

el fenotipo de DMB o DMD. Una notable excepción es una familia en la que los hombres con una deficiencia de distrofina permanecían asintomáticos (Morrone et al, 1997). En otros ejemplos, la deficiencia de distrofina se ha asociado con debilidad muy leve, de inicio tardío. Muchos pacientes sólo tienen síntomas de intolerancia al esfuerzo, mialgias y mioglobinuria (Figarella-Branger et al, 1997). Otros pacientes sólo manifiestan una miocardiopatía.

No es posible practicar pruebas genéticas a todos los pacientes con problemas neuromusculares. Sin embargo, cuando se presente la combinación de calambres, debilidad leve y concentración elevada de CK en suero y grandes músculos en la pantorrilla, es aconsejable el análisis de la distrofina y de sus proteínas asociadas. Las correlaciones genotipo-fenotipo son inseguras, pero se ha visto que las alteraciones en los dominios de los radicales amino y carboxilo de la distrofina se hallan asociados con fenotipos más graves. Las deleciones en el dominio *in frame* son más variables y pueden estar asociadas con un fenotipo leve. Las deleciones e inserciones estructurales están asociadas con fenotipos más benignos que las alteraciones no estructurales.

Asesoramiento genético. Como la DMD es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, debería comprobarse el riesgo que tienen todas las mujeres de ser portadoras. Casi el 30% de los casos son esporádicos, debido a mutaciones o deleciones nuevas. En la experiencia de muchos médicos, un porcentaje aún mayor de pacientes nuevos que acuden a la clínica son casos esporádicos, quizás por la amplia disposición del consejo genético y porque las mujeres que son portadoras del gen anormal deciden no tener hijos.

La mayoría de las mujeres portadoras son asintomáticas, pero aproximadamente el 8% padecen debilidad y tienen un fenotipo clínico semejante al de la DMB. Las portadoras manifestadas presentan habitualmente un nivel de CK en suero elevado y cambios miopáticos en el EMG. La biopsia muscular suele mostrar un patrón en mosaico o una tinción moteada de distrofina en el sarcolema. Sin embargo, las pruebas de laboratorio y la biopsia muscular no son suficientemente sensibles para identificar entre las mujeres asintomáticas aquellas que son portadoras, por lo que se requiere el estudio genético.

Los estudios genéticos son aconsejables en todas las posibles portadoras. En una familia en la que la enfermedad se asocia con una delección, existen problemas para determinar si la mujer porta el cromosoma X afectado con las técnicas actualmente disponibles. Actualmente, los laboratorios de genética pueden identificar la presencia de un gen mutante sobre el trasfondo del alelo normal. Esto supone un análisis de dosificación del gen, comparando los alelos normales que tienen una dosis doble con un alelo con delección y un alelo normal que tienen una dosis única (Voskova-Goldman et al, 1997). Así pues, el diagnóstico corriente de estado de portadora cuando se ha identificado una delección en una muestra humana representante se basa en el análisis de la dosificación de un gen. En nuestra estrategia diagnóstica se utiliza la hibridación *in situ* con fluorescencia para detectar portadoras con deleciones mayores en el gen de la distrofina. Desgraciadamente, existen situaciones en las que se puede identificar una mutación en un joven con DMD «esporádica», pero no en la madre, incluso siendo la madre una portadora. Esto es debido a un mosaico de células haploides germinales en el que la mutación de la madre radica solamente en sus oocitos. El índice de recurrencia de la DMD se ha estimado que alcanza al 14%. El diagnóstico prenatal con células amnióticas o biopsias de vellosidades coriónicas puede identificar al feto afectado y, en gran medida, a los que no están afectados.

Otras distrofias de cinturas

Los avances más espectaculares en el estudio de la enfermedad muscular de los últimos años se han relacionado con un grupo de trastornos que eran claramente distróficos pero que se resistían a una clasificación adecuada. El diagnóstico tradicional de las LGMD encubría la incertidumbre del médico. En algunos pacientes, la debilidad era generalmente proximal, pero otras manifestaciones eran dispares. Algunos presentaban más debilidad en la cadera que en los hombros, mientras que en otros era al revés. Se aceptaba generalmente que el término LGMD incluía diferentes enfermedades. Empezando con el descubrimiento de que un defecto en uno de los sarcoglucanos causaba una forma grave de distrofia que se producía en el norte de África, se definieron a continuación otras entidades caracterizadas por defectos en las proteínas estructurales o en las enzimas. Entre éstas se incluyen los sarcoglucanos, la cadena α , de laminina (merosina), la proteasa activada con calcio, la calpaina 3, etc. La designación de la LGMD autosómica dominante es de *tipo 1*, y la designación de la LGMD autosómica recesiva es de *tipo 2*. Las subclasificaciones con una letra del alfabeto caracterizan las diferentes formas genéticas de LGMD 1 y LGMD 2 (v. Tabla 83.1). En las secciones siguientes se comentan las alteraciones de las proteínas conocidas y otras formas de LGMD. Consideradas como un grupo, su prevalencia probablemente se acerca a 1 por 100.000 (van der Kooi et al, 1996). Las LGMD autosómicas recesivas son más frecuentes que las autosómicas dominantes.

LGMD autosómicas dominantes (LGMD1)

LGMD1A (deficiencia de miotilina). Los pacientes con LGMD1A presentan una debilidad proximal mayor en los brazos que en las piernas en la adolescencia y en la vida adulta tardía. En algunos pacientes se produce debilidad distal de brazos y piernas, así como debilidad facial y faríngea. Las concentraciones séricas de CK son normales o se hallan moderadamente elevadas. Las biopsias musculares pueden mostrar vacuolas ribeteadas en las fibras musculares y características de miopatía miofibrilar.

La LGMD1A es alélica a un subtipo de miopatía miofibrilar, y está causada por mutaciones en el gen de la miotilina localizado en el cromosoma 5q22.3-31.3 (Selcen y Engel, 2004). La miotilina es una proteína sarcomérica que se encuentra en el disco Z. Se cree que esta proteína desempeña un papel importante en la miofibrillogénesis y en la estabilización del disco Z y del sarcómero.

LGMD1B (deficiencia de lamina A/C). La LGMD1B es alélica, con la alteración previamente registrada como una distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) autosómica dominante (Bonne, 2000; Van der Kooi et al, 1996). La debilidad de la cintura pélvica y escapular es característica en algunos pacientes, mientras que en otros las manifestaciones iniciales son las contracturas precoces y la debilidad humeral-peroneal. La miocardiopatía con defectos graves de conducción y arritmias también puede producirse con o sin afectación del músculo esquelético. La muerte súbita secundaria a arritmias mortales es frecuente y en muchas ocasiones es necesario insertar un marcapasos. Las concentraciones séricas de CK pueden ser normales o estar elevadas hasta 25 veces. Las biopsias musculares muestran signos distróficos con la infrecuente aparición de vacuolas ribeteadas.

La LGMD1B se localiza en mutaciones en el gen de la lamina A/C localizado en el cromosoma 1q11-21 (Bonne, 1999; Van der Kooi et al, 1997). El corte y el empalme alternativo del transcrito de ARN mensajero (ARNm) de la lamina A/C produce laminas A y C. La lamina A/C es un filamento de tamaño intermedio localizado en la

superficie nucleoplásmica de la membrana nuclear interna donde interacciona con varias proteínas asociadas con la lamina, como la emerina, la proteína anormal asociada con la DMED ligada al cromosoma X. La lamina A/C también puede unirse a la heterocromatina. La inmunotinción de la membrana nuclear con anticuerpos antiemerina es normal, lo cual ayuda a distinguir la miopatía de la DMED ligada al cromosoma X. El examen con microscopio electrónico (ME) muestra alteraciones en los mionúcleos, con pérdida de heterocromatina periférica, alteración de la textura intercromatina y un número de poros nucleares inferior al normal (Sabatelli et al, 2001).

LGMD1C (deficiencia de caveolina-3). Esta infrecuente miopatía se ha asociado con debilidad proximal de las piernas, de inicio infantil, mayor que la debilidad de los brazos y mialgias con el esfuerzo (Carbone, 2000; Minetti, 1998). La progresión es variable. El genotipo clínico asociado a las mutaciones de la caveolina-3 es heterogéneo. Algunas familias presentan debilidad distal, y otras el síndrome de *enfermedad muscular ondulada autosómica dominante* (Betz et al, 2001; Vogerd et al, 2001). La concentración de CK en suero se halla elevada de 3 a 25 veces por encima del valor normal. De hecho, algunos pacientes presentan una elevación de la CK asintomática.

La LGMD1C está causada por mutaciones del gen codificador de la caveolina-3 en el cromosoma 3p25 (Carbone, 2000; Minetti, 1998). Las caveolinas son proteínas estructurales que interactúan con los lípidos y otras proteínas en los caveolos, que son invaginaciones en forma de redoma de la membrana sarcolémica. La inmunotinción del tejido muscular revela una reducción de caveolina-3 a lo largo del sarcolema. El ME revela una disminución de la densidad de los caveolos, así como de la membrana muscular.

LGMD2A (deficiencia de calpaína-3). Varios estudios escrupulosos llevados a cabo durante una década en una población nativa de la isla Reunión del océano Índico han documentado la existencia de una forma de LGMD autosómica recesiva (Fardeau et al, 1996). El gen de la LGMD2A se localizó en el cromosoma 15, y se asoció con una mutación del gen de la proteasa neutra calcioactivada específica muscular (CANP-3 o calpaína-3). Desde su descripción, el trastorno se ha extendido por todo el mundo y puede explicar hasta el 20-26% de las distrofias con distrofina y sarcoglucano normales (Fanin et al, 2001). Probablemente explica la mayoría de casos de LGMD en pacientes de ascendencia española, italiana, brasileña y holandesa. El proceso fisiopatológico subyacente no está aclarado. La CANP-3 no es una proteína estructural sino una enzima que se une a la titina. Puede desempeñar un papel regulador en la modulación y el control de los factores de transcripción y, en consecuencia, puede afectar a la expresión del gen.

La enfermedad se inicia en la infancia o en la vida adulta temprana. Muchos pacientes presentan una enfermedad de curso entre leve y moderado, con pérdida de la deambulación en la vida adulta. En las formas más graves, la debilidad se presenta primero en las caderas y después en los hombros. Los músculos faciales y los flexores y extensores del cuello están fornidos. Las escápulas aladas son diferentes de las de la FSHD, y se caracterizan por la proyección hacia atrás de todo el borde interno de la escápula. Los músculos posteriores del muslo se afectan más intensamente que los extensores de la rodilla; igualmente, los músculos rectos del abdomen parecen afectarse más precozmente. La concentración de CK en suero se eleva pronto de forma destacada, y luego descendiendo, pudiéndose normalizar más tarde. Las biopsias musculares pueden mostrar un infiltrado endomisio de células endoteliales con eosinófilos prominentes, que puede llevar al diagnóstico erróneo de una miositis eosinofílica (Brown y Amato 2006, Krahn et al, 2006).

LGMD2B (deficiencia de disferlina). Las mutaciones en el gen que codifica la disferlina en el cromosoma 2p13 originan una miopatía clínicamente heterogénea (Illarioshkin et al, 1996; Mahjneh et al, 1996). Algunos pacientes muestran un patrón de debilidad de las cinturas (LGMD2B), mientras que otros muestran debilidad y atrofia de los músculos de la pantorrilla (miopatía de Miyoshi). Además, algunos pacientes tienen afectado precozmente el músculo tibial anterior. Las disferlinopatías se presentan sólo en el 1 % de las LGMD, pero en el 60% de las miopatías distales (Fanin et al, 2001). Desde otra perspectiva, el 80% de pacientes con disferlinopatías tienen una miopatía distal, el 8% tienen LGMD y el 6% solamente presentan elevaciones asintomáticas de la CK asintomática.

Las disferlinopatías se presentan clásicamente en la adolescencia o en la edad adulta temprana. La progresión suele ser lenta, pero algunos pacientes pierden la ambulación entre los 20 y los 30 años de edad, mientras que otros pueden caminar hasta una edad más avanzada. Es interesante destacar que existe una variabilidad intrafamiliar en el patrón de debilidad y progresión de la enfermedad.

La concentración de CK en suero se eleva entre 35 y 200 veces por encima del valor normal. Las preparaciones histológicas musculares muestran características distróficas en los músculos que están gravemente afectados, y signos miopáticos no específicos en los menos afectados. Ocasionalmente, se aprecia un llamativo proceso inflamatorio perivascular o endomisio, que puede llevar a un diagnóstico incorrecto de polimiositis. Sin embargo, a diferencia de la polimiositis, las células inflamatorias no invaden las fibras musculares que no están necróticas. Una característica inmunohistológica valiosa es la demostración de un complejo de ataque a la membrana en el sarcolema de las fibras musculares no necróticas. Esta característica se observa también en otras distrofias con cambios inflamatorios secundarios (p. ej., la FSHD, disferlinopatías), pero no en las miopatías inflamatorias primarias (es decir, polimiositis, dermatomiositis o miositis con cuerpos de inclusión) (Spuler y Engel, 1998). El diagnóstico se puede confirmar con inmunotinción e inmunotransferencia. La disferlina se localiza en la membrana sarcolémica, pero no interactúa directamente con la distrofina ni con los sarcoglucanos. Se piensa que la disferlina desempeña un papel importante en la reparación de la membrana (Bansal et al, 2003; Cenacchi et al, 2005).

LGMD2C, 2D, 2E y 2F (deficiencias de sarcoglucanos). Cuatro sarcoglucanos expresados en el músculo se hallan asociados con formas diferentes de LGMD2 autosómica recesiva. Las LGMD2C, 2D, 2E y 2F están causadas por mutaciones en los genes del sarcoglucano- γ , sarcoglucano-a, sarcoglucano- β y sarcoglucano-5, respectivamente. El gen del sarcoglucano-a radica en el cromosoma 17, el sarcoglucano- β en el cromosoma 4, el sarcoglucano- γ en el cromosoma 13 y el sarcoglucano-S en el cromosoma 5. Los numerólogos pueden recordarlo pensando que 17 menos 4 son 13. Esto lleva a la pregunta de cómo recordar el último cromosoma, salvo que se quieran contar los dígitos de los números previos. Los casos originales de distrofia muscular autosómica recesiva grave del niño, aunque se describieron como deficiencias del sarcoglucano-a, en realidad estaban unidas al cromosoma 13, que es el *locus* del sarcoglucano- γ , más que el del sarcoglucano-a. Esto demuestra el peligro que existe en las pruebas diagnósticas de estas enfermedades. Los sarcoglucanos están estrechamente entrelazados, y cuando uno está ausente, los otros también pueden faltar. Esto ocurre especialmente con el sarcoglucano-a, por lo que esta herramienta diagnóstica puede resultar tanto valiosa como engañosa. La ausencia de a-sarcoglucano es una indicación para buscar el gen anormal, ya sea una sarcoglucanopatía a, β , γ o 8.

No se dispone de estudios en grandes poblaciones, pero las investigaciones de las biopsias musculares indican que las sarcoglicanopatías se presentan en más del 10% de los pacientes con un síndrome de LGMD en presencia de distrofina (Duggan et al, 1997). En estos casos, las sarcoglicanopatías-a aparecen en el 6% de los pacientes, las sarcoglicanopatías-P en el 3%, las sarcoglicanopatías-y en el 1% y las sarcoglicanopatías-5 en menos del 1%. Sin embargo, en el norte de África las deficiencias de sarcoglicanos se estiman en casi el 50% de las distrofias musculares.

No hay experiencia suficiente para separar clínicamente las enfermedades; todas se presentan con debilidad del tronco y las extremidades y una concentración sérica de CK de 1.000 unidades o superior. No hay debilidad facial. Se produce hipertrofia de las pantorrillas, pero los hallazgos cardíacos no son importantes. La debilidad grave parece asoociarse principalmente con una deficiencia de sarcoglicano, y se parece a la DMD en cuanto a la progresión y a la pérdida de la ambulación. Las deficiencias de a-sarcoglicano son variables, y pueden ser graves o leves (Dincer et al, 1997). En algunos pacientes, el inicio de la debilidad se retrasó hasta la vida adulta, permitiendo la función sin discapacidad grave, a pesar de la debilidad proximal. Se observó una deficiencia de P-sarcoglicano en una comunidad Amish del sur de Indiana. En los pacientes Amish, la enfermedad fue más benigna que en una chica con un fenotipo de DMD que también tenía un defecto del P-sarcoglicano.

Intuitivamente, se podría pensar que la gravedad de la enfermedad en las sarcoglicanopatías, como en las distrofinopatías, depende de que la proteína esté ausente o en menor cantidad y de que su estructura esté alterada, aunque conserve cierta función. Aunque las enfermedades se parecen en gran manera a la deficiencia de distrofina, la información sobre la respuesta al tratamiento es inadecuada. Los médicos que se encuentran con un paciente con debilidad proximal de inicio precoz y una elevación marcada de la CK deben realizar los estudios adecuados para estas enfermedades.

LGMD2G (deficiencia de teletonina). El fenotipo de esta infrecuente forma de distrofia muscular puede presentarse tanto con debilidad proximal como distal (Moreira et al, 1997). La media edad de comienzo es a los 12,5 años. Las piernas se afectan más que los brazos, y los músculos cuádriceps y tibial anterior muestran una debilidad significativa. La concentración de CK en suero se halla elevada de 3 a 17 veces por encima del valor normal. Las preparaciones histológicas musculares muestran características distroficas, y con frecuencia se observan ribetes de vacuolas dentro de las fibras musculares.

La LGMD2G se ha relacionado con mutaciones en el gen codificador de la teletonina en el cromosoma 17q11-12 (Moreira et al, 2000). La teletonina es una de las proteínas musculares más abundantes cuando se localiza en el sarcómero. La teletonina puede interaccionar con las grandes proteínas sarcómeras titina y miosina. La teletonina anómala puede alterar la miofibrillogénesis normal.

LGMD2H. Este trastorno se ha registrado en varias familias originarias de Manitoba Hutterite (Weiler et al, 1998). La edad de comienzo es a los 8-27 años. La progresión era lenta, y la mayoría de pacientes seguían ambulatorios hasta la cuarta década de la vida. La concentración de CK en suero varía de 250 a más de 3.000 UI/l y el EMG muestra un patrón miopático. Se cree que el factor genético es una mutación en el gen que codifica la ligasa de la E3-ubiquitina (conocida también como TRIM32), localizada en el cromosoma 9q31-q33 (Frosk et al, 2002).

LGMD2I. Esta infrecuente LGMD fue descubierta por primera vez en una gran familia consanguínea de Túnez (Dris et al, 2000). Posteriormente, se ha observado una distribución mundial de la distrofia. Es el tipo más habitual de LGMD en los pacientes de ascendencia inglesa. El fenotipo clínico es variable (Brockington et al, 2001, 2002). Se inicia entre el primer año de vida (p. ej., congénita) y la cuarta década de la vida. El curso clínico puede ser parecido al de la distrofia muscular congénita o una DMB benigna. Puede desarrollarse una miocardiopatía grave. La CK sérica es de 10 a 30 veces superior al nivel de normalidad en algunos pacientes afectados más jóvenes, pero es normal en individuos de mayor edad.

Cuando se identificaron las mutaciones en el gen que codifica la proteína relacionada con fukutina (FKRP), se comprobó que el gen de la LGMD 2I estaba ligado al cromosoma 19q13.3 (Brockington et al, 2002). Asimismo, se encontraron mutaciones de este gen en pacientes con CDM con merosina normal (DMC tipo 1C). La FKRP es una glucosiltransferasa, y su deficiencia se asocia con una glucosilación anormal del distroglicano.

Miopatía miofibrilar. El hallazgo patológico característico de la miopatía miofibrilar (MMF) es la alteración de las miofibrillas en el ME y la acumulación excesiva de desmina en las fibras musculares en la inmunotinción (Amato et al, 1998; Ceuterick y Martin, 1996; Dalakas et al, 2000; DeBleecker et al, 1996; Nakano et al, 1996, 1997). La desmina no es la única proteína acumulada; por tanto, se prefiere el término miopatía miofibrilar. Esta miopatía se ha descrito en la literatura médica como una miopatía de depósito de desmina, miopatía por desmina, desminopatía familiar, miopatía con cuerpos esfereoides, miopatía con cuerpos citoplásmicos, miopatía con cuerpos de Mallory, miocardiopatía familiar con depósitos vermiformes subsarcolemales, miopatía con acumulación intrasarcoplásmica de material granulofilamentoso denso, miopatía de Markesbery-Griggs y miopatía con cuerpos de inclusión hereditaria (MCI-h) con insuficiencia respiratoria precoz (Amato et al, 1998). La clasificación original de muchos de estos trastornos se hizo como formas de miopatía congénita, pero ahora está claro que la MMF es una distrofia muscular.

La MMF se asocia con un espectro de fenotipos clínicos (Amato et al, 1998). La mayoría de pacientes desarrolla debilidad entre los 35 y los 45 años de edad, aunque puede iniciarse entre el primer año de vida y la vida adulta tardía. Pueden afectarse los músculos cardíaco y esquelético y dominar el cuadro clínico. La debilidad de las extremidades puede ser predominantemente distal y afectar a brazos o piernas. En otros casos se afectan los músculos proximales más que los distales. Los músculos faciales y faríngeos también se hallan afectados. En algunos pacientes, la debilidad sigue una distribución facio-escapulohumeral o escapuloperoneal.

La miocardiopatía puede manifestarse como arritmias o defectos de la conducción y como insuficiencia cardíaca congestiva. Puede ser necesario colocar un marcapasos o realizar un trasplante cardíaco. La debilidad grave de los músculos respiratorios también puede complicar la MMF. Además, existen casos infrecuentes de afectación del músculo liso que causa una pseudoobstrucción intestinal.

Las biopsias musculares muestran variabilidad en el tamaño de las fibras, aumento de núcleos centrales y, ocasionalmente, predominio de fibras de tipo I (Amato et al, 1998; DeBleecker et al, 1996; Nakano et al, 1996, 1997). También pueden evidenciarse fibras musculares con vacuolas ribeteadas. Al microscopio óptico y al electrónico se evidencian dos tipos mayores de lesiones: estructuras hialinas y lesiones no hialinas. Las estructuras hialinas son inclusiones granulares citoplásmicas que son clásicamente eosinofílicas en las tinciones de hematoxi-

lina-eosina, y verde-azul oscuro u ocasionalmente rojo en las tinciones de tricromo de Gomori modificado. Aparecen como cuerpos citoplásmicos, cuerpos esferoides o cuerpos de Mallory en el ME. Las lesiones no hialinas aparecen como áreas de color verde oscuro de material amorfo en las tinciones tricrómicas de Gomori. En el ME, estas lesiones no hialinas se corresponden con focos de destrucción de miofibrillas y consisten en miofilamentos alterados, cuerpos derivados de disco Z, estructuras densas moteadas originadas en el disco Z y división del disco Z. La inmunohistoquímica revela que las lesiones hialinas y no hialinas contienen desmina y otras proteínas (Amato et al, 1998; De-Bleecker et al, 1996; Nakano et al, 1996, 1997). Por inmunohistoquímica también se observa que las lesiones no hialinas reaccionan intensamente para desmina, distrofina, gelsolina, el extremo amino de la proteína precursora P-amiloide y NCAM. Sin embargo, las lesiones no hialinas carecen de actina, α -actinina, miosina y, menos constantemente, titina y nebulina. En cambio, las estructuras hialinas están formadas por restos compactados y degradados de filamentos gruesos y finos y reaccionan a la actina, α -actinina y miosina, además de a la distrofina, gelsolina y el extremo amino de la proteína precursora P-amiloide; no reaccionan a NCAM y lo hacen de forma variable a la desmina. Los dos tipos de lesiones también reaccionan a la α B-cristalina, α -antiquimiotripsina y ubiquitina, y pueden ser congolicas. Es interesante destacar que las fibras musculares anormales también expresan anormalmente varias cinasas dependientes de la ciclina en el citoplasma, como CDC2, CDK2, CDK4 y CDK7 (Amato et al, 1999).

La patogénesis de la MMF es multifactorial (Selcen et al, 2004). Las mutaciones en el gen miotilina en el cromosoma 5q22-31 pueden causar muchos casos autosómicos dominantes. Por tanto, son alélicos a la LMMD1A (Selcen y Engel, 2004). Otros casos autosómicos dominantes están causados por mutaciones en el gen ZASP localizado en el cromosoma 10q22.3-10q23.2 en 11 pacientes (Selcen y Engel, 2005). Se han identificado mutaciones menos frecuentes en los genes que codifican desmina, α B-cristalina y filamina C. Los casos autosómicos recesivos de MMF se han atribuido a mutaciones en el gen de la desmina y también en el gen de la selenoproteína N1. Debe destacarse que todas estas proteínas son importantes en la formación y la estabilización del disco Z.

Distrofias musculares congénitas

Las distrofias musculares congénitas, abreviadamente DMC por convención, forman un grupo de trastornos que se presenta habitualmente en el nacimiento con una hipotonía intensa y debilidad en el tronco y las extremidades. Todas se heredan de forma autosómica dominante, y tienen una afectación mayor o menor del tejido nervioso. Destacan las contracturas de las articulaciones, especialmente de los tobillos, rodillas y caderas. Puede acompañarse de retraso mental y, en muchos niños, la imagen de resonancia magnética (RM) muestra un aumento sorprendente de señal en tiempo T2 en la sustancia blanca cerebral. Clínica y genéticamente se han podido identificar varias formas de DMC. Las que se han registrado mejor son la *DMC clásica u occidental*, el *tipo de distrofia muscular congénita de Fukuyama (DMCF)*, el *síndrome de Walker-Warburg* y la *enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori*. La forma clásica de DMC (DMC tipo 1) es la forma más habitual de DMC en el hemisferio occidental, y genéticamente es heterogénea. Aproximadamente el 50% de los casos de DMC clásica se asocian con una deficiencia primaria de merosina o α_2 -laminina (DMC 1 A). Otras formas de DMC clásica con deficiencia normal o secundaria de merosina se han relacionado posteriormente con mutaciones en FKRP (DMC1C) e integrina.

Deficiencia de laminina α_2 (merosina). La laminina α_7 forma parte de una gran familia de proteínas glucosiladas localizadas en el fondo de la membrana. La laminina se compone de tres cadenas distintas: α_2 , β , y γ . El extremo amino se separa para formar una estructura de tipo cruzado, y el otro extremo de la molécula se enlaza con el complejo distroglicano. En los seres humanos, la laminina α_2 se codifica por un gen del cromosoma 6. La laminina α_2 se encuentra en el músculo, la piel y los nervios periféricos.

Las características distintivas de la merosinopatía incluyen debilidad grave del tronco y de las extremidades e hipotonía al nacer, con conservación de los músculos extraoculares y de la cara. Se encuentran contracturas importantes de pies y caderas. Aunque la inteligencia con frecuencia es normal, la incidencia de epilepsia es del 12 al 20%. En la RM del cerebro con frecuencia se encuentra un aumento de la señal en la sustancia blanca en imágenes potenciadas en T2. La tomografía computarizada (TC) de la cabeza revela lucencias de la sustancia blanca. En gran parte, estos niños están muy discapacitados y pueden depender de sus cuidadores durante toda la vida.

Las formas leves tienen un comienzo más tardío, y la debilidad muscular es ligera (Tan et al, 1997). Es probable que la ausencia completa de proteína laminina α cause una destrucción muscular marcada, pero las deficiencias parciales causan síntomas menos graves. Esta situación es similar a la que se observa en la deficiencia de distrofina. El diagnóstico depende de la demostración de una alteración de merosina en el músculo (Sewiy et al, 1997). Existen anticuerpos comerciales para este fin, pero no todos los anticuerpos muestran la anomalía, especialmente si se encuentra parte de la cadena de laminina α_2 . Al igual que en la deficiencia de distrofina, puede ser ventajoso utilizar por lo menos dos anticuerpos diferentes. La biopsia de piel o músculo revela una deficiencia de merosina. El diagnóstico final se basa en mostrar una anomalía en el gen de la merosina en el cromosoma 6, porque la reducción de laminina α_2 también se produce como un fenómeno secundario en otras miopatías con inestabilidad de la membrana.

En el 50% de los casos de DMC clásica, las biopsias musculares demuestran una ausencia de merosina en el músculo. Los estudios de laboratorio revelan una concentración sérica de CK elevada, característica de cualquier enfermedad muscular con inestabilidad de la membrana. El EMG, además de demostrar anomalías del músculo, muestra un retraso de las velocidades de conducción nerviosa, como cabría esperar por la expresión de laminina α en el tejido nervioso.

Otras formas de DMC tipo 1 clásica. Algunos pacientes con síntomas idénticos no tienen una mutación en el gen de la laminina α_2 (Fig. 83.13). Con frecuencia, los síntomas musculares son más leves, y estos niños ganan función al crecer y pueden caminar de forma independiente. Estas miopatías progresan más lentamente que la DMC merosin-negativa, y muchos pacientes sobreviven hasta la edad adulta.

La DMC de tipo IB está relacionada con mutaciones en el gen que codifica la subunidad α -7 de la integrina α -7 β 1D (Hayashi et al, 1998). La integrina es una proteína sarcolémica que se enlaza con la merosina, y seguramente es importante para la integridad estructural de la membrana muscular. La DMC de tipo 1C con merosina normal se ha registrado en pacientes con mutaciones en FKRP (Brockington et al, 2002). Como se ha observado en la sección de la LGMD, las mutaciones de esta proteína también se han descrito en la LGMD2I. Por tanto, igual que en las distrofinopatías, las sarcoglicanopatías y las merosinopatías, es posible que exista un amplio rango de fenotipos clínicos. Se cree que la FKRP desempeña un papel importante en la glucosilación de otras proteínas. El distroglicano- α , que se une a la merosina, suele estar fuertemente glucosilado. Las mutaciones en



FIGURA 83.13 Distrofia muscular congénita (de tipo clásico).

Este niño también tenía debilidad y contracturas en las extremidades. La enfermedad era relativamente estable.



FIGURA 83.14 Distrofia muscular congénita de tipo Fukuyama.

Esta niña presentaba un retraso grave con muchas convulsiones y contracturas destacadas en las extremidades. Estaba muy débil y no podía soportar su propio peso. La enfermedad no era progresiva. Sus dos hermanos padecían la misma enfermedad.

la FKRP alteran la glucosilación normal del distroglucano-a y pueden ser causa de inestabilidad de la membrana muscular.

Distrofia muscular congénita de tipo Fukuyama. La DMCF, como otras DMC, se hereda como una enfermedad autosómica recesiva. La miopatía se halla relacionada con mutaciones del gen que codifica la fukutina, localizado en el cromosoma 9q31-33 (Kobayashi et al, 1998). Se puede observar pérdida secundaria de laminina α_2 y distroglucano-a. La fukutina es una enzima asociada al aparato de Golgi, y se cree que participa en la glucosilación de otras proteínas. El distroglucano-a está fuertemente glucosilado, y la mutación de la fukutina probablemente produce una glucosilación anormal del distroglucano-a (y quizá de otras proteínas importantes), alterando de este modo la estructura tridimensional normal de la proteína, y alterando asimismo la integridad del complejo glucoproteína-distrofina. Este complejo también se expresa en el SNC, y probablemente ocasiona las manifestaciones del SNC que acompañan a la DMCF.

Los niños suelen ser normales al nacer. Algunos están «focos», y a los 3 meses de edad en el 70% aparecen contracturas en las caderas, rodillas y tobillos. Los niños con frecuencia presentan un retraso mental grave, a veces hasta el punto de que nunca desarrollan el habla, y las convulsiones, crisis motoras mayores o *petit mal* son habituales (Fig. 83.14). Otro hallazgo frecuente es la asimetría del cráneo.

que se observa con frecuencia en la exploración física. Es casi imposible estudiar la fuerza muscular en estos niños, aunque la debilidad es difusa y a menudo discapacitante, de forma que el niño nunca aprende a caminar. La debilidad se produce en la cara y el cuello. Habitualmente, estos niños son totalmente dependientes y nunca consiguen un grado de actividad independiente. La enfermedad muscular es de progresión moderada o lenta y con frecuencia alcanzan la supervivencia hasta la primera edad adulta.

La concentración de CK en suero suele estar destacadamente alta. Las preparaciones histológicas del músculo muestran cambios distróficos, con variaciones del tamaño de las fibras y fibrosis. Son frecuentes los núcleos internos, y por biopsia se distingue fácilmente este trastorno de otras miopatías no progresivas congénitas y de miopatías adquiridas, como la polimiositis. La variante de Fukuyama no parece una DMD y el único problema real es diferenciarla de otras formas de distrofia congénita. Igual que en las otras distrofias congénitas, la biopsia muscular puede mostrar cambios que indican un componente neurogénico adicional. Los cambios en el tamaño de las fibras no son aleatorios y algunos fascículos contienen fibras mucho más pequeñas que otros. Este cambio no aleatorio difiere de la atrofia por deservación, en la que existe una extensa variabilidad aleatoria en el tamaño de las fibras en los fascículos individuales (Fig. 83.15).

La RM y la TC muestran diversas alteraciones, pero la más llamativa es la presencia de lucencias, especialmente en el área frontal (Fig. 83.16). Estos cambios raramente se extienden a la rodilla del cuerpo calloso, y conservan las regiones subependimarias mediales

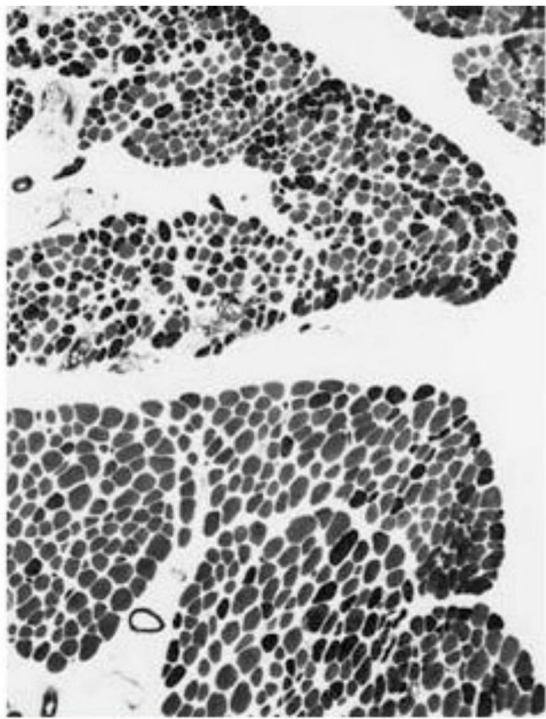


FIGURA 83.1 5 Biopsia de un paciente con distrofia muscular congénita de tipo Fukuyama. Junto a la gran variabilidad del tamaño de las fibras y el predominio de fibras de tipo 1 con fibrosis, obsérvese la distribución no aleatoria de la atrofia. El fascículo de la parte inferior de la figura contiene fibras más grandes que las de la parte superior (tinción con trifosfatasa de miosina adenosa, pH 9,4).



FIGURA 83.1 6 Tomografía computarizada de la cabeza de un paciente con distrofia muscular congénita de tipo Fukuyama que muestra las radiolucencias de la sustancia blanca, especialmente hacia los polos frontales.

juntos con los trígonos y las astas occipitales. A medida que los niños crecen, estas lucencias desaparecen en secuencia desde la región occipital hasta la frontal, de forma parecida a la progresión de la mielinación normal. Ocasionalmente, se observa una palidez marcada de la mielina en el centro semioval, junto con una gliosis o edema leve. El examen post mórtem muestra numerosas malformaciones cerebrales, como agiria, paquigiria y microgiria. La corteza puede tener un aspecto adoquinado, ausencia de laminación de la sustancia gris y otras características anormales de la citoarquitectura. Se encuentran heterotopias en el tronco encefálico y las meninges basales, como la micropoligiria del cerebelo. Otras características asociadas son dilatación ventricular, surcos dilatados y estenosis acueductal. En resumen, existen destacadas alteraciones en la arquitectura del cerebro.

Síndrome de Walker-Warburg y enfermedad músculo-ojo-cerebro.

El síndrome de Walker-Warburg y la enfermedad músculo-ojo-cerebro se caracterizan por la combinación de distrofia muscular y malformaciones graves de la retina y los ojos (Haltia et al, 1997). Ambos trastornos son más graves que la DMCF. El síndrome de Walker-Warburg es una enfermedad fatal, con muerte dentro de los primeros 2 años de la vida. Los cambios graves oculares en el síndrome de Walker-Warburg incluyen microftalmía, colobomas, cataratas congéni-

tas y glaucoma, opacidades corneales, displasias retinianas y desprendimientos, hipoplasia del vitreo y atrofia óptica. En la enfermedad músculo-ojo-cerebro aparece miopía grave con posible membrana prerretiniana o gliosis, pero no se observan anomalías estructurales graves de los ojos.

Los hallazgos en el SNC difieren, y la RM resulta una técnica valiosa para distinguir las dos entidades (Van der Knaap et al, 1997). La RM en el síndrome de Walker-Warburg muestra varias combinaciones de hidrocefalia, estenosis acueductal, hipoplasia cerebelosa y de la protuberancia, con el vermis posterior pequeño, malformaciones de Dandy-Walker y córtex en adoquín con lisencefalia y paquiencefalia. Las imágenes en tiempo T1 muestran una disminución difusa de señal en la sustancia gris; las imágenes en T2 muestran defectos de mielinización. En la enfermedad músculo-ojo-cerebro los cambios corticales son más leves y los cambios de la sustancia blanca son más focales.

En el síndrome de Walker-Warburg se han identificado mutaciones en genes que codifican cuatro proteínas: glucosiltransferasa O-manosiltransferasa 1 y 2 (POMT1 y POMT2), fukutina y FKR. Sin embargo, éstas explican una minoría de los casos (Beltran-Valero de Bemabe et al, 2002; Cormand et al, 2001; Diesen et al, 2004; Van Reeuwijk et al, 2005). Las mutaciones en el gen POMT1 en el cromosoma 9q31-33 explican el 20% de los casos del síndrome de

Walker-Warburg (Van Reeuwijk et al, 2005). Algunos casos de enfermedad músculo-ojo-cerebro están causados por mutaciones en el gen que codifica la O-manosa p~ 1,2-iV-acetilglucosaminil transferasa (POMGnTI) localizado en el cromosoma 1p3 (Yoshida et al, 2001). La glucosiltransferasa O-manosiltransferasa 1 (*POMT1*) forma un complejo con una segunda O-manosiltransferasa supuesta (*POMT2*) para catalizar el primer paso en la O-manosil glucosilación (Muntoni y Voit, 2004, 2005). Por consiguiente, la transferencia de iV-acetilglucosamina a O-manosa de las glucoproteínas está catalizada por la O-manosa p-1,2-V-acetilglucosaminiltransferasa (POMGnTI).

Otras distrofias musculares congénitas

Distrofia muscular congénita de Ullrich. La DMC de Ullrich, conocida también como distrofia atónica-esclerótica, va acompañada de debilidad neonatal, contracturas múltiples e hiperlaxitud distal. En los niños afectados se observa una protrusión marcada del calcáneo del pie. El curso clínico es estático o lentamente progresivo. La concentración de CK en suero es normal o ligeramente elevada. Se han registrado mutaciones en subunidades del colágeno tipo VI, lo cual sugiere que este trastorno es alélico con la miopatía de Bethlem (Carmacho Vanegas et al, 2001).

Distrofia muscular congénita con el síndrome de columna rígida. Este trastorno se presenta en el primer año de vida con hipotonía, debilidad y retraso de hitos motores. La movilidad de la columna está reducida y muchos niños desarrollan escoliosis y contracturas en las rodillas y codos. La concentración de CK en suero es normal o está moderadamente elevada. Las preparaciones histológicas musculares revelan predominio de tipo 1, aumento de los núcleos internos y características miopáticas no específicas. En algunos familiares, la miopatía se halla relacionada con mutaciones del gen de la selenoproteína N1 localizado en el cromosoma 1p3 (Moghadaszadeh et al, 2001). Otros trastornos miopáticos (es decir, distrofia muscular de Emery-Dreifuss) también pueden estar asociados con el síndrome de columna rígida.

Otras formas regionales de distrofias musculares

Distrofia de Emery-Dreifuss (deficiencia de emerina) ligada al cromosoma X. La forma más frecuente de DMED se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. El gen (*STA*) se localiza en el Xq28 y codifica la emerina. La emerina se localiza en la membrana muscular interna, desde la cual se proyecta dentro del nucleoplasma (Manilal et al, 1996). La emerina pertenece a la familia de las proteínas estructurales lamina-asociadas, que son importantes en la organización de la membrana nuclear y en su unión con la heterocromatina.

La DMED se caracteriza por atrofia y debilidad de la parte superior de los brazos, los hombros y los músculos del compartimento anterior de las piernas. Esta debilidad se asocia con contracturas, que se producen pronto, especialmente en los codos, la parte posterior del cuello, los músculos paraespinales y el tendón de Aquiles. Las contracturas del codo son características, se producen pronto y son graves. Al extender el brazo, se encuentra una súbita resistencia, que se parece más al hueso que a la presión de un tendón tenso. El trastorno progresa lentamente y con frecuencia se extiende para afectar a otros grupos musculares, como los de la cadera. Las complicaciones cardíacas son frecuentes. El bloqueo de la conducción puede explicar la muerte imprevista, a veces súbita, de estos pacientes. Se produce parálisis auricular en la que las aurículas son eléctricamente inexcitables y el corazón responde sólo al ritmo ventricular. Otros problemas cardíacos incluyen enfermedad del miocardio ventricular con insuficiencia ventricular. Las portadoras

pueden desarrollar alteraciones cardíacas más adelante y se produce muerte súbita. La gravedad de la cardiopatía tanto en los hombres como en las mujeres aumenta con la edad.

El cuadro clínico de la DMED es característico. Los estudios de ADN que muestran el defecto génico confirman el diagnóstico. Debido a que se encuentra emerina en muchos tejidos, la biopsia de piel que muestra la ausencia de la proteína de los núcleos en la piel confirma el diagnóstico. La biopsia muscular y el EMG confirman una miopatía. Las concentraciones de CK pueden estar elevadas. En todo paciente con el síndrome debe realizarse un ECG repetido a intervalos regulares. Se recomienda realizar un ECG regular a otros miembros de la familia por la posibilidad de una afectación cardíaca aislada.

El análisis y el abordaje de los problemas cardíacos son los aspectos más destacados del tratamiento. Muchos pacientes con DMED necesitan un marcapasos a una edad relativamente temprana, y otros requieren tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva por insuficiencia ventricular. Como el bloqueo auricular acostumbra a ser brusco, repentino y mortal, es aconsejable implantar un marcapasos cuando se establece el diagnóstico. Es importante comprobar que el marcapasos no retrase el desarrollo de una miocardiopatía y que sólo proteja al paciente frente a las complicaciones del bloqueo de la conducción. Las mujeres portadoras deberían controlarse con un ECG a partir de los 35 años.

Distrofia facioescapulohumeral. La FSHD se hereda de forma autosómica dominante. Su prevalencia es de 1-2 por 100.000. El gen responsable se ha localizado en muchas familias en el cromosoma 4q35, aunque no en todas. La anomalía genética es una delección en la repetición de la secuencia 3,3 kb denominada D4Z4. La digestión de la endonucleasa EcoRI produce un fragmento que es más corto que 34 kb en muchas familias con FSHD, si se compara con la longitud superior a 40 kb de los individuos sanos. Anteriormente, los resultados quedaban oscurecidos por la existencia de una secuencia idéntica en el cromosoma 10. A pesar de esta confusión, las pruebas de ADN son fiables (Upadhyaya et al, 1997), aunque unos pocos pacientes con el mismo fenotipo no presentan anomalías en la secuencia del cromosoma 4. La gravedad de la enfermedad guarda relación con el tamaño de la delección; los fragmentos más pequeños se asocian con los trastornos más graves. Otro fenómeno mostrado por estas familias es la anticipación de la enfermedad: los casos se producen con más gravedad y a una edad más joven en generaciones sucesivas (Tawil et al, 1996). Esto sugiere que la mutación es dinámica, que puede ser cada vez más grave en cada generación, como sucede en la distrofia miotónica.

Una característica confusa de la región anormal es que no parece contener ningún gen real. La posición del gen candidato, aunque ligeramente eliminado del área suprimida, puede mostrar una expresión inadecuada por los cambios en el entorno (posición por abigarramiento) (Fisher y Upadhyaya, 1997). La FSHD puede deberse a la hiperexpresión inadecuada de ciertos genes, más que a la ausencia o hipoexpresión de genes, como sucede en la mayoría de distrofias (Tawil y Van Der Maarel, 2006). La región D4Z4 contiene un represión transcripcional cuya delección causa una hiperexpresión de genes localizados en dirección 5' de D4Z4 en músculo esquelético de FSHD (Gabellini et al, 2006).

La FSHD varía de intensidad incluso en la misma familia. Algunos pacientes pueden tener una debilidad facial leve que puede pasar inadvertida durante la vida. Otros pueden tener una parálisis total de la cara y debilidad grave de otros músculos del cuerpo, que pueden causar la postración en una silla de ruedas hacia los 9-10 años de edad. En un

caso prototípico, se inicia durante la adolescencia. La debilidad facial se manifiesta por la dificultad de hinchar un globo o sorber con una paja. Los niños afectados duermen a veces descubriendo la esclerótica de los ojos a través de los párpados parcialmente abiertos. La expresión facial está relativamente respetada, pero la sonrisa acostumbra a ser plana y transversal, a diferencia de la curvatura que existe normalmente hacia arriba. Cuando el paciente intenta silbar, los labios se mueven torpemente y forman un fruncido peculiar (Fig. 83.17). La boca también puede mostrar una mueca especial conocida como *boca de tapir*.

La debilidad de los músculos de los hombros afecta a la fijación de las escápulas. Cuando los brazos se extienden hacia delante, las escápulas se proyectan hacia atrás con el ángulo inferointerno apuntando hacia atrás. El músculo deltoides suele ser bastante voluminoso, y la fuerza está bien conservada incluso en fases tardías de la enfermedad. Los músculos bíceps y tríceps pueden estar débiles. El aspecto inusual de los hombros, en «alas de pollo», cuando se ve en el vestuario es motivo de situación embarazosa. Los músculos del antebrazo están menos afectados, aunque el diagnóstico se puede confirmar por la discrepancia entre los flexores de la muñeca, que están fuertes, y los extensores de la muñeca, más débiles. Aunque la debilidad de las piernas no es parte del nombre FSHD, las piernas se hallan afectadas. La debilidad del cuádriceps y del flexor de la cadera es habitual. Los dorsiflexores del tobillo son débiles, mientras que la fuerza del flexor plantar está conservada. Con frecuencia se afecta la dorsiflexión del tobillo muy pronto, y la caída del pie puede ser el síntoma de presentación, mezclando esta enfermedad con los síndromes escapuloperoneales. La asimetría de la debilidad es casi la norma, haciendo que el médico dude del diagnóstico de distrofia muscular y busque una

lesión de nervio periférico superpuesta donde no existe. De forma infrecuente, algunos pacientes presentan una debilidad proximal simétrica de las piernas mayor que la debilidad de los brazos, con conservación de los músculos faciales de forma que parece una LGMD.

La forma más grave de FSHD se produce en el primer año de vida. A diferencia de los pacientes con la forma discapacitante del adulto, más característica y con una discapacidad leve, estos bebés tienen una debilidad grave. Pueden no tener ningún movimiento en la cara, que se mantiene pasiva y sin expresión. La debilidad de las extremidades, aunque sigue el patrón general de la FSHD, es tan intensa que a los 9-10 años se pierde la capacidad de andar. Una característica destacada es la lordosis lumbosacra extrema que se aprecia cuando el niño camina o está de pie. Inicialmente, esto desaparece al sentarse, indicando la existencia de un mecanismo compensador para mantener el equilibrio. La sordera y la enfermedad de Coats, una degeneración vascular oxidativa de la retina, son alteraciones asociadas.

El diagnóstico se puede asegurar por los estudios del ADN. La concentración sérica de CK suele estar elevada varias veces por encima de la normalidad. La biopsia muscular puede mostrar signos distróficos generales o diminutas fibras dispersas por la muestra de biopsia que sugieren un cambio neuropático, o focos dispersos de células inflamatorias asociados a fibras musculares y en el tejido intersticial en pacientes con una enfermedad más grave (Fig. 83.18). El EMG muestra potenciales miopáticos (v. Capítulo 35B).

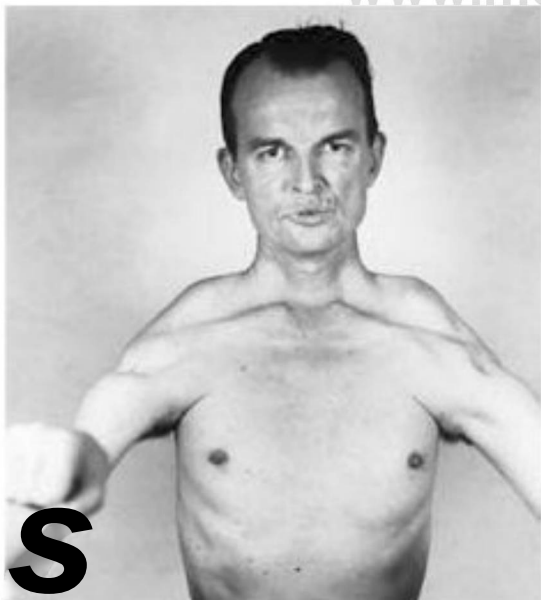


FIGURA 83.17 Distrofia facioescapulohumeral. Obsérvese el aspecto característico de los hombros, las clavículas inclinadas hacia abajo y la prominencia en la región del músculo trapecio, debida al desplazamiento de la escápula hacia abajo en un intento por levantar los brazos. El paciente intenta fruncir los labios.

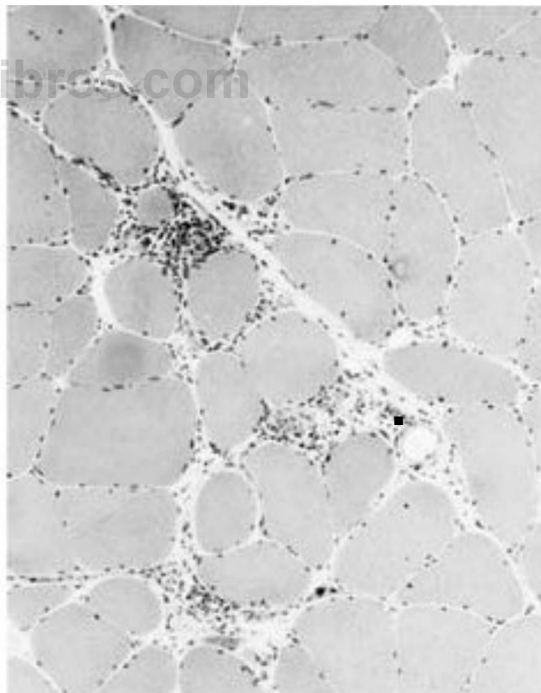


FIGURA 83.18 Distrofia facioescapulohumeral. En las biopsias de muchos pacientes con esta enfermedad se puede observar la respuesta celular inflamatoria. Se acompaña con mayor frecuencia de fibras necróticas que de vasos sanguíneos (tinción con hematoxilina-eosina).

El tratamiento de la FSHD es de soporte. La estabilización escapular puede aportar beneficios si los brazos no pueden levantarse por encima de la cabeza (Twyman et al, 1996). Esto es especialmente un hecho en la mayoría de pacientes con función deltoidea conservada. Es más habitual realizar este procedimiento en los pacientes ambulatorios. Los pacientes confinados a una silla de ruedas, por la gravedad de la debilidad general, no encuentran que los problemas en los movimientos de los hombros estén desproporcionados del resto de la debilidad muscular. Estos pacientes encuentran que la ortesis de antebrazo o el dispositivo alimentador con cojinete de bolas son más útiles que someterse a una intervención quirúrgica prolongada.

En estos pacientes es útil una ortesis de antebrazo o un dispositivo articulado para poder alimentarse. Para los pacientes ambulatorios con pie caído puede ser útil una ortesis de tobillo-pie. La transposición quirúrgica del tendón tibial posterior es beneficiosa en los pacientes que tienen una marcada torsión interna del pie al caminar. El músculo tibial posterior permanece relativamente íntegro hasta las fases más avanzadas de la enfermedad. El tendón tibial posterior, además de su acción de inversión, también dorsiflexiona el pie. Si el grupo tibial anterior está debilitado gravemente, se puede observar una sobreactividad del músculo tibial posterior en un intento de flexionar dorsalmente el pie y conseguir que los dedos de los pies se separen del suelo. Esto causa una marcada inversión del pie al caminar y puede originar la formación de callosidades en el borde externo del pie. Igualmente, puede ser un motivo para no emplear la ortesis de tobillo-pie. La transposición quirúrgica del tendón tibial posterior en el dorso del pie puede resultar un procedimiento reconstructivo eficaz para prolongar la deambulación. Una prueba con prednisona en un pequeño grupo de pacientes no obtuvo resultados espectaculares.

Síndromes escapuloperoneales. La debilidad de los músculos de los hombros y del compartimento anterior de la pierna son los síntomas precoces. Algunas formas de distrofias escapuloperoneales están relacionadas con la FSHD, pero otras no tienen relación con el *locus* de la FSHD en el cromosoma 4q35 (Tawil et al, 1995). Las mutaciones en el gen desmina en el cromosoma 2q35 originan algunos casos de FSHD. Son una forma de miopatía miofibrilar. En la FSHD, existe una discrepancia entre la fuerza de los dorsiflexores del tobillo, que son débiles, y los flexores plantares, que son fuertes. Sucede igual en el síndrome escapuloperoneal, aunque la debilidad facial es menor. Con frecuencia, el paciente tiene el pie caído, y la exploración revela la debilidad del hombro. La biopsia, el EMG y otras pruebas de laboratorio son idénticos a los que se observan en la distrofia FSH en algunos casos, pero difieren en otros (Milanov e Ishpekova, 1997). La distrofia muscular escapuloperoneal puede ser hereditaria autosómica dominante, aunque también se han descrito patrones recesivos ligados al cromosoma X. La importancia de diagnosticar bien este síndrome radica en que algunas enfermedades congénitas, no progresivas, como la miopatía nemalínica, pueden presentarse con una distribución escapuloperoneal de la debilidad muscular. Además, existen síndromes escapuloperoneales hereditarios causados por neuropatía y enfermedad de células del asta anterior. Por consiguiente, es importante confirmar el diagnóstico con pruebas adecuadas en cualquier paciente con síndrome escapuloperoneal. El único tratamiento efectivo es el empleo de ortosis de tobillo-pie, que mejora la función al corregir el pie caído.

Distrofia muscular oculofaríngea. La distrofia muscular oculofaríngea (DMOF) es otra enfermedad de distribución geográfica irregular, actualmente identificada en todo el mundo. Es un trastorno

autosómico dominante, con penetrancia casi completa. Se producen focos de la enfermedad en Quebec, Montevideo (Uruguay), Alemania y en la población hispanoamericana de Colorado, Nuevo México, y Arizona. En el resto del mundo se han descrito casos en familias aisladas. La enfermedad está causada por mutaciones (expansión de repeticiones GCG) en el gen que codifica la proteína de unión poli(A) 2 (PAB2) localizada en el cromosoma 14q1.2-1.3 (Brais et al, 1995; Stajich et al, 1996). La PAB2 es una proteína nuclear involucrada en la poliadenilación del ARN mensajero (ARNm). Los mecanismos por los que estas mutaciones del gen causan DMOF no se han podido establecer.

La DMOF acostumbra a iniciarse en la quinta o sexta décadas de la vida, aunque también se puede presentar a partir de la cuarentena. La debilidad en los músculos de los ojos y la ptosis son las características iniciales. La ptosis inicialmente puede ser asimétrica, pero eventualmente ambos párpados se vuelven intensamente ptóticos y los movimientos de los ojos se reducen en todas las direcciones (Fig. 83.19). Existe una variación considerable de la gravedad de la parálisis extraoculares, pero la ptosis es constante. Concomitantemente o poco después del desarrollo de los síntomas oculares, los pacientes tienen problemas para deglutir. La saliva se acumula en la faringe, y en las fases extremas de la enfermedad, la disfagia puede ser completa. La debilidad muscular no se limita al ojo. Se produce debilidad facial en numerosos pacientes, y la debilidad de cadera y hombro es habitual en las fases tardías. La muerte puede producirse por demacración e inanición. El acontecimiento terminal es, con frecuencia, una neumonía que se inicia por aspiración de secreciones. Aunque los síntomas asociados con la enfermedad pueden ser graves, no se acorta la vida de los pacientes, haciendo que el control de su estado nutricional sea el más importante.

Las pruebas de laboratorio iniciales diferencian la distrofia oculofaríngea de otros posibles diagnósticos. Por tanto, las pruebas de estimulación nerviosa repetitiva para la fatiga anormal del potencial evocado.



FIGURA 83.19 Distrofia oculofaríngea. Aspecto facial de un paciente con ptosis y parálisis de los movimientos de los ojos.

como en la miastenia gravis y la administración de edrofonio por vía intravenosa (prueba de Tensilon) son importantes. Las pruebas definitivas son demostrar la anomalía genética y los filamentos intranucleares anormales. La biopsia muscular muestra los hallazgos distróficos habituales, una variación aleatoria en el tamaño de las fibras, fibras necróticas, fibrosis y núcleos internos ocasionales. Además, se encuentran vacuolas autofágicas (vacuolas ribeteadas) en las fibras (Fig. 83.20), un signo habitual de esta enfermedad, además de miositis con cuerpos de inclusión y varias miopatías/distrofias distales hereditarias.

Una característica de la enfermedad es la presencia de tubulofilamentos intranucleares pequeños de 8 a 10 nm. Se producen como inclusiones filamentosas en empalizada. Los filamentos no se ramifican, y pueden amontonarse de lado a lado o pueden enmarañarse. Además, existen pruebas de mitocondrias anormales, además de bastones de nemalina, especialmente en los músculos faríngeos.

Al igual que en la mayoría de distrofias musculares, el tratamiento de la distrofia oculofaríngea es de soporte. Los problemas para deglutir deben tratarse primero con una dieta blanda; los purés son el siguiente paso en el tratamiento. La alimentación con una sonda nasogástrica puede ser una solución temporal, pero al final la gastrostomía es esencial. La cirugía para corregir la ptosis puede ser muy satisfactoria, a diferencia de los resultados observados en otras causas de ptosis, como la miastenia o el síndrome de Keams-Sayre (SKS).

Distrofias musculares distales/miopatías distales

Existen varias distrofias musculares con un patrón de debilidad predominantemente distal (Barohn et al, 1998). El diagnóstico inicial de las

miopatías distales con frecuencia es el de una neuropatía hereditaria o adquirida o una enfermedad de la motoneurona, porque la afectación distal es más característica de los trastornos neuropáticos. En los trastornos neuropáticos se producen ligeras elevaciones de la CK sérica, pero unas concentraciones de CK superiores a 500 UI/l deben levantar sospechas de un proceso miopático. Las concentraciones séricas de CK pueden ser normales en algunas miopatías distales, por lo que la CK sola no excluye una miopatía. El EMG distingue una miopatía distal de un trastorno neuropático. Además, la miastenia gravis raramente se presenta con debilidad predominantemente distal, de forma que la estimulación nerviosa repetitiva también puede ser útil. Otras miopatías asociadas con debilidad distal incluyen distrofia miotónica de tipo 1, miositis con cuerpos de inclusión y ciertas formas de miopatía congénita (p. ej., miopatía miofibrilar). La edad de comienzo, el patrón hereditario, las características histopatológicas y el patrón de debilidad son más útiles para distinguir las miopatías distales entre sí.

El tratamiento de la miopatía distal es en gran medida sintomático. En un paciente con una caída grave de la muñeca, una férula tipo *cock-up* puede ser útil para conservar la función de la mano. De forma similar, una ortosis de tobillo-pie puede tratar la caída del pie.

Miopatía de Miyoshi. Heredada como una enfermedad autosómica recesiva, la miopatía de Miyoshi es de inicio precoz, con frecuencia en la adolescencia (Bejaoui et al, 1995). La debilidad se observa de forma característica en los flexores plantares del pie, con una atrofia intensa del gastrocnemio, lo cual origina que la pierna sea delgada y estilizada. Los pacientes no pueden aguantarse de pie sobre los dedos de los pies, y suben escaleras de una forma torpe y dando saltitos. Es una enfermedad progresiva, aunque confinada en las piernas. Al final, se desarrolla debilidad de la cadera, y puede ser difícil caminar en la mitad de la vida. Las concentraciones séricas de CK se hallan muy elevadas y alcanzan niveles de varios miles de unidades internacionales (UI) incluso antes de que el paciente muestre síntomas. Originalmente descrita en los japoneses, actualmente se encuentran varios casos de miopatía de Miyoshi en todo el mundo. Las mutaciones en el gen que codifica la disferlina, una proteína del sarcolema, localizado en el cromosoma 2p12-14, son las responsables de esta miopatía. El mismo gen causa la LGMD2B (explicada en la sección previa sobre LGMD). Los miembros de algunas familias muestran una miopatía distal, y otros, la variedad proximal más tradicional. La biopsia muscular muestra cambios distróficos, pero no vacuolas autofágicas.

Miopatía de Welander. Las descripciones iniciales de la miopatía de Welander se realizaron en pacientes escandinavos, en los que sigue siendo relativamente habitual. Se inicia entre los 40 y los 60 años. Se hereda de forma autosómica dominante. Empieza en las manos y, más adelante, afecta a las piernas y a los pies. La caída del pie es frecuente. La distribución distal sugiere una neuropatía, pero las pruebas de laboratorio muestran pocos signos de deservación, lo que favorece el diagnóstico de miopatía. Una exploración cuidadosa puede mostrar hiperestesia distal leve y pérdida de la sensibilidad a la temperatura, asociada a la pérdida de pequeñas fibras mielinizadas. La enfermedad no está totalmente limitada al músculo. La biopsia muscular muestra hallazgos miopáticos, sobre los que se superponen las vacuolas ribeteadas características de otras miopatías distales. La concentración de CK en el suero es normal o está ligeramente elevada.

Miopatía de Udd. Es una miopatía autosómica dominante con predilección por los músculos tibiales anteriores. La caída del pie es la manifestación inicial. Los síntomas habitualmente se inician

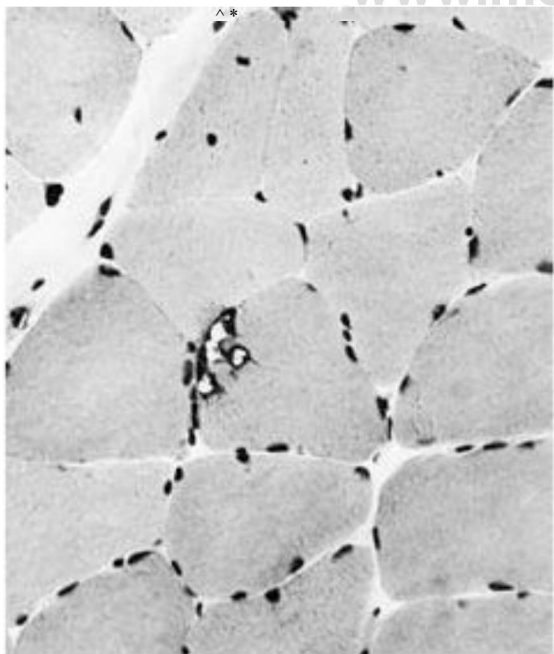


FIGURA 83.20 Distrofia oculofaríngea. En esta enfermedad se observan con frecuencia los ribetes de vacuolas (tinción con hematoxilina-eosina).

en pacientes de más de 35 años. Raramente se afectan las piernas y los brazos proximales.

La CK sérica es normal o se halla sólo ligeramente elevada. La biopsia muscular muestra signos miopáticos junto con vacuolas ribeteadas. La base genética la constituyen mutaciones en el gen que codifica la titina en el cromosoma 2q31-33 (Hackman et al, 2002). La titina es una proteína sarcomérica gigante que actúa como ligando de la calpaina-3. Las mutaciones en la titina se han asociado con una miocardiopatía dilatada.

Miopatía de Markesbery-Griggs. Esta miopatía es similar a la miopatía de Udd. Se inicia con una caída del pie progresiva, habitualmente después de los 35 años de edad, y se hereda de forma autosómica dominante. Con el tiempo, se debilitan los músculos proximales de las piernas y distales de los brazos (extensores de la muñeca y de los dedos). A diferencia de lo que ocurre en la miopatía de Udd, en ésta la miocardiopatía es muy frecuente. La concentración sérica de CK suele estar ligeramente elevada y el EMG revela una miopatía irritativa. Las biopsias musculares muestran vacuolas ribeteadas y signos de miopatía miofibrilar.

Debido a que algunos signos clínicos y analíticos son similares a la miopatía distal de Udd, se pensaba que eran trastornos alélicos. Sin embargo, la identificación de mutaciones en el gen que codifica ZASP la diferencia de la miopatía de Udd con mutaciones de la titina (Griggs et al, 2007). Por tanto, la miopatía de Markesbery-Griggs se clasifica como una miopatía miofibrilar, explicada con mayor detalle más adelante.

La concentración sérica de CK es normal o habitualmente sólo está ligeramente aumentada. El ECG puede mostrar defectos de conducción o arritmia. Un ecocardiograma puede mostrar una miocardiopatía dilatada o hipertrofica. El EMG muestra una actividad marcadamente aumentada y espontánea, con potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y descargas miotónicas. Las unidades motoras son de morfología miopática y se reclutan pronto. La histología del músculo muestra características miopáticas y ribetes de vacuolas.

Miopatía de Nonaka, miopatía autosómica recesiva con cuerpos de inclusión. Nonaka et al inicialmente describieron en Japón esta miopatía distal que se inicia en la vida adulta. Otros grupos describieron pacientes similares con la llamada miopatía con cuerpos de inclusión hereditaria autosómica recesiva (MCI-h) (Argov, 1997; Sivakumaret al, 1997). El fenotipo clínico es similar al de la miopatía de Markesbery-Griggs-Udd, con una debilidad que afecta inicialmente a los músculos tibiales anteriores de las piernas y los músculos extensores del antebrazo. Sin embargo, la herencia es autosómica recesiva y se inicia antes de los 30 años de edad. La biopsia muscular también es bastante similar a la de las miopatías de Markesbery-Griggs, Udd y Welander en las que se observan vacuolas ribeteadas. Por microscopio electrónico se observan filamentos tubulares de 15 a 18 nm, característicos de la miositis con cuerpos de inclusión; sin embargo, a diferencia de ella, no se produce un proceso inflamatorio significativo en esta MCI-h.

Los parientes con miopatía de Nonaka y los etiquetados de miopatía con cuerpos de inclusión autosómica recesiva son alélicos. Las mutaciones se encuentran en el gen que codifica la UDP-V-acetilglucosamina 2-epimerasa/V-acetilmanosamina cinasa en el cromosoma 9p1-ql (Eisenberg et al, 2001). Se desconocen los mecanismos patogénicos por los que las mutaciones de este gen causan la miopatía.

Miopatía distal de Laing. Es otra miopatía distal autosómica dominante caracterizada por debilidad de los grupos del músculo tibial

anterior y de los flexores del cuello (Laing et al, 1995). Se inicia entre la infancia y el principio de la edad adulta. Las CK séricas son normales o están sólo ligeramente elevadas, y el EMG es miopático. A diferencia de la miopatía de Markesbery-Griggs, la miopatía de Udd y la miopatía de Nonaka/MCI-h, las vacuolas ribeteadas no son una característica de la muestra muscular. Esta miopatía distal se ha relacionado con mutaciones en el gen de la cadena pesada 1 de la miosina cardíaca lenta/beta (MyHC 1) o *MYH7*, localizado en el cromosoma 14ql 1 (Lamont et al, 2006). La MyHC es la isoforma de miosina mayor expresada en fibras musculares de tipo 1. Debe señalarse que las mutaciones también se han identificado en *MYH7* en la miopatía con cuerpos hialinos (explicado en «Miopatías congénitas») (Tajsharghi et al, 2003).

Distrofias miotónicas

Distrofia miotónica de tipo 1. La distrofia miotónica de tipo 1 (miotonia distrófica de tipo 1 o DM1) es un trastorno muscular caracterizado por atrofia muscular y debilidad, asociado con miotonía y con otras anomalías sistémicas. Se hereda de forma autosómica dominante y tiene una incidencia de aproximadamente 1/8.000 recién nacidos vivos. La miopatía está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína cinasa de la distrofia miotónica (*DMPK*), localizado en el cromosoma 19q 13.3. La mutación se produce en una región no traducida del gen. En esta región suele haber de 5 a 30 secuencias de repetición de tres nucleótidos (repeticiones de trinucleótidos CTG). En la DM1 existe una expansión de estas repeticiones CTG en centenares o miles.

En general, el tamaño de la expansión está en relación con la gravedad del caso. Los recién nacidos con distrofias miotónicas graves tienen expansiones grandes (> 750 repeticiones). Las madres con más de 100 repeticiones tienen un riesgo mayor de tener niños con formas infantiles graves que las madres con expansiones más pequeñas. La tendencia de la expansión a crecer con cada meiosis explica el fenómeno de *anticipación*, en la que generaciones sucesivas presentan la enfermedad antes y de forma más grave. A veces sucede a la inversa en los pacientes con enfermedad de herencia paterna, si la expansión es reducida y el estado clínico puede volver a la normalidad o queda muy leve. Para complicar aún más el tema de relacionar la gravedad del fenotipo con el defecto genético se halla el hecho de que el grado de expansión del gen puede variar entre los diferentes tejidos del cuerpo.

La mutación no se encuentra en la región codificadora del gen, y otros experimentos con ratones *knockout* o ratones que hiperexpresan la proteína no muestran una alteración marcada en el músculo u otros sistemas. Esto ha llevado a proponer que el efecto de la mutación es alterar la expresión de uno de los otros genes adyacentes (Thornton et al, 1997). Los estudios han demostrado que el ARNm transcrito es directamente tóxico y da lugar a un corte y un empalme anormales de varios transcritos de ARNm, incluidos los del canal iónico del cloro en el músculo (Mankodi et al, 2002).

Pocas enfermedades son tan fáciles de identificar como la DM1 una vez considerado el diagnóstico. Por el contrario, el diagnóstico se realiza mal cuando el problema de presentación puede no estar relacionado con el problema básico. Los pacientes pueden acudir a varios especialistas, como cardiólogos por un bloqueo cardíaco, gastroenterólogos por inmotilidad gástrica y pediatras por retraso mental. La gravedad de la DM1 oscila entre debilidad leve en algunos adultos y retraso mental profundo y debilidad grave en los niños.

El cuadro más característico es el de una enfermedad que empieza en los primeros años de la adolescencia, con una debilidad importan-

te de las manos y, con frecuencia, caída del pie. La DM1 es una de las formas infrecuentes de distrofia que parece afectar a los músculos distales de un modo más grave. También existe predilección por la afectación de los músculos del cuello, y los músculos esternocleidomastoideos con frecuencia se hallan atrofiados y están mal definidos. La cara, bastante larga, con una expresión de tristeza, se acentúa por el hundimiento de las sienes, asociado con atrofia de maseteros y temporales. En la enfermedad plenamente desarrollada, los ojos se hallan cubiertos y la boca está laxa y con frecuencia distendida (Fig. 83.21). La debilidad muscular no se limita a los músculos distales; la debilidad de hombros, caderas y piernas puede ser bastante importante.

En los individuos de mediana edad, las caídas repetidas son frecuentes. Con el tiempo, la debilidad de los músculos individuales es más grave, y puede perderse la miotonía. No es sorprendente encontrar a un paciente con enfermedad avanzada sin miotonía de los pequeños músculos de la mano, aunque existe una miotonía pronunciada del deltoides o de los músculos del antebrazo. La voz se altera; puede ser cavernosa y resonante, lo que indica una debilidad del paladar. La debilidad facial dificulta la pronunciación de las consonantes. La disfagia es habitual, aunque suele ser un problema menor. Se produce una luxación recurrente de la mandíbula, especialmente cuando el paciente intenta abrir bien la boca, como al morder una manzana.

La miotonía se demuestra por percusión del músculo con un martillo de reflejos o después de una contracción voluntaria. La maniobra produce una contracción muscular sostenida e involuntaria que desaparece lentamente en cuestión de segundos. La percusión de la eminencia tenar, una forma habitual de producir miotonía, origina una abducción intensa del pulgar y una contracción fuerte de la eminencia tenar, que se relaja gradualmente y permite que el pulgar vuelva a la posición de reposo. Con frecuencia es más fácil demostrar la miotonía por percusión de los músculos posteriores del antebrazo. La respuesta normal a la percusión del antebrazo es una contracción

intensa de los extensores de los dedos o de la muñeca, pero la muñeca o los dedos luego vuelven a la posición de reposo sin retraso. En el paciente miotónico, los dedos se extienden bruscamente con una desviación hacia abajo posterior, hacia la posición normal o incluso una extensión de la muñeca que se mantiene durante unos segundos. Los pacientes raramente se quejan de manera espontánea de la miotonía. Al preguntarles, pueden admitir que tienen problemas para soltar una llave después de cogerla con fuerza o soltar un martillo o un aspirador, especialmente si hace frío.

La cardiopatía es una complicación habitual de la DM1. Recientes avances en las técnicas moleculares y en investigaciones cardiológicas han mejorado el conocimiento del componente cardíaco. En la DM1 suelen producirse alteraciones de la conducción y taquiarritmias. La gravedad de la miocardiopatía tiene una amplia correlación con la enfermedad neuromuscular y la extensión del defecto molecular en algunos estudios, pero no en todos. La tasa de progresión varía ampliamente entre individuos; la causa de la muerte súbita pueden ser arritmias ventriculares o un bloqueo cardíaco completo, y puede producirse en una fase inicial de la enfermedad. Algunos estudios muestran una tendencia familiar de complicaciones cardíacas. La histopatología muestra fibrosis (principalmente, en el sistema de conducción y el nodo sinoatrial), hipertrofia de miocitos e infiltración grasa (Phillips y Harper, 1997). Por electromiografía (EMG) se observan bandas prominentes y degeneración miofibrilar. Las propuestas para el control clínico incluyen una historia cardíaca cuidadosa y un ECG de 12 derivaciones por lo menos cada año, con un umbral bajo para usar la monitorización con Holter durante 24 horas. La anestesia general comporta algunos riesgos, y la aparición de complicaciones, habitualmente respiratorias, fue de casi el 10% en una serie (Mathieu et al, 1997).

La somnolencia diurna excesiva es un problema habitual en la DM1 (Damian et al, 2001; Giubilei et al, 1999). La necesidad incontrolable de dormir puede confundirse con la narcolepsia. Va acompañada de una alteración del patrón de sueño nocturno. Los pacientes tienen una respuesta ventilatoria central anormal sin la hiperpnea habitual, producida por un aumento de la concentración de dióxido de carbono. Se asocia con una sensibilidad anormal a los barbitúricos, la morfina y otros fármacos que deprimen el centro respiratorio. Los anestesiólogos deben conocer las posibles complicaciones de estos fármacos. En la enfermedad se afectan otros órganos con frecuencia. Las cataratas son casi universales. Pueden detectarse sólo por examen con lámpara de hendidura. Con frecuencia, aparecen manchas multicoloreadas en las zonas subcapsulares anterior y posterior. Las anomalías endocrinas incluyen alteraciones de tiroides, páncreas, hipotálamo y gónadas. La atrofia testicular, con desaparición de túbulos seminíferos, causa infertilidad masculina. En las mujeres, los abortos y las irregularidades menstruales son frecuentes. Aunque la diabetes mellitus no es más habitual en la población miotónica que en la población general, una prueba de tolerancia a la glucosa se asocia con frecuencia a niveles anormalmente altos de glucosa, especialmente al final de la prueba. La sobreproducción asociada de insulina parece deberse a una resistencia anormal del receptor de insulina. La afectación del músculo liso explica varios problemas. La colecistitis y los síntomas relacionados con la función de la vesícula biliar son frecuentes. Se observa disfagia leve y un descenso del peristaltismo de la hipofaringe y el esófago. Los pacientes suelen tener estreñimiento y síntomas de vías urinarias.

El análisis de ADN es la prueba diagnóstica definitiva para la distrofia miotónica. Las pruebas son necesarias en los pacientes con signos clínicos de la enfermedad y en individuos de riesgo. El diagnóstico

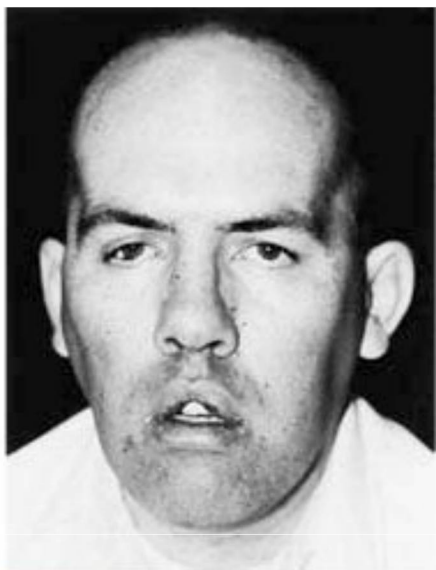


FIGURA 83.21 Distrofia miotónica de tipo 1. El aspecto facial presenta ptosis, hundimiento de los maseteros y sienes, y debilidad facial.

prenatal es fiable y utiliza biopsias de vellosidades coriónicas o cultivos de células amnióticas. El EMG es el estudio de laboratorio más útil. Además de la presencia de signos miopáticos, se observan las descargas miotónicas características (v. Capítulo 35B). Al insertar la aguja, se observan salvas de potenciales repetitivos. Estos potenciales sufren muchos altibajos de amplitud y frecuencia; cuando se pasan por un altavoz, parecen el sonido de un avión de hélice en picado y se denominan potenciales «en picado» o «de motocicleta». La biopsia muscular en la enfermedad plenamente desarrollada es claramente anormal (Figs. 83.22 y 83.23), con una variabilidad aleatoria en el tamaño de las fibras y fibrosis. Además, se encuentran múltiples núcleos que salpican el interior de las fibras. Las fibras anulares son numerosas, los pequeños haces de miofibrillas se orientan a 90 grados con la mayoría, más que envolturas filamentosas alrededor de un eje. Otras pruebas de laboratorio son menos útiles. Las enzimas séricas musculares con frecuencia están alteradas. Algunos pacientes muestran niveles bajos de inmunoglobulina G. Las anomalías observadas en la RM de la cabeza incluyen atrofia cerebral, aumento de señales de la sustancia blanca en imágenes potenciadas en T2 y engrosamiento de la bóveda craneal (Miaux et al, 1997). Estas anomalías tienen poca importancia.

El tratamiento de soporte de la DM 1 incluye el uso de ortosis de tobillo-pie para corregir el pie caído. Las férulas de muñeca son menos útiles. En teoría, deberían aumentar la función de la mano, pero muchos pacientes miotónicos prefieren no usarlas. Los ejercicios respiratorios y el drenaje postural pueden ser útiles en la miotonía grave

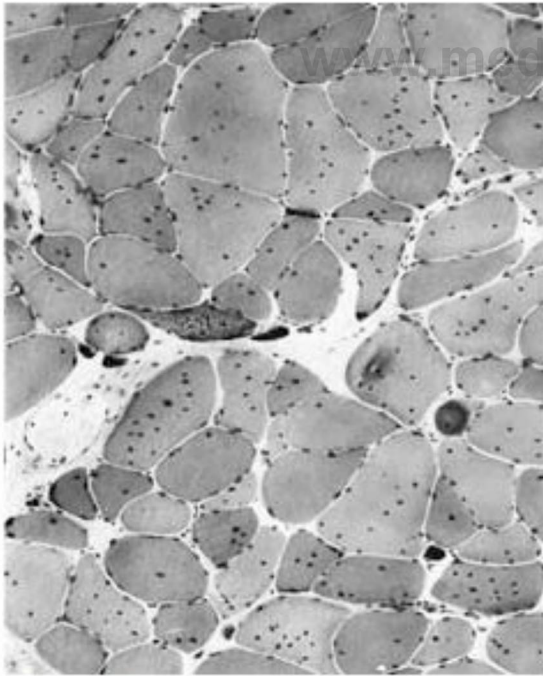


FIGURA 83.22 Distrofia miotónica de tipo 1. Se observan numerosos núcleos internos, algunos grupos nucleares plinóticos esparcidos y marcada variabilidad del tamaño de las fibras. Se puede identificar una fibra anillada por su aspecto circular y tinción oscura (tinción con hematoxilina-eosina).

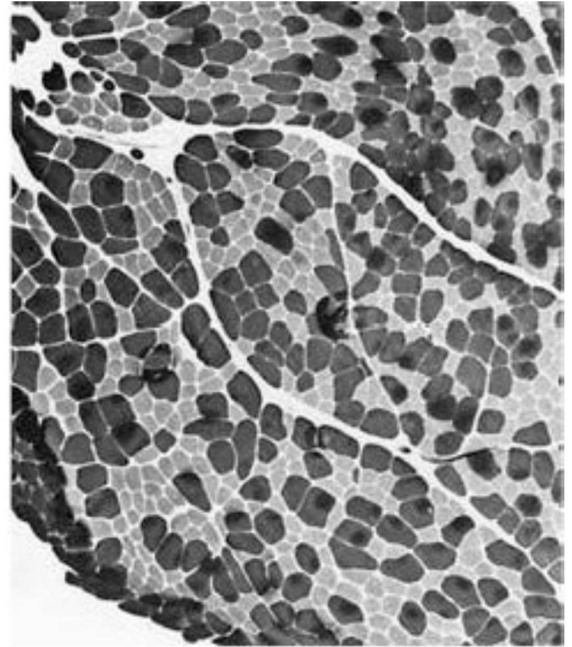


FIGURA 83.23 Distrofia miotónica de tipo 1. Esta tinción con el método de la trifosfatasa adenosina de pH 9,4 demuestra que la mayoría de fibras de tipo I son pequeñas. La atrofia de fibras de tipo I se observa al principio de la enfermedad, y se diluye cuando la enfermedad se hace más intensa.

para evitar las infecciones respiratorias frecuentes. Los fármacos para tratar la miotonía incluyen quinina, fenitoína, procainamida, mexiletina y acetazolamida. Su falta de eficacia en situaciones clínicas se debe probablemente a que los pacientes miotónicos están más preocupados por la debilidad que por la miotonía. El modafinilo (200-400 mg/día) mejora la hipersomnolencia en los pacientes con DM1 (Damian et al, 2001).

Una vez establecido el diagnóstico de distrofia miotónica en un familiar, en los restantes debe realizarse un cribado genético. Un problema curioso disminuye su eficacia. Algunas personas con una enfermedad marcada prestan poca atención al consejo genético. El motivo de la negación es muy diferente de otras enfermedades musculares. Muchos familiares afectados niegan la enfermedad, incluidos los signos observados en la clínica muscular.

Distrofia miotónica congénita. La distrofia miotónica congénita se produce en los lactantes de madres afectadas. Las principales manifestaciones son hipotonía, parálisis facial, retraso del desarrollo y problemas para alimentarse. Los lactantes afectados tienden a sufrir infecciones respiratorias frecuentes que pueden desembocar en neumonía. El labio superior forma una V invertida o «boca de tiburón» (Fig. 83-24). El pie zambo es común, y los niños sufren un retraso mental importante. La causa de la enfermedad neonatal es el marcado aumento de la región de repetición de trinucleótidos que parece producirse por transmisión materna, especialmente si la madre tiene una expansión regular.



FIGURA 83.24 Distrofia miotónica infantil. Este niño tiene un retraso grave y la boca en forma de marcada V invertida.

Distrofia miotónica de tipo 2 o miopatía miotónica proximal. Si

bien la DM1 tiene predilección por los músculos distales, los pacientes con miopatía miotónica proximal (PROMM) presentan rigidez proximal, dolor y debilidad (Moxley, 1996; Udd et al, 1997). Al igual que la DM1, la PROMM es un rasgo autosómico dominante y las cataratas son parte de la enfermedad. Se producen, aunque no con tanta frecuencia, atrofia gonadal y anomalías cardíacas. También pueden aparecer defectos de conducción cardíaca, pero son menos frecuentes que en la DM1.

Los problemas se presentan inicialmente en la vida adulta. Los pacientes tienen una combinación de rigidez muscular y un dolor muscular inhabitual, que suele afectar a los muslos y puede ser asimétrico. Se aprecia miotonía al movimiento de garra, y la fase de relajación se realiza a sacudidas. La intensidad de la miotonía puede variar según los días, y puede observarse el fenómeno del «calentamiento», en el que la rigidez desaparece después de contracciones y relajaciones repetidas. El dolor se aprecia como una molestia, y varía desde agudo hasta un dolor visceral profundo.

El pronóstico es relativamente bueno. Las personas con PROMM no muestran el lento descenso de la capacidad y la muerte cardiorrespiratoria precoz que con tanta frecuencia se observan en la distrofia miotónica. El EMG muestra miotonía sólo después de una búsqueda atenta en varios músculos. Las biopsias musculares muestran características semejantes a las de la DM1. La concentración de CK en suero puede estar elevada.

Recientemente, el defecto genético se ha localizado en las mutaciones del gen que codifica el dedo 9 del zinc (*ZNF9*) del cromosoma 3q21 (Liquori et al, 2001). Las mutaciones son repeticiones CCTG expandidas en el intrón 1. Como ocurre en la DM 1, la expansión de las repeticiones ocasiona probablemente la expresión de un pre-ARNm

tóxico que impide el empalme de otras especies de ARNm, incluyendo las de los canales de iones.

Canalopatías

Varias enfermedades que oscilan entre síndromes miotónicos y parálisis periódicas se deben a alteraciones de los canales iónicos (Kleopa y Barchi, 2002). La base molecular de estas enfermedades está reorientando nuestra clasificación. Los canales iónicos son importantes en el control del paso de iones a través de la membrana celular y en el cambio de iones de un compartimento celular a otro. Estas proteínas se asocian con la membrana celular y son responsables de fenómenos como el potencial de acción muscular. En las proteínas influye el potencial eléctrico a través de la membrana celular (dependiente del voltaje) o por ligandos, como el glutamato. Los segmentos de estas proteínas tienen secuencias de aminoácidos que son bastante similares en un amplio abanico de especies (segmentos conservados). Es lógico que cualquier cambio en el segmento conservado de una proteína pueda causar problemas en el organismo. Algunas de las mutaciones son supuestamente mortales, por su componente funcional importante en la célula. Otras mutaciones pueden producir síntomas intermitentes (p. ej., parálisis periódicas).

Canales de iones

El canal del calcio del músculo está formado por cinco subunidades: α -1, que es la más importante y forma el poro iónico a través de la membrana; α -2, (3, y 5. La subunidad de tipo α -1 determina la sensibilidad del canal del calcio. En el músculo, la subunidad α -1 es sensible a las dihidropiridinas, como el nifedipino. Son canales de tipo L por su efecto prolongado (Greenberg, 1997). La subunidad está formada por cuatro regiones transmembrana semejantes (dominios D1-D4), cada una abarcando seis proteínas de membrana (S1-S6), todas ellas enlazadas en «bucles» que se extienden dentro del citoplasma o en el espacio extracelular. La S4 es rica en aminoácidos cargados positivamente. Puede conferir sensibilidad al voltaje en el canal. Entre las patologías neurológicas relacionadas con anomalías en el canal del calcio se incluyen la parálisis periódica hipopotasémica (Hoffman et al, 1995; Kleopa y Barchi, 2002).

El receptor de rianodina controla el flujo de calcio del retículo sarcoplásmico al citoplasma. Desempeña un papel importante en la activación del mecanismo contráctil, y su mal funcionamiento origina hipertermia maligna. Los receptores de rianodina están compuestos de cuatro subunidades idénticas, cada una de las cuales es de aproximadamente 550 kDa. El alcaloide rianodina inhibe el receptor a altas concentraciones, y potencialmente lo activa a bajas concentraciones. En el músculo se encuentran diferentes tipos de receptores y *RYR1*. El receptor de rianodina interactúa con un canal del calcio de tipo-L. Las mutaciones en el receptor de la rianodina se asocian con miopatías de núcleos centrales e hipertermia maligna.

El canal del sodio tiene una composición semejante al canal del calcio. La subunidad α , una proteína de 260 kDa, confiere la actividad del canal del sodio en cuatro dominios, compuestos de seis proteínas de membrana conectadas de forma similar. De nuevo, el segmento S4 está muy cargado, lo que lo hace adecuado para responder a los cambios de voltaje. Las mutaciones en un gen para el canal del sodio son la causa más frecuente de parálisis periódica hiperpotasémica y paramiotomía congénita (Kleopa y Barchi, 2002). Algunas familias con parálisis periódicas hipopotasémicas tienen mutaciones en el canal del sodio (Bulman et al, 1999; Sternberg et al, 2001).

Los defectos del canal del cloro se asocian con miotonía congénita tanto autosómica dominante como recesiva. La estructura del canal del cloro es diferente de la de los canales del sodio y del calcio. Es un homotetrámero en el que cada mitad contiene aproximadamente 1.000 aminoácidos.

Los canales del potasio forman el grupo más ubicuo y variado de canales de iones de voltaje de entrada (Kleopa y Barchi, 2002). Están compuestos por monotetrámeros o heterotetrámeros con cuatro subunidades α . Las mutaciones en los genes de los canales del K^+ de voltaje de entrada están asociadas con la parálisis periódica hipopotasémica y con el síndrome de Anderson (Abbott et al, 2001; Plaster et al, 2001).

Anomalías de los canales del calcio (parálisis periódica familiar hipopotasémica)

La parálisis periódica familiar hipopotasémica se hereda de forma autosómica dominante. La mayoría de los pacientes afectados se han relacionado con mutaciones en el gen que codifica la subunidad α_1 del canal del calcio sensible a la dihidropiridina, localizado en el cromosoma 1q31-32. Se afectan los supuestos dominios 2 y 4 del segmento S4 sensible al voltaje. Se encuentran dos mutaciones comunes en la mayoría de pacientes. En ambos se produce una sustitución de arginina por histidina. Una de ellas está en la posición 528, y la otra, en 1239; ambas tienen la misma prevalencia. Parece ser que la mutación Arg528His se asocia con una penetrancia incompleta de la enfermedad en las mujeres, lo que explica el predominio masculino de la enfermedad. En un informe también se ha propuesto que la misma mutación puede causar una penetrancia incompleta incluso en los hombres (Silen et al, 1997).

No es fácil ver por qué una anomalía del canal del calcio podría causar debilidad periódica, aunque el músculo paralizado no se excita por estimulación o por la aplicación de calcio a tiras de músculo aisladas. La membrana sarcolémica del músculo no puede propagar un potencial de acción. Despojar al músculo de su membrana sarcolémica (con una contracción local del músculo subyacente) restablece la respuesta al calcio. Los estudios de fibras de músculo intercostal íntegro de pacientes con parálisis periódica hipopotasémica indican que el potencial de membrana en reposo de las fibras musculares se despolariza aproximadamente a -5-15 mV, en comparación con el valor normal de -85 mV. Una posterior reducción de la concentración externa del potasio despolariza las fibras hasta -50 mV y las vuelve inexcitables. Los factores que reducen la concentración de potasio en suero originan crisis de debilidad. Durante una crisis, la concentración de potasio en sangre puede descender hasta 1,5 mEq/l, pero la debilidad se percibe con concentraciones más altas. Entre los hallazgos inexplicables cabe citar: la elevada concentración de sodio intracelular en las fibras en reposo, la restauración de la estabilidad de membrana al eliminar el sodio del medio y el hecho de que el canal del sodio no se bloquee por la tetrodotoxina, a diferencia de lo que ocurre en el músculo normal.

La parálisis hipopotasémica familiar se inicia habitualmente en la segunda década de la vida. La edad de inicio puede ser más precoz, y la hipopotasemia es más intensa en la mutación Arg1239His (Fouad et al, 1997). La crisis empieza con una sensación de pesadez o dolor en las piernas o espalda, que va aumentando gradualmente y se acompaña de debilidad de los músculos proximales. También aparece debilidad distal. La parálisis puede ser lo bastante grave como para que el paciente no pueda salir de la cama ni levantar la cabeza de la almohada. La afectación grave de los músculos respiratorios es infrecuente, aunque puede producirse un descenso leve de la función respiratoria.

En la zona de debilidad, el músculo se halla inexcitable eléctrica y mecánicamente, y se han perdido los reflejos. Los músculos se notan tumefactos y pueden estar firmes a la palpación. Las crisis acostumbran a durar varias horas, incluso hasta un día, y la fuerza regresa tan rápidamente como se ha perdido. Con frecuencia, la debilidad residual leve desaparece más lentamente, y puede ir seguida de una debilidad permanente. Las crisis pueden variar en intensidad y frecuencia, y pueden presentarse incluso varias veces a la semana, pero habitualmente están separadas por semanas a meses. Como durante las crisis se produce un cambio en la concentración de potasio, se deben considerar como factores provocadores el ejercicio intenso seguido de un periodo de sueño o descanso, una sobrecarga de hidratos de carbono o cualquier causa que aumente la secreción de insulina. Muchas crisis se presentan por la mañana o al levantarse de la cama, probablemente porque el movimiento de iones, como el potasio, a través de la membrana muscular se produce durante el sueño. La adrenalina, la noradrenalina y los corticoides pueden originar la crisis. Éstas son más frecuentes en la tercera y cuarta décadas de la vida. Se produce una mejoría espontánea con la edad.

Durante una crisis es habitual, aunque no constante, la caída de la concentración de potasio en suero. La debilidad puede comenzar con una concentración de potasio a un nivel más bajo de lo normal, y con el tiempo la concentración de potasio en suero puede reducirse hasta 2,0-2,5 mEq/l. Los cambios en el ECG consisten en bradicardia, prolongación de PR y de los intervalos QT, y aplanamiento de la onda T, con ondas U prominentes. Durante la parálisis profunda, la estimulación nerviosa motora puede mostrar reducción de las amplitudes o ausencia de los potenciales de acción muscular compleja. El EMG de los músculos paralizados muestra ausencia de actividad eléctrica. La prueba del ejercicio corto puede ser valiosa entre las crisis. Se registran los potenciales de acción muscular compleja (CMAP) básicos cubitales, y se pide al paciente que ejercite el músculo durante 5 minutos. Los CMAP se recogen a intervalos de un minuto durante el ejercicio, y 25 minutos después de finalizado. Alrededor del 50% de los pacientes muestran un incremento de la amplitud de los CMAP durante el ejercicio, seguido de un descenso significativo después del mismo. Esta prueba no es específica del subtipo de canalopatía, porque los resultados son positivos tanto en la parálisis periódica hipopotasémica como en la parálisis periódica hiperpotasémica, la paramiotonía congénita y la miotonía congénita.

Las pruebas de provocación deben emplearse en ausencia de una crisis espontánea. Los métodos de las pruebas de provocación incluyen el uso de glucosa oral, 2 a 5 g/kg hasta una dosis máxima de 100 g, para reducir el potasio y producir parálisis. Si no es satisfactorio, pueden administrarse 0,1 U/kg de insulina con la carga de glucosa. Pruebas más enérgicas que se empleaban en el pasado incluyen glucosa intravenosa, hasta 3 g/kg en 60 minutos, acompañada de insulina intravenosa, hasta 0,1 U/kg en entre 30 y 60 minutos en la infusión de glucosa. Estas pruebas agresivas no suelen ser necesarias en los pacientes con parálisis periódica verdadera, y pueden causar una sensación de debilidad en el individuo sano. Es necesario monitorizar con ECG antes y durante la prueba. Puede ser aconsejable no realizar la prueba en caso de alteraciones de la conducción cardíaca preexistentes. En otros pacientes, las concentraciones séricas de potasio deben medirse cada 15-30 minutos. El cambio máximo suele producirse en 3 horas, pero el paciente debería controlarse durante por lo menos las 12 horas siguientes a la infusión. Debido a que los defectos genéticos habituales originan un cambio en el tamaño de los fragmentos después de la digestión con endonucleasas de restricción, las pruebas genéticas no son difíciles, y probablemente son las pruebas preferidas.