

# PRINCIPALES enfermedades NEURO- MUSCULARES

Tras un breve recordatorio de la estructura de la unidad motora y de los diferentes modos de transmisión genética, este documento presenta una sucinta descripción de las principales enfermedades neuromusculares y de su tratamiento.

Para cada grupo de enfermedades, se indica la zona de la unidad motora y, en algunos casos, las proteínas relacionadas se indican en un recuadro.

Se facilitan, cuando existen, las codificaciones Orphanet (códigos ORPHA) y de la base OMIM® *Online Mendelian Inheritance In Man*® (códigos MIM).

Las cifras de prevalencia corresponden a la media de las estimaciones más alta y más baja.

Corresponden a datos de Europa y proceden de los *Cahiers d'Orphanet* (mayo de 2014).

Los grupos de enfermedades neuromusculares se presentan en orden alfabético. El índice, al final del documento, incluye una lista alfabética de nombres de enfermedades que remiten al grupo de enfermedades neuromusculares correspondiente. Las proteínas y los genes se recogen también en índices separados.

## ÍNDICE

<b>Las enfermedades neuromusculares</b> .....	6
- Unidad motora .....	6
- Proteínas implicadas en las enfermedades neuromusculares.....	6
<b>Modos de transmisión</b> .....	9
- Transmisión mendeliana .....	9
- Transmisión materna.....	10
<b>Amiotrofias espinales proximales (o SMA, del inglés <i>Spinal Muscular Atrophy</i>)</b> .....	11
- Amiotrofia espinal infantil tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman).....	11
- Amiotrofia espinal infantil tipo II .....	11
- Amiotrofia espinal infantil tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander) .....	11
- Amiotrofia espinal del adulto tipo IV .....	12
<b>Canalopatías musculares - Parálisis periódicas</b> .....	12
- Adinamia episódica de Gamstorp (parálisis periódica hipercalémica), parálisis periódica hipocalémica de tipo II y enfermedad de Westphal (parálisis periódica hipocalémica) .....	12
<b>Canalopatías musculares - Síndromes miotónicos no distróficos</b> .....	13
- Miotonía congénita de Becker .....	13
- Miotonía congénita de Thomsen.....	13
- Miotonía condrodistrófica o síndrome de Schwartz-Jampel.....	13
- Paramiotonía de Von Eulenburg.....	14
<b>Distrofias musculares congénitas (DMC) sin signos de afectación del sistema nervioso central</b> .....	14
- DMC «merosina negativa» de tipo IA (MDC1A).....	15
- Distroglicanopatías secundarias.....	15
Distrofia Muscular congénita de tipo 1B (MDC1B).....	15
Distrofia Muscular congénita de tipo 1C (MDC1C) .....	15
- Síndrome de Ullrich (UCMD).....	16
- DMC con columna rígida de tipo 1 (RSMD1) o selenopatía .....	16
- DMC por mutación en el gen LMNA (L-CMD) o laminopatía.....	16
- Distrofia muscular congénita con déficit de alfa-7 integrina.....	16
<b>Distrofias musculares congénitas (DMC) con afectación del sistema nervioso central (o alfa-distroglicanopatías)</b> .....	17
- Distrofia muscular de Fukuyama .....	17
- Síndrome músculo-ojo-cerebro o MEB ( <i>Muscle-Eye-Brain</i> ) .....	17
- Síndrome de Walker-Warburg.....	17
- DMC con afectación del gen <i>LARGE</i> .....	18
<b>Distrofias musculares de Emery-Dreifuss (DMED)</b> .....	19

<b>Distrofias musculares de cinturas (LGMD, del inglés <i>Limb Girdle Muscular Dystrophy</i>) autosómicas recesivas LGMD2</b> .....	19
- Calpainopatía (LGMD2A) .....	21
- Disferlinopatía (LGMD2B) .....	21
- Sarcoglicanopatías ( $\gamma$ -sarcoglicanopatía o LGMD2C, $\alpha$ -sarcoglicanopatía o LGMD2D, $\beta$ -sarcoglicanopatía o LGMD2E, $\delta$ -sarcoglicanopatía o LGMD2F) .....	21
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2G .....	21
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2H .....	21
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2I .....	22
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2J .....	22
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2K .....	22
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2L .....	22
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2M .....	22
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2N .....	22
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2O .....	23
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2P .....	23
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2Q .....	23
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2R .....	23
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2S .....	23
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2T .....	23
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2U .....	23
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2V .....	23
- Distrofia muscular de cinturas LGMD2W .....	24
<b>Distrofias musculares de cinturas (LGMD, del inglés <i>Limb Girdle Muscular Dystrophy</i>) autosómicas dominantes LGMD1</b> .....	24
- Distrofia muscular de cinturas LGMD1A (miotilinopatía) .....	24
- Distrofia muscular de cinturas LGMD1B .....	24
- Distrofia muscular de cinturas LGMD1C .....	24
- Distrofia muscular de cinturas LGMD1D .....	24
- Distrofia muscular de cinturas LGMD1E .....	25
- Distrofia muscular de cinturas LGMD1F .....	25
- Distrofia muscular de cinturas LGMD1G .....	25
- Distrofia muscular de cinturas LGMD1H .....	25
<b>Distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD1 y FSHD2)</b> .....	26
<b>Distrofia muscular oculofaríngea (DMOP)</b> .....	27
<b>Distrofias miotónicas</b> .....	27
- Distrofia miotónica de Steinert o distrofia miotónica de tipo 1.....	27
- Distrofia miotónica de tipo 2 (también denominada PROMM) .....	29
<b>Distrofinopatías</b> .....	29
- Distrofia muscular de Duchenne (DMD).....	30
- Distrofia Muscular de Becker (DMB) .....	30
- Formas menores de distrofinopatías.....	30
<b>Fibrodisplasia osificante progresiva (FOP)</b> .....	31

<b>Glucogenosis musculares</b> .....	31
- Enfermedad de Pompe o glucogenosis de tipo II .....	31
- Enfermedad de Cori (o enfermedad de Forbes) o glucogenosis de tipo III .....	32
- Enfermedad de Andersen (o amilopectinosis) o glucogenosis de tipo IV .....	33
- Enfermedad de McArdle o glucogenosis de tipo V .....	33
- Enfermedad de Tarui o glucogenosis de tipo VII.....	33
<b>Lipidosis musculares</b> .....	34
- Déficit de carnitina .....	34
- Déficit de carnitina palmitoiltransferasa de tipo II (CPT II).....	34
- Déficit de acyl CoA-deshidrogenasa .....	34
- Déficit de VLCAD ( <i>Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase</i> ) .....	35
<b>Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth (CMT)</b> .....	35
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1 (CMT1).....	36
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth de tipo 4 (CMT4).....	36
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth de tipo 2 (CMT2).....	36
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth ligadas al X (CMTX) .....	37
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth de tipo intermedio (DI-CMT) .....	37
<b>Enfermedades inflamatorias del músculo</b> .....	38
- Dermatomiositis .....	38
- Polimiositis .....	38
- Miositis con cuerpos de inclusión .....	38
<b>Miastenia autoinmune</b> .....	39
<b>Miopatías congénitas</b> .....	40
- Miopatía congénita con bastoncillos o <i>nemaline myopathy</i> .....	41
- Miopatía congénita con núcleos centrales.....	41
- Miopatía congénita miotubular .....	42
- Miopatía congénita centronuclear .....	42
- Miopatía congénita de multiminicoros .....	42
- Miopatía congénita con sobrecarga de miosina o miopatía de cuerpos hialinos.....	43
- Miopatía congénita con atrofia muscular e hipertrofia generalizada .....	43
<b>Miopatías distales</b> .....	43
- Miopatía de Miyoshi .....	43
- Déficit en disferlina .....	44
- Déficit de anoctamina 5 .....	44
- Distrofia muscular tibial de tipo Udd o titinopatía .....	44
- Miopatía distal de tipo Nonaka .....	45
- Miopatía distal de tipo Welander .....	45
- Miopatía distal de Laing .....	45
- Miopatía distal de aparición tardía tipo Maskerbery-Griggs .....	45
- Miopatía distal con déficit de filamina C .....	46
- Miopatía distal con debilidad de las cuerdas vocales y de la faringe .....	46
- Miopatía distal de aparición temprana .....	46
- Miopatía distal con déficit de dinamina 2 .....	46
- Miopatía distal con déficit de VCP .....	46
- Miopatía distal con déficit de nebulina .....	46
- Miopatía distal con déficit de caveolina-3 .....	46
- Miopatía distal con déficit de miotilina .....	46

<b>Miopatías mitocondriales</b> .....	47
- Síndrome de MELAS .....	47
- Síndrome de MERRF .....	47
- Síndrome de Kearns-Sayre .....	48
<b>Miopatías miofibrilares</b> .....	48
- Desminopatía .....	49
- Zaspopatía .....	49
- Cristalinopatía Alpha-B .....	49
- Otras formas .....	49
<b>Síndromes miasténicos congénitos (SMC)</b> .....	50
- Síndromes miasténicos congénitos presinápticos .....	50
- Síndromes miasténicos congénitos sinápticos .....	51
- Síndromes miasténicos congénitos postsinápticos .....	51
<b>Índice de enfermedades</b> .....	53
<b>Índice de proteínas</b> .....	54
<b>Índice de genes</b> .....	55

## Las ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES son consecuencia de afectaciones de la unidad motora

El término enfermedad neuromuscular se refiere a las afectaciones de la unidad motora, primitivas o secundarias, aisladas o asociadas. Solo consideraremos en este documento las enfermedades neuromusculares primitivas de la unidad motora. Por tanto, se excluyen los trastornos musculares secundarios (tóxicos, endocrinos, medicamentosos, etc.). Se excluyen también de las enfermedades neuromusculares los cuadros en los que las afectaciones del sistema nervioso central están en primer plano y son sintomáticas. Sin embargo, las fronteras son con frecuencia imprecisas. La mayor parte de las enfermedades primitivas de la unidad motora tienen origen genético. Algunas tienen origen autoinmune.

### Distrofia muscular frente a miopatía

- **Distrofias musculares:** conjunto de enfermedades de origen genético, relacionadas con una degeneración primitiva del tejido muscular. Las distrofias musculares afectan a los músculos que han alcanzado su madurez estructural y en los que tiene lugar una necrosis que conduce a la destrucción de la fibra muscular, en presencia de mecanismos de regeneración muscular destinados a restaurar la integridad anatómica y fisiológica del tejido afectado.
- **Miopatía:** nombre genérico que designa a todas las enfermedades del tejido muscular, tanto primitivas como secundarias.

Si bien la aproximación clínica sigue siendo esencial, el diagnóstico preciso de la mayor parte de las enfermedades neuromusculares se apoya en técnicas de biología molecular cada vez más sofisticadas: análisis de la proteína cuya escasez o ausencia es responsable de la enfermedad, o identificación de la anomalía genética presente en el ADN o ARN. El consejo genético permite evaluar el riesgo de recurrencia de una enfermedad genética en una familia y puede dar lugar a la realización de un diagnóstico prenatal.

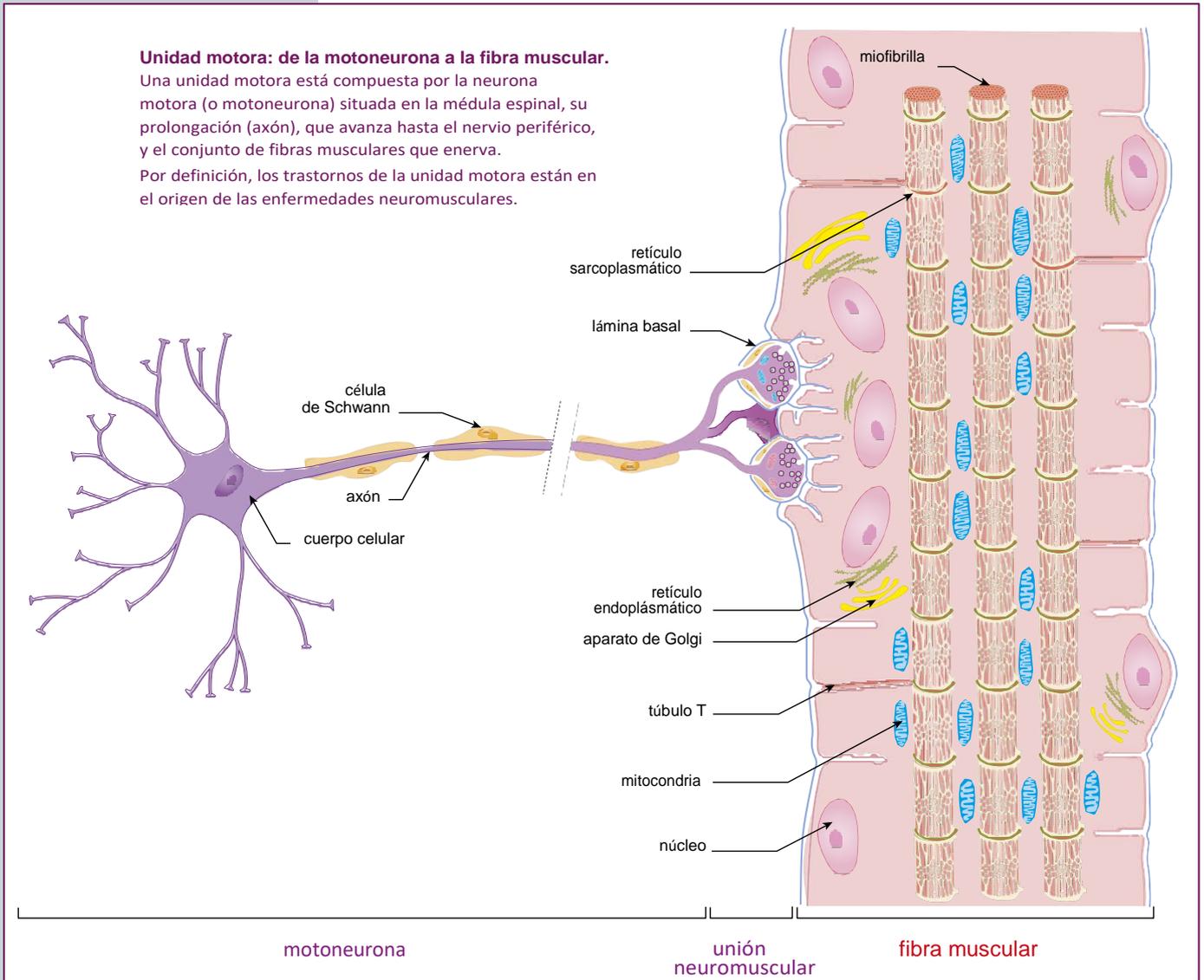
Aunque la búsqueda de tratamiento para las causas de estas afectaciones de la unidad motora no ha tenido éxito todavía, el tratamiento de los problemas que se originan (retracciones musculares, deformidades ortopédicas, insuficiencia respiratoria, en ocasiones cardíaca, problemas de deglución y dificultades digestivas, dolores, problemas inmunitarios, etc.) ha modificado la esperanza y la calidad de vida de las personas con estas enfermedades: un tratamiento temprano, aplicado con regularidad y personalizado limita las consecuencias vitales y funcionales de las enfermedades neuromusculares; el uso de productos de apoyo para compensar la afectación de las funciones motoras, permite preservar la comunicación y la autonomía.

### Unidad motora

La motoneurona y las fibras musculares que inerva constituyen una unidad motora. El número de fibras musculares en una unidad motora varía en función de la importancia del músculo: de 3 a 6 fibras musculares por unidad motora en los músculos oculomotores, varios miles en los músculos de las extremidades. A nivel del bíceps braquial, una motoneurona inerva y activa de forma simultánea en torno a un centenar de fibras musculares. La unidad motora es la unidad elemental de contracción de un músculo. Durante un movimiento, la fuerza desarrollada por el músculo está relacionada con el número de unidades motoras que se contraen. Cuanto mayor sea el número de unidades motoras que se contraen simultáneamente, mayor es la fuerza desarrollada.

### Proteínas que intervienen en las enfermedades neuromusculares

Cada fibra muscular (o célula muscular) está formada por numerosas miofibrillas dispuestas en paralelo con su eje principal y que se extienden en toda su longitud.



© AFM-Téléthon

Diferentes complejos proteicos unen las miofibrillas al sarcolema (membrana plasmática de la célula muscular) y a la matriz extracelular.

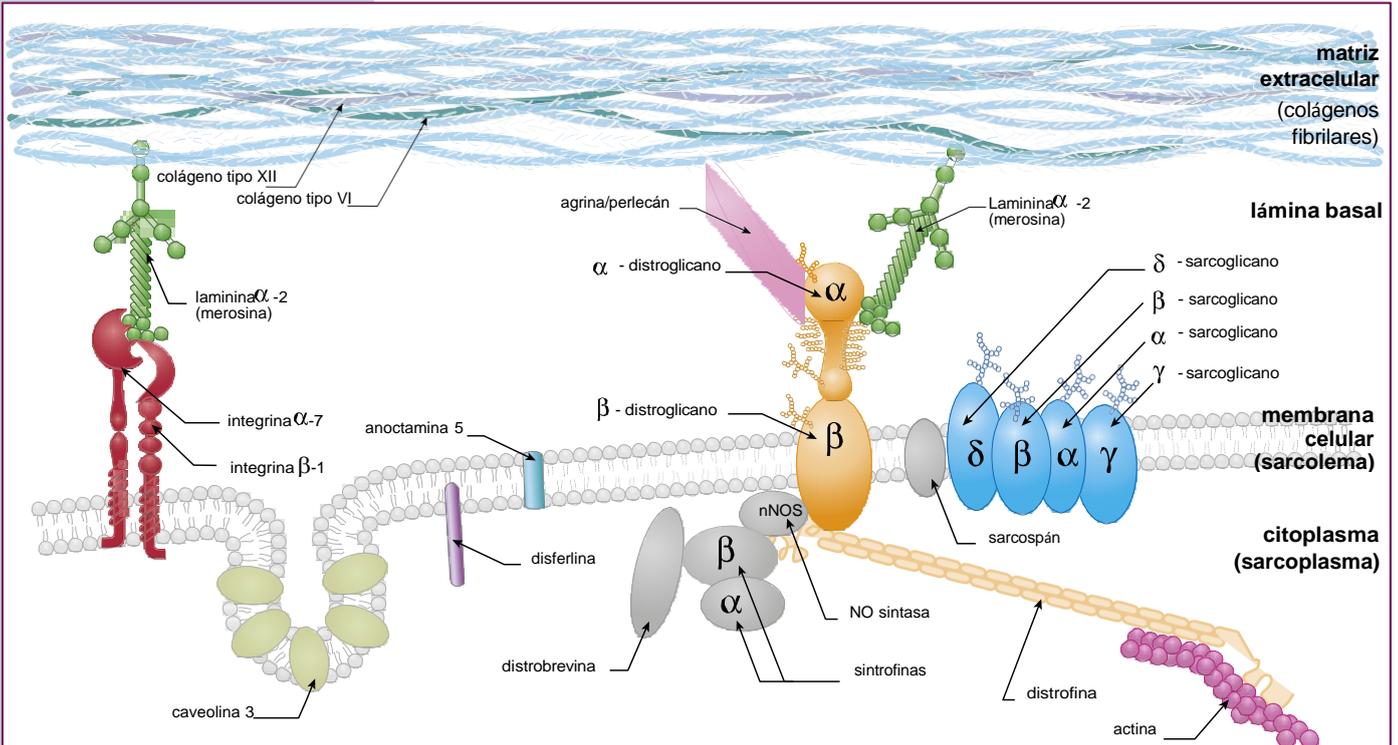
Se localizan en el sarcolema la distrofina, los  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - y  $\gamma$ -sarcoglicanos, la disferlina y la caveolina-3. La distrofina se asocia a las proteínas (dystroglicanos, distrobrevina, sintrofina) que forman un complejo que une, a través del sarcolema, el exterior (matriz extracelular) y el interior (citoesqueleto) de la fibra muscular.

En la matriz extracelular se encuentran la laminina  $\alpha 2$  y el colágeno tipo VI. En la miofibrilla, se encuentran la actina, la tropomiosina, la troponina (miofilamento delgado) y la miosina (miofilamento grueso).

Algunas proteínas intervienen en la estabilidad del sarcómero: la teletonina, la miotilina, la desmina, la titina y la nebulina. La cohesión de las miofibrillas entre sí es mantenida por los filamentos de desmina, que garantizan también la función de enlace entre las miofibrillas con el sarcolema, por una parte, y por otra con la membrana nuclear externa.

La fukutina, al igual que otras proteínas (FKRP, POMGNT1, POMT1, POMT2, LARGE) se encuentran en el aparato de Golgi. La selenoproteína se encuentra en el retículo endoplásmico.

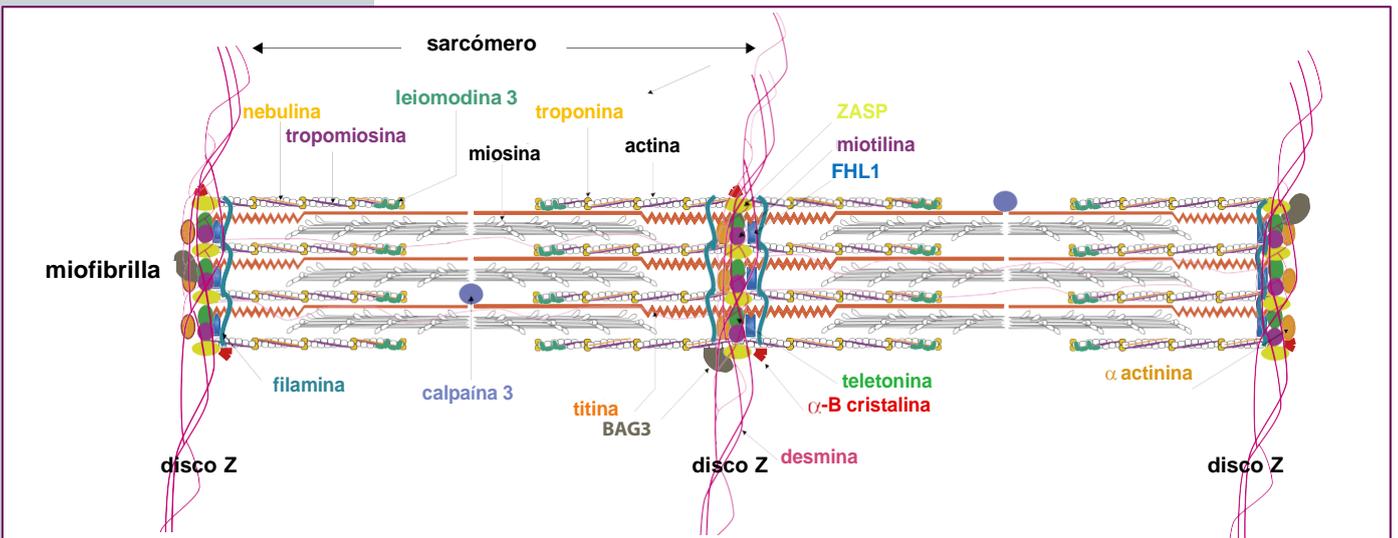
En la membrana nuclear se encuentran la emerina y las laminas A/C. Las laminas, al igual que la emerina, permiten las interacciones entre la cromatina y la envoltura nuclear.



**Proteínas implicadas en las enfermedades neuromusculares.**

El sarcolema contiene un conjunto de proteínas específicas —en particular el complejo de la distrofina y sus proteínas asociadas (proteínas de membrana y proteínas transmembrana)— que intervienen en el funcionamiento de la fibra muscular.

© AFM-Téléthon



**Proteínas que componen las miofibrillas.**

Cada miofibrilla es una sucesión de unidades contractiles, los sarcómeros, cuya distribución ordenada conforma una estricción regular a lo largo de toda la miofibrilla. Cada sarcómero está formado por miofilamentos finos (actina, tropomiosina, troponina) que rodean a los miofilamentos gruesos (miosina).

© AFM-Téléthon

## Modos DE TRANSMISIÓN

Según sea el modo de transmisión de la enfermedad, la descendencia no se expone al mismo riesgo.

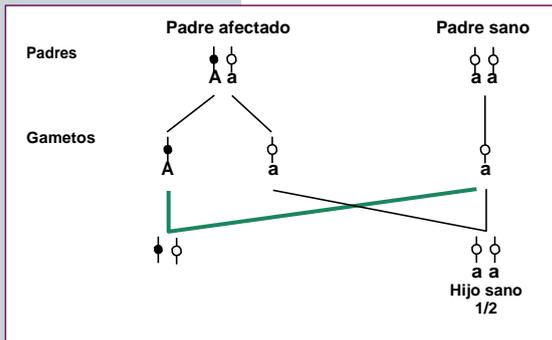
### Transmisión mendeliana

Algunas enfermedades neuromusculares de origen genético se deben a la presencia de anomalías en un único gen: son monogénicas.

Uno de los 23 pares de cromosomas localizados en el núcleo de la célula es portador del gen responsable de la enfermedad.

Los cromosomas de un mismo par son idénticos (mismo tamaño, misma forma, etc.), uno proviene del padre y el otro de la madre. Solo los cromosomas del par 23 son diferentes según procedan de un hombre o de una mujer: las mujeres tienen dos cromosomas X, son XX; los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, son XY. Estos son los «cromosomas sexuales».

Los otros 22 pares de cromosomas, semejantes en el hombre y en la mujer se denominan los «autosomas». Las enfermedades neuromusculares monogénicas se transmiten, generalmente, según las leyes de la herencia mendeliana. Cuando la anomalía genética se localiza en uno de los 22 pares de autosomas, la transmisión es autosómica. Cuando la anomalía genética se localiza en el cromosoma X, se dice que la enfermedad está ligada al X. En este caso es con mayor frecuencia recesiva y se expresa esencialmente en el hombre, a causa de la presencia de un solo cromosoma X.

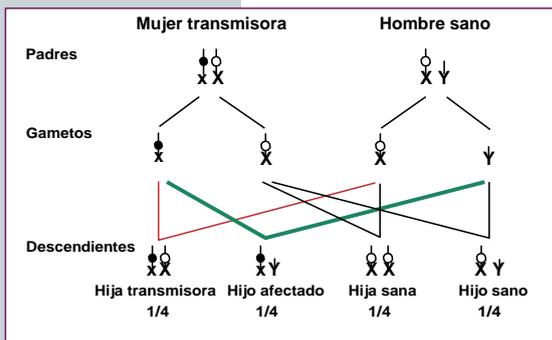


#### Transmisión autosómica dominante.

La persona enferma ha recibido un cromosoma portador de la anomalía genética. Este cromosoma ha sido transmitido por el padre enfermo (padre o madre). La afectación de uno solo de los dos padres por la enfermedad es suficiente para transmitir esta enfermedad al hijo con un riesgo de 1/2 (50%) en cada embarazo. Si el hijo no hereda la enfermedad, la transmisión se interrumpe en esta rama de la familia.

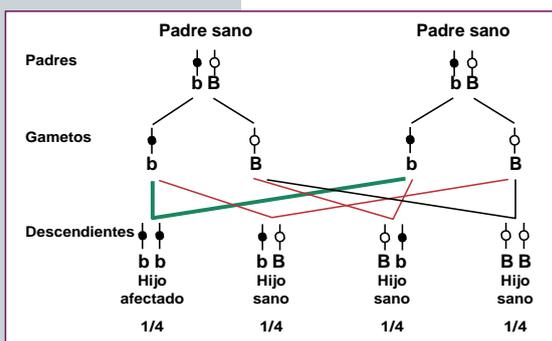
♣ Cromosoma que lleva el gen responsable de la enfermedad

○ Cromosoma que lleva el gen sano



#### Transmisión recesiva ligada al X.

La enfermedad solo se manifiesta si la anomalía está presente en los dos cromosomas X de la mujer o en el único cromosoma X en el hombre. Una mujer portadora de una anomalía genética en un cromosoma X no está enferma, pero puede transmitir la enfermedad. Cada uno de sus hijos tiene un riesgo del 50% de tener la enfermedad y cada una de sus hijas tiene un riesgo del 50% de ser transmisora.



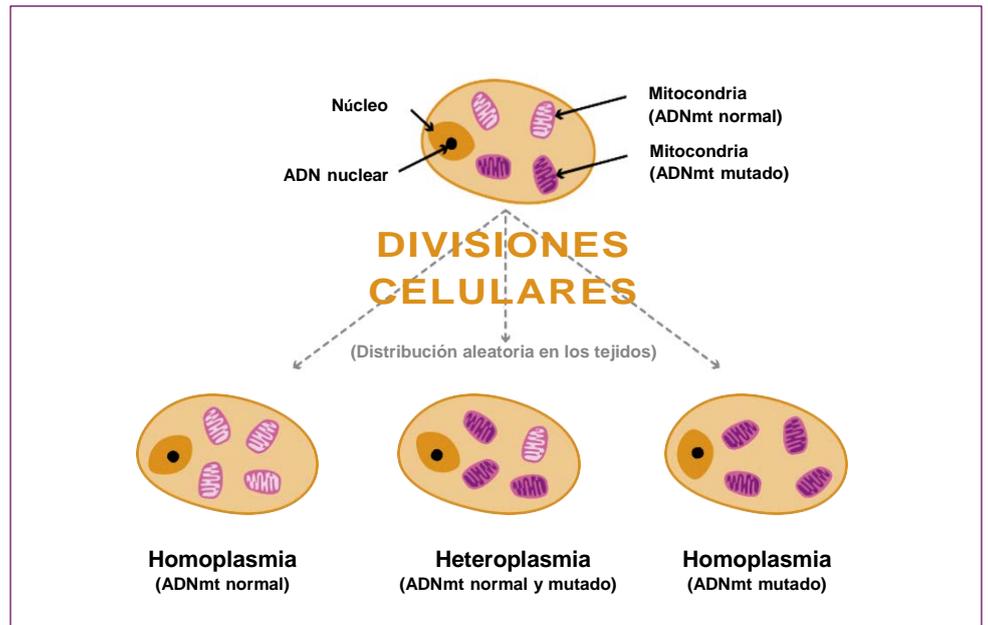
#### Transmisión autosómica recesiva.

La persona enferma ha recibido dos cromosomas portadores de la anomalía genética. Un cromosoma ha sido transmitido por el padre y el otro por la madre. Para los padres, el riesgo de transmitir una enfermedad autosómica recesiva es de 1/4 (25%) en cada embarazo. Los hijos que no hayan recibido más que un cromosoma portador de la anomalía, bien del padre o de la madre, no sufren la enfermedad.

### Transmisión materna

Dado que las mitocondrias poseen su propio ADN, el gen mutado puede localizarse en el ADN mitocondrial.

La transmisión es, por lo tanto, materna. Las enfermedades mitocondriales no se transmiten en todos los casos según las leyes de la herencia mendeliana: estas solo se aplican a los genes pertenecientes a los cromosomas del núcleo. Aunque la mayor parte de los genes están localizados en el núcleo de la célula (ADN nuclear), algunos están localizados en las mitocondrias (ADN mitocondrial o ADNmt). Estos codifican las proteínas que participan en la formación de las mitocondrias. El ADN mitocondrial es exclusivamente de origen materno, ya que solo las madres transmiten su ADN mitocondrial a su descendencia (herencia denominada materna).

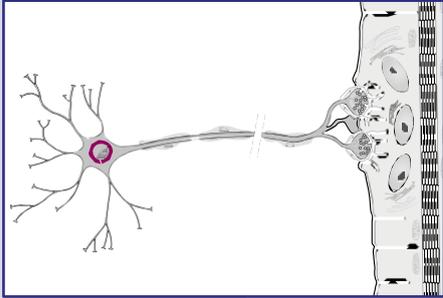


#### Transmisión materna.

Cuando existe una alteración del ADN mitocondrial, no afecta más que a una parte de las mitocondrias de la célula (heteroplasmia). En cada célula coexisten, en proporción variable, mitocondrias cuyo ADNmt es portador de la anomalía genética (ADNmt mutado) y mitocondrias cuyo ADNmt es normal. En el curso de las divisiones celulares, el reparto de las mitocondrias mutadas es aleatorio.

# AMIOTROFIAS ESPINALES PROXIMALES (o SMA, del inglés *Spinal Muscular Atrophy*)

ORPHA 70 - MIM 253300 / 253550 / 253400 / 271150



Enfermedades degenerativas de la motoneurona de transmisión autosómica recesiva, debidas a un déficit de proteína SMN o «*Survival Motor Neuron*», proteína de supervivencia de la motoneurona (gen SMN1 localizado en el cromosoma 5). Se estima su incidencia anual en torno a 1 nuevo caso por cada 5000 nacimientos y su prevalencia en 3/100 000.

- Degeneración de la motoneurona de la médula espinal: la orden de contracción ya no se dirige hasta las fibras musculares
- Amiotrofias espinales proximales ligadas al cromosoma 5 que afectan preferentemente a los músculos proximales; distintas de las amiotrofias espinales denominadas “distales” ligadas a otros genes
- Diagnóstico esencialmente clínico confirmado por la genética molecular
- Posibilidad de diagnóstico genético (heterocigotismo) para los hermanos y el cónyuge del paciente afectado
- Posible diagnóstico prenatal si ambos padres son heterocigotos
- Investigación intensa y fecunda: estudios clínicos; proyectos orientados a mejorar el conocimiento de la SMA, a desarrollar herramientas de evaluación para los ensayos clínicos y para evaluar las posibilidades de aplicación de la terapia génica y/o farmacológica en las SMA.
- Varios tipos de amiotrofias espinales proximales en función de la edad de inicio de los signos clínicos y de criterios funcionales
- Cuanto más tardío sea el inicio, menos grave es la evolución
- Factores genéticos modificadores se encuentran en el origen de diferentes tipos de amiotrofias espinales proximales ligadas al gen *SMN1*.

## Amiotrofia espinal infantil tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman)

ORPHA 83330 - MIM 253300

- Inicio durante los primeros 6 meses
- Tipo I temprano: el niño nunca ha sostenido la cabeza
- Tipo I bis: ha sostenido la cabeza
- Hipotonía (niño flácido) global y grave
- Debilidad muscular de las cuatro extremidades
- Afectación de los músculos respiratorios, respiración de tipo abdominal y aplanamiento torácico (con riesgo de deformación)
- Insuficiencia respiratoria muy grave
- Fasciculaciones linguales
- Evolución grave a pesar del tratamiento especializado
- Ausencia de adquisición del lenguaje
- La gran mayoría de los niños muere antes de los 2 años de edad
- Posible supervivencia prolongada con ventilación asistida (por traqueotomía) y/o asistencia nutricional (gastrostomía)
- Prevalencia: 1,25/100 000.

## Amiotrofia espinal infantil tipo II

ORPHA 83418 - MIM 253550

- Inicio tras la adquisición de la sedestación y antes de la edad de adquisición de la marcha (entre los 6 y los 18 meses)
- Debilidad simétrica de los músculos proximales y del tronco
- Afectación parálitica variable (para cada niño), predominante en los miembros inferiores, en casos muy raros se adquiere una capacidad de marcha precaria y poco funcional
- Se conserva la capacidad de sostener la cabeza, así como cierta motricidad de los miembros superiores
- Afectación más o menos importante de los músculos intercostales
- Un tratamiento respiratorio y ortopédico temprano condiciona la calidad de vida
- Prevalencia: 1,42/100 000.

## Amiotrofia espinal infantil tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander)

ORPHA 83419 – MIM 253400

- Inicio después de la edad de la marcha y de la carrera (después de los 18 meses) y

hasta el fin de la adolescencia • Debilidad simétrica de los músculos de la raíz de los miembros, que es predominante en los miembros inferiores, responsable de una marcha miopática • Dificultad para levantarse del suelo y para subir escaleras • Frecuente cuadro pseudomiopático • Frecuentes caídas • Fatigabilidad anormal • Complicaciones respiratorias y ortopédicas • Evolución variable, progresión lenta (varios años) o rápida (algunos meses) con pérdida de la marcha • Prevalencia 0,26/100 000.

### Amiotrofia espinal del adulto tipo IV

ORPHA 83420 - MIM 271150

• Inicio en la edad adulta • Las manifestaciones clínicas aparecen después de los 20 años • Debilidad muscular lentamente progresiva predominante en la raíz de las extremidades con marcha miopática • Evolución variable que supone una creciente dificultad para correr y posteriormente para andar • Pérdida de la marcha variable y generalmente tardía • Prevalencia: 0,32/100 000.

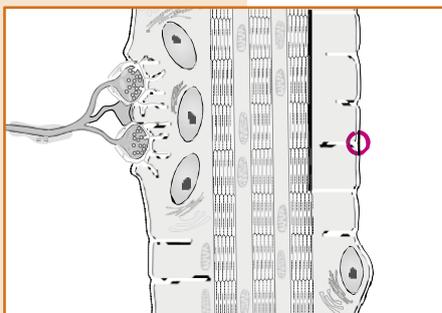
## Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia adaptada (masajes, movilizaciones, posturas, relajadores de presión) y aparatos ortopédicos para luchar contra las retracciones musculotendinosas, las deformidades de las extremidades, de la columna vertebral y de caja torácica • Ventilación asistida • Cirugía de la columna vertebral • Productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) para asegurar la mejor autonomía posible.

## CANALOPATÍAS musculares

### Parálisis periódicas

ORPHA 682 / 681 / 684 - MIM 170500 / 170400 / 613345 / 168300



Enfermedades genéticas raras que la mayoría de las veces son autosómicas dominantes. Relacionadas con las anomalías de los canales iónicos de las membranas musculares que modifican la excitabilidad de la célula muscular, se traducen en episodios de parálisis (durante los que el músculo no es excitable y por tanto no se contrae) o en un retraso de la relajación muscular (miotonía). Se estima la prevalencia de las parálisis periódicas hipercalémicas en 0,5/100 000 y la de las parálisis periódicas hipocalémicas en 1/100 000.

### Adinamia episódica de Gamstorp (parálisis periódica hipercalémica), parálisis periódica hipocalémica de tipo II y enfermedad de Westphal (parálisis periódica hipocalémica)

• Enfermedades genéticas de transmisión autosómica dominante • La adinamia episódica de Gamstorp y la parálisis periódica hipocalémica de tipo II se deben a una deficiencia en la subunidad del canal muscular de sodio (gen SCN4A localizado en el cromosoma 17) • La enfermedad de Westphal se debe a una deficiencia en la subunidad  $\alpha$  del receptor de dihidropiridinas, canal iónico que permite el paso de los iones de calcio a través de la membrana de la célula muscular (gen CACNL1A3 localizado en el cromosoma 1) • Estas enfermedades afectan a menos de 1 persona de cada 100 000 • Ataques de parálisis breves aunque frecuentes, que desaparecen habitualmente de forma espontánea • Episodios de parálisis que se inician en una edad temprana (primeros 10 años). Empiezan por las extremidades y se generalizan de forma progresiva; provocados por el reposo brusco después del ejercicio, una comida muy salada y/o rica en azúcares, una exposición al frío, un episodio febril, un traumatismo físico o un trauma psíquico • Frecuentemente asociados a un fenómeno miotónico • En general,

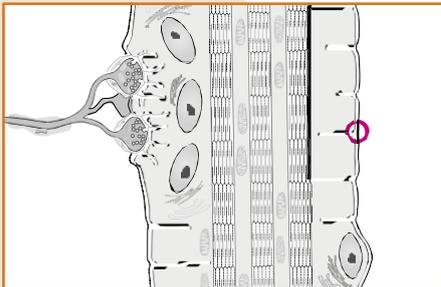
no hay trastornos entre las crisis • Mejoría con la edad: desaparición de las crisis hacia la edad de 40-50 • A veces, aparición de un trastorno motor después de varios años.

## Tratamiento

• Consejo genético • Tratamiento de la crisis • Hábitos de vida: ejercicio muscular moderado sin detención brusca, evitar el frío • El régimen alimenticio y el tratamiento con medicamentos permiten prevenir las crisis o disminuir su frecuencia.

## CANALOPATÍAS musculares

### Síndromes miotónicos no distróficos



Enfermedades genéticas raras autosómicas dominantes o autosómicas recesivas. Relacionadas con anomalías de los canales iónicos de las membranas musculares que modifican la excitabilidad de la célula muscular, lo que se traduce en la presencia de una lentitud anormal de la relajación muscular percibida como una rigidez muscular (miotonía). Afectan a menos de 1 persona de cada 100 000. Prevalencia de las miotonías congénitas de Becker y de Thomsen: 5/100 000.

#### Miotonía congénita de Becker

ORPHA 614 – MIM 255700

• Autosómica recesiva • Debida a mutaciones recesivas del gen **CLCN-1** (localizado en el cromosoma 7), que codifica el canal de cloro muscular, canal iónico que permite el paso de iones de cloro a través de la membrana de la célula muscular • Comienza raramente en los primeros años de la infancia, con frecuencia durante la primera infancia, e incluso en el segundo decenio de la vida • Rigidez muscular que aparece sobre todo después del reposo, que mejora con el esfuerzo (efecto de calentamiento) • Debilidad muscular más intensa en los miembros superiores, mientras que la rigidez predomina en los miembros inferiores. • Hipertrofia de los músculos de las caderas y de los miembros inferiores

#### Miotonía congénita de Thomsen

ORPHA 614 - MIM 160800

• Autosómica dominante • Se debe a mutaciones dominantes del gen **CLCN-1** (localizado en el cromosoma 7), que codifica el canal de cloro, canal iónico que permite el paso de iones de cloro a través de la membrana de la célula muscular • Inicio desde el nacimiento o en la primera infancia • Rigidez muscular que aparece sobre todo en reposo, mejorando tras la realización de ejercicio (efecto de calentamiento) • La miotonía fluctúa poco durante la vida • Ausencia de agravamiento • Hipertrofia muscular frecuente.

#### Miotonía condrodistrófica o síndrome de Schwartz-Jampel

ORPHA 800 – MIM 255800

• Enfermedad genética autosómica recesiva • Debida a mutaciones en el gen **HSPG2** (localizado en el cromosoma 1), que codifica el perlecán, una proteína de la membrana basal de la fibra muscular • Muy rara, 1 persona afectada de cada 10 millones • Más frecuente en los países con fuerte endogamia • El proceso distrófico afecta a los músculos, los huesos y las articulaciones • Aspecto característico del rostro (facies sardónica) con blefarospasmo y blefarofimosis • Hipertrofia muscular con miotonía a veces dolorosa durante el movimiento involuntario • Trastornos del crecimiento óseo de tipo displasia espondilo epifisaria • Baja estatura • Deformidades esqueléticas (particularmente de la

cadera) y dificultades para la marcha • Desarrollo intelectual normal • Enfermedad poco o nada evolutiva • Número de casos publicados en el mundo: 100 a 150 casos.

### Paramiotonía de Von Eulenburg

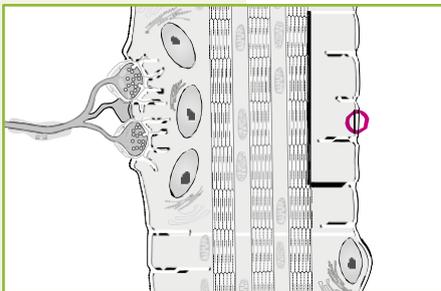
ORPHA 684 – MIM 168300

- Enfermedad genética, de transmisión autosómica dominante, debida a una deficiencia en la subunidad del canal de sodio muscular (gen *SCN4A* localizado en el cromosoma 17)
- Menos de una persona afectada de cada 100 000 • Aparición, desde los primeros años de la infancia, de una miotonía denominada “paradójica”, ya que se agrava por la repetición de las contracciones musculares • Sensación de rigidez debida a una dificultad de los músculos para relajarse después de un movimiento (miotonia) persistente durante el ejercicio, que se agrava seriamente con el frío y está acompañada de debilidad muscular • Muy frecuentemente, regresión espontánea y rápida de los episodios de parálisis (de algunos minutos a varias horas) • Posible poliuria después de la crisis de miotonía • Afectación estable que permite una vida social y profesional normal.

### Tratamiento

- Evitar la exposición al frío • Fisioterapia suave (masajes relajantes) • Ejercicios musculares adaptados • Medidas dietéticas y nutricionales • Algunos medicamentos mejoran los síntomas • Precauciones anestésicas para evitar el agravamiento de la miotonía • Atención ortopédica

## DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS (DMC) sin signos de afectación del sistema nervioso central

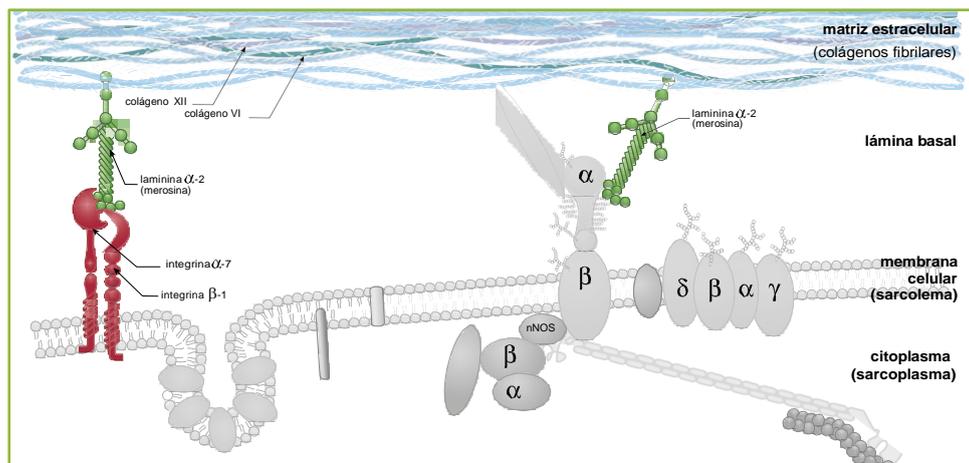


Grupo heterogéneo de enfermedades neuromusculares en niños de muy corta edad, con transmisión autosómica recesiva en la gran mayoría de casos. Actualmente, se conocen 26 genes responsables de DMC. La mayoría de estas DMC pueden ser clasificadas en colagenopatías (genes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*), distroglicanopatías (16 genes, de los que *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *ISPD*, *FKRP*, *FKTN* y *LARGE* están entre los que intervienen con más frecuencia) o merosinopatías (gen *LAMA2*). Comienzan en el nacimiento o desde los primeros

meses de vida con una afectación muscular predominante y generalmente bastante grave. Representan la segunda causa de hipotonía congénita de origen muscular, después de las miopatías congénitas. Se estima su prevalencia en 5/100 000.

- El diagnóstico positivo de DMC en un lactante se basa en tres criterios: hipotonía neonatal de grado variable, aumento (con frecuencia muy importante) de la creatinaquinasa (CK) y signos distróficos en la biopsia muscular • La búsqueda de anticuerpos específicos dirigidos contra tres proteínas de la matriz extracelular (merosina,  $\alpha$ -distroglicano, colágeno tipo VI) es útil para una primera valoración del subtipo de DMC
- La biopsia de piel es a veces necesaria, bien para estudiar la merosina, o para establecer un cultivo de fibroblastos con el fin de determinar las anomalías morfológicas de las redes de colágeno • Diagnóstico por imagen del cerebro (IRM) sistemático (búsqueda de anomalías en la sustancia blanca y/o anomalías de las estructuras supra e infratentoriales) • Examen oftalmológico sistemático • El diagnóstico por imagen de los músculos corporales aporta con frecuencia elementos de orientación • La clasificación de las DMC, largo tiempo basada tan solo en datos clínicos, ha evolucionado gracias a los progresos en genética • El diagnóstico molecular permite distinguir 6 grupos diferentes de DMC: mutaciones de proteínas de la matriz extracelular, mutaciones de proteínas de la lámina basal y del sarcolema, mutaciones de glucosiltransferasas del  $\alpha$ -distroglicano,

mutaciones de una proteína del retículo endoplásmico, mutaciones de proteínas de la envoltura nuclear, mutaciones de una proteína implicada en el funcionamiento de las mitocondrias.



### **Distrofia muscular congénita «merosina negativa» de tipo 1A (MDC1A)**

ORPHA 258 – MIM 607855

- Se debe a un déficit de merosina, también llamada laminina  $\alpha$ -2, (**gen *LAMA2*** localizado en el cromosoma 6), uno de los principales componentes de la membrana basal de las células musculares
- Con mucha diferencia, la forma más frecuente en Europa, con frecuencia vinculada a un cierto grado de consanguinidad parental
- Hipotonía (niño flácido) temprana con debilidad de los músculos de las extremidades y del tronco, y retracciones musculares (que en ocasiones pueden dar lugar a una artrogriposis)
- Marcada hipotonía axial y retracciones articulares precoces desde los primeros meses de vida
- Alteraciones de la señal de la sustancia blanca sin deficiencia intelectual ni malformaciones cerebrales importantes
- Buen desarrollo de la motricidad fina que contrasta con el retraso del desarrollo motor
- La marcha sólo se adquiere de forma excepcional y poco funcional
- Evolución grave relacionada con la gravedad de las deformidades de la columna vertebral y del tórax además de complicaciones respiratorias
- Manifestaciones epilépticas más frecuentes que en la población de la misma edad
- Déficit de merosina que es evidente en la biopsia del músculo o de la piel
- Análisis genético del gen *LAMA2* que se ha hecho más fácil con las nuevas técnicas de secuenciación de alto rendimiento
- Diagnóstico prenatal factible por análisis molecular directo o indirecto, con o sin estudio previo de la merosina en los trofoblastos
- Prevalencia: 3,3/100000.

### **Distroglicanopatías secundarias**

#### **- Distrofia muscular congénita de tipo 1B (MDC1B)**

ORPHA 98893 – MIM 604801

- Causada por una anomalía genética localizada en el cromosoma 1 y que comporta un déficit secundario y parcial de merosina o laminina  $\alpha$ -2
- Afectación y evolución del mismo tipo que la distrofia muscular congénita de tipo 1Ab, pero menos grave.

#### **- Distrofia muscular congénita de tipo 1C (MDC1C)**

ORPHA 52428 – MIM 606612

- Versión infantil de la distrofia muscular de cinturas 2I (LGMD2I)
- Causada por mutaciones en el gen *FKRP* (localizado en el cromosoma 19) que codifica una enzima de la familia de la fukutina y que comporta un déficit secundario en merosina y sobre todo en  $\alpha$ -distroglicano
- El  $\alpha$ -distroglicano interactúa con las lamininas de la matriz extracelular y establece también un enlace entre el interior (citoesqueleto) y el exterior (membrana basal) de la célula
- Afectación muscular atrófica-hipertrófica característica (debilidad axial, de las cinturas y facial) con hipotonía congénita o temprana en los primeros meses
- Hipertrofia muscular (pantorrillas, brazos, lengua)
- Insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva, restrictiva, con afectación diafragmática
- Afectación cardíaca muy frecuente.

### Síndrome de Ullrich (UCMD)

ORPHA 75840 – MIM 254090

- Variante alélica de la miopatía de Bethlem • Causada por mutaciones de uno de los tres genes que codifican el colágeno tipo VI: *COL6A1*, *COL6A2* y *COL6A3* (localizados en los dos primeros casos en el cromosoma 21 y en el tercero en el cromosoma 2), que codifican, respectivamente, las subunidades  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 y  $\alpha$ -3 del colágeno tipo VI • Las formas con mutaciones de novo y transmisión autosómica dominante son frecuentes
- El colágeno tipo VI es una proteína estructural de la matriz extracelular, que forma un entramado muy sólido y sirve de sostén a la fibra muscular • Afectación muscular con retracciones proximales y rigidez axial, asociadas a una hiperlaxitud distal (dedos de las manos y de los pies) • Frecuente luxación congénita de la cadera • Pronóstico de marcha variable entre distintos sujetos • Lenta evolución con posible agravamiento muscular y respiratorio • Número de casos publicados: menos de 100 casos.

### DMC con columna rígida de tipo 1 (RSMD1) o selenopatía

ORPHA 97244 – MIM 602771

- Causada por mutaciones del gen *SEPN1* (localizado en el cromosoma 1), que codifica la selenoproteína de tipo N1, una proteína que tendrá un papel importante en la protección del músculo contra las lesiones derivadas de la oxidación • Miopatía axial con espalda rígida y déficit respiratorio restrictivo y temprano • Rigidez axial y cervical (rigid spine), acompañada o no de escoliosis • Frecuente afectación facial
- Voz nasal • Debilidad muscular moderada de las extremidades, poco evolutiva y compatible con la deambulación • Sin retracciones importantes de las extremidades.

### DMC por mutación en el gen *LMNA* (L-CMD) o laminopatía

- Causada por mutaciones en el gen *LMNA* (localizado en el cromosoma 1) que codifica las laminas A/C, proteínas que tienen un papel importante en la arquitectura de la envoltura nuclear por su estructura tridimensional, pero también en la organización de la cromatina y en la regulación de la transcripción y de la replicación del ADN • Dos cuadros de gravedad diferentes • Muy pocos movimientos espontáneos desde el nacimiento y muy limitadas adquisiciones posturales y motoras
- O adquisiciones posturales y motoras casi normales, e incluso de marcha autónoma en algunos casos; después, evolución lentamente progresiva durante los primeros diez años de vida, marcada por la extensión de la debilidad axial (hipertrofia dorsal y lumbar), debilidad proximal de los miembros superiores y distal de los miembros inferiores, progresiva rigidez de la columna y retracciones tendinosas esencialmente de los miembros inferiores, en particular de los tendones de Aquiles • El control cefálico deficiente (cabeza caída) es un buen signo de alerta.

### Distrofia muscular congénita con déficit de alfa-7 integrina

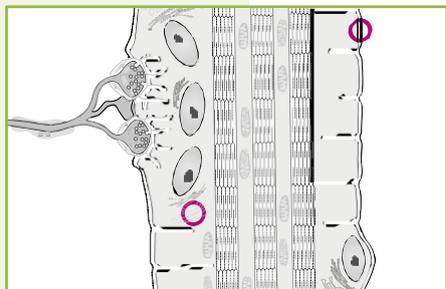
ORPHA 34520 – MIM 613204

- Causada por mutaciones en el gen *ITGA7* (localizado en el cromosoma 12, que codifica la integrina  $\alpha$ -7, un receptor celular para la laminina 2 (proteína de la membrana basal muscular) que interviene en las interacciones entre las células y la matriz extracelular, también en las interacciones entre célula y célula, en la migración y en la diferenciación celular durante el desarrollo • Hipotonía desde el nacimiento, en ocasiones tortícolis • Retraso de las adquisiciones motoras (marcha hacia los dos o tres años).

## Tratamiento

- Consejo genético • Fisioterapia adaptada y productos ortopédicos para luchar contra las retracciones y las deformidades de las extremidades, de la columna y de la caja torácica • Cirugía de la columna, en caso necesario • Control cardíaco periódico (sobre todo en caso de FKR) • Tratamiento con medicamentos en caso de epilepsia (LAMA2 merosina negativa) • Productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica, informática) para asegurar la mejor autonomía posible • Tratamiento de los trastornos de aprendizaje.

## DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS (DMC) con afectación del sistema nervioso central (o alfa-distroglicanopatías)



Enfermedades genéticas de transmisión autosómica recesiva. Comienzan en el nacimiento o desde los primeros meses de vida con una afectación muscular más o menos marcada, asociada a malformaciones del sistema nervioso central. Estas formas son bastante poco frecuentes en Francia.

- Las alfa-distroglicanopatías están relacionadas con los trastornos, primitivos o secundarios, de la glicosilación del  $\alpha$ -distroglicano, elemento de enlace entre la matriz extracelular y la distrofina
- Si el  $\alpha$ -distroglicano no está glicosilado correctamente, ya no puede ligarse a las proteínas de la matriz extracelular
- En las alfa-distroglicanopatías, las malformaciones cerebrales y/o oculares además de un retraso mental de gravedad variable son la norma, lo que sugiere un trastorno de la migración neuronal asociada
- Continuum fenotípico entre las diferentes formas clínicas descritas más abajo, debidas particularmente a las mutaciones en los genes que codifican las enzimas que intervienen en la glicosilación (fukutina, *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *LARGE*, entre otras).

### Distrofia muscular de Fukuyama

ORPHA 272 – MIM 253800

- Causada por mutaciones del gen *FCMD* (localizado en el cromosoma 9) que codifica una enzima que interviene en la glicosilación de la fukutina. La fukutina es una proteína del aparato de Golgi, cuyo déficit comporta una hipoglicosilación del alfa-distroglicano
- Prevalente en Japón, pero identificada en todo el mundo
- Retraso mental y epilepsia graves asociados a una afectación muscular importante de los músculos de la cara y de las extremidades con hipotonía temprana
- Evolución a menudo letal en la infancia o la adolescencia
- Reciente identificación de formas menos graves que corresponden a distrofias de cinturas
- Prevalencia: 0,54/100 000.

### Síndrome músculo-ojo-cerebro o MEB (*Muscle-Eye-Brain*)

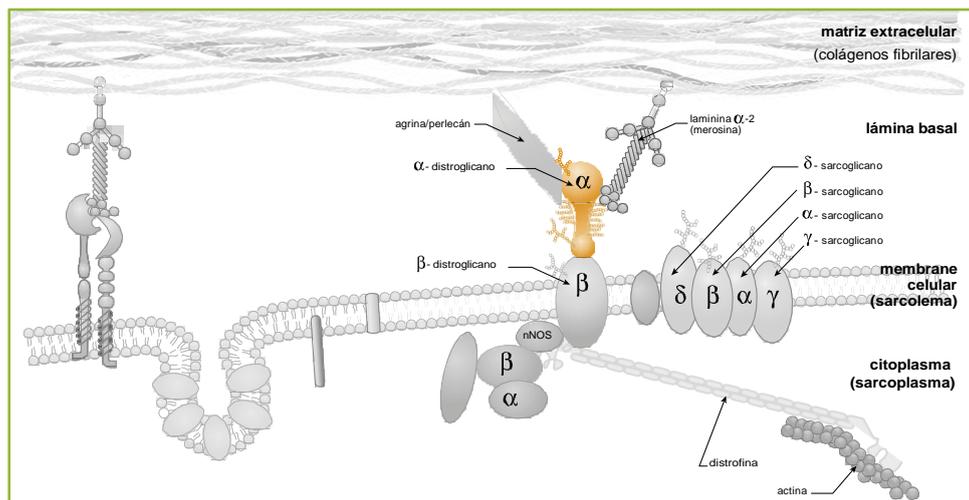
ORPHA588 – MIM 253280

- Inicialmente identificada en Finlandia
- Causada por mutaciones en el gen *POMGNT1* (localizado en el cromosoma 1) que codifica la O-manosa beta-1, 2N-acetilglucosaminiltransferasa
- Esta proteína localizada en el aparato de Golgi es una enzima que participa en la transformación de proteínas en glicoproteínas (glicanos) uniéndoles un azúcar específico, la O-manosa
- Esta O-manosil-glicosilación es una transformación proteica poco frecuente que sólo se observa para algunas glicoproteínas del cerebro, de los nervios y del músculo esquelético
- Afectación muscular (hipotonía) moderada o grave asociada a malformaciones cerebrales (con retraso mental y epilepsia mioclónica) y una afectación ocular (miopía grave, hipoplasia retiniana, estrabismo, glaucoma congénito).

### Síndrome de Walker-Warburg

ORPHA899 – MIM 236670 / 253800 / 606612 / 613150

- Síndrome de gran heterogeneidad genética
- Relacionado inicialmente con mutaciones en el gen *POMT1* (localizado en el cromosoma 9) que codifica la O-manosiltransferasa 1, otra enzima que participa en la transformación de proteínas en glicoproteínas (glicanos)



Los distroglicanos son glicoproteínas que forman parte del complejo de las proteínas asociadas a la distrofina. El complejo distroglicano comprende dos subunidades: el  $\alpha$ -distroglicano y el  $\beta$ -distroglicano, productos de un único ARN mensajero. El  $\alpha$ -distroglicano es una proteína extracelular que se fija, por un lado, a la subunidad  $\alpha 2$  de la laminina en la membrana basal del músculo, y por el otro al  $\beta$ -distroglicano, que es transmembrana. En su parte intracelular, el  $\beta$ -distroglicano se liga a la distrofina.

En el exterior de la célula, el  $\alpha$ -distroglicano se liga directamente a los componentes de la matriz extracelular: la laminina 1, la laminina 2, el perlecán y la agrina. Los distroglicanos pueden interactuar con otras proteínas transmembrana (complejo de los sarcoglicanos, sarcospán) que estabilizan la asociación del  $\alpha$ -distroglicano con la superficie celular.

uniéndoles un azúcar específico, la O-manosa • Mutaciones en los genes *FKTN*, *FKRP* y *POMT2* pueden estar también relacionadas con el síndrome de Walker-Warburg • Afectación muscular generalmente enmascarada por anomalías complejas del desarrollo cerebral y ocular • Encefalopatía con epilepsia • Evolución desfavorable en un plazo muy corto • Prevalencia al nacimiento: 1,65/100 000.

### DMC con afectación del gen *LARGE* (MDC1D)

ORPHA 98894 - MIM 608840

• Causada por mutaciones del gen *LARGE* (localizado en el cromosoma 22) que codifica una acetil-glucosaminil transferasa, otra enzima que participa en la glicosilación del alfa-distroglicano • Fenotipo más grave desde el punto de vista neurológico que del muscular • Profundo retraso mental • Debilidad muscular predominante en las cinturas y en ocasiones asociada a una retinopatía.

### No confundir las distrofias musculares congénitas y las miopatías congénitas

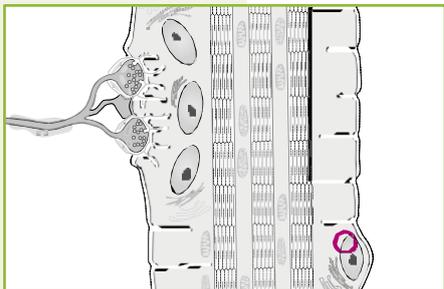
- Las distrofias musculares afectan a los músculos que han alcanzado su madurez estructural y en los que tiene lugar una necrosis que conduce a la destrucción de la fibra muscular, en presencia de mecanismos de regeneración muscular destinados a restaurar la integridad anatómica y fisiológica del tejido afectado.
- Las miopatías congénitas están causadas por un problema de desarrollo del tejido muscular, que afecta esencialmente al citoesqueleto. No existe necrosis tisular, ni regeneración en las miopatías congénitas.

### Tratamiento

- Consejo genético • Fisioterapia adaptada y productos ortopédicos para luchar contra las retracciones y las deformidades de las extremidades, de la columna y de la caja torácica • Cirugía de la columna vertebral • Control de las lesiones del sistema nervioso central (IRM cerebral) • Tratamiento con medicamentos en caso de epilepsia • Productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica, informática) para permitir la mayor autonomía posible • Tratamiento de los trastornos de aprendizaje.

## DISTROFIAS MUSCULARES de Emery-Dreifuss (DMED)

ORPHA 261 - MIM 181350 / 310300 / 612998 / 612999



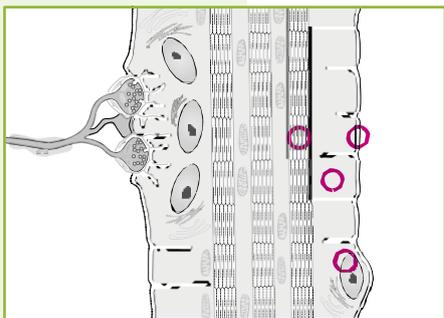
Enfermedades genéticas poco frecuentes de transmisión autosómica recesiva, autosómica dominante y recesiva ligada al X. Están causadas por un déficit de proteínas ligadas al envoltorio del núcleo de la célula muscular, la emerina o las laminas A/C. Se estima su prevalencia en 0,3/100 000.

- Forma recesiva ligada al X causada por la ausencia de emerina, proteína sujeta a la membrana nuclear interna de las fibras musculares (**gen *EMD*** localizado en el cromosoma X)
- La forma autosómica dominante, y de modo más excepcional la forma autosómica recesiva, de Emery-Dreifuss están causadas por la ausencia de las laminas A y C, proteínas que forman una red fibrosa que tapiza la cara interna del envoltorio de los núcleos de la célula (**gen *LMNA*** localizado en el cromosoma 1)
- Estarían causadas por la ausencia de acoplamiento entre las proteínas del esqueleto nuclear y el citoesqueleto, por la perturbación de las interacciones entre las proteínas emerina, laminas y nesprinas
- Inicio durante la infancia hacia los 8/10 años
- Retracciones localizadas en los codos, en los tendones de Aquiles y en la columna cervical
- Progresión lenta con establecimiento de una debilidad muscular y de una amiotrofia de los hombros, de los brazos y de las piernas
- Afectación cardíaca: trastornos del ritmo (con riesgo de muerte súbita) y riesgo con el tiempo de insuficiencia cardíaca.

### Tratamiento

- Consejo genético
- Control y tratamiento cardíacos (desfibrilador implantable indispensable para las laminopatías)
- Fisioterapia para luchar contra las retracciones
- Cirugía en ocasiones necesaria para corregir las deformidades de las extremidades inferiores.

## DISTROFIAS MUSCULARES de cinturas (LGMD, del inglés *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) autosómicas recesivas LGMD2



Las distrofias musculares de cinturas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, autosómicas dominantes en algunos casos (LGMD1) y autosómicas recesivas en otros (LGMD2), que afecta a 8 personas por cada millón de habitantes. Se estima su prevalencia en 0,8/100 000.

Las distrofias musculares de cinturas recesivas son con mucha diferencia las más frecuentes. Existen veintitrés entidades, todas caracterizadas a nivel molecular (LGMD2A a LGMD2W).

Las formas dominantes son mucho menos frecuentes. Siete de las ocho entidades (LGMD1A a LGMD1H) que han sido descritas tienen un gen identificado.



### Calpainopatía (LGMD2A)

ORPHA 267 - MIM 253600

- Causada por la alteración o la ausencia de la calpaína 3, enzima específica del músculo esquelético (**gen CAPN3** localizado en el cromosoma 15) que tiene un papel clave en la reorganización del sarcómero
- Inicio de los signos a partir del segundo decenio de la vida
- Dificultades para andar, para subir escaleras
- Afectación de las cinturas puramente atrófica con separación de los omóplatos, lentamente progresiva y simétrica
- La afectación escapular aparece después de la afectación pélvica
- Afectación muscular selectiva (cara posterior del muslo más afectada que la cara anterior)
- Tendencia retráctil
- De manera excepcional se han descrito complicaciones cardíacas y respiratorias
- Primera orientación diagnóstica aún más probable si de origen vasco, de Isla de Reunión, eslavo, o amish.
- Prevalencia: 3,8/100 000.

### Disferlinopatía (LGMD2B)

ORPHA 268 – MIM 253601

- Causada por un déficit de disferlina, proteína localizada en la membrana de la fibra muscular e implicada en el proceso de reparación de la membrana del músculo esquelético (**gen DYSF** localizado en el cromosoma 2)
- El mismo gen está también relacionado con una miopatía distal, la miopatía de Miyoshi
- Afectación de cinturas puramente atrófica con respecto a los fijadores del omóplato
- Afectación temprana de las pantorrillas
- Inicio hacia los 20 años de edad y evolución hacia la pérdida de la marcha en pocos años
- Posible cardiomiopatía
- Afectación respiratoria moderada
- Afectación proximal que, con el tiempo, puede propagarse a los músculos distales
- Posible coexistencia entre los hermanos de una misma familia de formas con afectación de cinturas y formas con afectación distal.

### Sarcoglicanopatías ( $\gamma$ -sarcoglicanopatía o LGMD2C, $\alpha$ -sarcoglicanopatía o LGMD2D, $\beta$ -sarcoglicanopatía o LGMD2E, $\delta$ -sarcoglicanopatía o LGMD2F)

ORPHA 353 / 62 / 119 / 219

MIM 253700 / 608099 / 604286 / 601287

- Causadas por anomalías de uno de los sarcoglicanos, glicoproteínas de transmembrana que participan en el anclaje de la distrofina a la membrana de la fibra muscular (**gen SGCG** que codifica el  $\gamma$ -sarcoglicano localizado en el cromosoma 13, **gen SGCA** que codifica el  $\alpha$ -sarcoglicano localizado en el cromosoma 17, **gen SGCB** que codifica el  $\beta$ -sarcoglicano localizado en el cromosoma 4 y el **gen SGCD** que codifica el  $\delta$ -sarcoglicano localizado en el cromosoma 5)
- Inicio a una edad variable, más bien en la infancia
- Semejantes desde el punto de vista clínico, con algunas variantes en la evolución
- Solo la estrategia de combinar la inmunocitoquímica y un análisis genético de las mutaciones permite diferenciarlas
- Hipertrofia de las pantorrillas
- Macrogllosia
- Separación de los omóplatos
- Riesgo elevado de cardiomiopatía dilatada que aumenta sobre todo en las gamma-sarcoglicanopatías
- Afectación respiratoria variable
- Contexto étnico informativo: el origen magrebí, cingaro o amish apunta hacia algunas mutaciones.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2G

ORPHA 34514 – MIM 601954

- Causada por un déficit de teletonina, proteína sarcomérica (**gen TCAP** localizado en el cromosoma 17)
- Afectación de los músculos proximales que se inicia en el segundo decenio de vida, asociado a una afectación distal que se traduce en una marcha equina
- Número de casos publicados: 14 casos
- Edad de inicio: adolescencia
- Posible cardiomiopatía.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2H

ORPHA 1878 – MIM 254110

- Causada por un déficit de proteína de tipo ubicuitasa cuyo papel es desconocido (**gen TRIM32** localizado en el cromosoma 9)
- Edad de aparición: adulta
- Cardiomiopatía no descrita
- Frecuente, aunque no de modo exclusivo, entre los huteritas canadienses.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD 2I

ORPHA 34515 – MIM 607155

- Causada por mutaciones del **gen *FKRP*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica una enzima de la familia de la fukutina, la FKRP (proteína relacionada con la fukutina), la cual participa en la transformación de proteínas en glicoproteínas (glicanos) uniéndoles un azúcar, y comporta un déficit secundario de  $\alpha$ -dístroglicano y de merosina (laminina  $\alpha$ -2) como en la distrofia muscular congénita MDC1C • El  $\alpha$ -dístroglicano es un receptor de laminina, que une esta proteína de la matriz extracelular al citoesqueleto de la célula • Variabilidad del fenotipo muscular
- Pseudohipertrofia muscular frecuente (pantorrillas, lengua) • Casos poco frecuentes de insuficiencia respiratoria grave que pueden preceder a la pérdida de la marcha • Cardiomiopatía dilatada no correlacionada con la gravedad del déficit motor • Número de casos publicados: menos de 40 familias • Edad de aparición: infancia, aproximadamente entre los 6 y 13 años • Riesgo elevado de cardiomiopatía.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2J

ORPHA 140922 – MIMP 608807

- Causada por mutaciones en el **gen *TTN*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la titina, proteína gigante que tiene un papel clave en la organización del sarcómero • Edad de aparición: joven adulto • Cardiomiopatía no descrita
- Descrita inicialmente en Finlandia, parece haberse convertido en una causa frecuente de LGMD en el resto de Europa • Dificultades de estudio del gen *TTN* que han mejorado mucho con las nuevas técnicas de secuenciación.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2K

ORPHA 86812 – MIM 609308

- Causada por mutaciones en el **gen *POMT1*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica la O-manosil transferasa 1, enzima que participa en la transformación de proteínas en glicoproteínas (glicanos) al añadirles un azúcar específico, la O-manosa • Ha sido descrita una nueva forma de LGMD2 (recesiva) con retraso mental • Está causada por una anomalía en el gen *POMT1*, ya conocido como responsable del síndrome de Walker-Warburg • Edad de aparición: infancia
- Cardiomiopatía no descrita.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2L

ORPHA 206549 – MIM 611307

- Causada por mutaciones en el **gen *ANOS*** (localizado en el cromosoma 11) que codifica la anoctamina 5, una proteína transmembrana • Número de casos publicados: 50 casos • Edad de aparición: variable (del adulto joven al adulto mayor)
- Cardiomiopatía no descrita • La asimetría de la afectación a nivel de las extremidades inferiores es indicativa • Interés del diagnóstico muscular por la imagen • En vías de ser una causa muy frecuente de LGMD recesiva.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2M

ORPHA 206554 – MIM 611588

- Causada por mutaciones en el **gen *FKTN*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica la fukutina, una proteína implicada en la glicosilación de las proteínas
- Número de casos publicados: 3 casos • Edad de aparición: primeros años de la infancia o más tardíamente • Posible cardiomiopatía.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2N

ORPHA 206559 – MIM 613158

- Causada por mutaciones en el **gen *POMT2*** (localizado en el cromosoma 14) que codifica la O-manosil transferasa 2, enzima que participa en la transformación de proteínas en glicanos • Edad de aparición: primeros años de la infancia • Cardiomiopatía descrita con poca frecuencia.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2O

ORPHA 206564 – MIM 613157

- Causada por mutaciones en el **gen *POMGNT1*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una enzima implicada en la glicosilación de algunas proteínas • Edad de aparición: infancia, aproximadamente entre los 6 y 13 años • Cardiomiopatía no descrita.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2P

ORPHA 280233 – MIM 613818

- Causada por mutaciones en el **gen *DAG1*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica un distroglicano • Edad de aparición: primeros años de la infancia • Cardiomiopatía no descrita • Prevalencia < 1/1 000 000.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2Q

ORPHA 280233 – MIM 613723

- Causada por mutaciones en el **gen *PLEC1*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica la plectina, proteína de membrana de anclaje del citoesqueleto • Edad de aparición: primeros años de la infancia • Posible asociación con una enfermedad de la piel (epidermólisis ampollosa) • Cardiomiopatía no descrita • Prevalencia < 1/1 000 000.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2R

ORPHA 363543 – MIM 615325

- Causada por mutaciones en el **gen *DES*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la desmina, proteína esencial para la fuerza de contracción y para la integridad de las miofibrillas • Cardiomiopatía: bloqueo de conducción auriculoventricular (AV) • Prevalencia < 1/1 000 000 • Forma fronteriza con las miopatías miofibrilares.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2S

ORPHA 369840 – MIM 615356

- Causada por mutaciones en el **gen *TRAPPC11*** (localizado en el cromosoma 4) que codifica una proteína esencial en la fusión de la membrana, por interacción con otras proteínas TRAPP (*TRAnsport Protein Particle*). El complejo TRAPP está implicado en el transporte del aparato de Golgi hacia el retículo endoplásmático, en la formación y/o en el desplazamiento de los endosomas/lisosomas • Edad de aparición: adulto joven • Debilidad muscular proximal progresiva que comporta problemas en la marcha • Afectación más grave de los músculos de la cadera que de los de la cintura escapular (displasia de la cadera) • Escoliosis • Cardiomiopatía no descrita • Prevalencia < 1/1 000 000.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2T

ORPHA 363623 – MIM 615352

- Causada por mutaciones en el **gen *GMPPB*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica la GDP-manosa pirofosforilasa B, enzima asociada a glicosilación del  $\alpha$ -distroglicano • Hipotonía • Microcefalia • Ligeramente retraso intelectual • Convulsiones • Dificultades para subir escaleras y correr • Cataratas • Nistagmo • Posible cardiomiopatía • Insuficiencia respiratoria • Imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral normal • Biopsia de músculo: hipoglicosilación de DA1 • Edad de aparición: primeros años de la infancia/adulto joven • Prevalencia < 1/1 000 000.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2U

ORPHA 352479 – MIM?

- Causada por mutaciones en el **gen *ISPD*** (localizado en el cromosoma 7) que codifica la isoprenoide sintetasa necesaria para la glicosilación del  $\alpha$ -distroglicano • Edad de aparición: variable • Prevalencia < 1/1 000 000 • Cardiomiopatía: posible.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2V

ORPHA? – MIM?

- Causada por mutaciones en el **gen *GAA*** (localizado en el cromosoma 17) que

codifica la  $\alpha$ -glucosidasa, una enzima lisosomal implicada en la glicogenolisis

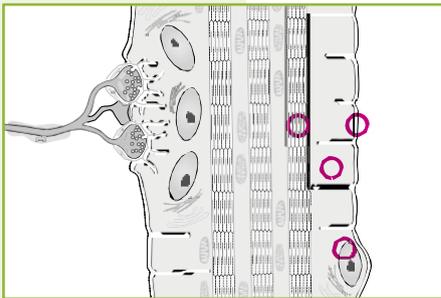
- Enfermedad alélica con la enfermedad de Pompe (glucogenosis de tipo II)
- El fenotipo LGMD no es excepcional
- Edad de aparición variable
- Cardiomiopatía: posible sobre todo en caso de afectación temprana.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD2W

ORPHA? – MIM?

- Causada por mutaciones en el **gen *LIMS2*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica LIMS2, una proteína de adhesión que asocia una cinasa (ligada a las integrinas) con una proteína multidominio. LIMS2 asegura la mediación de interacciones proteína-proteína en los lugares de adherencia entre las células y la matriz extracelular
- Edad de aparición: infancia
- Cardiomiopatía: posible.

## DISTROFIAS MUSCULARES de cinturas (LGMD, del inglés *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) autosómicas dominantes LGMD1



### Distrofia muscular de cinturas LGMD1A (miotilopatía)

ORPHA 266 – MIM 159000

- Causada por un déficit de miotilina, proteína sarcomérica del músculo esquelético y del músculo cardíaco
- Mutaciones en el **gen *MYOT*** localizado en el cromosoma 5
- Inicio de los trastornos hacia el fin del segundo decenio de la vida
- Predominio de síntomas en las extremidades inferiores
- Afectación de las cuerdas vocales frecuente (dificultades de fonación)
- Cardiomiopatía inconstante
- Evolución lenta
- Edad de aparición: adulta.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD1B

ORPHA 264 – MIM 159001

- Causada por un déficit de lamina A/C (laminopatía), proteína que forma un entramado fibroso que tapiza la cara interna de la envoltura nuclear (**gen *LMNA*** localizado en el cromosoma 1), como en la distrofia muscular de Emery-Dreifuss autosómica dominante y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth axonal de tipo 2B1 (CMT 2B1)
- Afectación proximal que se inicia habitualmente en la infancia
- Retracciones
- Afectación cardíaca (trastornos de la conducción y del ritmo o cardiomiopatía dilatada en un estadio más tardío).

### Distrofia muscular de cinturas LGMD1C

ORPHA 265 – MIM 607801

- Causada por un déficit de caveolina 3 (caveolinopatía), proteína de la membrana celular (**gen *CAV3*** localizado en el cromosoma 3)
- Las caveolinas son proteínas asociadas a los *caveolae* o invaginaciones de la membrana plasmática
- La caveolina 3 es específica del músculo
- Mutaciones de CAV 3 se han encontrado también en casos de elevación aislada de la creatina-cinasa, de enfermedad de los músculos ondulantes (*rippling muscle disease*), en una forma de miopatía distal y una forma de cardiomiopatía familiar hipertrófica
- Edad de aparición: infancia
- Calambres
- Mioedema
- Contracciones musculares fluctuantes
- Cardiomiopatía frecuente.

### Distrofia muscular de cinturas LGMD1D

ORPHA34516–MIM 60149

- Causada por una mutación en el dominio G/F del **gen *DNAJB6*** (un gen localizado

en el cromosoma 7) que codifica una proteína chaperona • Muy poco frecuente (prevalencia: < 1/1 000 000) • Inicio variable en la edad adulta (entre los 25 y los 50) • Retracciones • Cardiomiopatía no descrita.

### **Distrofia muscular de cinturas LGMD1E**

ORPHA34517–MIM603511

- Causada por mutaciones en el **gen DES** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la desmina, proteína esencial para la fuerza de contracción y para la integridad de las miofibrillas • Inicio tardío en el adulto • Evolución lenta
- Posible disfagia • Frecuente cardiomiopatía • Muy poco frecuente (prevalencia < 1/1 000 000).

### **Distrofia muscular de cinturas LGMD1F**

ORPHA55595–MIM608423

- Causada por mutaciones en el **gen TNPO3** (localizado en el cromosoma 7) que codifica la transportina-3 (TNPO3), factor esencial de la maduración del ARNm precursor. TNPO3 es un receptor de importación nuclear de las proteínas SR ricas en serina/arginina.

### **Distrofia muscular de cinturas LGMD1G**

ORPHA 55596 – MIM 609115

- Causada por mutaciones en el **gen HNRPDL** (localizado en el cromosoma 4) que codifica ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas. Estas proteínas se unen al ARN premensajero para participar en la maduración y en la exportación nuclear.

### **Distrofia muscular de cinturas LGMD1H**

ORPHA 238755 – MIM 613530

- Causada por una anomalía localizada en el cromosoma 3, todavía no identificada.

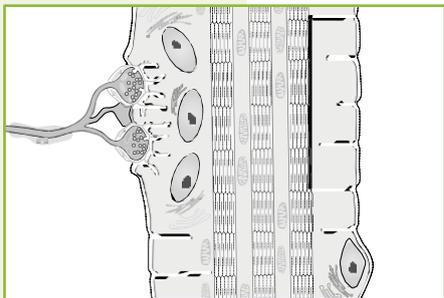
## **Tratamiento**

- Consejo genético • Fisioterapia adaptada • Productos ortopédicos • Control de la función respiratoria • Control de la función cardíaca • Compensación de las funciones motoras deficientes mediante productos de apoyo para asegurar la mejor autonomía posible (silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) • Tratamiento de las dificultades de aprendizaje en caso de retraso mental.

# DISTROFIA MUSCULAR facioescapulohumeral (FSHD1 et FSHD2)

ORPHA 269

MIM 158900 / 158901



Enfermedad genética autosómica dominante, causada por una modificación de la estructura de una pequeña región del cromosoma 4, la región D4Z4, que puede perturbar la estructura de la cromatina (relajación) y puede activar la expresión de genes vecinos (*FRG1*, *FRG2*, *ANT1*, *DUX4*, etc.) y/o de un gen durmiente de la zona D4Z4, el gen *DUX4*.

En la mayor parte de casos, la relajación de la cromatina de la región D4Z4 se debe a una anomalía genética localizada en la propia región D4Z4 (que es más corta en la FSHD) en el cromosoma 4. Esta forma de la enfermedad se llama FSHD1.

En el 5 % de casos, la anomalía genética implicada está localizada en el cromosoma 18, en el gen *SMCHD1*, y comporta perturbaciones de la metilación de la región D4Z4. Esta forma de la enfermedad se denomina FSHD2.

Las dos formas de distrofia muscular facioescapulohumeral, FSHD1 y FSHD2, sólo son diferentes desde un punto de vista genético.

La cifra de prevalencia admitida de modo habitual es de 5 personas por cada 100000. En Francia, unas 3000 personas tienen FSHD.

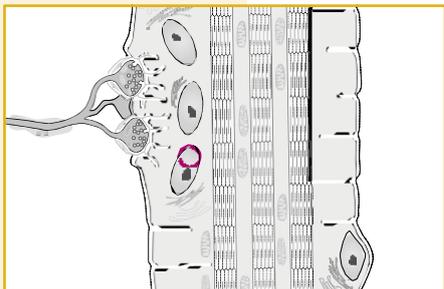
- Distrofia muscular progresiva que se inicia a una edad muy variable, clásicamente entre los 10 y los 20 años, con extremos de formas infantiles a veces muy precoces (y por tanto graves) y formas que se inician después de los 50
- Déficit motor en zonas preferentes: algunos músculos del rostro (facio), de los hombros (escápulo) y de los brazos (humeral)
- Deficiencia frecuentemente asimétrica
- Afectación de los músculos de las extremidades inferiores responsable de trastornos de la marcha en ocasiones muy incapacitantes
- Alteración de la mímica (inexpresividad, ojos abiertos durante el sueño, sonrisa transversal u oblicua)
- Incapacidad de silbar o hinchar las mejillas
- Labio inferior frecuentemente evertido
- Dificultad para levantar los brazos por encima de la cabeza, hombros caídos hacia delante y omóplatos prominentes
- Afectación de los músculos de los glúteos en casi la mitad de los casos y de los músculos elevadores de los pies que conlleva dificultades para levantarse desde la posición sentada y una marcha inestable con estepaje
- Insuficiencia respiratoria secundaria a causa de las deformidades torácicas
- Afectación posible (frecuentemente asintomática) de la audición (cóclea) y de la visión (retina)
- Evolución muy lenta con frecuencia con períodos de estabilización
- Esperanza de vida no modificada a pesar de una incapacidad funcional que puede ser grave para algunos individuos
- Diagnóstico confirmado por una prueba de ADN que consiste en buscar la anomalía específica de la FSHD1 en el brazo largo del cromosoma 4 a partir de un análisis sanguíneo estándar previo (análisis rutinario)
- La búsqueda de la mutación del gen *SMCHD1* se encuentra todavía en la fase de investigación.

## Tratamiento

- Consejo genético
- Fisioterapia adaptada
- Control de la visión y de la audición
- Chequeo cardíaco (control sistemático)
- En ocasiones es útil una cirugía de fijación de los omóplatos
- Compensación de funciones motoras deficientes para asegurar la mejor autonomía posible (productos de apoyo elevadores del pie, bastón, silla elevadora, silla de ruedas, etc.)
- Tratamiento específico de las formas infantiles graves.

## DISTROFIA MUSCULAR oculofaríngea (DMOP)

ORPHA 270 - MIM 164300



Enfermedad genética, autosómica dominante, causada por expansiones de residuos de polialanina (aminoácido codificado por el triplete de nucleótidos GCA) en la proteína PABPN1 (gen *PABP2* localizado en el cromosoma 14). Enfermedad poco frecuente en Francia (1 persona de cada 100 000), más frecuente en Quebec.

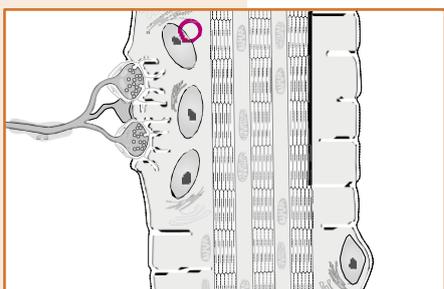
- Distrofia muscular progresiva que afecta principalmente a los músculos elevadores de los párpados y a los músculos de la deglución
- Inicio clínico en la edad adulta (40 a 60 años)
- Ptosis
- Disfagia, problemas de deglución en ocasiones graves que pueden suponer complicaciones (neumopatías por inhalación o estado caquético)
- Afectación de las extremidades esencialmente de carácter proximal (cinturas escapular y pélvica): la marcha o algunos gestos de los brazos pueden dificultarse
- Posible afectación de los músculos de las extremidades
- Evolución lenta con agravamiento progresivo del déficit muscular oculofaríngeo
- Riesgo vital relacionado con los problemas de deglución.

### Tratamiento

- Consejo genético
- Adaptación de la alimentación
- Rehabilitación, cirugía (miotomía cricofaríngea)
- Gastrostomía o yeyunostomía de alimentación en caso de trastornos graves de la deglución
- Uso de gafas antiptosis para levantar los párpados, incluso cirugía de ptosis
- Compensación de las funciones deficitarias para asegurar la mejor autonomía posible (bastón, silla elevadora, silla de ruedas, etc.).

## DISTROFIAS MIOTÓNICAS

ORPHA 206647



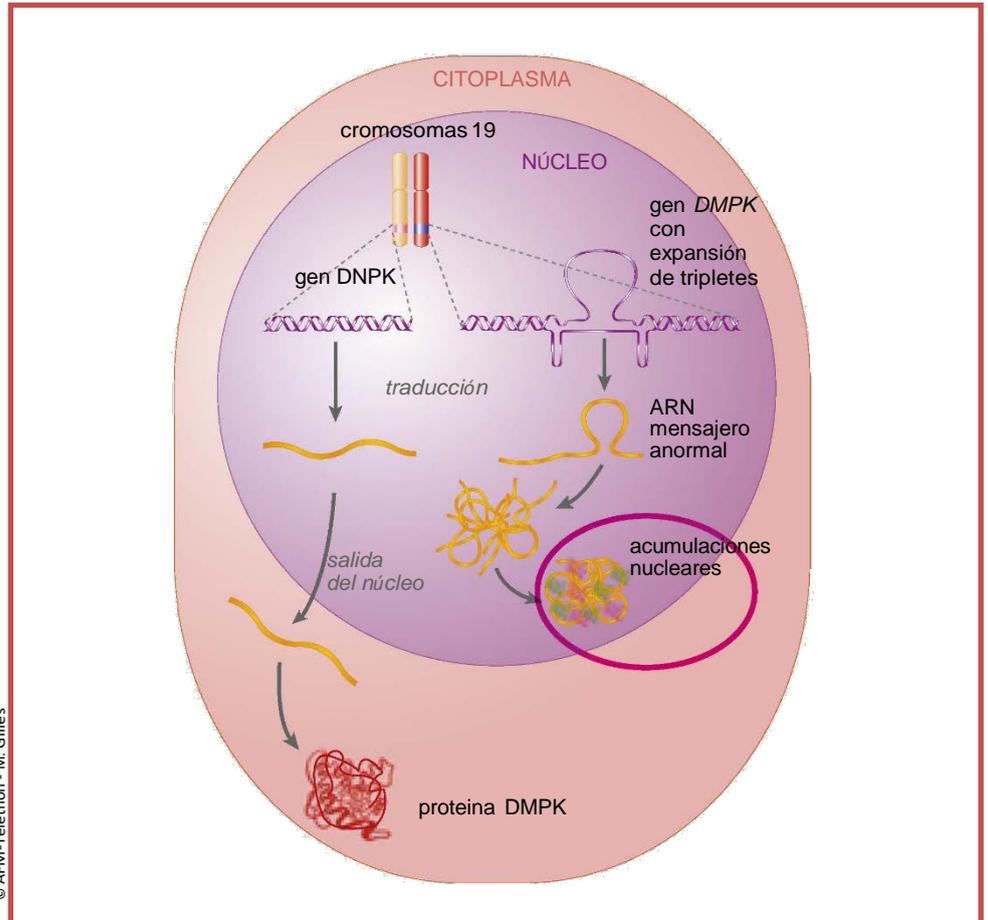
Enfermedades genéticas autosómicas dominantes causadas por la repetición excesiva de una secuencia de ADN de 3 o 4 nucleótidos, según el caso, en el gen *DMPK* (para la DM1) o en el gen *ZNF9* (para la DM2). En Francia, 5 personas de cada 100 000 se ven afectadas por una distrofia miotónica.

- Acumulación en los núcleos de ARN mensajeros mutados, asimismo portadores del triplete o del cuatriplete repetido de forma anormal, que altera la expresión y actividad de las proteínas de la célula capturando otros ARN mensajeros y empalme de proteínas
- Enfermedades multisistémicas que afectan a los músculos, los ojos, el sistema nervioso, el aparato cardiorespiratorio, el aparato digestivo y las glándulas endocrinas.

### Distrofia miotónica de Steinert o distrofia miotónica de tipo 1 (DM1)

ORPHA 273 – MIM 160900

- Causada por la repetición excesiva (de 50 a 3000 veces en lugar de entre 5 y 37) de



© AFM-Téléthon - M. Gilles

#### Mecanismo molecular de la enfermedad de Steinert.

En las personas con la enfermedad de Steinert, uno de los dos ejemplares del gen *DMPK* presenta una anomalía genética. Los ARN mensajeros producidos a partir de este ejemplar son anormalmente largos, tienen tendencia a ligarse con las proteínas del núcleo, formando acumulaciones. La presencia de estas acumulaciones perturba el buen funcionamiento de la célula.

un triplete de nucleótidos CTG en el gen *DMPK* (localizado en el cromosoma 19) que codifica la mionina proteína cinasa, proteína implicada en la transferencia de energía en la célula • Cuanto más se repite este triplete más grave es la enfermedad • Consejo genético difícil a causa de la inestabilidad de las repeticiones, del fenómeno de anticipación (edad de manifestación de la enfermedad más temprana y mayor gravedad de la enfermedad en generaciones sucesivas), variable según el sexo del padre transmisor • Posibles pruebas presintomática y prenatal • Dificultades de relajación después de una contracción muscular (miotonía, sobre todo en las manos) • Calvicie temprana en el hombre • Cataratas bilaterales y precoces (antes de los 50 años) que en ocasiones ponen de manifiesto la enfermedad • Somnolencia diurna excesiva • Trastornos de las funciones cognitivas, del humor y del comportamiento • Trastornos del ritmo y de la conducción cardíacos • Trastornos respiratorios • Debilidad y atrofia de los músculos del rostro, del cuello, de la faringe, del antebrazo, de los músculos elevadores del pie, de los abdominales, de los intercostales y del diafragma • Trastornos digestivos • Trastornos del sueño, depresión • Esterilidad • Afectaciones y evolución variables que pueden alcanzar un nivel de gran invalidez 15 o 20 años después de su aparición (pérdida de la marcha y deficiencia intelectual) • Inicio clínico en cualquier edad • Generalmente, cuanto antes se inicia la enfermedad esta es más grave.

**Forma tardía del adulto** • Se limita a cataratas y calvicie en el hombre.

**Forma del adulto joven** • Se manifiesta en el tercer o cuarto decenio de la vida • Miotonía predominante a nivel de las manos (dificultad para relajar el puño) • Amiotrofia y déficit distal • En ocasiones disfonía y trastornos de la deglución.

**Forma infantil** • Dificultades de aprendizaje aisladas pueden ser indicativas de la enfermedad, en ausencia de cualquier manifestación muscular (miotonía o deficiencia).

**Forma congénita** • Hipotonía neonatal importante • Insuficiencia respiratoria • Pie equinovaro • Trastornos de succión y de deglución • Pronóstico generalmente reservado.

### Distrofia miotónica de tipo 2 o DM2 (también denominada PROMM)

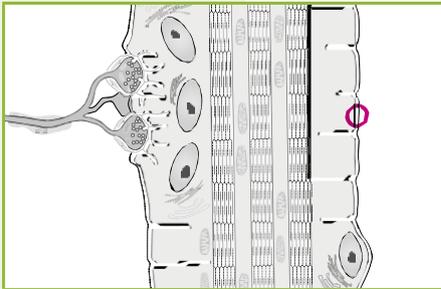
ORPHA 606 – MIM 602668

• Otra forma de distrofia miotónica autosómica dominante • Causada por un cuatriplete de nucleótidos (CCTG), repetido de 75 a más de 11 000 veces en el **gen ZNF9** (localizado en el cromosoma 3) que codifica una proteína denominada en dedo de zinc • Inicio en la infancia o en edad adulta por una miotonía, una amiotrofia y una pérdida progresiva de la fuerza muscular de los músculos proximales voluntarios de las extremidades, asociadas a mialgias • Con frecuencia están presentes cataratas y calvicie • Afectación cardíaca (trastornos de ritmo) menos frecuente y anomalías en otros órganos mucho más moderadas que en la distrofia miotónica de Steinert • No existe fenómeno de anticipación ni de formas congénitas que se hayan demostrado hasta ahora • Evolución generalmente más favorable que la de la distrofia miotónica de Steinert.

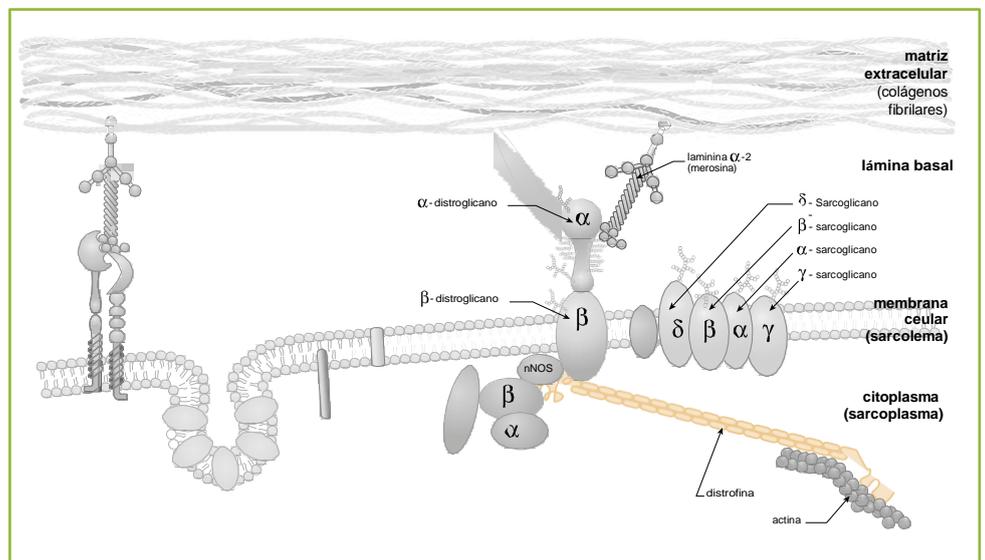
### Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia adaptada • Control cardíaco sistemático, implantación de un marcapasos en caso necesario • Control respiratorio (PFR, gasometría) • Cirugía de cataratas • Precauciones anestésicas • Tratamiento con medicamentos de los síntomas miotónicos, de los dolores, del hypersomnio y de los trastornos del humor • Productos de apoyo para compensar las funciones motoras deficientes y asegurar la mejor autonomía posible (bastón, silla de ruedas eléctrica).

## DISTROFINOPATÍAS



Enfermedades genéticas, recesivas ligadas al cromosoma X, causadas por mutaciones del gen *DMD* que codifica la distrofina. Un niño recién nacido de cada 3500 tiene distrofia muscular de Duchenne (150 nuevos casos cada año).



- La distrofina es una proteína localizada bajo la membrana de la célula muscular
- Liga la actina del citoesqueleto a glicoproteínas del sarcolema: distroglicanos ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) y sarcoglicanos ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ )
- El  $\alpha$ -distroglicano se fija a la laminina  $\alpha 2$  de la matriz extracelular
- De esta forma el complejo distrofina-proteínas asociadas establece un enlace entre el citoesqueleto de la fibra muscular y la matriz extracelular, en particular la membrana basal
- Las anomalías moleculares de la distrofina provocan una debilidad de la membrana de la fibra muscular.

### **Distrofia muscular de Duchenne (DMD)**

ORPHA 98896 – MIM 310200

- Dificultades para la marcha, que se inician generalmente hacia los 2-3 años de edad
- Debilidad de los músculos de la cadera y de la pelvis (cintura pélvica)
- Marcha miopática, torso desplazado hacia atrás (hiperlordosis)
- Dificultad para subir escaleras
- Aumento del volumen de las pantorrillas
- Agravamiento y generalización de la afectación muscular: las extremidades inferiores y superiores, el tronco, los músculos lisos y el cardíaco se ven afectados
- Pérdida de la marcha hacia los 10-12 años de edad
- Deformación de la columna vertebral (cifoescoliosis durante el desarrollo de la pubertad)
- Afectación respiratoria (síndrome restrictivo)
- Afectación cardíaca (miocardiopatía dilatada)
- Posible afectación de la destreza verbal y de la memoria de trabajo (1/3 de los casos)
- Formas pseudoautistas con problemas de comunicación
- Posible diagnóstico prenatal y preimplantacional
- El diagnóstico definitivo (positivo y diferencial) se basa en criterios moleculares
- Prevalencia: 3,7/100 000
- Algunas madres transmisoras son sintomáticas y pueden presentar calambres, mialgias, fatiga muscular, intolerancia al esfuerzo, incluso un verdadero déficit muscular
- Cardiomiopatía más o menos manifiesta, más o menos evolutiva.

### **Distrofia Muscular de Becker (DMB)**

ORPHA 98895 – MIM 300376

- Diez veces menos frecuente que la distrofia muscular de Duchenne
- Síntomas similares a la distrofia muscular de Duchenne menos marcados y de aparición más tardía
- Progresión más lenta y esperanza de vida normal o inferior a lo normal en caso de ausencia de afectación cardíaca grave y progresiva
- Pérdida de la marcha variable
- Dificultades cognitivas excepcionales pero posibles.

### **Formas menores de distrofinopatías**

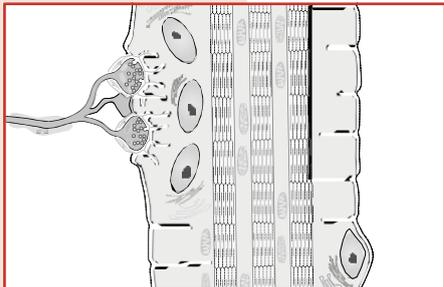
- Calambres, dolores musculares con el esfuerzo, elevación aislada de la CK (creatinina-cinasa)
- Formas moderadas sin pérdida de la marcha.

## **Tratamiento**

- Consejo genético
- Prevención de las retracciones músculo-tendinosas mediante una fisioterapia adaptada
- Productos ortopédicos
- Control de las funciones respiratoria y cardíaca
- Cirugía de la columna vertebral
- Ventilación asistida
- Compensación de las discapacidades funcionales con productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) para permitir la mayor autonomía posible
- Tratamientos con medicamentos: corticoides; inhibidores de la enzima convertidora (IEC) para prevenir la insuficiencia cardíaca
- Tratamiento de las dificultades cognitivas o de comportamiento.

## FIBRODISPLASIA osificante progresiva (FOP)

ORPHA 337 - MIM 135100



Enfermedad genética autosómica dominante o esporádica, causadas por una mutación en el gen *ACVR1* (localizado en el cromosoma 4) que codifica un receptor implicado en el proceso de osteogénesis. Muy poco frecuente, 6 afectados de cada 10 millones de personas (50 casos en Francia).

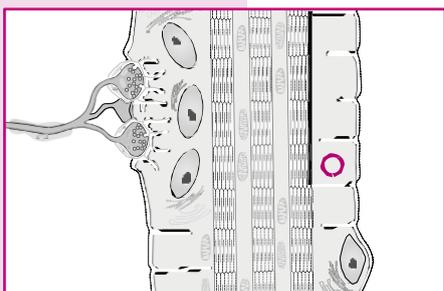
- Inicio durante la infancia • Los brotes dolorosos seguidos de osificación de los músculos que se vuelven “duros como piedras” son responsables de un anquilosamiento progresivo (limitaciones articulares) y de deformidades • Malformaciones congénitas de los dedos del pie y/o del pulgar (microdactilia, *hallux valgus*) • Evolución imprevisible por brotes que se suceden a intervalos variables a lo largo de toda la vida • Los brotes pueden aparecer de forma espontánea, muy frecuentemente su ocurrencia es postraumática, incluso después de un traumatismo mínimo (inyección intramuscular en particular).

### Tratamiento

- Consejo genético • Prevenir cualquier clase de traumatismo, incluso mínimo, del músculo • Evitar en lo posible los actos quirúrgicos (incluida la biopsia muscular) y las inyecciones intramusculares (vacunas, anestias locales, incluidas las del ámbito dental) • Fisioterapia suave • Profilaxia de las caídas • Tratamiento antiálgico de larga duración • Un diagnóstico temprano de los brotes permite poner en marcha un tratamiento susceptible de prevenir la osificación secundaria de los músculos.

## GLUCOGENOSIS musculares

ORPHA 206959



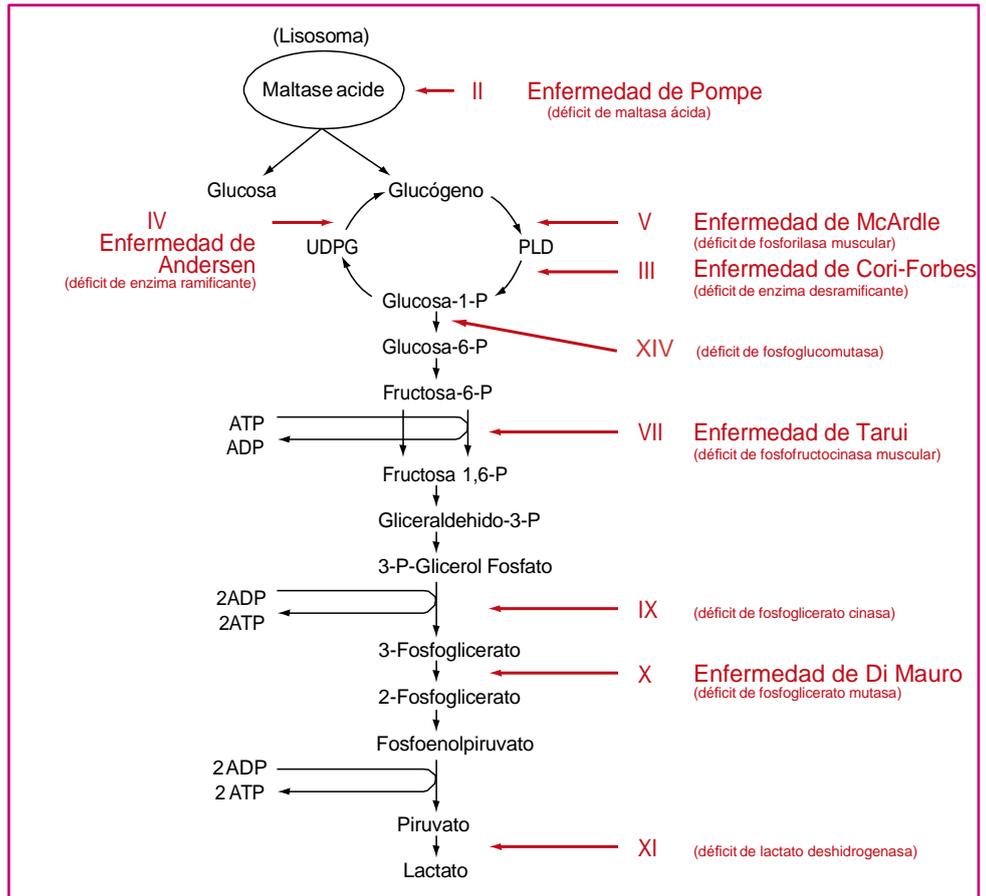
Enfermedades genéticas autosómicas recesivas relacionadas con el metabolismo glucídico. Están causadas por una deficiencia en la cadena de reacciones químicas que transforma los azúcares aportados por la alimentación en energía (ATP) utilizable por los músculos. Durante el ejercicio físico, el glucógeno no puede ser transformado en glucosa para proporcionar la energía necesaria para el buen funcionamiento de la célula muscular. El glucógeno no utilizado se acumula de forma excesiva en las células de diferentes órganos.

- Varios tipos de glucogenosis musculares según el déficit enzimático • Afectan al músculo y/o a otros órganos (cerebro, hígado, corazón) • Inicio a cualquier edad (de la infancia a la edad adulta), con mayor frecuencia bajo la forma de una intolerancia al esfuerzo • Fatiga muscular y mialgias por esfuerzo, calambres y/o debilidad muscular progresiva y atrofia muscular • Otras manifestaciones ocasionalmente asociadas: mioglobinuria, afectación hepática, afectación cardíaca • Evolución favorable según las formas.

### Enfermedad de Pompe o glucogenosis de tipo II

ORPHA 365 – MIM 232300

- Incidencia: 1/40 000 nacimientos cada año • Prevalencia: 1,5/100 000 • Aproximadamente 100 pacientes diagnosticados en Francia (para una prevalencia estimada de 400 casos) • Al mismo tiempo enfermedad metabólica muscular y enfermedad de sobrecarga lisosomal,



causada por un déficit de la  $\alpha$ -1,4-glucosidasa ácida (**gen GAA** localizado en el cromosoma 17) o maltasa ácida (enzima lisosomal), que impide la degradación del glucógeno en glucosa en el interior del lisosoma • Transmisión autosómica recesiva • Tres formas clínicas según la actividad enzimática residual:

- **forma infantil:** inicio antes de los 3 meses • Niño flácido (hipotonía) • Trastornos de succión y de deglución • Cardiomiopatía • Hepatomegalia • Trastornos respiratorios causados por la afectación diafragmática • Evolución grave a corto plazo antes de la existencia de la enzimoterapia sustitutiva, cuya eficacia parece evidente en la mayor parte de las formas precoces;
- **forma juvenil:** inicio al fin de la infancia o al principio de la adolescencia • Miopatía +/- cardiomiopatía • Dificultades motoras y respiratorias • Evolución hacia una insuficiencia respiratoria grave hacia los 15-20 años;
- **forma del adulto:** inicio después de los 20 años • Debilidad muscular moderada • Cardiomiopatía excepcionalmente • Pero frecuente afectación respiratoria destacada • Frecuentes errores de diagnóstico • Evolución lenta compatible con una esperanza de vida prolongada.

### Enfermedad de Cori (o enfermedad de Forbes) o glucogenosis de tipo III

ORPHA 366 – MIM 232400

• Incidencia estimada en 1 de cada 100 000 nacimientos • Causada por una deficiencia de uno o de los dos lugares de actividad de la enzima desramificadora (**gen AGL** localizado en el cromosoma 1) necesaria para degradar los puntos de enlace durante el catabolismo del glucógeno • En las condiciones fisiológicas, la acción sucesiva de los dos centros catalíticos distintos de la enzima desramificadora (un lugar de glucosidasa y otro de transferasa), transforma el glucógeno en el hígado y en los músculos y así lo hace utilizable por el organismo • En la glucogenosis de tipo III, el glucógeno que se acumula es de estructura anormal con numerosos puntos de ramificación y de cadenas periféricas cortas • Cuatro formas de glucogenosis de tipo III según el (los) lugar(es) enzimático(s) afectado(s) y el órgano dañado:

- **Forma IIIa:** (enfermedad de Cori; enfermedad de Forbes): las dos actividades de la enzima

son deficientes a la vez en los músculos y en el hígado • Forma más frecuente de la enfermedad.

- **Forma IIb:** las dos actividades de la enzima son deficientes únicamente en el hígado • Los músculos, entre ellos el corazón, se ven afectados.

- **Forma IIc:** solo falta la actividad glucosidasa de la enzima.

- **Forma IIId:** solo falta la actividad transferasa de la enzima tanto en los músculos como en el hígado.

• Tolerancia al ayuno variable con inyecciones de glucosa sanguínea (hipoglucemias)  
• Hepatomegalia temprana que se atenúa en la edad adulta • Retraso del crecimiento de estatura y del desarrollo psicomotor • Debilidad muscular que puede ser grave • En ocasiones, cardiomiopatía hipertrófica • En el 15 % de casos, afectación hepática aislada.

### Enfermedad de Andersen (o amilopectinosis) o glucogenosis de tipo IV

ORPHA 367 – MIM 232500

• Causada por un déficit de la enzima ramificante del glucógeno (**gen GBE1** localizado en el cromosoma 3), que comporta la acumulación, en diversos órganos, de un glucógeno de estructura anormal, menos ramificado, que recuerda a la de la amilopectina (poliglucosano) • Cuadro clínico extremadamente heterogéneo con una afectación hepática y/o neuromuscular • Edad de inicio en la forma neuromuscular: del período fetal a la edad adulta • Forma fetal (la forma más grave): disminución o ausencia de movimientos fetales, artrogriposis, hipoplasia pulmonar y muerte perinatal • Formas congénitas: hipotonía grave, cardiomiopatía, insuficiencia respiratoria, afectación neuronal.

- **Formas más livianas:** inicio tardío, debilidad muscular o cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca • Posible diagnóstico prenatal.

### Enfermedad de McArdle o glucogenosis de tipo V

ORPHA368 - MIM 232600

• Causada por un déficit de la enzima fosforilasa muscular o miofosforilasa (**gen PYGM** localizado en el cromosoma 11), que impide la normal degradación del glucógeno en glucosa • Inicio generalmente tardío durante la adolescencia: intolerancia muscular al esfuerzo con mialgias y calambres • Fenómeno de “segundo aliento” • Fatiga • Después de un ejercicio físico, la mitad de los enfermos presenta una elevación masiva de creatinina así como una rhabdomiolisis con mioglobinuria (orinas de un rojo oscuro o castaño), lo que puede conducir a una insuficiencia renal aguda • Evolución generalmente estable, en ocasiones grave. • El test de la fuerza de presión (*grip-test*) es útil.

### Enfermedad de Tarui o glucogenosis de tipo VII

ORPHA 371 – MIM 232800

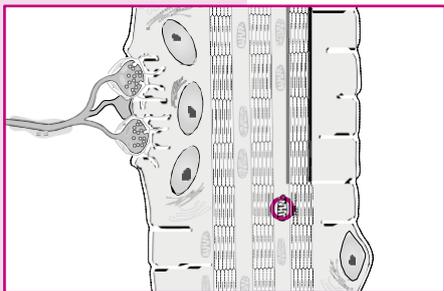
• Enfermedad muy poco frecuente; 30 casos en el mundo (principalmente japoneses y judíos askenazis) • Sólo afecta en Francia a unas cuantas personas • Causada por un déficit de fosfofructocinasa (**gen PFKM** localizado en el cromosoma 12), que impide la degradación normal del glucógeno en glucosa • Intolerancia muscular al esfuerzo (dolores y calambres causados por el ejercicio) con recuperación en reposo • En ocasiones, debilidad muscular permanente • Evolución generalmente estable, en ocasiones grave.

## Tratamiento

• Consejos dietéticos adecuados y diferentes según el tipo de glucogenosis • Dieta rica en proteínas • Fraccionamiento de las comidas en pequeñas ingestas frecuentes • Consumo de glúcidos programado en función del esfuerzo físico previsto • En caso de hipoglucemia, practicar un aporte nocturno continuo de azúcares y de nutrientes por medio de una sonda gástrica • Evitar los esfuerzos intensos • Planificar períodos de reposo • Entrenamiento físico controlado para mejorar los resultados físicos • Fisioterapia y ventilación asistida • Asegurar la mayor autonomía posible • Enzimoterapia sustitutiva en la glucogenosis de tipo II.

## LIPIDOSIS musculares

ORPHA 206953



**Enfermedades genéticas autosómicas recesivas. Miopatías relacionadas con el metabolismo de los lípidos que se manifiestan con mayor frecuencia durante el ayuno, el estrés y/o durante un ejercicio físico.**

- Las lipidosis musculares están causadas por una deficiencia en la cadena de reacciones químicas que transforman las grasas aportadas por la alimentación en energía utilizable por el organismo (oxidación  $\beta$  de los ácidos grasos, mecanismo de degradación de los ácidos grasos, que se desarrolla en las mitocondrias, salvo la primera etapa, que tiene lugar en el citoplasma), y en otras organelas celulares que son los peroxisomas.
- Las grasas se acumulan en las células musculares y no pueden ser utilizadas.
- Intolerancia al esfuerzo caracterizada por la aparición de dolores musculares durante o después del ejercicio físico
- Asociados ocasionalmente: alteración de la consciencia, afectación cardíaca, mioglobinuria, hipoglucemia como consecuencia del ejercicio físico
- Inicio neonatal, en la infancia o la edad adulta según la lipidosis en cuestión
- Evolución extremadamente variable
- Algunas lipidosis musculares no se ponen de manifiesto más que por la falta de adaptación al organismo al esfuerzo y al ayuno
- Varios tipos de lipidosis según el déficit enzimático identificado.

### Déficit de carnitina

ORPHA 158 – MIM 212140

- Causada por un déficit del transportador de la carnitina (gen localizado en el cromosoma 5)
- El papel principal de la carnitina es controlar la entrada de ácidos grasos de cadena larga (> 14) en las mitocondrias e intervenir en la formación de acilcarnitinas a partir de ácidos grasos de cadenas mediana y corta a nivel de la matriz mitocondrial
- Debilidad muscular proximal y progresiva con episodios de hipoglucemia
- En ocasiones, cardiopatía asociada
- En el niño pequeño, posibilidad de episodios de encefalopatía en relación con los episodios de hipoglucemia
- Posible recuperación gracias a un tratamiento adaptado.

### Déficit de carnitina palmitoiltransferasa de tipo II (CPT II)

ORPHA 228302 – MIM 255110

- Gen localizado en el cromosoma 1
- La enzima CPT II, asociada a la membrana mitocondrial interna, cataliza el transporte de ácidos grasos de cadena larga o muy larga al permitirles atravesar las membranas mitocondriales, primera etapa de la oxidación  $\beta$  de los ácidos grasos
- Dos formas diferentes en función de la edad de inicio
- En el niño: afectación general y letal
- En el adulto joven: inicio en el transcurso del segundo o tercer decenio de vida, en ocasiones más tardío
- Según los órganos afectados: forma “muscular” o forma “hepatocardiomuscular”
- Debilidad muscular
- Afectación cardíaca (cardiomiopatía, trastornos del ritmo)
- Afectación hepática
- Posible recuperación gracias a un tratamiento adaptado
- Número de casos publicados superior a 300.

### Déficit parcial en CPT II

- Calambres musculares y mioglobinuria intensos, prolongados, paroxísticos con el esfuerzo.
- En ocasiones dolores permanentes
- Generalmente recuperación entre los ataques.

### Déficit de acil-CoA deshidrogenasa

ORPHA 309120

- Gen localizado en el cromosoma 12
- Afectación próxima a la del déficit de CPT II

- Diferentes formas clínicas en función de la longitud de las cadenas que forman los ácidos sobre los que intervienen las enzimas acil-CoA deshidrogenasas específicas
- Miopatía global o proximal (forma degradada de la edad adulta)
- Posible recuperación con un tratamiento adaptado.

### Déficit de VLCAD (*Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase*)

ORPHA 26793 – MIM 201475

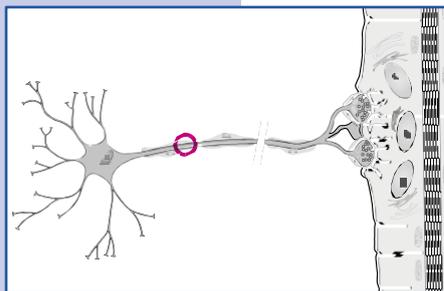
- Gen localizado en el cromosoma 17, implicado en la oxidación  $\beta$  de los lípidos en la mitocondria
- Cuadro clínico heterogéneo que va desde la cardiomiopatía fatal a una miopatía que se inicia en la adolescencia.

### Tratamiento

- Limitar los esfuerzos, planificar tiempos de descanso, controlar el régimen alimenticio
- Déficit de carnitina y déficit de CPT II-carnitina, ningún ejercicio prolongado, régimen pobre en grasas y rico en hidratos de carbono, no saltarse comidas.
- Déficit de acil-CoA deshidrogenasa: en ocasiones sensible a la riboflavina (vitamina B2).

## Enfermedades de **CHARCOT-MARIE-TOOTH** (CMT)

ORPHA166



Enfermedades genéticas autosómicas dominantes o autosómicas recesivas o dominantes ligadas al X. Afectación de los nervios periféricos. La afectación puede corresponder de manera primitiva a la vaina de mielina (CMT1 y CMT4), al axón (CMT2), o la vaina de mielina y al axón [formas intermedias dominantes ligadas al X (CMTX) o autosómicas dominantes (DI-CMT)]. Las enfermedades de Charcot-Marie-Tooth afectan a entre 1 y 5 personas de cada 10 000. En Francia, afecta a unas 30 000 personas.

- Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras
- Según la localización de la afectación nerviosa: CMT de tipo I (afectación inicial de la vaina de mielina con disminución de las velocidades de conducción motoras) y CMT de tipo II (degeneración axonal con velocidades de conducción casi normales)
- Edad de aparición muy variable, que se inicia generalmente por los pies que se hacen cavos, más tarde se vuelven insensibles y poco estables
- Amiotrofia distal en particular de las pantorrillas, de los muslos, de los antebrazos y de las manos
- Afectaciones en principio bilaterales
- El estepaje se va imponiendo de forma progresiva, provocando caídas, esguinces y dificultad para correr
- Reducción del perímetro de la marcha
- Retracciones tendinosas que producen una disposición en “garra” de los dedos del pie
- Afectación de las manos no sistemática, generalmente tras varios años de evolución: disminución de la fuerza, movimientos finos difíciles de ejecutar, dedos en “garra”, posible pérdida de la función de pinza
- Fatigabilidad
- Calambres frecuentes sobre todo en períodos de evolución
- Trastornos posibles de la sensibilidad profunda y superficial
- Dolores
- Gravedad de la afectación muy variable entre distintos pacientes incluso entre los pertenecientes a una misma familia
- Evolución imprevisible
- El grado de discapacidad puede ir desde una simple dificultad de marcha al uso de una silla de ruedas (en torno al 10 % de los casos)
- Afectación poco frecuente del nervio frénico que provoca insuficiencia respiratoria más o menos importante
- Evolución generalmente lenta.
- Diagnóstico basado en el electroneuromiograma (ENMG), y la muestra de sangre para las formas identificadas genéticamente
- El recurso a una biopsia nerviosa es solo excepcional
- Formas diferenciadas sobre todo por el modo de transmisión y localización genética.

### Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1 (CMT1)

- Autosómicas dominantes, desmielinizantes • Constituyen cerca del 50 % de los casos de CMT • Causadas por anomalías:
  - **del gen *PMP22*** (localizado en el cromosoma 17) que codifica las proteínas de mielina PMP-22 (**CMT1A**, ORPHA 101081 – MIM 118220; **CMT1E**, ORPHA 90658 – MIM 118300);
  - **del gen *MPZ*** (**CMT1B**, ORPHA 101082 - MIM 118200) que codifica una proteína de membrana de la célula de Schwann;
  - **del gen *LITAF*** (localizado en el cromosoma 16) que codifica un factor implicado en la degradación de las proteínas (**CMT1C**, ORPHA 101083, MIM 601098);
  - **del gen *EGR2*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica un factor de transcripción (**CMT1D**, ORPHA 101084, MIM 607678);
  - **del gen *NEFL*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica una proteína de los neurofilamentos ligeros (**CMT1F**, ORPHA 101085, MIM 607734).

### Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth de tipo 4 (CMT4)

- Autosómicas recesivas, desmielinizantes • Causadas por mutaciones:
  - **del gen *GDAP1*** (localizado en el cromosoma 8), que codifica una proteína que juega un papel en el desarrollo neuronal (**CMT4A**, ORPHA 99948, MIM 214400);
  - **del gen *MTMR2*** (localizado en el cromosoma 11) que codifica una fosfatasa asociada a la miotubularina (**CMT4B1**, ORPHA 99955, MIM 601382);
  - **del gen *SBF2*** (localizado en el cromosoma 11) que codifica una pseudofosfatasa asociada a la miotubularina (**CMT4B2**, ORPHA 99956, MIM 604563);
  - **del gen *SH3TC2*** (localizado en el cromosoma 5) que codifica una proteína de los dominios SH3 y TPR (**CMT4C**, ORPHA 99949, MIM 601596);
  - **del gen *NDRG1*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica una proteína señal que podría tener un papel en la diferenciación celular (**CMT4D**, ORPHA 99950, MIM 601455);
  - **del gen *EGR2*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica un factor de transcripción (**CMT4E**, ORPHA 99951, MIM 605253);
  - **del gen *MPZ*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una proteína de membrana de la célula de Schwann (**CMT4E**, ORPHA 99951, MIM 605253);
  - **del gen *PRX*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica la periaxina, proteína que estabiliza la unidad axón-célula de Schwann (**CMT4F**, ORPHA 99952, MIM 614895);
  - **del gen *FGD4*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica la frabina, un factor de activación de las Rho GTPasas (**CMT4H**, ORPHA 99954, MIM 609311);
  - **del gen *FIG4*** (localizado en el cromosoma 6) que codifica una fosfatasa (**CMT4J**, ORPHA 139515, MIM 611228).

### Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth de tipo 2 (CMT2)

- Axonales, autosómicas dominantes o recesivas • Representan cerca del 30 % de los casos de CMT • Causadas por mutaciones:
  - **del gen *KIF1B*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la kinesina 1B, proteína que desempeña un papel en el transporte axonal (**CMT2A1**, ORPHA 99946, MIM 118210);
  - **del gen *MFN2*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la mitofusina, proteína de fusión de las mitocondrias (**CMT2A2**, ORPHA 99947, MIM 609260);
  - **del gen *RAB7*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica una proteína implicada en la endocitosis (**CMT2B**, ORPHA 99936, MIM 600882);
  - **del gen *LMNA*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la lamina A/C, proteína asociada a la membrana nuclear (**CMT2B1**, ORPHA 98856, MIM 605588);
  - **del gen *TRPV4*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica un canal catiónico permeable al Ca<sup>++</sup> (**CMT2C**, ORPHA 99937, MIM 606071);
  - **del gen *GARS*** (localizado en el cromosoma 7) que codifica la enzima glicil-ARNt sintetasa esencial para la síntesis de proteínas (**CMT2D**, ORPHA 99938, MIM 601472);
  - **del gen *NEF*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica una proteína constitutiva de los neurofilamentos ligeros (**CMT2E**, ORPHA 99939, MIM 607684);
  - **del gen *HSPB1*** (localizado en el cromosoma 7) que codifica una proteína de choque térmico (**CMT2F**, ORPHA 99940, MIM 606595);

- **del gen *MPZ*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una proteína de membrana de la célula de Schwann (**CMT2I**, ORPHA 99942, MIM 607677; **CMT2J**, ORPHA99943, MIM 607736);
- **del gen *GDAP1*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica una proteína implicada en el desarrollo neuronal (**CMT2K**, ORPHA 99944, MIM 607831);
- **del gen *HSPB8*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica una proteína de choque térmico (**CMT2L**, ORPHA 99945, MIM 608673);
- **del gen *AARS*** (localizado en el cromosoma 16) que codifica la alanil-ARNt sintetasa (**CMT2N**, ORPHA 228174, MIM 613287);
- **del gen *DYNC1H1*** (localizado en el cromosoma 14) que codifica la cadena pesada de la dineína citoplásmica 1, que participa en el transporte axonal (**CMT2O**, ORPHA 284232, MIM 614228);
- **del gen *LRSAM1*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica una proteína implicada en la adhesión molecular selectiva de las células (**CMT2P**, ORPHA 300319, MIM 614436).

### Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth ligadas al X (CMTX)

- 10 % de las CMT • Causadas por mutaciones:
  - **del gen *Cx32*** (localizado en el cromosoma X) que codifica la conexina 32 (**CMTX1**, ORPHA 101075, MIM 302800; **CMTX2**, ORPHA 101076, MIM 302801; **CMTX3**, ORPHA 101077, MIM 302802; **CMTX4**, códigos ORPHA 101078, MIM 310490);
  - **del gen *PRPS1*** (localizado en el cromosoma X) que codifica una enzima implicada en el metabolismo de las purinas (**CMTX5**, ORPHA 99014, MIM 311070).
- Prevalencia: 1,6/100 000.

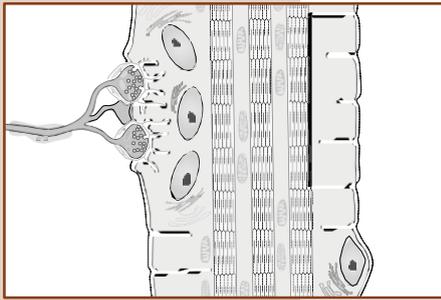
### Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth de tipo intermedio (DI-CMT)

- Autosómicas dominantes, desmielinizantes y axonales • Causadas por mutaciones:
  - **del gen *DNM2*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica la dinamina 2, proteína que juega un papel en el transporte axonal (**DI-CMTB**, ORPHA 100044, MIM 606482);
  - **del gen *YARS*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una enzima implicada en la síntesis de ARN de transferencia (**DI-CMTC**, ORPHA 100045, MIM 608323);
  - **del gen *MPZ*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una proteína de membrana de la célula de Schwann (**DI-CMTD**, ORPHA 100046, MIM 607791).

## Tratamiento

- Consejo genético • Fisioterapia para luchar contra las retracciones musculotendinosas
- Productos ortopédicos (elevadores del pie, zapatos ortopédicos, etc.) • Cirugía ortopédica para fijar las articulaciones de los pies • Productos de apoyo para compensar las dificultades manuales • Ayudas para la marcha (bastones, silla de ruedas eléctrica, etc.).

## Enfermedades **INFLAMATORIAS DEL MÚSCULO**



Enfermedades no hereditarias plurifactoriales, principalmente de origen autoinmune. Las principales miopatías inflamatorias incluyen esencialmente las dermatomiositis, las polimiositis y las miositis por cuerpos de inclusión.

La nueva clasificación clínico-serológica (Trojanov) diferencia las miopatías adquiridas idiopáticas en: polimiositis puras, dermatomiositis puras, miositis de superposición asociadas a signos clínicos de conectividad y/o a autoanticuerpos, miositis asociadas a un cáncer (contexto paraneoplásico en ausencia de autoanticuerpos).

### **Dermatomiositis (ORPHA 221)**

- Microangiopatía (afectación del endotelio de los pequeños vasos de la dermis y del músculo) mediada por el complemento
- Inicio subagudo o insidioso
- Enfermos de todas las edades
- Déficit motor simétrico, proximal (cinturas escapular y pélvica, músculos cervicales)
- Signos cutáneos: eritema liláceo de los párpados, eritema en banda del dorso de las manos y de los dedos,
- Exámenes complementarios: autoanticuerpos específicos, infiltrado inflamatorio perivascular, atrofia perifascicular
- Evolución variable: con frecuencia rápida y grave en ausencia de tratamiento adaptado, en ocasiones más lenta, incluso crónica
- Asociación frecuente de dermatomiositis y cáncer (ovario, pulmón, páncreas, linfoma, estómago, colon)
- Prevalencia: 17/100 000.

### **Polimiositis (ORPHA 732)**

- Lisis de las fibras musculares por linfocitos citotóxicos autorreactivos
- Inicio insidioso proximal (cinturas escapulares y pélvica y músculos cervicales) y simétrico
- Ausencia de afectación cutánea
- Diagnóstico confirmado por biopsia muscular: infiltrado inflamatorio endomisial, infiltrado perinecrótico, fibras invadidas
- Prevalencia: 17/100 000.

### **Miositis con cuerpos de inclusión (ORPHA 611)**

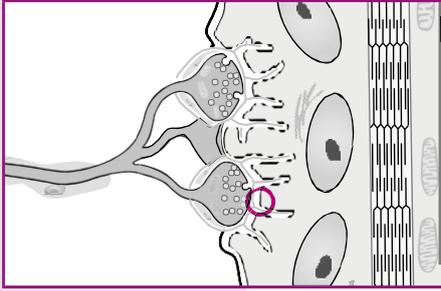
- Depósitos de proteínas de degeneración
- Inicio insidioso (> 6 meses)
- Pacientes de más de 30 años, aparición casi exclusiva después de los 50
- Imposibilidad de incorporarse desde la posición en cuclillas
- Déficit motor más distal, asimétrico con al menos una de las siguientes afectaciones: tibial anterior, cuádriceps, flexores del puño y de los dedos, palmares
- Carácter en ocasiones asimétrico del déficit motor
- Trastornos de deglución frecuentes
- Evolución lenta y progresiva
- Diagnóstico confirmado por biopsia muscular: presencia de vacuolas ribeteadas, infiltrado inflamatorio endomisial y perinecrótico, fibras invadidas
- Respuesta a los tratamientos inmunosupresores muy incompleta o incluso inexistente
- Prevalencia: 0,49/100 000.

## Tratamiento

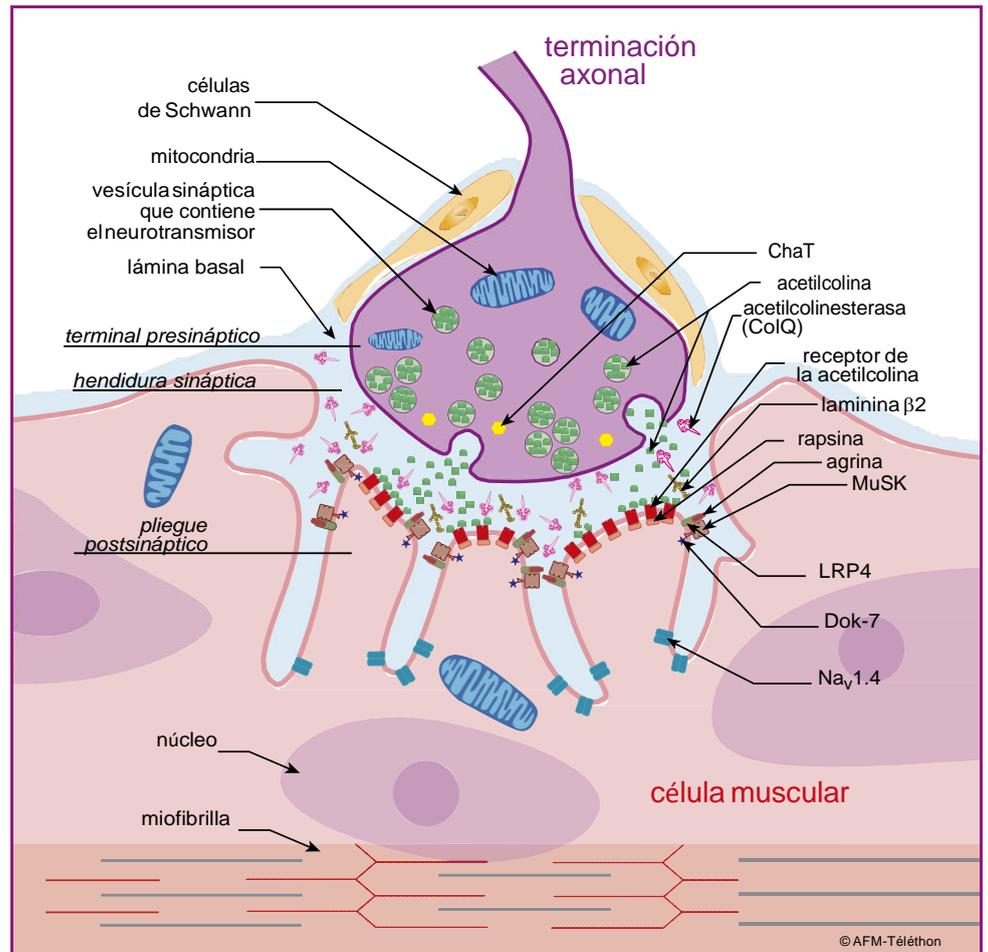
- Tratamientos sintomáticos (antiálgicos, corticoides, inmunosupresores, inyección intravenosa de inmunoglobulinas, etc.) de larga duración, por lo general eficaces salvo en las miositis por cuerpos de inclusión
- La fisioterapia adaptada y la musculación son con frecuencia necesarias fuera de los períodos de avance de la enfermedad
- Prevención de las infecciones pulmonares. Exámenes (en función del contexto) para detectar cánceres (dermatomiositis): escáner torácico, mamografía, medición de los marcadores tumorales, fibroscopia bronquial, colonoscopia, gastroscopia.

# MIASTENIA AUTOINMUNE

ORPHA 589



Enfermedad no hereditaria, de tipo autoinmune: la mayor parte de las personas afectadas de miastenia producen autoanticuerpos que se fijan a los receptores de acetilcolina, localizados en la unión neuromuscular. La miastenia autoinmune afecta a 20 personas de cada 100 000.



- Enfermedad relacionada con una reacción autoinmune de mediación humoral dependiente de las células T, que se dirige contra la placa motora de la membrana postsináptica
- La forma con anticuerpos contra receptores de la acetilcolina (**anti-RACH**) es con mucha diferencia la más frecuente
- Existen formas (un poco diferentes clínicamente) con anticuerpos dirigidos contra la proteína MuSK, un receptor de tirosina-cinasa específico del músculo (**anti-MuSK**), contra la proteína LRP4, receptor de lipoproteínas de baja densidad (**anti-LRP4**), proteína identificada como un receptor de la agrina; la interacción entre la LRP4 y la agrina activa la MuSK.
- Anomalía de la transmisión neuromuscular, que se inicia en cualquier edad pero con mayor frecuencia entre los 20 y los 30 años de edad en las mujeres y entre los 40 y los 60 en los hombres
- Debilidad y fatigabilidad musculares de intensidad y duración variables, que pueden afectar a cualquier músculo
- Sus manifestaciones tienen fluctuaciones importantes
- Agravamiento con el esfuerzo y/o la repetición del movimiento
- Generalmente, debilidad muscular poco importante durante la mañana, que aumenta durante el día y mejora con el reposo
- La ptosis fluctuante (o diplopia, incluso oftalmoplejía), es indicativa del diagnóstico
- Riesgo de timoma
- Evolución variable por

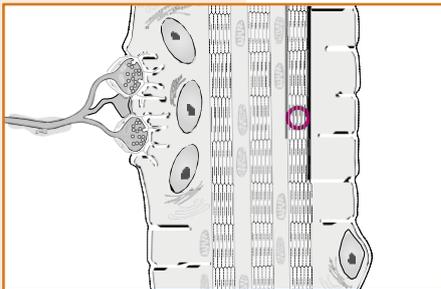
brotos de gravedad variable, con recuperaciones más o menos completas o recrudescimientos imprevisibles, que desembocan en una discapacidad extremadamente variable entre distintos individuos • Riesgo de descompensación de la miastenia durante el embarazo, el parto o el posparto • Diagnóstico confirmado por diferentes métodos: pruebas farmacológicas que producen una mejora significativa de la fuerza muscular; presencia en el suero de anticuerpos contra receptores de la acetilcolina (anti-RACH) o contra tirosina-cinasa muscular (anti-MuSK) o anti-LPR4 • Estudios electrofisiológicos con estimulación repetitiva de los nervios y/o electromiografía de fibra única (EMG-FU) • Los síntomas de alarma pueden indicar una crisis miasténica: dificultad respiratoria, disfagia importante, agravamiento rápido de los síntomas de la enfermedad.

## Tratamiento

- Escáner torácico inicial en busca de un timoma tras la identificación de una miastenia • Pensar en la asociación con otra enfermedad autoinmune a lo largo de todo el seguimiento • Anticolinesterásicos
- Corticoterapia • Inmunosupresores • Timectomía • En caso de ataques agudos: ventilación asistida • Precauciones anestésicas • Algunos medicamentos están contraindicados: curare, betabloqueantes, algunos antibióticos, magnesio en inyección intravenosa • Las vacunas vivas atenuadas (polio bucal, rubeola, etc.) están contraindicadas con el tratamiento.

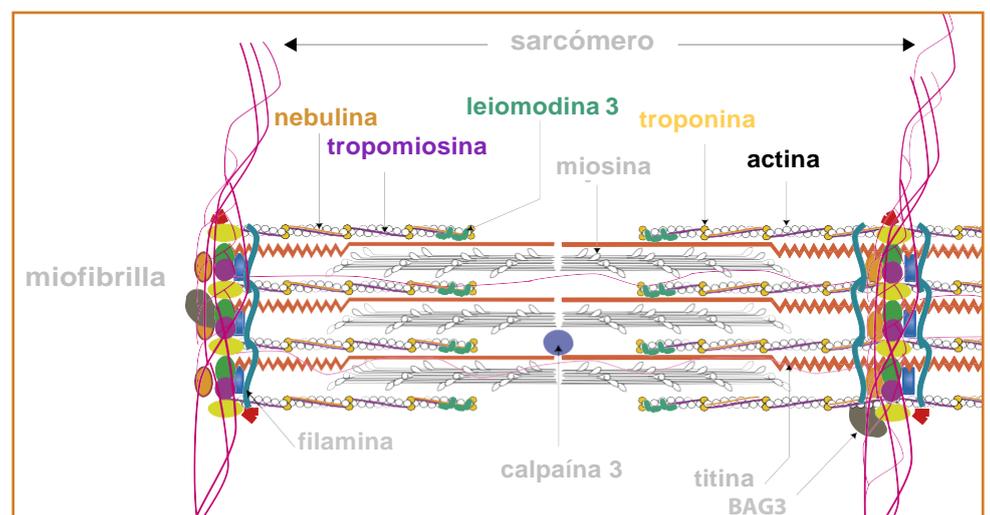
## MIOPATÍAS congénitas

ORPHA 97245



**Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas poco frecuentes, autosómicas dominantes, autosómicas recesivas o ligadas al X. Comienzan en general de forma temprana. El dato de prevalencia es de 3,8/100 000.**

- Diferentes tipos de miopatías congénitas se han individualizado gracias a la biopsia muscular y a los estudios ultraestructurales (microscopio electrónico) • Inicio, en general, temprano (desde el nacimiento a los 6 meses/1 año, o algo más) • Posibilidad de inicio más tardío según la forma de la enfermedad • En principio no evolutivas: afectaciones estructurales (anomalías estructurales de la fibra muscular) sin proceso degenerativo • En general, cuanto antes aparece la enfermedad, en mayor



medida puede comprometer el pronóstico vital en caso de afectación de las vías respiratorias • Sin embargo, la mejoría no puede ser excluida • En los niños de más edad y en los adultos, son en general muy mucho menos invalidantes y con frecuencia compatibles con una marcha autónoma • Las miopatías asociadas a una disfunción de RyR1 están entre las miopatías congénitas más frecuentes.

### Miopatía congénita con bastoncillos o *nemaline myopathy*

ORPHA 607 - MIM 161800

- Grupo heterogéneo de enfermedades neuromusculares genéticas definidas por la existencia de anomalías de estructura del músculo esquelético • Caracterizadas por la presencia de pequeñas inclusiones en forma con bastoncillos en la fibra muscular • Afectan a 1 persona de cada 100 000 aproximadamente • Presentes desde el nacimiento o pueden aparecer de modo más tardío, incluso en la edad adulta
- Las formas más graves se manifiestan desde el nacimiento por una hipotonía generalizada difusa (niño flácido) con afectación de las manos, los pies, el tronco y el rostro, retracciones, importantes deformidades articulares, trastornos de deglución y afectación de la función respiratoria • En las formas con aparición más tardía: deformidades en los pies y la columna vertebral (cifoesciosis) • En los niños mayores y los adultos; déficit no evolutivo y en general moderadamente invalidante
- Varias formas en función del modo de transmisión y la edad de inicio de la enfermedad.
- Solo el 50 % de casos inventariados está asociado a genes responsables identificados hasta el momento, que codifican proteínas de los filamentos finos sarcoméricos que intervienen en la contracción muscular

**NEM 1** (ORPHA 607 – MIM 609284): **Déficit de tropomiosina 3 (gen *TPM3* localizado en el cromosoma 1)**, que codifica la  $\alpha$ -tropomiosina lenta, autosómica dominante (formas moderadas intermedias y con inicio durante la infancia) y autosómica recesiva (forma congénita grave);

**NEM 2** (ORPHA 607 – MIM 256030): **Déficit de nebulina (gen *NEB* localizado en el cromosoma 2)**, autosómica recesiva (formas congénitas características moderadas y forma congénita grave);

**NEM 3** (ORPHA 607 – MIM 161800): **Déficit de  $\alpha$ -actina (gen *ACTA1* localizado en el cromosoma 1)**, autosómica dominante (formas moderadas y graves), autosómica recesiva (forma congénita grave, o forma con exceso de miofilamentos finos), mosaico germinal (formas moderadas y graves);

- **NEM 4** (ORPHA 171881 – MIM 609285): **Déficit de beta-tropomiosina (gen *TPM2* localizado en el cromosoma 9)**, autosómica dominante (forma congénita característica);

- **NEM 5** (ORPHA 607 6 MIM 605355): **Déficit de troponina T (gen *TNNT1* localizado en el cromosoma 19)**, autosómica recesiva (forma congénita descrita exclusivamente en la comunidad amish);

- **NEM 6** (ORPHA 607 - MIM 609273): **Déficit de BTB/Kelch (gen *KBTBD13* localizado en el cromosoma 15)**, que codifica una proteína de la familia BTB/Kelch), autosómica dominante (forma benigna);

- **NEM 7** (ORPHA 607 – MIM 610687): **Déficit de cofilina-2 (gen *CFL2* localizado en el cromosoma 14)**, autosómica recesiva (forma congénita característica).

### Miopatía congénita con núcleos centrales

ORPHA 597 - MIM 117000

- Enfermedad genética autosómica dominante o recesiva • Causada por una deficiencia del receptor de la rianodina, canal de calcio que permite el paso del calcio a través de la membrana de la célula muscular (gen *RYR1* localizado en el cromosoma 19) • Este gen *RYR1* es también uno de los genes implicados en la hipertermia maligna (MIM 145600) • Manifestaciones diferentes según la edad de comienzo de la enfermedad • Niveles de gravedad muy diferentes en los individuos afectados que pertenecen a una misma familia y tienen la misma anomalía genética • A menudo detectada durante la infancia y en ocasiones al nacer, puede aparecer de modo más tardío, incluso en la edad adulta. • Puede descubrirse con motivo de una crisis de hipertermia maligna después de una anestesia

(contractura muscular generalizada asociada a un aumento de la temperatura del cuerpo sobrevinida por una anestesia general con determinados productos).

- **En el niño:** hipotonía generalizada (niño flácido), retraso en la adquisición de la marcha, deformidades ortopédicas (luxación de cadera, tórax y/o pies deformados), insuficiencia respiratoria.
- **En el adulto:** debilidad muscular difusa con deformidades ortopédicas ocasionales • Afectación no progresiva, habitualmente moderadamente invalidante • Afectación general compatible con una escolarización y una vida social normales • En algunas formas graves: restricciones de la marcha, en ocasiones ventilación asistida.
- La variabilidad de la expresión clínica y el espectro de las anomalías morfológicas asociadas a las aproximadamente 250 mutaciones del gen *RYR1* descritas hasta la actualidad sugieren la existencia de un *continuum* clínico e histológico.

### Miopatía congénita miotubular

ORPHA 596 – MIM 310400

- Enfermedad genética, recesiva ligada al X, causada por mutaciones en el gen ***MTM1*** (localizado en el cromosoma X), que codifica la miotubularina, una enzima que participa en la maduración de las fibras musculares • Frecuente reducción de los movimientos fetales, asociada a la presencia de un hidramnios • En el nacimiento: hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria grave, trastornos de la deglución, parálisis de los músculos del rostro (diplejia facial), ptosis, oftalmoplejia, deformidades del tórax y de los pies asociadas frecuentemente • Evolución con gran frecuencia rápidamente fatal • Riesgo incrementado de peliosis hepática • Aunque una reanimación respiratoria permite al niño superar la etapa neonatal, tiene riesgo de adquirir con bastante retraso la sedestación, la bipedestación e incluso la marcha • Debilidad muscular muy marcada • Oftalmoplejia • Desarrollo intelectual normal.

### Miopatía congénita centronuclear

- Enfermedad genética autosómica dominante o recesiva • La mitad de las formas autosómicas dominantes están causadas por mutaciones en el gen ***DNM2*** (localizado en el cromosoma 19), que codifica la dinamina 2 (ORPHA 169189 – MIM 160150) • Las formas autosómicas recesivas están causadas por mutaciones del gen ***BIN1*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la anfifisina 2 (ORPHA 169186 – MIM 255200), o del gen ***MTMR14*** (localizado en el cromosoma 3) codifica una proteína de la familia de las miotubularinas (ORPHA 169189 – MIM 160150) • Enfermedad cercana clínicamente a la miopatía miotubular con la que largo tiempo se ha confundido • La forma clásica se transmite bajo el modo autosómico dominante • Numerosos casos son esporádicos • Presente desde el nacimiento pero puede aparecer de manera más tardía, incluso en la edad adulta • Comienza generalmente en los primeros años de la infancia con un retraso en la adquisición de la marcha • Debilidad muscular de los miembros inferiores • Afectación de los músculos del rostro • Afectación de la musculatura ocular con limitación de los movimientos de los globos oculares (oftalmoplejia) y caída del párpado superior (ptosis) • Evolución variable, más o menos invalidante (en función de la debilidad muscular y de las deformidades ortopédicas) • A menudo lentamente evolutiva • Pérdida en ocasiones de la marcha autónoma.

### Miopatía congénita con multiminicores

- Enfermedad genética, autosómica dominante o recesiva, debida, más frecuentemente, a mutaciones del gen ***SEPN1*** (localizado en el cromosoma 1), que codifica la selenoproteína de tipo N1, una glicoproteína asociada a las membranas del retículo endoplasmático, que protege el músculo contra las lesiones causadas por la oxidación (ORPHA 2020 – MIM 255310) • El gen ***RYR1*** puede también estar implicado (MIM 117000) • Hipotonía neonatal • Trastornos de la deglución, parálisis de los músculos del rostro (inmovilidad facial) • Afectaciones diafragmática y cardíaca asociadas frecuentemente • Retraso en la adquisición de la marcha, debilidad muscular difusa, retracciones marcadas a nivel de la columna vertebral (*rigid spine*) • Evolución muy variable.

### Miopatía congénita con sobrecarga de miosina o miopatía de cuerpos hialinos

ORPHA 53698 – MIM 608358

• Enfermedad genética, autosómica dominante o recesiva, causada por mutaciones en el gen **MYH7** (localizado en el cromosoma 14), que codifica la cadena pesada de la beta-miosina, proteína sarcomérica.

### Miopatía congénita con atrofia muscular e hipertrofia generalizada

ORPHA 178461 – MIM 300696

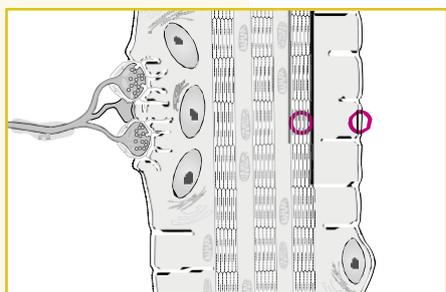
• Enfermedad genética, recesiva ligada al X, causada por mutaciones en el gen **FHL1** (localizado en el cromosoma X), que codifica la proteína FHL1, implicada en el desarrollo del tejido muscular. • Forma fronteriza con las miopatías retráctiles y los síndromes escapuloperoneales.

## Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia adaptada (movilización articular, relajadores de presión, etc.) y productos ortopédicos para luchar contra las retracciones y las deformidades de las extremidades, de la columna y de la caja torácica • Cirugía de la escoliosis (formas graves) • Tratamiento respiratorio intensivo (ventilación nasal, traqueotomía, etc.) en las formas graves • Control cardíaco • Productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) para asegurar la mejor autonomía posible.

## MIOPATÍAS DISTALES

ORPHA 599

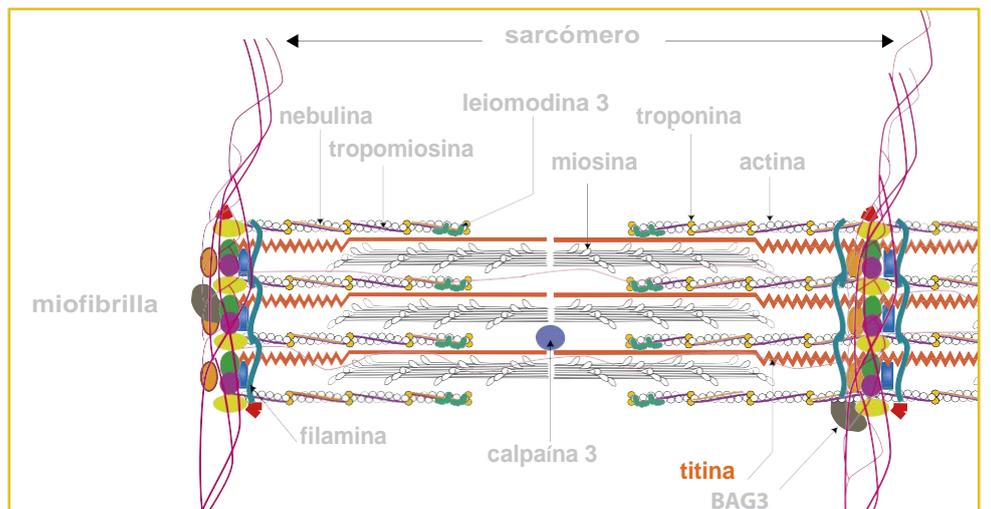
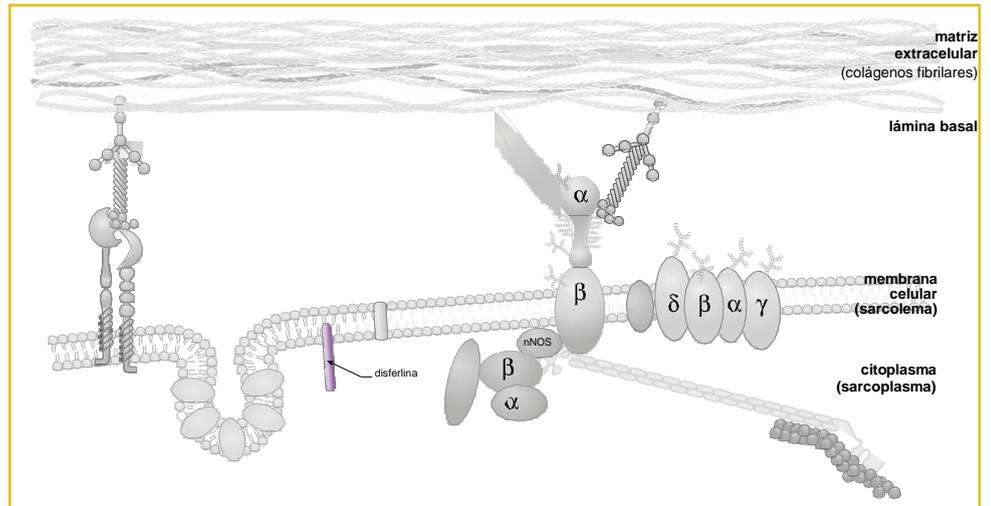


Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, autosómicas dominantes o recesivas, que tiene como particularidad que afectan principalmente a los músculos de distales de las extremidades (piernas, pies, antebrazos, manos).

• Déficit y atrofia de los músculos distales de las extremidades (piernas, pies, antebrazos, manos) que aparecen en la adolescencia o en la edad adulta • Progresión ascendente de la afectación muscular que no excluye una extensión proximal del déficit y una evolución moderada según su tipo.

### Miopatía distal de tipo Miyoshi

• Enfermedad autosómica recesiva, frecuente en las poblaciones endogámicas, causada por un déficit de la disferlina, una proteína localizada en la membrana de la fibra muscular o por un déficit de la anoctamina 5, una proteína transmembrana • La miopatía distal más frecuente en Francia • Inicio en el adulto joven antes de los 25 años en la parte posterior de las piernas • Los primeros signos son una incapacidad para estar de pie sobre la punta de los pies, para subir escaleras, para correr y para saltar • Debilidad y atrofia de las pantorrillas, en ocasiones asimétrica al principio • No afecta a los músculos intrínsecos de los pies • Evolución relativamente lenta, marcada por una afectación de los músculos de la cintura pélvica, que comporta una incapacidad para andar (en un tercio de los casos, al cabo de 10 o 15 años de evolución como promedio) • Más tardíamente se ven afectados los músculos de las extremidades superiores y de los hombros • En ocasiones formas graves y formas de evolución muy rápida • Ausencia de afectación cardiorrespiratoria • Prevalencia 0,26/100 000.



### Déficit de disferlina

ORPHA 45448 – MIM 254130

- La disferlina (**gen *DYSF*** localizado en el cromosoma 2) desempeña un papel en la fusión y reparación de la membrana y podría asimismo intervenir en la transducción de señales
- La disferlina interactúa con proteínas ligadas a la membrana como las anexinas A1 y A2
- El mismo gen *DYSF* está también implicado en una de las formas recesivas de distrofia muscular de cinturas (LGMD2B) y en la miopatía distal de la parte anterior de la pierna (DMAT)
- La miopatía de Miyoshi y la LGMD2B pueden estar presentes en una misma familia
- Ocurre lo mismo con la miopatía de Miyoshi y la MDAT.

### Déficit de anoctamina 5

ORPHA 45448 – MIM 613319

- La anoctamina 5 (**gen *ANO5*** localizado en el cromosoma 11) es una proteína implicada en el funcionamiento del canal de cloruro activado por el calcio.
- Interviene asimismo en los mecanismos de reparación de la membrana.

### Distrofia muscular tibial de tipo Udd o titinopatía

ORPHA 609 – MIM 600334

- Enfermedad autosómica dominante, causada por mutaciones del **gen *TTN*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la titina, proteína del sarcómero que mantiene los filamentos de miosina y contribuye a la elasticidad del músculo
- En Francia, solo afecta actualmente a unas cuantas familias
- Inicio tardío después de los 40, habitualmente entre los 45 y los 55
- Debilidad muscular (en ocasiones asimétrica) de los músculos

elevadores del pie (músculo tibial anterior): pies “caídos” al cabo de 10 o 20 años de evolución • Ligera afectación de los músculos del muslo en aproximadamente 1 de cada 10 pacientes • Afectación cardíaca excepcional • Evolución generalmente lenta y poco invalidante • Afectación muscular habitualmente limitada a las piernas • Pérdida de la marcha de modo excepcional • Los homocigotos presentan un cuadro más grave que se parece a las miopatías de cinturas.

### Miopatía distal de tipo Nonaka

ORPHA 602 – MIM 605820

- Enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el **gen GNE** (localizado en el cromosoma 9), que codifica una enzima, la UDP-N-acetilglucosamina  $\alpha$ 2-epimerasa • El GNE está implicado también en otra miopatía, la miopatía con cuerpos de inclusión hereditaria (IBM2) • Poco frecuente (1 caso por cada millón de individuos) principalmente descrita en Oriente Medio y en Asia (Japón, China) • Comienza en el adulto joven (en el transcurso del segundo o tercer decenio de vida) con una afectación de los músculos de la parte anterior de la pierna (pies caídos y marcha equina) • Afectación más tardía de la parte posterior de las piernas y de los músculos proximales • El cuádriceps durante mucho tiempo no se ve afectado • Uso de silla de ruedas después de 10 a 15 años de evolución de media • Deformidades articulares • Prevalencia: 0,1/100 000 • Está en fase de ensayo un tratamiento sustitutivo por ácido siálico.

### Miopatía distal de tipo Welander

ORPHA 603 – MIM 604454

- Enfermedad autosómica dominante, descrita principalmente en Suecia • Causada por mutaciones en el **gen TIA1** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la proteína TIA1, un elemento clave en la dinámica de los gránulos de estrés • Se inicia de forma tardía (después de los 40) con una debilidad de los músculos extensores del pulgar y del índice que se extiende a los otros dedos: torpeza de los movimientos finos de los dedos (abotonar, hacer nudos, enhebrar una aguja, utilizar un teclado, etc.), y también dificultades para extender los dedos • Evolución lenta • Afectación muscular limitada por debajo de los codos en casi la mitad de los casos • Afectación distal de las extremidades inferiores más tardía (músculos de la parte anterior de las piernas) que comporta una marcha equina con tendencia a tropezar y a torcer los tobillos • Reflejos tendinosos (del tendón de Aquiles) disminuidos • Trastornos vasomotores que pueden conllevar un enfriamiento de las manos y de los pies • Prevalencia: 10 /100 000.

### Miopatía distal de Laing

ORPHA 59135 – MIM 160500

- Enfermedad autosómica dominante • Extremadamente poco frecuente, descrita hasta la actualidad en cuatro familias de todo el mundo (Australia, Alemania y Austria) • Causada por mutaciones en el **gen MYH7** (localizado en el cromosoma 14) que codifica la cadena pesada de la beta miosina cardíaca • Inicio infantil con una afectación selectiva tibial anterior: debilidad de los extensores de los dedos del pie (signo característico de “dedo gordo del pie caído”) y de los tobillos que comporta trastornos de la marcha (tendencia a tropezar) • Evolución lenta desde los pies hacia la cabeza, de los extremos de los miembros (afectación distal) hacia sus raíces (afectación proximal) • Deficiencia que se extiende a los extensores de los dedos (sobre todo del meñique) y las muñecas a lo largo del tercer decenio • Debilidad proximal después de los 40 (músculos flexores de la nuca, de las caderas y de los hombros), además de debilidad de los músculos abdominales • Muy poco invalidante, incluso a edad avanzada • Posible temblor de las manos en algunos pacientes.

### Miopatía distal de aparición tardía tipo Markesbery-Griggs

ORPHA 609 – MIM 600334

- Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen ZASP** (localizado en el cromosoma 10) que codifica una proteína del disco Z • Clasificada entre las miopatías miofibrilares.

### Miopatía distal con déficit de filamina C

ORPHA 63273 – MIM 614065

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen FLNC** (localizado en el cromosoma 7) que codifica la filamina C, proteína capaz de ligar la actina • Clasificada entre las miopatías miofibrilares.

### Miopatía distal con debilidad de las cuerdas vocales y de la faringe

ORPHA 59135 – MIM 606070

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen MATR3** (localizado en el cromosoma 5) que codifica una proteína de la matriz celular.

### Miopatía distal de aparición temprana

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen KLHL9** (localizado en el cromosoma 9) que codifica la proteína Kelch-like homologue 9, implicada en el ensamblaje del citoesqueleto.

### Miopatía distal con déficit de dinamina 2

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen DNM2** (localizado en el cromosoma 19) que codifica la dinamina 2, proteína citoplasmática implicada en la formación de las vesículas durante la endocitosis.

### Miopatía distal con déficit de VCP

• Causada por mutaciones en el **gen VCP** (localizado en el cromosoma 9) que codifica una proteína que contiene la valosina, implicada en el sistema de degradación proteosoma-ubiquitina • Cuadro que asocia una miopatía de cuerpos de inclusión con demencia temprana y enfermedad de Paget.

### Miopatía distal con déficit de nebulina

• Enfermedad autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen NEB** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la nebulina, proteína asociada a los filamentos finos del músculo estriado.

### Miopatía distal con déficit de caveolina-3

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen CAV3** (localizado en el cromosoma 3) que codifica la caveolina, proteína del sarcolema • Presencia variable del fenómeno de músculos ondulantes (*rippling*).

### Miopatía distal con déficit de miotilina

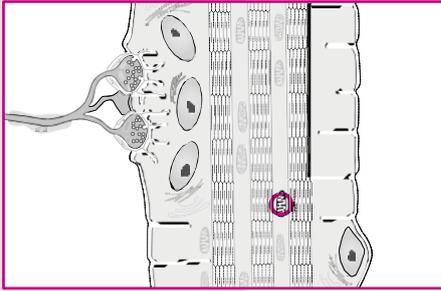
• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen MYOT** (localizado en el cromosoma 5) que codifica la miotilina, proteína sarcomérica de la banda Z, que se une a la alfa-actinina en los músculos estriados y cardíaco • Clasificada entre las miopatías miofibrilares.

## Tratamiento

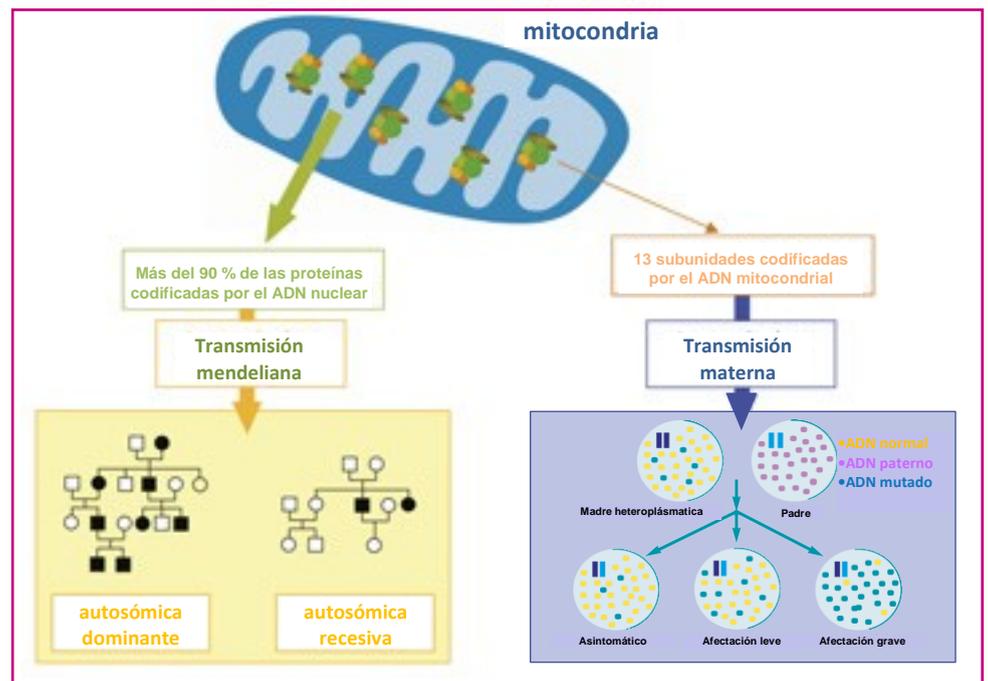
• Consejo genético • Fisioterapia para mantener lo mejor posible la flexibilidad de las articulaciones • Productos ortopédicos, sobre todo elevador del pie • En su caso, productos de apoyo para asegurar la mejor autonomía posible.

# MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

ORPHA 254854



Enfermedades genéticas causadas por una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial.



- Las mitocondrias son las “centrales de energía” de la célula, que contiene varios cientos de ellas, incluso varios miles
- Cualquier célula del organismo o cualquier órgano puede estar afectado
- Los tejidos con mayor necesidad de energía para funcionar, como el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el sistema nervioso central son los primeros y los más gravemente afectados en las disfunciones de la cadena respiratoria
- La transmisión de las miopatías mitocondriales es compleja: generalmente la transmisión actúa según el modelo mendeliano (genes localizados en el núcleo/ADN nuclear), autosómica recesiva o autosómica dominante, según el caso
- Sin embargo, para algunas formas, la transmisión es por vía materna (genes localizados en las mitocondrias/ADN mitocondrial)
- Numerosas formas clínicas en función de la zona afectada
- Miopatías que comienzan desde los primeros años de la infancia o a la edad adulta. Manifestaciones clínicas muy variables
- Evolución variable según la gravedad de la enfermedad
- En ellas se incluyen particularmente los síndromes de MELAS, de MERFF y de Kearns-Sayre.

- **El síndrome de MELAS** (ORPHA 550 – MIM 540000) (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) asocia miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y cuadros neurológicos agudos que se asemejan a accidentes isquémicos cerebrales.

- **El síndrome MERRF** (ORPHA 551 – MIM 545000) (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers* o epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) asocia miopatía, epilepsia

mioclónica progresiva, ataxia y sordera.

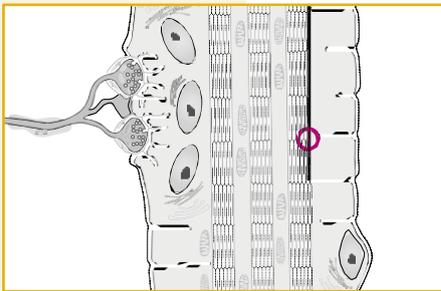
- **El síndrome de Kearns-Sayre** (ORPHA 480 – MIM 530000) asocia trastornos de la oculomotricidad, trastornos del equilibrio, afectación en la retina y trastornos de conducción cardíaca que exigen la implantación de un marcapasos.
- **En el niño:** afectación de los músculos (hipotonía, acidosis láctica) • Muy frecuentemente, síntomas agrupados en síndromes con afectación del cerebro, del hígado, de los riñones y del corazón • Posible evolución grave: afectación cerebral (trastornos del equilibrio, epilepsia, parálisis) • Dificultad para alimentarse y trastornos de deglución.
- **En el adulto:** con mucha frecuencia, mialgias, intolerancia al esfuerzo • Oftalmoplejia externa progresiva y ptosis con o sin afectación muscular de las extremidades • Evolución habitualmente lenta.

## Tratamiento

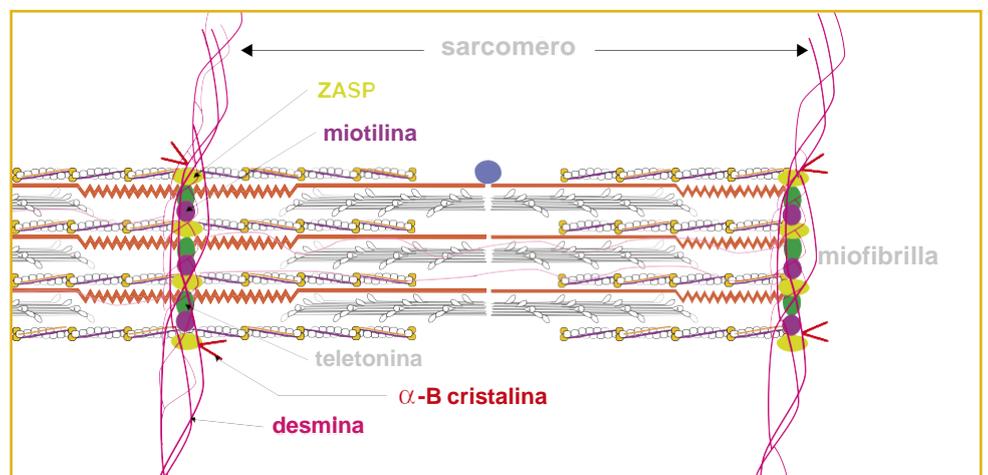
- Un diagnóstico suficientemente temprano permite poner en marcha tratamientos con coenzima Q o con algunas vitaminas, pero los resultados son variables • Control y tratamiento sintomático según la afectación • Fisioterapia adaptada • Dispositivo antiptosis • Productos ortopédicos • Productos de apoyo para compensar las discapacidades funcionales • Reentrenamiento para el esfuerzo • Planificar períodos de reposo.

## MIOPATÍAS MIOFIBRILARES

ORPHA 593



Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas poco frecuentes, autosómicas dominantes o autosómicas recesivas. Caracterizadas por la acumulación de material proteico en las miofibrillas y por anomalías de los filamentos intermedios (filamentos del citoesqueleto).



- El término “miopatía miofibrilar” es un concepto histológico que agrupa varias miopatías caracterizadas por una alteración estructural de las miofibrillas, asociada con una acumulación anormal de proteínas procedentes de su degradación • Hasta el momento se han identificado 8 genes • La miofibrilla, formada por miofilamentos, es el soporte de la contracción muscular; está relacionada con la membrana

plasmática por los filamentos intermedios que permiten a la célula muscular tener una cierta elasticidad sin romperse • Los filamentos intermedios están formados por complejos proteicos con un papel fundamental en la resistencia celular y contribuyen a la integridad celular • Los filamentos más importantes están compuestos por desmina • Otras proteínas, como la vimentina, la nestina o la sinemina pueden también estar presentes en algunos músculos • Inicio, con mayor frecuencia, al fin de la adolescencia o en la edad adulta • Debilidad muscular proximal (hombros y pantorrillas) o distal (manos y pies) • Frecuente afectación cardíaca, en ocasiones inicial, con o sin afectación de los músculos esqueléticos y/o de los músculos respiratorios, y/o de los músculos de la faringe • Posible neuropatía periférica asociada.

### Desminopatía

ORPHA 98909 – MIM 601419

- Causada por mutaciones del **gen DES** (localizado en el cromosoma 2), que codifica la desmina, proteína constitutiva de uno de los entramados de filamentos intermedios que protegen la integridad estructural y funcional de las miofibrillas durante los esfuerzos mecánicos • Las mutaciones del gen *DES* conllevan un cambio de estructura que puede dar lugar a la desorganización y la agregación de los filamentos • En ausencia de mutaciones, los filamentos de desmina pueden también estar desorganizados, a causa de interacciones con otras proteínas mutadas, como la alfa-B-cristalina o la plectina.
- Signos clínicos variables en función del tipo y de la localización de la mutación • Inicio frecuente a la edad del joven adulto con una debilidad progresiva de los músculos esqueléticos proximales y distales • Frecuentemente asociada a una cardiomiopatía con insuficiencia respiratoria • Importancia de un diagnóstico temprano por la frecuencia y gravedad de la afectación cardíaca.

### Zaspopatía

ORPHA 98912 – MIM 605906

- Causada por mutaciones en el **gen ZASP** (localizado en el cromosoma 10) que codifica una proteína del disco Z • Alélica de la miopatía distal autosómica dominante de tipo Markesbery-Griggs, descrita en algunas familias en Finlandia, Francia y España • Inicio hacia los 30-40 años de edad • Debilidad progresiva y variable de los músculos de la zona tibial anterior de la pierna • Las mutaciones del gen *ZASP* han sido identificadas en algunas familias en Francia, Alemania, Reino Unido y EEUU.

### Alpha-B cristalinopatía

ORPHA 98910 – MIM 608810

- Causada por mutaciones en el **gen CRYAB** (localizado en el cromosoma 11) que codifica la proteína alfa-B-cristalina, una proteína chaperona necesaria para la estabilización de la desmina • Con frecuencia está asociada a cataratas tempranas.

### Otras formas

- Causadas por mutaciones:
  - del **gen MYOT** (ORPHA 98911 – MIM 609200), localizado en el cromosoma 5, que codifica la miotilina, una proteína del disco Z implicada en el ensamblaje de las miofibrillas;
  - del **gen FLNC** (ORPHA 171445 – MIM 609524), localizado en el cromosoma 7, que codifica la filamina C, una proteína del citoesqueleto;
  - del **gen BAG3** (ORPHA 199340 – MIM 612954), localizado en el cromosoma 10, que codifica una proteína antiapoptótica;
  - del **gen SEPN1** (ORPHA 84132 – MIM 602771), localizado en el cromosoma 1, que codifica la selenoproteína N1, glicoproteína asociada a las membranas del retículo endoplasmático.

## Tratamiento

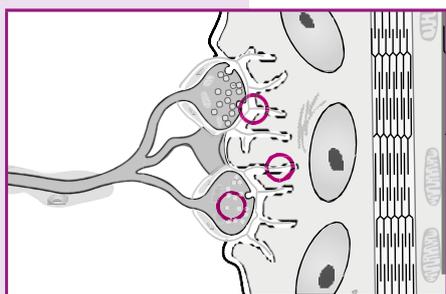
- Consejo genético
- Fisioterapia adaptada
- Control de la función cardíaca
- Implantación de un marcapasos
- Control de la función respiratoria
- Compensación de las discapacidades motoras con productos de apoyo (dispositivos elevadores del pie, bastón, silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) para permitir la mayor autonomía posible.

## Prevalencia de las enfermedades neuromusculares

- En epidemiología, la incidencia cuantifica el número de casos de una patología observados durante un período determinado. La prevalencia se expresa generalmente como «número de personas por cada 100 000 personas por año», con el fin de permitir las comparaciones entre distintas poblaciones y en el tiempo (Insee, Institut national de la statistique et des études économiques, Francia).
- Las cifras de prevalencia publicadas en esta “Fiche Technique Savoir et Comprendre” se refieren a Europa y proceden de: “Les Cahiers d’Orphanet - Série Maladies Rares - Prévalence des maladies rares: Données bibliographiques” (Mai 2014). Orphanet ha realizado un estudio sistemático de las publicaciones existentes con el fin de estimar la prevalencia de las enfermedades raras en Europa. Estas estimaciones proporcionan indicadores sobre la prevalencia, pero no pueden ser consideradas como completamente exactas. Esta prevalencia se ha calculado:
  - para las enfermedades que solo aparecen en el nacimiento: prevalencia = incidencia en el nacimiento x (esperanza de vida de los enfermos/esperanza de vida de la población francesa [78 años] tomada como referencia para la esperanza de vida de la población general).
  - para las enfermedades restantes: prevalencia = incidencia x promedio de duración de la enfermedad.

## SÍNDROMES MIASTÉNICOS congénitos (SMC)

ORPHA 590



Enfermedades genéticas, causadas por anomalías de las proteínas de la unión neuromuscular, caracterizadas por una deficiencia congénita de la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular. La prevalencia sería de 0,75 por cada 100 000.

- Inicio habitual desde el nacimiento o en el primer mes de vida
- Existencia de formas que se manifiestan en la edad adulta
- Fatigabilidad anormal debida a una debilidad muscular localizada o generalizada, acentuada con el esfuerzo
- Trastornos oculares (ptosis uni o bilateral con frecuencia asimétrica, diplopia) y trastornos “bulbares” (falsas vías, voz nasal, fatigabilidad de la mandíbula durante las comidas)
- Fluctuación de la afectación muscular: agravamiento al final del día o con el esfuerzo, variabilidad de un día para otro
- Evolución variable según el síndrome: por impulsos, progresiva, poco evolutiva o incluso mejora con el tiempo
- Posible recuperación con un tratamiento adaptado
- Se distinguen tres tipos de SMC dependiendo de si la deficiencia está localizada por encima, en el mismo nivel o por debajo de la unión neuromuscular (sinapsis), conllevando respectivamente trastornos presinápticos, sinápticos y postsinápticos.

### Síndrome miasténico congénito presináptico

ORPHA 98914 – MIM 254210

- Síndrome miasténico congénito con apnea episódica o miastenia infantil familiar
- Autosómico recesivo, causado por una anomalía del **gen CHAT** (localizado en el cromosoma 10), que codifica la colina acetiltransferasa; deficiencia en la producción de la acetilcolina que traduce y transmite del nervio al músculo la orden de movimiento, o falta de vesículas presinápticas que permiten su acumulación; mejora normalmente en la infancia
- El riesgo de apneas condiciona el pronóstico.

### Síndromes miasténicos congénitos sinápticos

**Déficit de acetilcolinesterasa** (ORPHA 98915 – MIM 603034)

- Autosómico recesivo, causado por una mutación en el **gen COLQ** (localizado en el cromosoma 3), que codifica el colágeno Q, que permite el anclaje de la acetilcolinesterasa a la unión neuromuscular
- La acetilcolinesterasa es una enzima cuya función es degradar la acetilcolina liberada en la hendidura sináptica
- En ausencia de esta proteína, la deficiencia de la degradación de la acetilcolina prolonga de manera excesiva la interacción de la acetilcolina con sus receptores.

**Déficit de laminina  $\beta$ 2**

- Autosómica recesiva
- Causado por una mutación en el **gen LAMB2** (localizado en el cromosoma 3) que codifica la cadena  $\beta$ 2 de la laminina.

**Déficit de agrina** (ORPHA 590 – MIM 254300)

- Autosómica recesiva
- Causado por una mutación en el **gen AGRN** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la agrina, componente de algunas láminas basales y que juega un papel en la agregación del receptor de la acetilcolina.

### Síndromes miasténicos congénitos postsinápticos

- Los más frecuentes
- Causados por mutaciones del receptor de la acetilcolina (RACH), que reduce el número o afecta a la función del canal iónico del RACH (alargamiento o acortamiento del tiempo de apertura del canal).

**Síndrome del canal lento autosómico dominante** (ORPHA 98913 – MIM 601462) y **síndrome del canal rápido autosómico recesivo** (ORPHA 98913 – MIM 608930)

- Causados por mutaciones en los **genes CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE** (localizados respectivamente en los cromosomas 2, 17, 2, 17), que codifican las diferentes subunidades (alfa, beta, delta y épsilon) del receptor de la acetilcolina.

**Déficit de receptor de la acetilcolina** (ORPHA 98913 – MIM 608931)

- Autosómico recesivo
- Causado por mutaciones:
  - de los **genes CHRNE, CHRNB1, CHRND, CHRNA1** (localizados respectivamente en los cromosomas 17, 17, 2, 2), que codifican las subunidades  $\epsilon$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\alpha$  del receptor de la acetilcolina;

**Déficit de rapsina** (ORPHA 98913 – MIM608931)

- Autosómica recesiva
- Causado por una mutación en el **gen RAPSN** (localizado en el cromosoma 11), que codifica la rapsina, proteína asociada a los receptores de la acetilcolina;

**Déficit de DOK-7** (ORPHA 590 – MIM 254300)

- Autosómico recesivo
- Causado por una mutación en el **gen DOK7** (localizado en el cromosoma 4), que codifica la proteína citoplasmática DOK-7, que interviene en la maduración de las sinapsis neuromusculares;

**Déficit de MUSK** (ORPHA 98913 – MIM 608931)

- Autosómico recesivo
- Causado por una mutación en el **gen MUSK** (localizado en el cromosoma 9), que codifica MUSK, receptor tirosina-cinasa específico del músculo, que tiene un papel importante en el desarrollo y la estabilidad de la membrana muscular;

**Déficit del canal de sodio muscular NaV1.4** (ORPHA 98913 – MIM 614198)

- Autosómico recesivo
- Causado por una mutación en el **gen SCN4A** (localizado en el cromosoma 17), que codifica la subunidad  $\alpha$  del canal de sodio muscular, canal iónico de la membrana;

**Déficit de GFPT1**

- Autosómico recesivo
- Causado por una mutación en el **gen GFPT1** (localizado en el



cromosoma 2), que codifica la glutamina fructosa-6-fosfato amidotransferasa, papel en la producción de glucosamina-6-fosfato para la síntesis de glicoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos;

**Déficit de plectina**

• Autosómico recesivo • Causado por una mutación en el **gen *PLEC1*** (localizado en el cromosoma 8), que codifica la plectina, proteína de membrana de anclaje del citoesqueleto;

**Déficit de DPAGT1**

• Autosómico recesivo • Causado por una mutación en el **gen *DPAGT1*** (localizado en el cromosoma 11), que codifica una enzima implicada en la síntesis de glicoproteínas.

**SMC relacionados con la vía de glicosilación ligada a la asparagina**

• Autosómicas recesivas • Causadas por mutaciones en los genes *ALG2* y *ALG14* (localizados respectivamente en los cromosomas 9 y 1).

## Tratamiento

- Los tratamientos anticolinesterásicos son raramente eficaces en los SMC, pero deben intentarse
- Algunos SMC responden bien al salbutamol • Consejo genético • Fisioterapia adaptada y personalizada • Ventilación asistida en las formas más graves, sobre todo para los niños.

## ÍNDICE DE ENFERMEDADES

### A

- Acetilcolinesterasa (déficit de) .....	51
- Acil-CoA deshidrogenasa (déficit de) .....	34
- Adinamia episódica de Gamstorp .....	12
- Alpha-B cristalinopatía .....	49
- Alfa-distroglicanopatía .....	17
- Alfa-sarcoglicanopatía .....	21
- Amilopectinosis .....	33
- Amiotrofia espinal .....	11, 12
- Andersen(enfermedad de) .....	33

### B

- Bastoncillos (miopatía congénita con) .....	41
- Becker (Distrofia muscular de) .....	30
- Becker (Miotonía congénita de) .....	13
- β-sarcoglicanopatía .....	21

### C

- Calpainopatía .....	21
- Canal lento (síndrome del) .....	51
- Canal rápido (síndrome del) .....	51
- Canalopatía muscular .....	12, 13
- Carnitina (déficit de) .....	34, 35
- Carnitina palmitoiltransferasa II (déficit de) .....	34
- Centronuclear (miopatía congénita) .....	42
- Charcot-Marie-Tooth .....	24, 35, 36, 37
- CMT: ver Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth .....	24, 35, 36, 37
- Columna rígida (síndrome de la) .....	16
- Cori (Enfermedad de) .....	32
- Cristalinopatía (Alpha-B) .....	49

### D

- Dermatomiositis .....	38
- Desminopatía .....	49
- Disferlinopatía: ver Distrofia muscular de cinturas .....	19, 20, 21
- Distroglicanopatía .....	14
- Distrofia muscular de cinturas .....	21, 22, 23, 24, 25
- Distrofia muscular facioescapulohumeral .....	26
- Distrofia muscular orofaríngea .....	27
- Distrofia miotónica .....	27, 28, 29
- Distrofinopatía .....	29
- DMOP: ver Distrofia muscular orofaríngea .....	27
- Duchenne (distrofia muscular de) .....	29, 30
- δ-sarcoglicanopatía .....	21

### E

- Emery-Dreifuss (distrofia muscular de) .....	19, 24
- Enzima desramificante (déficit de) .....	32
- Enzima ramificante (déficit de) .....	33
- Eulenburg (Paramiotonía de Von) .....	14

### F

- Fibrodisplasia osificante progresiva .....	31
- FOP .....	31
- Forbes (Enfermedad de) .....	32
- Fosfofructocinasa (déficit de) .....	32, 33
- Fosforilasa (déficit de) .....	33
- FSH: ver Distrofia facioescapulohumeral .....	26
- Fukuyama (Distrofia muscular Congénita de tipo) .....	17

### G

- Gamstorp (Adinamia episódica de) .....	12
- Glucogenosis musculares .....	31
- γ-sarcoglicanopatía .....	21

### K

- Kearns-Sayre (Síndrome de) .....	47, 48
- Kugelberg-Welander (Enfermedad de) .....	11

### L

- Laing (Miopatía distal de tipo) .....	43, 45
- Laminopatía .....	16
- LARGE (DMC con afectación del gen) .....	7, 14, 17, 18
- LGMD: ver distrofia muscular de cinturas .....	19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
- Lipidosis musculares .....	34

### M

- Markesbery-Griggs (Miopatía distal de tipo) .....	45
- McArdle (Enfermedad de) .....	33
- MEB: ver síndrome músculo-ojo-cerebro .....	17
- MELAS (síndrome de) .....	47
- Merosina (Distrofia muscular con déficit de) .....	15
- MERRF (síndrome de) .....	47
- Miastenia gravis: ver Miastenia autoinmune .....	39
- Miastenia autoinmune .....	39
- Miasténico congénito (síndrome) .....	50, 51, 53
- Miyoshi (Miopatía de) .....	21, 43, 44
- Multiminicores (Miopatía congénita con) .....	42
- Miopatía con inclusiones autosómica recesiva (IBM2) .....	45
- Miopatía con núcleos centrales .....	41
- Miopatía centronuclear .....	42
- Miopatía congénita .....	10, 41, 42, 43
- Miopatía distal .....	43, 44, 45, 46
- Miopatía mitocondrial .....	47
- Miopatía miofibrilar .....	48
- Miopatía miotubular .....	42
- Miositis con cuerpos de inclusión .....	38
- Miotonía condrodistrófica .....	13

- Miotonía congénita .....	13
- Miotubular (Miopatía congénita) .....	42
- Músculo-ojo-cerebro (síndrome) .....	17

### N

- NEM 1 a NEM 7 .....	41
- <i>Nemaline myopathies</i> .....	41
- Nonaka (Miopatía distal de tipo) .....	45
- Núcleos centrales (miopatía congénita con) .....	41

### P

- Parálisis periódica hipocalémica .....	12
- Paramiotonía de Von Eulenburg .....	14
- Polimiositis .....	38
- Pompe (Enfermedad de) .....	31
- PROMM: ver Distrofia miotónica de tipo 2 .....	29

### R

- Receptor de la acetilcolina (déficit de) .....	51
- RYR1 (miopatías asociadas a) .....	41, 42

### S

- Sarcoglicanopatía .....	21
- Schwartz-Jampel (Síndrome de) .....	13
- Selenopatía .....	16
- Síndrome de la columna rígida ( <i>Rigid spine syndrome</i> ) .....	16
- Síndrome de Walker-Warburg .....	17
- Síndrome del canal lento .....	51
- Síndrome del canal rápido .....	51
- Síndrome MEB o síndrome Muscle-Eye-Brain .....	17
- Síndrome miasténico congénito .....	50, 51, 52
- SMA ( <i>Spinal Muscular Atrophy</i> ): ver Amiotrofias espinales .....	11
- Steinert (distrofia miotónica de) .....	27, 28, 29

### T

- Tarui (Enfermedad de) .....	33
- Thomsen (Miotonía congénita de) .....	13
- Titinopatía .....	44

### U

- Udd (Distrofia muscular tibial de tipo) ..	44
- Ullrich (Síndrome de) .....	16

### V

- VLCAD (déficit de) .....	35
- Von Eulenburg (Paramiotonía de) .....	14

### W

- Walker-Warburg (Síndrome de) ..	17, 18, 22
- Welander (Miopatía distal de tipo) ..	11, 45
- Werdnig-Hoffmann (Enfermedad de) ..	11
- Westphal (Enfermedad de) ..	12

### Z

- Zaspopatía .....	49
--------------------	----



## ÍNDICE DE PROTEÍNAS

### A

- Acetilcolinesterasa (déficit de) .....	51
- actina .....	7, 8, 30, 41, 46
- ACVR1 .....	31
- Acil-CoA deshidrogenasa .....	35
- agrina .....	18, 39, 51
- alanil-ARNt sintetasa .....	37
- alpha-actina .....	41
- alphaB-cristalina .....	49
- alpha-distroglicano .....	14, 15, 17, 18, 22
- alfa-glucosidasa ácida .....	32
- alpha-tropomiosina .....	41
- anfifisina .....	42
- anoctamina .....	22, 43, 44
- glicil-ARNt sintetasa .....	36

### B

- BAG3 .....	49
- beta-tropomiosina .....	41
- BTB/Kelch .....	41

### C

- calpaína 3 .....	21
- canal de cloro .....	13
- canal de sodio .....	12, 14, 51
- carnitina .....	4, 34, 35
- carnitina palmitoiltransferasa II .....	34
- caveolina 3 .....	7, 24
- cadena respiratoria mitocondrial .....	47
- cofilina 2 .....	41
- colágeno 6 .....	7, 14, 16
- colágeno Q .....	51
- conexina 32 .....	37
- CPT II .....	34, 35

### D

- desmina .....	7, 23, 25, 49
- dihidropiridinas .....	12
- DMPK .....	27, 28
- DOK-7 .....	51
- DPAGT1 .....	52
- dinamina .....	24, 37, 42, 46
- dineína .....	37
- disferlina .....	4, 7, 21, 43, 44
- distrofina .....	7, 8, 17, 18, 21, 29, 30

### E

- EGR2 .....	36
- emerina .....	7, 19
- epimerasa .....	45

### F

- FHL1 .....	43
- filamina C .....	46, 49
- FKRP .....	7, 14, 15, 16, 18, 22
- frabina .....	36
- fukutina .....	7, 15, 17, 22

### G

- GDAP1 .....	36, 37
- GDP-manosa pirofosforilasa B .....	23

### H

- HSPB1 .....	36
- HSPB8 .....	37

### I

- integrina alpha-7 .....	16
- isoprenoide sintetasa .....	23

### K

- <i>Kelch-like homologue 9</i> .....	46
- kinesina 1B .....	36

### L

- laminas A/C .....	7, 16, 19, 24, 36
- laminina 2 .....	16, 18
- laminina alfa-2 .....	7, 15, 22
- laminina beta-2 .....	51
- LIMS2 .....	24
- LITAF .....	36

### M

- maltasa ácida .....	32
- merosina .....	2, 14, 15, 22
- mitofusina .....	36
- MPZ .....	36, 37
- MuSK .....	39, 40
- miosina .....	4, 7, 8, 43, 45
- miotilina .....	4, 7, 24, 46, 49
- miotubularina .....	36, 42

### N

- NDRG1 .....	36
- nebulina .....	7, 41, 46
- NEFL .....	36

### O

- O-manosa beta-1, 2N- acetilglucosaminiltransferasa .....	17
- O-manosil transferasa 1 .....	17, 22
- O-manosil transferasa 2 .....	22

### P

- PABPN1 .....	27
- periaxina .....	36
- perlecán .....	13
- fosfatasa (fosfatidilinositol bifosfato) .....	36
- fosfofructocinasa .....	33
- fosforilasa .....	33
- plectina .....	23, 49, 52

### R

- rapsina .....	51
- riboflavina .....	35
- rianodina .....	41

### S

- sarcoglicano ( $\alpha$ , $\beta$ , $\delta$ , $\gamma$ ) .....	7, 21
- selenoproteína N1 .....	49
SH3 .....	36
- SMN .....	11

### T

- teletonina .....	7, 21
- TIA1 .....	45
- títilina .....	7, 22, 44
- TPR .....	36
- transportina 3 .....	25
- TRAPP .....	23
- tropomiosina .....	7, 8, 41
- troponina T .....	41
- tirosina-cinasa .....	39, 51

### U

- UDP-N-acetilglucosamina 2 $\alpha$ -epimerasa valosina .....	45
-------------------------------------------------------------------	----

### Z

- ZASP .....	45, 49
--------------	--------

## PARA + INFORMACIÓN

### Web internacional de la AFM-Téléthon, [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)

Publicaciones médico-científicas de la AFM-Téléthon, redactadas y validadas por un equipo de redactores especializados (PDF descargables en Espace Médecin / Chercheur > Publications)

### [www.myobase.org](http://www.myobase.org)

Base documental dedicada a las enfermedades neuromusculares, editada por el servicio de documentación de la AFM-Téléthon

### Fichas Técnicas Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

- HyperCKémie : stratégie diagnostique, 2013.
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth, 2013.
- Myasthénie auto-immune : le suivi, 2013.
- Avancées médico-scientifiques neuromusculaires, 2012.
- Polymyosite pure, 2010.
- Dermatomyosite pure, 2010.
- Myosites idiopathiques, 2010.
- Myosite à inclusions sporadiques, 2010.
- Myosite de chevauchement, 2010.
- Canalopathies musculaires, 2010.
- Paromyotonie congénitale, 2010.
- Myotonies congénitales, 2010.
- Myotonies du canal sodium, 2010.
- Paralysies périodiques, 2010.
- Myobank : une banque de tissus pour la recherche, 2009.

© AFM-Téléthon 01/2015 • ISSN: 1769-1850

- Autorizada la reproducción sin ánimo de lucro citando el origen  
Redacción: Tuy Nga Brignol, J. Andoni Urtizberea
- Edición: a2i graphic • Impresión: Typoform 01 60 11 03 33  
• Correspondencia: [myoinfo@afm-telethon.fr](mailto:myoinfo@afm-telethon.fr)

### Agradecimientos traducción:

**Texto original:** AFM-Téléthon

**Traducción al español (2017):** Elena Sánchez Trigo (Universidade de Vigo) Vigo, España

**Revisión experta:** Dra. Carmen Navarro Fernández-Balbuena. Neuropatóloga

**Coordinación en España:** Jean-Louis Bouvy – ASEM Galicia (Vigo-España)

[www.asemgalicia.com](http://www.asemgalicia.com)

para la Federación ASEM (Barcelona)

[www.asem-esp.org](http://www.asem-esp.org)

**Editada:** en Barcelona por Federación ASEM 2017 ISSN: 2530-8483

**Serie:** Saber y entender. Ficha técnica.



**AFMTELETHON**  
INNOVER POUR GUERIR



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](http://www.afm-telethon.fr)

**asem** Federación Española  
de Enfermedades  
Neuromusculares  
*Declarada de Utilidad Pública*

[www.asem-esp.org](http://www.asem-esp.org)  
[info@asem-esp.org](mailto:info@asem-esp.org)  
Tel. 934 516 544