



SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Otras denominaciones: miastenia infantil familiar.

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

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

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

¿Qué son los síndromes miasténicos congénitos?

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

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

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

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

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

¿Cómo se manifiestan?

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

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

san en la edad adulta.

¿Cómo evolucionan?

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

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

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

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

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

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

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

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

¿Qué se puede hacer?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los SMC sinápticos (en la sinapsis, en el espacio entre el nervio y el músculo) se deben a un déficit de acetilcolinesterasa, el componente químico que permite eliminar la acetilcolina restante cuando el mensaje se ha transmitido. Las mutaciones del gen ColQ (en 3p24.2), que codifica la parte colagénica de la acetilcolinesterasa, hacen que esta enzima no sea eficaz.

