



DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Otras denominaciones: distrofia muscular de Fukuyama, síndrome de Walker-Warburg, síndrome músculo-ojo-cerebro de Santavuori, MEB (*Muscle-Eye-Brain Disease*), DMC.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las distrofias musculares congénitas con afectación del sistema nervioso central?

En octubre de 2001 se han desarrollado de forma conjunta, bajo los auspicios del ENMC (Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares), el 7º Taller del *Consortium International sur les DMC* y el 2º Seminario del MYOCLUSTER del proyecto GENRE (*GENetic RESolution of congenital muscular dystrophy*).

En 2001, un equipo japonés ha demostrado un déficit en α -dístroglicano en los pacientes con distrofia muscular de Fukuyama. El α -dístroglicano es un componente del complejo glicoproteínico asociado a la distrofina, que constituye el principal mecanismo de anclaje del citoesqueleto de las fibras musculares a la matriz extracelular.

La anomalía genética causante del síndrome MEB (*Muscle-Eye-Brain*) ha sido identificada y ha sido objeto de una publicación en noviembre de 2001. Se trata de mutaciones en el gen de la POMGnT1, localizado en la región 1p34-p33. La POMGnT1 es una enzima que interviene en la transformación de proteínas en glicoproteínas al unirlas con un azúcar específico (O-manosa). Esta O-glicosilación con manosa es una rara transformación proteica que sólo se observa para algunas glicoproteínas del cerebro, del nervio y del músculo esquelético.

En marzo de 2002 ha sido también demostrada la existencia de un déficit en α -dístroglicano en el músculo de pacientes con síndrome MEB.

¿Qué son las distrofias musculares congénitas con afectación del sistema nervioso central?

Las distrofias musculares congénitas con afectación del sistema nervioso central son enfermedades de los músculos y del sistema nervioso central que aparecen generalmente desde el nacimiento. Asocian a la afectación muscular un grave retraso mental. Se trata de enfermedades genéticas, que se transmiten de modo autosómico recesivo.

Se pueden diferenciar de forma especial: la distrofia muscular de Fukuyama, el síndrome de Walker-Warburg y el síndrome síndrome músculo-ojo-cerebro de Santavuori. Su frecuencia, en Francia, es muy escasa, prácticamente excepcional.

¿Cómo se manifiestan?

La distrofia muscular congénita de Fukuyama se describió primordialmente en Japón. Desde el nacimiento o los primeros meses de vida, el cuerpo del niño es flácido (hipotonía), débil y sus miembros permanecen flexionados a causa de las retracciones musculares. Esta afección muscular está asociada a un retraso mental y a convulsiones. En general, no está vinculada con una afección ocular importante.

El síndrome de Walker-Warburg se caracteriza por graves malformaciones oculares y cerebrales, asociadas a una hipotonía muscular.

El síndrome músculo-ojo-cerebro (o MEB, del inglés *Muscle-Eye-Brain*) o síndrome de Santavuori, identificado primordialmente en Finlandia, asocia a la afectación muscular graves malformaciones del cerebro y anomalías oculares (miopía grave, estrabismo o glaucoma).

¿Cómo evolucionan?

La mayor parte de los niños con distrofia muscular congénita de Fukuyama no logran andar hasta los 10 años y sufren con frecuencia complicaciones ortopédicas y respiratorias. No siempre alcanzan la edad adulta.

Los niños con el síndrome de Walker-Warburg presentan una afección respiratoria, convulsiones y un importante retraso mental. Habitualmente tan sólo sobreviven unos meses.

Los niños con el síndrome MEB de Santavuori presentan, con frecuencia, una hidrocefalia progresiva (exceso de líquido en el cerebro). La evolución de esta enfermedad está relacionada con la gravedad de las complicaciones ortopédicas y respiratorias.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El análisis de sangre permite cuantificar los niveles de algunas enzimas musculares, las creatinfosfoquinas (CPK), que aumentan en caso de afectación muscular.

El registro de la actividad eléctrica del cerebro (electroencefalograma) y las técnicas de imagen cerebral (escáner, imagen por resonancia magnética o IRM) permiten detectar las anomalías del funcionamiento y de la estructura del cerebro.

La extracción de algunas células del músculo (biopsia muscular) permite analizar su estructura.

¿Qué se puede hacer?

El tratamiento debe ser precoz, permanente e individualizado. Consiste en tratar las crisis epilépticas, despejar las vías respiratorias y tratar sus infecciones.

Su objetivo es también la prevención de complicaciones ortopédicas, en especial en la columna vertebral y el tórax (fisioterapia y aparatos). En ocasiones, pueden prescribirse soluciones quirúrgicas para corregir las retracciones musculares y las deformaciones.

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

La causa de la distrofia muscular congénita de Fukuyama es una anomalía genética localizada en el cromosoma 9 (región 9q31-q33). En 1988 se descubrió el gen implicado, que codifica la fukutina, una proteína cuyas funciones todavía se desconocen.

El síndrome músculo-ojo-cerebro (MEB) está causado por mutaciones en el gen de la O-manosa beta-1, 2-N-acetilglucosaminiltransferasa (POMGnT1), localizado en el cromosoma 1 (región 1p34-p33). Sus anomalías provocan un déficit secundario de α -distroglicano, componente del complejo glicoprotéico asociado a la distrofina, que une el citoesqueleto de las células musculares con la matriz extracelular.

Todavía no se conocen las causas del síndrome de Walker-Warburg.

Desde 2001, bajo la dirección del ENMC (Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares), está funcionando una red europea de estudios multicéntricos sobre las enfermedades neuromusculares con el fin de planificar y coordinar los trabajos de investigación. El proyecto GENRE (*GENetic RESolution of congenital muscular dystrophy*) trabaja sobre las distrofias musculares congénitas y desarrolla varias líneas:

- precisar las características clínicas de las distintas formas de distrofias musculares congénitas, con el fin de mejorar el tratamiento de los pacientes, identificar nuevas formas de la enfermedad y servir de base para posteriores estudios genéticos.
- aportar información sobre los mecanismos de degeneración muscular en estos niños, a partir del descubrimiento de nuevos genes relacionados con las distrofias musculares congénitas.
- probar tratamientos específicos en modelos animales con déficit de merosina (terapia celular y terapia génica), con la finalidad de obtener información útil para el desarrollo de estrategias terapéuticas que en el futuro puedan ser aplicadas al hombre.