



DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS

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

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

En 2001 se ha creado una red denominada *Myopathies des ceintures - Limb girdle muscular dystrophies - LGMD*, que está coordinada por J. A. Urtizbera (Garches, Francia). Su financiación se inscribe en la convocatoria de proyectos *Réseaux de recherche sur les maladies rares* (Red de Investigación sobre Enfermedades Raras) realizada por la AFM y el Inserm (Instituto nacional francés de investigación médica) con el apoyo del Ministerio de Investigación de Francia.

Su objetivo es desarrollar y mejorar la estructuración de la red francesa y europea de equipos que trabajan sobre distrofias de cinturas, con la finalidad de establecer la historia natural de este numeroso conjunto de formas de miopatía y establecer correlaciones entre las anomalías moleculares y la expresión de las enfermedades (correlación fenotipo genotipo), como paso previo para posteriores protocolos terapéuticos.

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

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

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

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

¿Qué son las distrofias musculares de cinturas?

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

- las formas dominantes comprenden actualmente: la LGMD1A, la LGMD1B, la LGMD1C, la LGMD1D y la LGMD1E (ver: LGMD1A, LGMD1B, LGMD1C, LGMD1D y LGMD1E);

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

Las distrofias musculares de cinturas afectan en conjunto a entre 5 y 6 personas de cada millón. Las formas autosómicas dominantes son más infrecuentes que las formas autosómicas recesivas. Cada una de

las distintas formas ha sido descrita en una sola o en un número reducido de familias.

¿Cómo se manifiestan?

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

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

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

¿Cómo evolucionan?

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

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

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

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

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

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

¿Qué se puede hacer?

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

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

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

¿Cuáles son las causas de las formas dominantes?

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

La miotilina es una proteína sarcomérica que, localizada en la línea Z, parece desempeñar en el músculo una función de regulador en la organización de los filamentos de actina (filamentos finos del aparato contráctil de la fibra muscular). Algunos investigadores han establecido una interacción entre la miotilina y la

filamina 2, una proteína que interviene en la reorganización de la actina y en la transmisión de la señal asociada al movimiento de desplazamiento de las células (migración celular).

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

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

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

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

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

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

¿Cuáles son las causas de las formas recesivas?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

