

AVANCES en los síndromes miasténicos congénitos

> SMC

> miastenia infantil familiar



SABER Y ENTENDER

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANÇÉES
DE LA
RECHERCHE

Este documento presenta el estado actual de los conocimientos científicos sobre los síndromes miasténicos congénitos. Se trata de una versión actualizada con ocasión de las Jornadas de las Familias, organizadas en 2014 por la AFM-Téléthon (Asociación francesa contra las Miopatías).

Para saber más sobre los síndromes miasténicos congénitos, puede consultar, en francés, los textos de las series *Zooms sur... les syndromes myasthéniques congénitaux* y *Repères Savoir et Comprendre*, que abordan temas científicos, médicos, psicológicos y sociales.

Estos textos, destinados a las personas con una enfermedad neuromuscular y a sus familias, están disponibles, en francés, en la web de la AFM-Téléthon:

WEB www.afm-telethon.fr

Estos documentos no pueden, bajo ningún concepto, sustituir la opinión de un especialista, aunque sí pueden facilitar el diálogo con el equipo asistencial.





Índice

Redacción del texto original

▪ Myoinfo: Departamento de información sobre las enfermedades neuromusculares de la AFM, situado en Évry (Francia)

Supervisión del texto original

▪ Dr. Daniel Hantai,
Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (Instituto del Cerebro y de la Médula Espinal), Hospital Pitié-Salpêtrière (París)

Traducción al español (2016)

▪ Lara Cambra González y Elena Sánchez Trigo (Universidade de Vigo), Vigo (España)

Revisión experta

▪ Dra. Carmen Navarro Fernández-Balbuena, Neuropatóloga, Emérito Clínico*, exdirectora del Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (CHUVI) (España), exjefe de Servicio de Patología (Hospital Meixoeiro, CHUVI)

Coordinación

▪ ASEM Galicia, Vigo
www.asemgalicia.com
para la Federación ASEM, Barcelona (España)
<http://asem-esp.org>

Editada en Barcelona por Federación ASEM 2016

Serie: Saber y entender. Avances en investigación

ISSN 2340-7832

Aspectos destacados	3
¿Qué son los síndromes miasténicos congénitos?	3
¿Cuál es la causa de los síndromes miasténicos congénitos (SMC)?	4
Los síndromes miasténicos congénitos presinápticos se deben a anomalías en el gen <i>CHAT</i> o el gen <i>PREPL</i>	5
Los síndromes miasténicos congénitos sinápticos se deben a anomalías de proteínas asociadas a la lámina basal.....	5
• Déficit de acetilcolinesterasa	6
• Déficit de laminina $\beta 2$	6
• Déficit de agrina	6
Síndromes miasténicos congénitos postsinápticos.....	6
SMC debidos a una alteración de los receptores de la acetilcolina	6
SMC debidos a una alteración de la vía de señalización LRP4/MuSK/DOK7/rapsina.....	7
SMC debido a una anomalía en el gen del canal de sodio muscular.....	7
SMC debido a una anomalía en el gen de la plectina	7
Síndromes miasténicos congénitos con defectos de la glicosilación	8
¿Cuál es el estado actual en la investigación de los síndromes miasténicos congénitos?	8
Bases de datos de pacientes para conocer mejor los síndromes miasténicos congénitos	8
Desarrollar herramientas para la investigación	9
Conocer mejor las causas genéticas de los SMC.....	9
Mecanismos celulares que subyacen en estas enfermedades.....	10
Tratamientos de los SMC.....	11
Ensayo del salbutamol en el ser humano	12

*
* *



Aspectos destacados

- > **Identificación de dos nuevos genes** implicados en los síndromes miasténicos congénitos (SMC): el gen **LRP4** y el gen **PREPL**.
- > Revisión de la bibliografía sobre los **tratamientos farmacológicos de los SMC asociados a DOK7**, que confirma el efecto positivo de la efedrina o del salbutamol.
- > **Eficacia del salbutamol**
 - Confirmada en cinco niños con un SMC asociado a **DOK7** y que han sido tratados durante 12 meses.
 - Observada en dos niños con un SMC asociado a **MUSK**.
- > **Ensayo abierto de fase II del salbutamol** en 50 personas que presentaban un síndrome miasténico congénito con un déficit de acetilcolinesterasa (AChE) o de DOK7 en los Estados Unidos. Se ha terminado la fase clínica. En el momento de la redacción de este texto los datos se encontraban en proceso de análisis.

¿Qué son los síndromes miasténicos congénitos?

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son enfermedades raras, que afectan aproximadamente a 1 de cada 250 000 personas.

Son enfermedades de la unión neuromuscular, la zona que transmite la orden de contracción del nervio motor al músculo que actúa.

A pesar de su calificativo de «miasténicos», los síndromes miasténicos congénitos se diferencian de la miastenia clásica (o miastenia gravis) por no ser de carácter autoinmune, sino de origen genético.

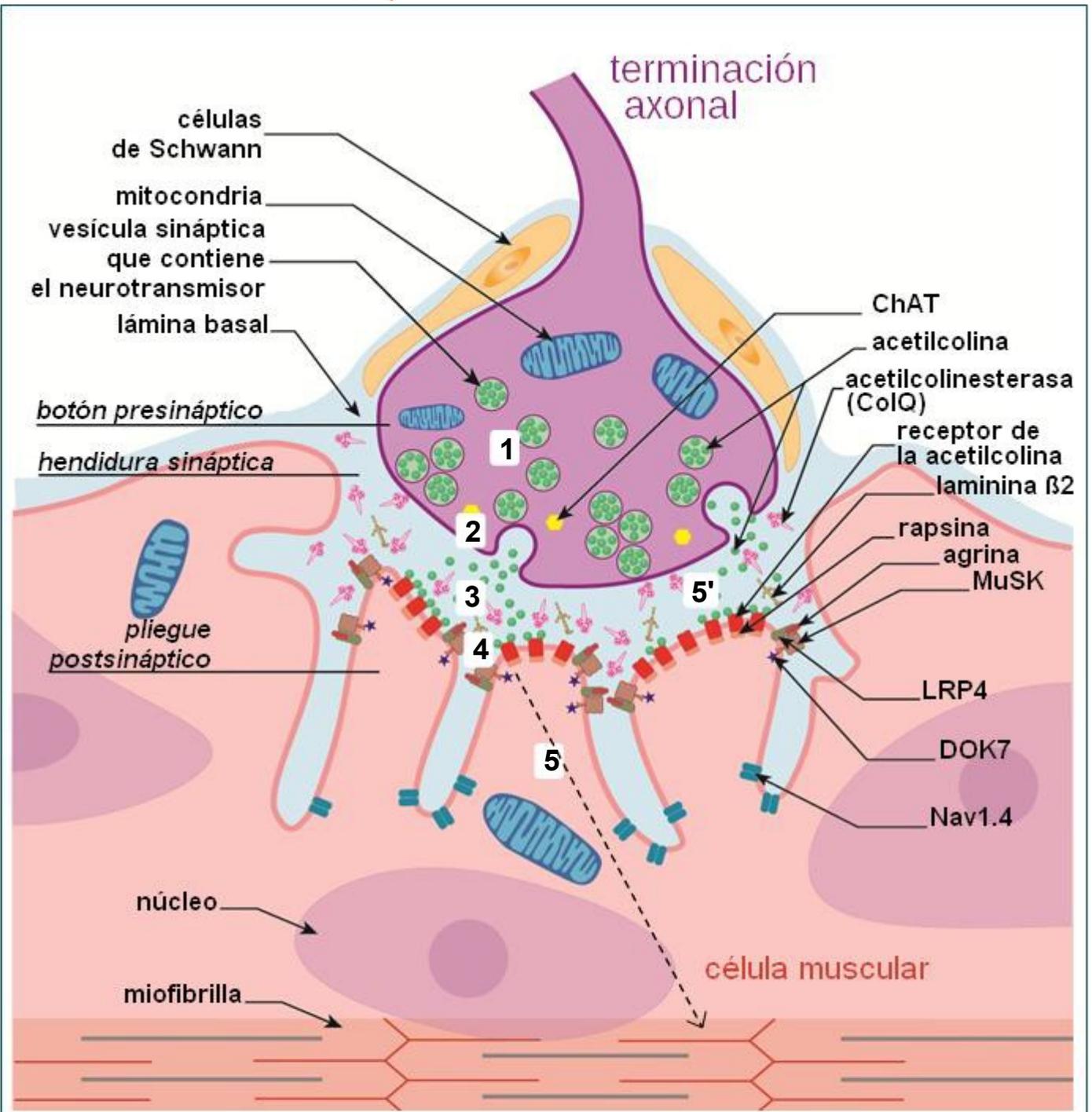
Las manifestaciones de los síndromes miasténicos congénitos se presentan generalmente desde el nacimiento (congénitas). Sin embargo, en ocasiones solo aparecen en la edad adulta.

Los síndromes miasténicos congénitos se caracterizan por una debilidad muscular, localizada o generalizada. Lo más frecuente es que la debilidad predomine en los músculos de la cabeza y el cuello y evolucione de forma más o menos variable con una tendencia clara a acentuarse por el esfuerzo.

La gravedad de los signos es variable: desde la insuficiencia respiratoria aguda que aparece en el nacimiento, hasta manifestaciones más moderadas que solo se expresan en la edad adulta.

*Una **enfermedad rara** es aquella que afecta a una de cada 2 000 personas. En Francia, las enfermedades raras son objeto de una política de salud pública común en los ámbitos de la investigación, la información y el tratamiento.*

*Las **enfermedades de origen genético** son enfermedades debidas a anomalías del ADN, en otras palabras, la información que determina el funcionamiento biológico de nuestro organismo. Esta información está presente en nuestras células en forma de cromosomas. La heredamos de nuestros padres y nuestros hijos la heredan de nosotros. Debido a esto, en muchas ocasiones, las enfermedades genéticas son familiares, es decir, puede haber diversos miembros de una misma familia con la enfermedad genética.*



La transmisión sináptica en la unión neuromuscular

El movimiento voluntario se debe al impulso nervioso que circula por los nervios y llega a la unión entre el nervio y el músculo.

1: En la terminación axonal del nervio (elemento presináptico), el neurotransmisor acetilcolina se almacena en las vesículas sinápticas.

2: La llegada del impulso nervioso a la terminación nerviosa provoca la fusión de las vesículas con la membrana presináptica.

3: Las vesículas liberan la acetilcolina en la hendidura sináptica.

4: Las moléculas de acetilcolina que se liberan se fijan a la membrana de la célula muscular (membrana postsináptica) a nivel de los receptores de la acetilcolina.

5: Este proceso permite que los iones pasen a través de la membrana de la fibra muscular, que mediante una sucesión de reacciones químicas produce la contracción de las miofibrillas y por lo tanto de la fibra muscular.

5': Al mismo tiempo, se produce o bien la recaptación de las moléculas de acetilcolina de la hendidura sináptica, o bien su destrucción mediante la acetilcolinesterasa.

Así, la maquinaria de la transmisión sináptica está preparada para un nuevo ciclo de transmisión sináptica.



¿Cuál es la causa de los síndromes miasténicos congénitos (SMC)?

Todos los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son enfermedades de origen genético. Se deben a anomalías en el ADN (mutaciones), heredadas generalmente de uno de los padres o de ambos.

Las anomalías genéticas que causan los síndromes miasténicos congénitos dan lugar al déficit o a la formación anormal de una determinada proteína que tiene una función esencial en la unión neuromuscular.

La clasificación de los síndromes miasténicos congénitos se basa en la localización de la anomalía proteica en la unión neuromuscular. En consecuencia, se diferencian los **síndromes miasténicos congénitos presinápticos** (antes de la sinapsis, en el extremo del nervio), los **sinápticos** (en el espacio entre el nervio y el músculo, denominado «hendidura sináptica») y los **postsinápticos** (después de la sinapsis, en la membrana muscular).

Recientemente, se han identificado nuevos genes implicados en síndromes miasténicos congénitos. Estos genes no codifican componentes de la unión neuromuscular, sino enzimas implicadas en la adición de azúcar a algunas proteínas de la unión neuromuscular (glicosilación). Se trata de **síndromes miasténicos congénitos con defectos de la glicosilación**.

Todavía quedan genes por descubrir, ya que entre el 40 y el 50 % de las personas con SMC no presentan ninguna anomalía en los genes conocidos en los SMC.

Los síndromes miasténicos congénitos presinápticos se deben a anomalías en el gen *CHAT* o el gen *PREPL*

Los SMC presinápticos se deben a un defecto en la producción o el almacenamiento de la acetilcolina (ACh).

Existen diferentes proteínas que tienen una función importante en la síntesis y almacenamiento de la acetilcolina en las vesículas sinápticas. Sin embargo, en personas con un SMC presináptico se han identificado anomalías en un único gen. Se trata de anomalías en el **gen *CHAT*** que codifica la colina acetiltransferasa, una enzima necesaria para la síntesis de la acetilcolina.

En 2014 se identificó el gen *PREPL* como un nuevo gen implicado en un síndrome miasténico congénito. *PREPL* codifica una proteína que se ha encontrado en todas las células (por eso se denomina ubicua), pero cuya acción en la unión neuromuscular podría intervenir, si bien todavía es una hipótesis, en la liberación de la acetilcolina.

Los síndromes miasténicos congénitos sinápticos se deben a anomalías de proteínas asociadas a la lámina basal

Los SMC sinápticos pueden deberse a un déficit de la acetilcolinesterasa, a un déficit de la laminina $\beta 2$ o bien a un déficit de agrina.

*La **unión neuromuscular** es la zona de comunicación entre el nervio, por el que llega la señal de contracción (impulso nervioso), y el músculo, que se contrae con el estímulo del impulso nervioso.*

*La **sinapsis** es la zona de contacto entre dos células nerviosas o entre una célula nerviosa y otra célula (muscular, receptor sensorial...). Mediante la sinapsis, la célula anterior (presináptica) transmite el impulso nervioso a la célula posterior (postsináptica).*

*La **acetilcolina** (ACh) es una sustancia química que «conduce» el impulso nervioso de una célula nerviosa a otra, o de una célula nerviosa a una célula muscular. Es lo que se denomina neuromediador (o neurotransmisor).*

*Las **vesículas sinápticas** son pequeños sacos delimitados por una membrana, ubicados en las terminaciones nerviosas. Transportan una sustancia química que «conduce» el impulso nervioso de una célula nerviosa a una célula muscular. Una **enzima** es una proteína que permite, facilita o acelera específicamente una reacción química en nuestro organismo (digestión celular, contracción muscular, síntesis de proteínas, replicación de ADN, etc.).*



La lámina basal (o membrana basal) es una fina capa constituida por proteínas entrelazadas que rodea una o varias células.

• Déficit de acetilcolinesterasa

La acetilcolinesterasa (AChE) es una enzima responsable de la destrucción de la acetilcolina al final de la transmisión sináptica. De hecho, después de haberse unido al receptor y haber transmitido el mensaje nervioso, las moléculas de acetilcolina se quedan en la hendidura sináptica, con el riesgo de desencadenar una segunda señal de contracción o un mensaje más «largo». La función de la acetilcolinesterasa es destruir las moléculas «sobrantes» de acetilcolina.

El déficit de AChE se debe a anomalías en el **gen COLQ**, que codifica el colágeno Q. Este colágeno permite que la AChE se fije a la lámina basal sináptica. Si no hay colágeno Q, la acetilcolinesterasa no se fija a la lámina basal sináptica y, por lo tanto, no puede destruir la acetilcolina. De hecho, en los SMC con un déficit de AChE, la acetilcolina interactúa demasiado tiempo con sus receptores.

• Déficit de laminina $\beta 2$

La laminina $\beta 2$ es una proteína que constituye un componente esencial de la lámina basal sináptica. La lámina basal sináptica es una lámina basal específica de la unión neuromuscular. Desempeña un papel importante en la formación de la unión neuromuscular y en la transmisión sináptica.

En 2009, los médicos descubrieron que las anomalías en el **gen LAMB2**, que codifica la cadena $\beta 2$ de la laminina, podían provocar un síndrome miasténico congénito.

• Déficit de agrina

Las anomalías en el **gen AGRN**, que codifica la proteína agrina, provocan un síndrome miasténico congénito.

La agrina, un componente esencial de la lámina basal sináptica, desempeña un papel importante en la formación y el mantenimiento de la unión neuromuscular. La inyección de una forma anormal de agrina en un modelo de ratón conlleva las mismas anomalías que las que se observaron en una persona con SMC (alteraciones de la unión neuromuscular y fragmentación de los neurofilamentos).

Síndromes miasténicos congénitos postsinápticos

Los SMC postsinápticos son los más frecuentes: representan alrededor del 75 % de los casos identificados.

Los SMC postsinápticos se deben a un mal funcionamiento o a un número demasiado escaso de **receptores de la acetilcolina (RACH)**, a una alteración de la **vía de señalización LRP4/MuSK/DOK7/rapsina** o incluso a anomalías genéticas en **el gen SCN4A**, que codifica el canal de sodio muscular Nav1.4, o en el **gen PLECTIN**, que codifica la plectina.

SMC debidos a una alteración de los receptores de la acetilcolina

Los síndromes miasténicos congénitos postsinápticos más frecuentes se deben a una anomalía en uno de los genes que codifican el receptor de la acetilcolina.

El receptor de la acetilcolina (RACH) es un canal iónico insertado en la membrana de la fibra muscular. La unión de la acetilcolina induce su apertura.



El receptor de la acetilcolina (RACH) está formado por cinco subunidades: dos subunidades α , una subunidad β , una subunidad δ y una subunidad ϵ (en la forma fetal del RACH, la subunidad γ reemplaza a la subunidad ϵ). Cada una de estas subunidades está codificada por un gen distinto.

Las anomalías en los **genes que codifican las diferentes subunidades del receptor de la acetilcolina** pueden provocar:

- bien una disminución del número de RACH en la membrana muscular: déficit de receptores de la acetilcolina;
- bien una modificación del tiempo de apertura del canal iónico formado por el RACH. Se denomina síndrome del canal lento cuando el canal está abierto demasiado tiempo y **síndrome del canal rápido** cuando el canal se cierra demasiado rápidamente;
- bien que los iones tengan menos facilidad para atravesar el canal del receptor de la acetilcolina (es decir, la conductancia del canal iónico): síndrome miasténico congénito con **disminución de la conductancia del canal del receptor de la acetilcolina**.

SMC debidos a una alteración de la vía de señalización LRP4/MuSK/DOK7/rapsina

Una de las etapas esenciales durante la formación de la unión neuromuscular es la reagrupación de los receptores de la acetilcolina en la zona de la futura unión neuromuscular, bajo la acción de LRP4. A continuación, cuando se establece el contacto entre el nervio y el músculo, la agrina, liberada por el nervio, se une a su receptor LRP4 en la superficie de la fibra muscular. Esta activa entonces el receptor de la tirosina cinasa específico del músculo, MuSK. Así, MuSK estimulará la rapsina y la síntesis de nuevos receptores de la acetilcolina (RACH) en la unión neuromuscular. MuSK necesita un co-activador, DOK7, para desempeñar su papel.

En ratones, el déficit completo de una de estas tres moléculas (MuSK, rapsina o DOK7) impide la distribución y la formación de las uniones neuromusculares.

En el ser humano, las anomalías (mutaciones) **en los genes de LRP4, MuSK, DOK7 o de la rapsina** provocan síndromes miasténicos congénitos.

SMC debido a una anomalía en el gen del canal de sodio muscular

El gen *SCN4A* está situado en el cromosoma 17 y codifica el canal de sodio Nav1.4 del músculo esquelético.

Normalmente, en la transmisión sináptica que se produce en la unión neuromuscular, la activación de los receptores de acetilcolina (RACH) activa los canales de sodio Nav1.4 y permite la propagación del impulso nervioso a toda la célula muscular que, entonces, se contrae. En el SMC, una anomalía en el **gen *SCN4A*** impide que se activen los canales de sodio Nav1.4. En consecuencia, las fibras musculares se contraen mal o no se contraen.

SMC debido a una anomalía en el gen de la plectina

La plectina, codificada por el gen *PLECTIN*, es una proteína que une los componentes del citoesqueleto a la membrana de las células o a los orgánulos celulares. Una anomalía en el **gen *PLECTIN*** provoca defectos durante la transmisión sináptica en la unión neuromuscular.

Los **canales iónicos** de las membranas son estructuras proteicas que están insertadas en la membrana celular. Permiten que pequeñas moléculas cargadas eléctricamente atraviesen la membrana: los iones de sodio (Na^+), el potasio (K^+), el calcio (Ca^{2+}) y el cloro (Cl^-).

El **citoesqueleto** es una red de proteínas filamentosas que forma la armadura de la célula y le da forma. Se reorganiza continuamente para permitir que la célula se desplace y se divida.



Síndromes miasténicos congénitos con defectos de la glicosilación

A lo largo de estos últimos años, se han identificado cuatro genes implicados en los SMC que codifican las enzimas que intervienen en las primeras etapas de la adición de azúcar (glicosilación) de ciertas proteínas de la unión neuromuscular. Se trata de: **GFPT1**, **DPAGT1**, **ALG2** y **ALG14**.

Un consorcio internacional ha proporcionado los datos clínicos de los pacientes que contribuyeron a la identificación del gen **GFPT1** en una forma autosómica recesiva de SMC.

Por lo general, los síntomas tenían un inicio más tardío que en los otros SMC. Los hombros (cintura escapular) y la pelvis (cintura pelviana) eran las zonas más afectadas. Los problemas oculares o faciales estaban en un segundo plano. La mayoría de los pacientes presentaban un acúmulo de agregados tubulares en el músculo. Este es un signo distintivo de este síndrome miasténico congénito, pero no específico.

*En medicina, la **historia natural de una enfermedad** consiste en la descripción de sus diferentes manifestaciones así como su evolución a lo largo del tiempo sin ningún tipo de tratamiento (fármacos, cinesiterapia, cirugía, etc.).*

*Los estudios sobre las **correlaciones genotipo/fenotipo** buscan la existencia de lazos entre las características genéticas, el genotipo, y las características que tienen una expresión externa, el fenotipo (estatura, color y forma de los ojos, color del cabello, manifestación de una enfermedad...). De este modo también se puede identificar una relación más o menos estrecha entre la presencia de una anomalía genética de un tipo u otro y de las manifestaciones de un tipo u otro de una determinada enfermedad genética.*

¿Cuál es el estado actual en la investigación de los síndromes miasténicos congénitos?

Bases de datos de pacientes para conocer mejor los síndromes miasténicos congénitos

El desarrollo de bases de datos de pacientes permite efectuar un censo (exhaustivo en caso de registro) de las personas con una misma enfermedad, precisar su historia natural y establecer correlaciones genotipo/fenotipo.

La determinación de la historia natural de una enfermedad es un prerrequisito importante para llevar a cabo ensayos clínicos.

Todavía se debe mejorar la evaluación de la frecuencia real de los diferentes síndromes miasténicos congénitos, así como el conocimiento de la historia natural de estas enfermedades. Lo mismo sucede con la evolución a largo plazo de numerosas formas de SMC, ya que no se conoce bien. Por otro lado, es difícil establecer correlaciones genotipo/fenotipo, ya que se han encontrado manifestaciones idénticas en SMC asociados a anomalías que afectan a genes diferentes.

La **red francesa de «Síndromes miasténicos congénitos»**, creada en 2001 por médicos e investigadores del Instituto de Miología (París), agrupa a expertos médico-científicos que trabajan juntos en los síndromes miasténicos congénitos.

De las 300 personas con un SMC a las que la red francesa hacía un seguimiento, cerca de la mitad tienen un diagnóstico genético molecular conocido. La distribución de los diferentes genes que se han encontrado es coherente con los otros estudios internacionales que muestran que los genes **CHNRE**, **RAPSN**, **COLQ** y **DOK7** son los que están implicados con mayor frecuencia en los SMC. Entre los SMC identificados, alrededor del 85 % son postsinápticos, el 10 % sinápticos y el 5 % presinápticos.



La experiencia de esta red francesa se presentó en un artículo publicado en 2012. Incluía tres aspectos: dificultades de diagnóstico, el perfil evolutivo y los resultados terapéuticos de los SMC.

La evolución de la enfermedad que se estudió en un grupo de 79 personas con SMC era variable a lo largo del tiempo, incluso en un mismo individuo. La evolución tardía más grave correspondía a la forma de SMC asociada al gen *DOK7*.

Desarrollar herramientas para la investigación

Para estudiar los mecanismos moleculares presentes en los síndromes miasténicos congénitos y probar nuevas pistas terapéuticas, los investigadores desarrollan modelos animales que reproducen las anomalías genéticas y los signos clínicos de la enfermedad.

La creación de modelos de ratón con déficits totales de proteínas que constituyen la unión neuromuscular es compleja. A menudo los ratones presentan manifestaciones más graves o, al contrario, menos graves que la enfermedad humana que se pretende reproducir.

Sin embargo, a pesar de todo se han conseguido desarrollar buenos modelos de ratón para los **SMC con déficit de RACH, de AChE y de MuSK**.

Se están estudiando modelos de ratón de SMC asociados a la rapsina o a *DOK7*.

Se han desarrollado modelos de **pez cebra** con un **déficit de proteína DOK7 o de proteína GFPT1** y con manifestaciones de SMC, en particular una movilidad reducida. Estos modelos permitirán comprender mejor la función de estas proteínas en la enfermedad.

Existe un modelo espontáneo del **síndrome del canal lento** en el perro labrador retriever.

El desarrollo de un modelo animal del **síndrome congénito asociado a la agrina** se enfrentó durante mucho tiempo al problema de la muerte del animal al nacer debido a la pérdida completa de la actividad de la unión neuromuscular.

Se ha podido desarrollar un modelo viable de ratón con el síndrome congénito asociado a la agrina: presenta una anomalía en el gen de la agrina que solo conlleva una pérdida de la función parcial de este gen.

Conocer mejor las causas genéticas de los SMC

A pesar de que ahora conocemos mucho mejor las bases genéticas de los síndromes miasténicos congénitos, alrededor del 40 al 50 % de las personas con SMC identificados y diagnosticados por sus manifestaciones clínicas no tienen un diagnóstico genético molecular. No se ha encontrado en ellas ninguna anomalía genética conocida como causa de un SMC.

La **investigación de otros genes** implicados en estas enfermedades sigue estando de actualidad. Se han preparado nuevas técnicas de diagnóstico para buscar nuevos genes o identificar nuevas anomalías genéticas de genes conocidos. Estas técnicas de secuenciación de nueva generación, más rápidas y precisas, permiten secuenciar el genoma completo o caracterizar el ARN mensajero, los ARN pequeños, las regiones de factores de transcripción, la estructura de la cromatina, la metilación del ADN...

*Un **modelo animal** es un animal que reproduce las características de la enfermedad (tanto genéticas como clínicas), lo que permite el estudio de sus mecanismos o el ensayo de posibles tratamientos.*

*El **pez cebra** es un modelo animal muy utilizado en la biología del desarrollo. Su ritmo de vida está adaptado al trabajo de investigación en laboratorio y sus embriones son totalmente transparentes, lo que permite observar directamente el desarrollo de los órganos sin recurrir a técnicas complejas o sofisticadas.*



Gracias a estas técnicas de análisis genético de nueva generación se ha podido identificar recientemente la implicación de los genes **DPAGT1**, **ALG2** y **ALG14** en los SMC.

En 2012, en el marco de una colaboración internacional, se estudiaron las anomalías de 10 de los genes conocidos en un grupo de 680 personas con SMC durante un período de 14 años. Se encontraron anomalías de genes implicados en los SMC en 299 pacientes (es decir, un 44 %). En la mayoría de los casos, estas anomalías eran específicas de cada familia.

Las anomalías más frecuentes afectaban al gen que codifica la subunidad ϵ del receptor de la acetilcolina (que se corresponde con el 22 % de los pacientes y el 49 % de todas las anomalías genéticas). Los otros tres genes que presentaban anomalías con más frecuencia eran los genes **COLQ**, **RAPSN** y **DOK7**.

En 2014 se identificaron dos nuevos genes causantes de un síndrome miasténico congénito:

- el **gen PREPL** (*prolyl endopeptidase-like*, en inglés), que codifica la proteína PREPL. Su función exacta todavía no se conoce, pero podría intervenir en la liberación de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Un déficit de PREPL causa un **SMC con características pre- y postsinápticas** y un déficit de la hormona del crecimiento.

- el **gen LRP4** (*lipoprotein-related protein 4*, en inglés), que codifica una proteína de la familia de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés). Además interviene en la activación de RACH y de MuSK mediante la agrina así como en la formación de la unión neuromuscular. Las anomalías genéticas en el gen **LRP4** causan un SMC postsináptico.

Mecanismos celulares que subyacen en estas enfermedades

La identificación de las diferentes proteínas asociadas a los SMC permite entender mejor los mecanismos celulares subyacentes a la enfermedad.

La **rapsina**, **MuSK** y **DOK7** están implicadas en la organización y el desarrollo de las uniones neuromusculares (sinaptogénesis) durante el período fetal. Esto podría explicar la presencia de síntomas muy graves en las formas de SMC asociadas a estas proteínas, especialmente la presencia de manifestaciones en el feto.

Por el contrario, las anomalías en la **subunidad ϵ del RACH**, que aparece más tardíamente a lo largo del desarrollo, tienen mucho menos efecto en la sinaptogénesis y están en el origen de un SMC sin manifestaciones en el feto.

Se está determinando la **función del gen MUSK** en los SMC. Estos últimos años se han identificado nuevas familias con un síndrome miasténico congénito asociado a anomalías en este gen. **MUSK** sería el causante de alteraciones importantes en lo que respecta a los elementos pre- y postsinápticos de la unión neuromuscular.



Para su correcta expresión en la membrana de las células musculares, las **diferentes subunidades (α , β , δ , ϵ) del receptor de la acetilcolina deben glicosilarse** para poder agruparse.

En 2013, los trabajos realizados en las células musculares de personas con un SMC debido a una anomalía en el gen *GFPT1* o en el gen *DPAGT1* demostraron una disminución de la transmisión sináptica y una reducción de receptores de la acetilcolina en la superficie de la membrana.

El hecho de que estos dos genes estén implicados en el proceso de glicosilación de ciertas proteínas sugiere que la disminución de los receptores de la acetilcolina en la superficie de la membrana se puede deber a una anomalía en su glicosilación y en la de las proteínas que participan en el reagrupamiento de los receptores de la acetilcolina en la unión neuromuscular.

Tratamientos de los SMC

Los tratamientos actuales se basan en los conocimientos adquiridos sobre el funcionamiento de la unión neuromuscular y el desarrollo de la transmisión.

Los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa (**anticolinesterásicos**) son eficaces en la mayoría de los SMC con excepción de cuatro formas de SMC, donde están contraindicados: el déficit de acetilcolinesterasa (AChE), el déficit de laminina $\beta 2$, el síndrome del canal lento y los SMC asociados a *DOK7*.

Otro fármaco, la **3,4-diaminopiridina** (3,4-DAP), que permite una liberación mayor de vesículas de acetilcolina (ACh), tiene efectos beneficiosos en los SMC presinápticos con reducción de la liberación de ACh y, a menudo también, en los SMC postsinápticos (déficit de receptores de acetilcolina (RACH), de rapsina y de MuSK). A veces es eficaz para el déficit de AChE y de *DOK7*.

Las personas con el síndrome del canal lento responden favorablemente a las moléculas que reducen el tiempo de apertura de los RACH, como la **quinidina** y la **fluoxetina**, y poco a la piridostigmina. El tratamiento con fluoxetina parece eficaz pero puede provocar efectos secundarios serios.

La **efedrina**, cuyo mecanismo de acción no está claro, tiene un efecto positivo en los SMC debidos a las anomalías de *DOK7* y en los SMC sinápticos (déficit de AChE, de laminina $\beta 2$ y de agrina).

En 2014 se realizó una revisión de la bibliografía sobre los **tratamientos farmacológicos de los SMC asociados a *DOK7***.

Se basó en 16 artículos y pone de manifiesto los efectos positivos de: los anticolinesterásicos en 6 de un grupo de 66 pacientes; la efedrina o el salbutamol en 65 de 69 pacientes; de la 3,4-DAP en 18 de 29 pacientes; y de una combinación de estas moléculas en 13 de 16 pacientes.



Este análisis sugiere tratar a las personas con un SMC asociado a *DOK7*, en primer lugar, con efedrina o salbutamol y confirma la contraindicación de los anticolinesterásicos en estas personas.

Ensayo del salbutamol en el ser humano

El **salbutamol** (también denominado albuterol en los Estados Unidos) es una molécula utilizada en el tratamiento del asma que es capaz de aumentar la masa muscular. En 2013, los resultados de un estudio sobre los efectos del salbutamol en 9 niños con un **SMC asociado a *DOK7*** y tratados durante 28 meses mostraron, desde el primer mes de tratamiento, que el salbutamol tenía efectos beneficiosos en la función motora. La mejoría llegó al máximo progresivamente entre los 12 y los 18 meses. Todos los niños toleraron bien el salbutamol.

*Un **ensayo abierto** es un ensayo terapéutico en el que los médicos y los participantes saben qué tratamiento se utiliza.*

Los efectos positivos del salbutamol se confirmaron en el marco de un ensayo clínico prospectivo, abierto, durante 12 meses, en cinco personas con un SMC asociado a *DOK7*. El salbutamol se toleró bien y mejoró los resultados funcionales. El efecto es bastante inmediato, desde los primeros días del tratamiento, y más evidente en los músculos proximales.

*En un ensayo clínico de **fase II** se administró un fármaco, cuya tolerancia se había demostrado previamente (en un ensayo de fase I), a un grupo de enfermos para determinar su eficacia terapéutica, las dosis óptimas y la seguridad del tratamiento (¿cuál es el modo de administración y la dosis máxima tolerada?). La fase II se puede dividir en dos etapas: la fase IIa, que estudia la dosificación, y la fase IIb, que se centra en la eficacia del tratamiento.*

>> [Essais cliniques et maladies neuromusculaires. \(Ensayos clínicos y enfermedades neuromusculares\). Repères Savoir & Comprendre, AFM, julio 2010.](#)

En 2013, un estudio analizó dos nuevos casos de SMC asociado a anomalías en el gen *MUSK* en los que fue eficaz tomar salbutamol.

Si bien el tratamiento con un inhibidor de acetilcolinesterasa no ha sido eficaz, la administración de salbutamol supuso, sin embargo, una mejoría importante de los síntomas clínicos. El salbutamol podría ser un tratamiento potencial en los SMC asociados a *MUSK*, como ya se ha demostrado en los SMC asociados a *DOK7*.

En los Estados Unidos se ha terminado la fase clínica de un **ensayo abierto de fase II** que tenía como objetivo evaluar la eficacia del salbutamol en 50 personas, con una edad de dos o más años, que presentaban un síndrome miasténico congénito con déficit de acetilcolinesterasa (AChE) o de *DOK7*. En el momento de la redacción de este texto los datos se encontraban en proceso de análisis.

>> El estado actual de la investigación sobre enfermedades neuromusculares puede consultarse permanentemente en francés en **WEB** www.afm-telethon.fr > [Voir toutes les actus](#) > [Maladies](#)



Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Évry cedex
Tél : 33 (0) 1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0) 1 60 77 12 16
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47 - 83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13
www.afm-telethon.fr



Declarada de Utilidad Pública

www.asem-esp.org
info@asem-esp.org
Tel. 934 516 544