE (*Smad1 antagonist effector 1*) podría bloquear la formación de huesos dependiente de las BMP.

En Estados Unidos se ha iniciado un ensayo de fase 1 (tolerancia) con escualamina (molécula conocida por sus efectos antiangiogénicos, es decir, que impide el desarrollo de los vasos sanguíneos) cuyo objetivo es:

- 1- asegurar que una inyección IV de este producto no tiene riesgo.
- 2- saber si es realmente capaz de inhibir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en las lesiones recientes de FOP.

El «Simposio internacional sobre la osificación ectópica en especial en la FOP» ha reunido en Oxford, del 20 al 22 de junio de 2002, a todos los especialistas mundiales sobre esta poco conocida enfermedad.

¿Qué es la fibrodisplasia osificante progresiva?

La fibrodisplasia osificante progresiva o miositis osificante es una enfermedad en la que los músculos se hacen «duros como piedras», de ahí el nombre de «enfermedad del hombre de piedra».

Es muy poco frecuente, afecta a 6 personas de cada 10 millones. En Francia se han registrado 43 casos, 2 de los cuales son familiares. Se trata de una enfermedad para la cual se ha establecido una localización genética a principios del año 2000.

¿Cómo se manifiesta?

La fibrodisplasia osificante progresiva se inicia habitualmente en la infancia. Se manifiesta mediante accesos (brotos) de dolor e inflamación muscular que acaba en una «transformación» del músculo en hueso (osificación).

Las masas musculares osificadas originan limitaciones articulares y deformaciones.

Se presentan malformaciones congénitas del dedo gordo del pie o del pulgar (microdactilia, hallux valgo).

¿Cómo evoluciona?

La evolución de la fibrodisplasia osificante progresiva es imprevisible. Los brotes se suceden con intervalos variables. Pueden aparecer de modo espontáneo y, con mucha frecuencia, aparecen tras un traumatismo, incluso mínimo.

La fibrodisplasia osificante progresiva es una enfermedad progresiva. Las osificaciones acaban por afectar a la mayoría de los músculos.

En las formas más graves es muy invalidante porque conlleva una rigidez articular múltiple que limita la actividad de la vida diaria.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

La radiografía de los pies muestra las deformaciones características de la miositis osificante.

La osificación muscular derivada de un brote puede detectarse también mediante un examen radiográfico.

¿Qué se puede hacer?

En primer lugar, evitar cualquier traumatismo, incluso mínimo, del músculo. Las intervenciones quirúrgicas (incluida una biopsia muscular) y las inyecciones intramusculares (las vacunas deben administrarse por vía subcutánea) son algunas de las acciones que se deben evitar.

La fisioterapia debe ser suave y debe ser dirigida por el paciente.

Los medicamentos (corticoides en dosis altas), recurrir al frío (crioterapia) o, a veces, el calor suave pueden suavizar los dolores de los brotes.

¿Cuál es su causa y cuál es el estado actual de la investigación? (1/2)

Las causas de la enfermedad se desconocen.

A principios del año 2000 se localizó un gen en el cromosoma 4. En estos momentos los investigadores siguen con los trabajos para la identificación de la anomalía genética. Van a estudiar de modo especial varios genes posibles candidatos que se sitúan en el intervalo localizado, y que son conocidos por estar implicados en el proceso de formación del hueso. La principal dificultad es la escasez de familias con varias generaciones afectadas por la enfermedad. Gracias a las nuevas técnicas, se han comparado los perfiles de expresión de miles de genes de células FOP con los de células no afectadas.

En las células FOP existe una sobreexpresión de un factor morfogenético del hueso, el BMP4, cuya causa se desconoce. Los investigadores estudian si no falta en las células un factor inhibidor de la producción BMP4.

Se ha demostrado en ratones, que el receptor de la BMP4 tiene una función importante en la formación del esqueleto, particularmente en los dedos de las manos y los pies. Se siguen estudiando las relaciones entre BMP4, sus receptores y las moléculas SMADs que transmiten la señal BMP al interior de la célula. Se han iniciado estudios para conocer mejor el papel desempeñado por los mastocitos, células implicadas en las reacciones inflamatorias, en los brotes de FOP.

¿Cuál es su causa y cuál es el estado actual de la investigación? (2/2)

La investigación de tratamientos actuales tiene como finalidad esencial retrasar los fenómenos de osificación. Se está llevando a cabo un ensayo clínico con Didronel®, un medicamento que impide la calcificación de los tejidos. Parece que, utilizado en perfusión, al inicio de los brotes podría prevenir la osificación.

Los resultados de ensayos de fases 1 y 2 con talidomida, un inhibidor de la formación de los vasos sanguíneos, necesitan ser clarificados antes de iniciar un posible ensayo contra placebo.

Se han iniciado una serie de estudios en animales para estudiar la posibilidad de una terapia para modificar la expresión del gen *noggin*, proteína inhibidora de BMP4.

MIOTONÍA CONGÉNITA DE BECKER

Otras denominaciones: miotonía de Becker, miotonía congénita autosómica recesiva.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miotonía congénita de Becker?

En 2001, se ha creado en Francia una red nacional denominada RÉSOCANAU, que está coordinada por B. Fontaine (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 objetivo es someter a un gran número de pacientes con enfermedades de los canales musculares, a estudios homogéneos desde el punto de vista clínico y biológico, con la finalidad de realizar ensayos terapéuticos (difíciles de organizar a causa del reducido número de enfermos).

En noviembre de 2001 tuvo lugar en Évry (Francia) un seminario de seguimiento de los proyectos financiados. Dicho seminario permitió intercambiar información y analizar las dificultades que surgieron en la puesta en marcha y el funcionamiento de estas redes de investigación sobre enfermedades raras.

Las mutaciones en el gen del canal de cloro muscular CLC-1, que originan la miotonía congénita de Becker, se transmiten de modo recesivo. Sin embargo, las mutaciones del mismo gen CLC-1, responsables de la miotonía congénita de Thomson, son de transmisión dominante.

Hasta la actualidad se consideraban mutaciones diferentes. Sin embargo, los investigadores acaban de descubrir que una mutación en el gen CLC-1 causaba, en una familia, una forma dominante de miotonía congénita (Thomsen) y, en otra familia, una forma recesiva (miotonía de Becker).

Este descubrimiento hace más difícil el consejo genético, puesto que ya no es posible predecir el modo de transmisión de una mutación.

Las mutaciones del gen CLC-1 conducen a una inactivación del canal de cloro, que está constituido por dos subunidades asociadas. Los investigadores han constatado que las mutaciones recesivas (miotonía de Becker) inactivan una sola de las subunidades, mientras que las mutaciones dominantes (miotonía de Thomson) provocan la inactivación de las dos subunidades, incluida aquella que no conlleva mutación.

¿Qué es la miotonía congénita de Becker?

La miotonía congénita de Becker es una enfermedad muscular que pertenece al grupo de las enfermedades de los canales iónicos musculares. Fue descrita por Becker en 1973. No debe confundirse con la miopatía (o distrofia muscular) de Becker, que es otra enfermedad.

La miotonía de Becker es una enfermedad genética que se transmite de modo autosómico recesivo. Para que una persona tenga la enfermedad es necesario que tanto su padre como su madre le hayan transmitido un gen anormal (un caso de cada cuatro). Esta enfermedad afecta a menos de una de cada 100.000 personas.

¿Cómo se manifiesta?

La miotonía congénita de Becker es una enfermedad que está presente desde el nacimiento (congénita) y con frecuencia se manifiesta desde la infancia.

Se caracteriza por una miotonía, es decir, una sensación de rigidez muscular (dificultad para relajar los

músculos tras un movimiento voluntario), que mejora con el esfuerzo (repetición de un movimiento). Esta miotonía suele causar problemas pero no es dolorosa.

Es frecuente la hipertrofia muscular que da lugar a un aspecto hercúleo o pseudoatlético.

¿Cómo evoluciona?

La miotonía congénita de Becker es una enfermedad de reducida evolución en el tiempo. No modifica la duración de la vida de las personas y permite una vida normal.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) muestra, en reposo, el aspecto característico de la miotonía, mientras que durante el esfuerzo puede ser normal.

También es posible, a partir de una muestra de sangre, extraer el ADN de los glóbulos blancos y buscar la anomalía genética implicada.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento farmacológico no es sistemático (no se justifica más que si la miotonía provoca muchos problemas). Puede recurrirse a masajes de relajación.

La miotonía congénita de Becker exige especiales precauciones con la anestesia, ya que algunos productos anestésicos pueden agravar los síntomas de la enfermedad.

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

La causa de la miotonía congénita de Becker es una anomalía genética de transmisión autosómica recesiva situada en el cromosoma 7 (región 7q35). El gen asociado se conoce desde 1992. Se trata del gen CLC-1, que codifica el canal iónico, el canal de cloro muscular.

Los canales iónicos atraviesan la membrana de las células musculares y permiten el tránsito de las partículas cargadas eléctricamente, los iones (sodio, potasio, calcio y cloro). Estos intercambios de iones intervienen en la contracción y la relajación muscular.

En el gen CLC-1 existen numerosas mutaciones diferentes.

Además del ratón homocigoto *adr/adr*, existen otros modelos animales para el estudio de la miotonía congénita de Becker. La Escuela Veterinaria de Filadelfia ha creado una colonia de perros Schnauzer miniatura que poseen una mutación del gen del canal de cloro CLC-1. Las cabras de una colonia desarrollada en la Universidad de Cincinnati presentan un fenómeno miotónico. Se las ha utilizado para estudiar los efectos de la tocainida sobre la actividad eléctrica anormal de las fibras musculares aisladas. La tocainida elimina entre un 70 y un 80% esta actividad eléctrica.

MIOTONÍA CONGÉNITA DE THOMSEN

Otras denominaciones: miotonía de Thomsen, miotonía congénita autosómica dominante.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la miotonía congénita de Thomsen?

En 2001, se ha creado en Francia una red nacional RÉSOCANAUX que está coordinada por B. Fontaine (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 objetivo es someter a un gran número de pacientes afectados por enfermedades de los canales musculares, a estudios homogéneos de carácter clínico y biológico, con la finalidad de realizar ensayos terapéuticos (difíciles de organizar a causa del reducido número de enfermos).

En noviembre de 2001 tuvo lugar en Évry (Francia) un seminario de seguimiento de los proyectos financiados. Dicho seminario permitió intercambiar información y analizar las dificultades que surgieron en la puesta en marcha y en el funcionamiento de estas redes de investigación sobre enfermedades raras.

Las mutaciones en el gen del canal de cloro muscular CLC-1, que originan una miotonía congénita de Thomsen, se transmiten de modo dominante. Sin embargo, las mutaciones en el mismo gen CLC-1, reponsables de la miotonía congénita de Becker, son recesivas.

Hasta la actualidad se consideraban mutaciones diferentes. Sin embargo, los investigadores acaban de descubrir que una misma mutación en el gen CLC-1 causaba, en una familia, una forma dominante de miotonía congénita (Thomsen) y, en otra familia, una forma recesiva (miotonía de Becker).

Este descubrimiento hace más difícil el consejo genético, puesto que ya no es posible predecir el modo de transmisión de la mutación.

Las mutaciones del gen CLC-1 conducen a una inactivación del canal de cloro, que está constituido por dos subunidades asociadas. Los investigadores han constatado que las mutaciones recesivas (miotonía de Becker) inactivan una sola de las subunidades, mientras que las mutaciones dominantes (miotonía de Thomsen) provocan la inactivación de las dos subunidades, incluida aquella que no conlleva mutación.

¿Qué es la miotonía congénita de Thomsen?

La miotonía congénita de Thomsen es una enfermedad muscular que forma parte del grupo de enfermedades de los canales iónicos musculares.

Fue descrita en 1876 por Thomsen, un médico danés que padecía, él mismo, esta enfermedad.

Se trata de una enfermedad genética que se transmite de modo autosómico dominante. Cualquier persona afectada tiene un riesgo del 50% de transmitir esta enfermedad a cada uno de sus hijos. Afecta a menos de una de cada 100.000 personas.

¿Cómo se manifiesta?

La miotonía congénita de Thomsen es una enfermedad que está presente desde el nacimiento (congénita) y con frecuencia se manifiesta desde la infancia.

Se caracteriza por una miotonía, es decir, una sensación de rigidez muscular (dificultad para relajar los músculos tras un movimiento voluntario), que mejora con el esfuerzo (repetición del movimiento).

Esta miotonía, frecuentemente grave y discapacitante, puede estar asociada a una hipertrofia muscular característica, que proporciona un aspecto hercúleo o pseudoatlético.

¿Cómo evoluciona?

La miotonía congénita de Thomsen es una enfermedad que evoluciona hasta los 20 años y luego se estabiliza. No afecta a la esperanza de vida de los enfermos.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) muestra, en reposo, el aspecto característico de la miotonía. Durante el esfuerzo es normal.

Es posible, a partir de una muestra de sangre, extraer el ADN de los glóbulos blancos para detectar la anomalía genética asociada.

¿Qué se puede hacer?

Su tratamiento farmacológico no es sistemático (depende de los daños causados por la miotonía). Puede recurrirse a masajes de relajación.

La miotonía de Thomsen exige especiales precauciones con la anestesia, ya que algunos productos pueden agravar los síntomas de la enfermedad.

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

La causa de la miotonía congénita de Thomsen es una anomalía genética de transmisión autosómica dominante localizada en el cromosoma 7 (región 7q35). El gen asociado se conoce desde 1992. Se trata del gen CLC-1, que codifica un canal iónico, el canal de cloro muscular.

Los canales iónicos atraviesan la membrana de las células musculares y permiten el tránsito de partículas cargadas eléctricamente, los iones (sodio, potasio, calcio y cloro). Estos intercambios de iones intervienen en la contracción y en la relajación muscular.

En el gen CLC-1 existen numerosas mutaciones diferentes. Un tercio de las nuevas mutaciones descritas son mutaciones stop.

Los modelos animales utilizados en la miotonía congénita de Thomsen son los ratones KO y los modelos espontáneos *adr* y *mt0*.

SÍNDROME DE SCHWARTZ-JAMPEL

Otras denominaciones: miotonía condrodistrófica, distrofia osteocondromuscular.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre el síndrome de Schwartz-Jampel?

En diciembre de 2000 se han descrito, en tres familias afectadas por el síndrome de Schwartz-Jampel, algunas mutaciones del gen (HSPG2) que codifica el perlecano, una proteína de la envoltura de los fascículos musculares (endomisio).

La pérdida de funcionalidad del perlecano que causan estas mutaciones, probablemente origina una disminución de la integridad de las membranas basales de las células y de la matriz del cartílago.

La identificación de estas mutaciones muestra la importancia del perlecano no sólo para el mantenimiento de la integridad cartilaginosa sino también para la regulación de la excitabilidad muscular.

Algunos investigadores han identificado recientemente (abril de 2002) cinco mutaciones diferentes del gen HSPG2 en tres personas con esta enfermedad, que no pertenecían a la misma familia.

¿Qué es el síndrome de Schwartz-Jampel?

El síndrome de Schwartz-Jampel es una enfermedad de los músculos (miotonía congénita), de los huesos y de las articulaciones.

Este síndrome, descrito por Schwartz y Jampel en 1962, recibe también la denominación de miotonía condrodistrófica o distrofia osteocondromuscular.

Es una enfermedad genética que se transmite de modo autosómico recesivo.

Es muy poco frecuente. Afecta a menos de una persona de cada 10 millones.

¿Cómo se manifiesta?

A menudo, los primeros síntomas aparecen poco después del nacimiento.

El síndrome de Schwartz-Jampel se caracteriza por una miotonía, es decir, una sensación de rigidez muscular (dificultad para la relajación tras un movimiento voluntario), en ocasiones dolorosa.

La apariencia del rostro es característica: pliegues oculares a causa de un estrechamiento de la depresión de los párpados (blefarofimosis), ojos casi cerrados por una caída del párpado superior (ptosis) y párpados fuertemente contraídos porque la miotonía impide la relajación de los músculos de los párpados (blefarospasmo).

La hipertrofia muscular proporciona al niño una apariencia hercúlea o pseudoatlética.

También existen anomalías de los huesos y de las articulaciones que originan problemas de crecimiento y dificultan la marcha.

¿Cómo evoluciona?

En algunos casos (25%) puede existir retraso mental.

En la mayoría de los casos la enfermedad evoluciona poco o nada.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El movimiento no mejora la miotonía.

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) muestra un aspecto característico cuando los músculos están en reposo.

Las radiografías del esqueleto muestran deformaciones de las caderas, de las rodillas, de los codos y del tórax.

¿Qué se puede hacer?

La miotonía, cuando es molesta, puede tratarse con medicamentos.

Puede ser beneficiosa una fisioterapia suave (masajes relajantes, balneoterapia). El tratamiento quirúrgico de los párpados puede considerarse en caso de blefarospasmo grave y de alteraciones importantes de los párpados.

Pueden practicarse actividades deportivas de mantenimiento (natación, bicicleta).

El síndrome de Schwartz-Jampel requiere precauciones especiales en caso de anestesia, ya que no sólo se puede exacerbar la miotonía sino que existe también un riesgo de hipertermia maligna. Este accidente anestésico se manifiesta por la elevación de la temperatura del cuerpo y la rigidez muscular generalizada. Puede prevenirse evitando el empleo de ciertos fármacos en las anestесias generales.

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

La causa del síndrome de Schwartz-Jampel es una anomalía genética del gen HSPG2 localizada en el cromosoma 1 (en 1p34-p36.1). Este gen codifica el perlecano, que es una proteína de la lámina basal presente, sobre todo, en la envoltura de los fascículos musculares (endomисio).

La coexistencia de mutaciones del gen del perlecano y de la miotonía va a favor de un mecanismo que podría explicar de la hiperexcitabilidad muscular, distinto de la alteración de los canales iónicos musculares (que es aplicable a las restantes miotonías congénitas).

PARÁLISIS PERIÓDICA PRIMITIVA HIPOCALÉMICA (ENFERMEDAD DE WESTPHAL)

Otras denominaciones: enfermedad de Westphal, parálisis periódica familiar hipocalémica.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la parálisis periódica primitiva hipocalémica?

En 2001, se ha creado en Francia una red nacional denominada RÉSOCANAUX, que está coordinada por B. Fontaine (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 objetivo es reunir a un gran número de pacientes con enfermedades de los canales musculares, explorados de forma homogénea desde el punto de vista clínico y biológico, con la finalidad de realizar ensayos terapéuticos (difíciles de organizar con un reducido número de pacientes).

En noviembre de 2001 tuvo lugar en Évry (Francia) un seminario de seguimiento de los proyectos financiados. Dicho seminario permitió intercambiar información y analizar las dificultades que surgieron para la puesta en marcha y el funcionamiento de esas redes de investigación sobre enfermedades raras.

¿Qué es la parálisis periódica primitiva hipocalémica?

La parálisis periódica primitiva hipocalémica (o enfermedad de Westphal) es una enfermedad muscular que pertenece al grupo de las enfermedades de los canales iónicos musculares.

Se trata de una enfermedad genética que se transmite de modo autosómico dominante. Cualquier persona afectada tiene un riesgo del 50% de transmitirla a cada uno de sus hijos. Afecta a menos de una de cada 100.000 personas.

¿Cómo se manifiesta?

La primera crisis aparece, generalmente, entre los 10 y los 20 años. La parálisis periódica primitiva hipocalémica se caracteriza por accesos de parálisis de los cuatro miembros durante algunas horas (de 2 a 24 horas de media), que aparecen con una frecuencia variable. Lo más habitual es que la parálisis se inicie en la raíz de los miembros y progrese hacia las extremidades y los músculos del tronco y de la espalda. La gravedad potencial de estas crisis está asociada a los problemas del ritmo cardiaco originados por la hipocalémia. El final de la crisis aparece cuando hay una regresión de la parálisis en el sentido inverso al que se ha producido.

¿Cómo evoluciona?

La frecuencia de los ataques aumenta hasta los 40 años y después, generalmente, disminuye.

Es posible que aparezca una auténtica miopatía con déficit muscular proximal, predominante en la cintura pélvica (pelvis) o, más raramente, un déficit generalizado invalidante.

La esperanza de vida es normal.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Durante la crisis paralítica, una muestra de sangre permite realizar un análisis de la concentración de los diferentes iones que entran en su constitución (ionograma sanguíneo, que muestra los niveles de sodio, potasio y cloro). Pone de manifiesto, especialmente, un déficit de potasio (hipocalemia). El electrocardiograma es indispensable para estudiar posibles problemas cardiacos.

Cuando no hay crisis, los test de provocación pueden poner de manifiesto la hipocalemia. También es posible, a partir de una muestra de sangre, extraer el ADN de los glóbulos blancos y buscar la anomalía genética causante

¿Qué se puede hacer?

La crisis paralítica puede detenerse, en general, con un tratamiento (a base de potasio, por vía oral o intravenosa), cuando se trata suficientemente pronto.

Un cierto número de medidas permite evitar las crisis. Se aconseja un régimen bajo en sal (de 2 a 3 g/día) y en glúcidos (50 a 60 g/día). Hay que evitar, asimismo, el ejercicio físico intenso y la exposición al frío. Si las crisis se hacen demasiado frecuentes y molestas, debe proponerse un tratamiento farmacológico preventivo.

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

La causa de la parálisis periódica primitiva hipocalémica es una anomalía genética situada en el cromosoma 1 (región 1q32). El gen asociado se conoce desde 1995. Se trata del gen CACNL1A3, que codifica el canal de calcio, denominado receptor de las dihidropiridinas.

Los canales iónicos atraviesan la membrana de las células musculares y permiten el tránsito de las partículas cargadas eléctricamente, los iones (sodio, potasio, calcio y cloro). Estos intercambios de iones intervienen en la contracción y la relajación muscular.

En algunos casos todavía poco estudiados, el mal funcionamiento del canal de calcio conduce a una entrada masiva de potasio en las células musculares, lo que da lugar a crisis paralíticas.

Se ha identificado una segunda anomalía genética responsable de la parálisis periódica primitiva hipocalémica. Se trata de una mutación del gen SCN4A, que codifica una parte del canal de sodio muscular. Esta mutación afecta a una región del canal de sodio muscular similar a la del canal de calcio receptor de las dihidropiridinas afectada por las mutaciones del gen CACNL1A3. Hay que señalar que otras mutaciones del gen SCN4A son responsables de la parálisis periódica primitiva hipercalemica y de la paramiotonía de Eulenburg.

En un estudio de investigación sobre mutaciones realizado en 58 personas con parálisis periódica hipocalémica, se encontraron mutaciones en 45 personas. La mutación estaba asociada al canal de calcio, en 40 de ellas y, en 5, al canal de sodio. La caracterización de las mutaciones parece necesaria para poder adaptar un tratamiento apropiado.

Recientemente, se ha descubierto que una mutación en el gen que codifica el canal de potasio KCNE3 es también responsable de una parálisis periódica hipocalémica. Está localizada en el cromosoma 11 (región 11q13-q14).

PARÁLISIS PERIÓDICA PRIMITIVA HIPERCALÉMICA (ENFERMEDAD DE GAMSTORP)

Otras denominaciones: enfermedad de Gamstorp, adinamia periódica hereditaria de Gamstorp, parálisis periódica familiar hipercalémica.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la parálisis periódica primitiva hipercalémica?

En 2001, se ha creado en Francia una red nacional denominada RÉSOCANAU, que está coordinada por B. Fontaine (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 objetivo es someter a un gran número de pacientes con enfermedades de los canales musculares, a estudios homogéneos desde el punto de vista clínico y biológico, con la finalidad de realizar ensayos terapéuticos (difíciles de organizar con un reducido número de pacientes).

En noviembre de 2001 tuvo lugar en Évry (Francia) un seminario de seguimiento de los proyectos financiados. Dicho seminario permitió intercambiar información y analizar las dificultades que surgieron para la puesta en marcha y el funcionamiento de esas redes de investigación sobre enfermedades raras.

La parálisis periódica primitiva hipercalémica y la paramiotonía de Eulenburg son dos enfermedades causadas por mutaciones del canal de sodio muscular. Sin embargo, no responden del mismo modo a los diferentes tipos de medicamentos antimiotónicos.

Un reciente estudio ha permitido comprender por qué algunas clases de medicamentos utilizados contra la miotonía funcionaban mejor en la paramiotonía de Eulenburg que en la parálisis periódica primitiva hipercalémica

¿Qué es la parálisis periódica primitiva hipercalémica?

La parálisis periódica primitiva hipercalémica es una enfermedad muscular que pertenece al grupo de las enfermedades de los canales iónicos musculares. También se denomina adinamia episódica hereditaria de Gamstorp.

Se trata de una enfermedad genética que se transmite de modo autosómico dominante. Cualquier persona afectada tiene un riesgo del 50% de transmitir esta enfermedad a cada uno de sus hijos. Afecta a menos de una de cada 100.000 personas.

¿Cómo se manifiesta?

La parálisis periódica primitiva hipercalémica se caracteriza por episodios de debilidad muscular de los miembros, con una duración de algunos minutos a algunas horas, que aparecen con una frecuencia variable.

Estos accesos se deben a una elevación de la tasa de potasio en la sangre (hipercalemia). Si bien, a veces, esta tasa es normal (forma normocalémica).

Con frecuencia aparece un fenómeno miotónico, es decir, una sensación de rigidez muscular, en la cara y en las extremidades de los miembros.

La primera crisis aparece, generalmente, antes de los 10 años.

Lo más habitual es que haya una regresión espontánea y rápida de los accesos paralíticos.

La miotonía puede persistir entre los accesos.

¿Cómo evoluciona?

La frecuencia de los ataques disminuye habitualmente después de los 30 años. Es posible que aparezca una auténtica miopatía con déficit muscular predominante en la cintura pelviana (pelvis) o, más raramente, un déficit generalizado invalidante.

La esperanza de vida es normal.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Durante el examen clínico, la miotonía puede ponerse de manifiesto en los ojos, cuando se pide al paciente que los cierre varias veces.

La debilidad muscular puede provocarse por inmersión del antebrazo en agua a 15° C.

Cuando no hay crisis, el diagnóstico frecuentemente se confirma mediante la administración de potasio (bajo control médico en hospital) o con el electromiograma, que pone de manifiesto la miotonía.

También es posible buscar la anomalía genética a partir de una muestra de sangre

¿Qué se puede hacer?

Un cierto número de medidas permite evitar las crisis. Se aconseja un régimen rico en azúcares (de 50 a 60 g de glúcidos por día), con comidas frecuentes. Hay que evitar, asimismo, el ejercicio físico intenso y la exposición al frío.

Si las crisis se hacen demasiado frecuentes y molestas, debe proponerse un tratamiento farmacológico preventivo.

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

La causa de la parálisis periódica primitiva hipercalémica es una anomalía genética situada en el cromosoma 17 (región 17q13.1-q13.3). El gen asociado se conoce desde 1995. Se trata del gen SCN4A, que codifica una parte del canal iónico, el canal de sodio.

Los canales iónicos atraviesan la membrana de las células musculares y permiten el tránsito de las partículas cargadas eléctricamente, los iones (sodio, potasio, calcio y cloro). Estos intercambios de iones intervienen en la contracción y la relajación muscular.

Según los modelos celulares establecidos en 1998, la anomalía genética conduce a una mal cierre del canal de sodio.

Los modelos de animales utilizados en el estudio de la parálisis periódica primitiva hipercalémica son los ratones transgénicos Scn4a y los caballos *American Quarter Horse*.

SÍNDROME DEL CANAL LENTO

Otras denominaciones: SCCMS (*Slow-Channel Congenital Myasthenic Syndrome*).

¿Qué es el síndrome del canal lento?

El síndrome del canal lento es una enfermedad genética de la unión neuromuscular, la zona de «comunicación» entre el nervio, que da órdenes, y el músculo que actúa. Forma parte del grupo de síndromes miasténicos congénitos, que se caracterizan por anomalías localizadas antes de (SMC presinápticos), después de (SMC postsinápticos) o en la sinapsis (SMS sináptico), el espacio existente entre el nervio y el músculo por el que se transmite el mensaje enviado desde el nervio al músculo (ver: *Síndromes miasténicos congénitos*). El síndrome del canal lento es un SMC postsináptico de transmisión autosómica dominante.

¿Cómo se manifiesta?

El síndrome del canal lento se expresa desde la infancia hasta la edad adulta. Los primeros signos son los de una deficiencia grave de los músculos de la cabeza, de los hombros y de los extensores de los dedos. Pueden estar asociados a problemas respiratorios y de la deglución.

¿Cómo evoluciona?

La enfermedad evoluciona de forma progresiva hacia un déficit motor y una gran fatigabilidad. Pero la evolución puede estar interrumpida por largos períodos de mejoría, cuya duración varía entre unos meses y varios años. Puede producirse la afectación de los músculos de los miembros inferiores, de los músculos de las cinturas y una escoliosis.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) tras su estimulación pone de manifiesto un defecto característico en la transmisión entre el nervio y el músculo.

Una muestra de sangre permite confirmar la ausencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (presentes de modo general en la miastenia clásica autoinmune). La extracción de un fragmento de nervio y de músculo (biopsia neuromuscular) permite observar la presencia de fibras musculares atrofiadas y vacuolas cerca de la unión muscular.

¿Qué se puede hacer?

Las posibilidades terapéuticas son todavía limitadas. Las anticolinesterasas son ineficaces e incluso pueden agravar la enfermedad. Algunas moléculas derivadas de la quinina permiten reducir el tiempo de apertura del receptor de acetilcolina y, por tanto, mejorar los síntomas.

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

Probablemente son múltiples mecanismos moleculares que causan el síndrome del canal lento. Se han identificado varias mutaciones en los genes que codifican las subunidades alfa, beta y epsilon y constituyen los receptores de acetilcolina (corresponden respectivamente a los genes CHRNA1 en 2q24-q32, CHRNB1 en 17p11-p12 y CHRNE en 17p13).

El receptor de acetilcolina es un canal iónico. La acetilcolina se fija en él durante un tiempo breve e induce la apertura del canal. Éste vuelve a cerrarse hasta la siguiente orden. Las mutaciones en los genes que codifican las diferentes subunidades de los receptores de acetilcolina causan una modificación del tiempo de apertura del receptor de acetilcolina. Se habla, por tanto, de canal lento (apertura prolongada del canal) o de canal rápido (cierre demasiado rápido del canal).

SÍNDROME DEL CANAL RÁPIDO

¿Qué es el síndrome del canal rápido?

El síndrome del canal rápido es una enfermedad genética de la unión neuromuscular, la zona de «comunicación» entre el nervio, que da órdenes, y el músculo, que actúa. Forma parte del grupo de síndromes miasténicos congénitos, que se caracterizan por anomalías localizadas antes (SMC presinápticos), después (SMC postsinápticos) o en la sinapsis (SMS sináptico), el espacio existente entre el nervio y el músculo por el que se transmite el mensaje enviado desde el nervio al músculo (ver: *Síndromes miasténicos congénitos*). El síndrome del canal rápido es un SMC postsináptico de transmisión autosómica recesiva.

¿Cómo se manifiesta?

El síndrome del canal lento comienza desde el nacimiento. Los primeros signos son una parálisis de los músculos extraoculares y una anormal fatigabilidad muscular. Con frecuencia se observa una debilidad de los músculos flexores del cuello, del tronco y de las cinturas.

¿Cómo evoluciona?

La enfermedad evoluciona durante la infancia y luego se estabiliza. Esta evolución da lugar a una afectación de los nervios craneales, problemas de deglución (causantes de desnutrición) y una afectación de los músculos de los miembros.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma) tras su estimulación pone de manifiesto un defecto característico en la transmisión entre el nervio y el músculo.

Una muestra de sangre permite confirmar la ausencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (presentes de modo general en la miastenia clásica autoinmune).

¿Qué se puede hacer?

La afectación respiratoria puede exigir la utilización precoz de ventilación asistida. Algunos tratamientos farmacológicos (diaminopiridina, anticolinesterasicos, etc.) permiten una recuperación sintomática. Teniendo en cuenta la variabilidad de la expresión de esta enfermedad, los tratamientos que son eficaces en algunos enfermos pueden no serlo en otros.

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

Probablemente son múltiples mecanismos moleculares los que causan el síndrome del canal rápido. Se han identificado varias mutaciones en los genes que codifican las subunidades epsilon y delta, que constituyen los receptores de acetilcolina (respectivamente en los genes CHRNE en 17p13 y CHRND en 2q33-34).

El receptor de acetilcolina es un canal iónico. La acetilcolina se fija en él durante un tiempo breve e induce la apertura del canal. Éste se vuelve a cerrar hasta la siguiente orden. Las mutaciones en los genes que codifican las diferentes subunidades de los receptores de acetilcolina causan una modificación del tiempo de apertura del receptor de acetilcolina. Se habla, por tanto, de canal lento (apertura prolongada del canal) o de canal rápido (cierre demasiado rápido del canal).

LISTADO DE LAS DIRECCIONES DE ASEM EN ESPAÑA

www.asem-esp.org

ASEM CENTRAL

Gran Vía de les Corts Catalanes, 562 Ppal. 2ª - 08011 Barcelona
Tel.: 934 516 544 - Fax: 934 516 904
asem15@suport.org

ASEM ANDALUCÍA

Apartado de Correos, 963 - 18080 Granada
Tel.: 958 289 647
asemgranada@mixmail.com

ASEM ASTURIAS

Avd. Gaspar García Laviana / Severo Ochoa, B. 40 bajo - 33210 Gijón
Tel.: 985 165 671
asemasturias@hotmail.com

ASEM CANTABRIA

Centro de Usos Múltiples "Matías Sáinz Ocejo"
Avd. Cardenal Herrera Oria, 63 - Interior - 39011 Santander
Tel.: 942 320 579 - Fax: 942 323 609 (Cocemfe)
info@asemcantabria.org www.asemcantabria.org

ASEM CASTILLA Y LEÓN

Plaza San Vicente, 6 (Local FAMOSA) - 37007 Salamanca
Tel.: 923 581 850
asemcyl@hotmail.com

ASEM CATALUNYA

"Can Guardiola" C. Cuba, 2 - 08030 Barcelona
Tel.: 932 744 983 - Fax: 932 741 392
asemcatalunya@terra.es www.asemcatalunya.com

ASEM GALICIA

Apartado de Correos, 116 - 36200 Vigo
Tel. y Fax: 986 378 001
asemga@teletel.es

ASEM MADRID

C/ Francisco Navacerrada, 12 bajo-izqda - 28028 Madrid
Tel. y Fax: 913 613 895
asem_madrid@hotmail.com www.asemmadrid.org

ASEM VALENCIA

Avd. Barón de Cárcer, 48 - 8. Despacho F - 46001 Valencia
Tel. y Fax: 963 942 886
asemCV@iespana.es www.asem-esp.org/CV



ASEM

Asociación Española
contra las Enfermedades
Neuromusculares

Gran Vía de les Corts Catalanes, 562 pral. 2^a
08011 Barcelona
Teléfono: 93 451 65 44
Fax: 93 451 69 04
E-mail: asem15@suport.org
www.asem-esp.org



A F M

Association Française
contre les Myopathies

Association régie par la loi
du 1er Juillet 1901
Reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59
91002 Évry cedex
Téléphone: 00 33 1 69 47 28 28
Télécopie: 00 33 1 60 77 12 16
E-mail: editions-myoline@mail.afm.genethon.fr
www.afm-france.org

Para la edición de este libro, agradecemos la colaboración de:



DEPUTACIÓN DE PONTEVEDRA

