



DISTROFIA MUSCULAR AUTOSÓMICA DOMINANTE DE EMERY-DREIFUSS

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

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

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

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

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

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

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

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

¿Cómo se manifiesta?

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

¿Cómo evoluciona?

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

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

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

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

¿Qué se puede hacer?

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

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

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

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

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

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

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