

# AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

DRA. CLAUDIA CASTIGLIONI T.  
DRA. ELIANA RODILLO B.  
UNIDAD DE NEUROLOGÍA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES.  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.

KN. CECILIA HERVIAS R.  
KINESIÓLOGA.  
SERVICIO DE KINESIOTERAPIA.  
CLÍNICA LAS CONDES.

## RESUMEN

Las enfermedades neuromusculares (ENM) hereditarias son un conjunto de diversas patologías que debido a la identificación de nuevas proteínas y genes implicados en su etiopatogenia, constituyen entidades clínicas en constante evolución y expansión. Estos avances han permitido comprender mejor los mecanismos patológicos y han impulsado el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y numerosas investigaciones centradas en tratamientos más específicos. Los clásicos límites entre unas y otras afecciones se han transformado en fronteras menos nítidas, al conocer que diversas manifestaciones fenotípicas pueden corresponder a la alteración de un mismo gen y a la inversa que un mismo síndrome puede ser originado por la alteración de diferentes genes. Este artículo describe las principales proteínas y genes relacionados con las ENM, su clasificación y los avances en el diagnóstico y tratamiento de algunas de las más representativas: la distrofia muscular de Duchenne, la atrofia muscular espinal y las laminopatías.

## SUMMARY

*Extraordinary breakthroughs in the molecular pathogenesis*

*of inherited neuromuscular diseases have resulted in an evolving genetic classification of neuromuscular disorders and the development of new diagnostic tools. This remarkable progress has introduced new genetic tests and has raised the real possibility of new and more specific therapeutic strategies for these conditions. This review focus on the different groups of proteins currently recognized as being involved in myopathies and muscular dystrophies, and discuss some clinical and therapeutic aspect of the Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular dystrophy and laminopathies as representatives models.*

*Key words: Neuromuscular diseases / diagnosis / therapy.*

## INTRODUCCIÓN

En 1991, Alan Emery (1) comunicó la prevalencia de las enfermedades neuromusculares (ENM) de origen genético estimándola en  $286 \times 10^{-6}$ , es decir 1 en 3500 personas. En este estudio se consideraron las distrofias musculares, distrofias miotónicas, miotonías congénitas, atrofas musculares espinales y neuropatías. Asumiendo una prevalencia semejante para nuestro país, en Chile deberían existir al

menos 4500 pacientes con ENM hereditarias. Si se incluyen las ENM adquiridas como la miastenia gravis, las dermatomiositis, polimiositis, el síndrome de Guillain Barré, etc., la frecuencia de estos síndromes se incrementa en forma significativa. Desafortunadamente no existen datos publicados de la real prevalencia de estas enfermedades en nuestro país.

Entre 1910 y el año 2000, la expectativa de vida de los chilenos pasó de 31 a 76 años y la mortalidad infantil entre los años 1960 y 2000 descendió de 120 a 9 muertes por mil nacidos vivos (2). Estos hechos demográficos han modificado el perfil epidemiológico de los problemas de salud, desplazando las causas agudas (infecciosas) de prevalencia y mortalidad hacia la importante presencia de las enfermedades crónicas y complejas. Las ENM forman parte de esta realidad, representando un conjunto heterogéneo de entidades que tienen en común la afectación de algún componente de la unidad motora formada por la motoneurona, la unión neuromuscular y el músculo. Existen actualmente más de 200 tipos distintos de ENM hereditarias, posibles de individualizar gracias al descubrimiento de numerosos genes y proteínas identificados en su fisiopatología (3). En nuestra unidad se controlan periódicamente más de 80 pacientes con alguno de estos cuadros, distribuidos como se muestran en la Tabla 1.

### ELEMENTOS CLÍNICOS

En este heterogéneo universo clínico, la debilidad muscular de diverso grado es el denominador común. Las otras manifestaciones son muy variables, tales como la edad de aparición de aquélla, la distribución de la misma, la presencia de compromiso cognitivo, de malformaciones esqueléticas o contracturas congénitas o progresivas, de cardiopatías, etc. La anamnesis remota detalla la afectación de otros miembros de la familia, sospecha consanguinidad, determina el patrón de herencia e incluye un árbol genealógico de al menos tres generaciones. La historia del embarazo, la presencia de movimientos fetales y el antecedente de poliamnios o de oligoamnios son elementos anamnésicos importantes, así como los hitos del desarrollo motor, la historia de dolores musculares, calambres, fatigabilidad, dificultades de deglución e infecciones respiratorias recurrentes. Se debe delimitar el grado de debilidad muscular de acuerdo a las limitaciones en las actividades de la vida diaria como correr, saltar, subir escaleras, pararse desde el suelo, caídas frecuentes, etc.

El examen físico busca evaluar alteraciones músculo esqueléticas congénitas como el pie bot, una escoliosis, una tortícolis, la presencia de un paladar ojival, pectum excavatum, hiperlaxitud, etc.; identifica restricciones en los movimientos oculares, contracturas anormales, la distribución de la debilidad y atrofia muscular y evalúa las fuerzas por segmentos (Fig 1, 2).

El conocimiento detallado del especialista de algunas claves fenotípicas, es indispensable para la sospecha diagnóstica específica y el enfoque pertinente del estudio complementario.

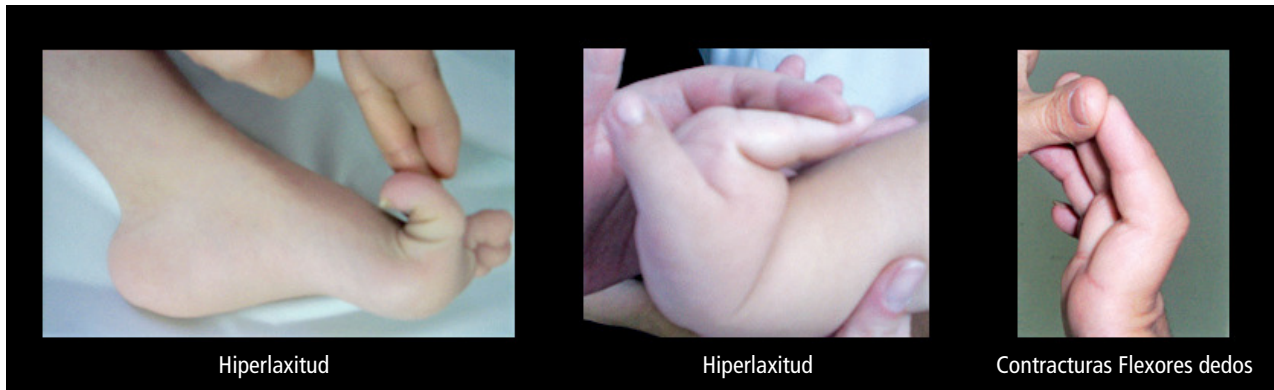
**TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON ENM CONTROLADOS EN UNIDAD NEUROLÓGICA INFANTIL CLC**

DIAGNÓSTICO	Nº DE PACIENTES	
Atrofia espinal	12	4 tipo 1; 5 tipo 2; 3 tipo 3
Mitopatías congénitas	9	
Ditrofia muscular congénita	5	Ulrich, merosina
Ditrofia muscular de Duchenne	8	
Mitopatía distal	3	
Distrofia miotónica	5	
Miotonía congénita	3	
Neuropatías hereditarias	6	
Distrofia facioescápulo humeral	4	
Síndrome miasténicos	6	
Guillain barre	5	
CIDP	2	
Miosistis aguda	7	
Otros	5	
<b>Total</b>	<b>80</b>	

El diagnóstico de estas enfermedades se apoya en técnicas de biología molecular, que identifican o detectan la proteína defectuosa o ausente y la anomalía genética en el DNA o RNA. La electromiografía y velocidad de conducción nerviosa, así como los niveles de creatinquinasa y la biopsia muscular con técnicas histoquímicas, inmuno-histoquímicas y en ocasiones microscopía electrónica, continúan siendo de gran ayuda en el estudio de estos pacientes. El desarrollo de las neuroimágenes como la tomografía axial computada (TAC) o la resonancia magnética (IRM) de músculos esqueléticos ha contribuido notoriamente a la orientación diagnóstica al reconocer patrones característicos de distribución del compromiso muscular en alguna de estas enfermedades (4).

### ESTRUCTURA DE LA FIBRA MUSCULAR Y CLASIFICACIÓN

Las proteínas de la fibra muscular relacionadas con ENM se muestran en la Fig. 3 y 4. La clasificación de estas enfermedades con el defecto proteico asociado se resume en las Tablas 2, 3, 4.



En el sarcolema se encuentran *la distrofina*, el complejo *sarcoglicano*  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -  $\gamma$ , *la disferlina* y *la cavéolina-3*. *La distrofina* a través de su asociación a *distroglicanos*, *distrobrevina*, *sintrofinas* une el citoesqueleto con la matriz extracelular, en donde se encuentran *la laminina*  $\alpha 2$  y *el colágeno VI*.

En el citoplasma en relación con el aparato contráctil se ubican *la actina*, *la tropomiosina*, *la troponina* (miofilamentos finos), *la miosina* (miofilamentos gruesos) en la miofibrilla, responsables normalmente de ejecutar la contracción. Además se encuentran *la teletonina*, *la miotilina*, *la desmina*, *la titina* y *la nebulina*, que intervienen en la estabilidad del sarcómero. Las miofibrillas mantienen la cohesión entre ellas a través de los filamentos de *desmina* sirviendo de puente entre el sarcolema y la membrana nuclear externa. En el aparato de Golgi se localizan *la fukutina* así como otras proteínas: FKR, POMGnT1, POMT1, POMT2, LARGE y en el retículo endoplásmico se encuentra *la selenoproteína*.

En la membrana nuclear *la emerina* y *la lámina A/C* permiten la interacción entre la cromatina y el envoltorio nuclear.

Al observar las variadas y complejas interacciones responsables de la fisiología de la fibra muscular se comprende que diversas mutaciones en un mismo gen, puedan originar fenotipos distintos. Como ejemplos, diversas mutaciones en el gen de *la disferlina* pueden manifestarse como una forma de distrofia de las cinturas autosómico recesiva (LGMD 2B) (ver tabla 2) o una distrofia muscular distal (tipo Miyoshi); por otro lado, la mutación del gen de *la FKR* (*fukutin related protein*) que inicialmente se describió asociada a un tipo de distrofia muscular congénita (MDC1C) (ver Tabla 3), posteriormente se asoció a la distrofia de las cinturas (LGMD2I). A su vez distintos defectos proteicos originan cuadros clínicos semejantes como se observa en algunas distrofias musculares congénitas que comparten mecanismos funcionales alterados que explican la similitud fenotípica. Esta situación se ejemplifica en la distrofia muscular congénita de Fukuyama, (FCMD), el síndrome de Walker Warburg, la enfermedad músculo-ojo-cerebro (MEB) y la distrofia muscular congénita por déficit de FKR (MDC1C). En todas ellas se altera la glicosilación del  $\alpha$  *distroglicano*, componente del complejo glicoproteico asociado a *la distrofina*, que constituye el principal mecanismo de anclaje del citoesqueleto de las fibras musculares a la matriz extracelular (ver Tabla 3, Fig. 3).

TABLA 2.

LGMD DISTROFIA MUSCULAR DE LAS CINTURAS		
	Proteína	
LGMD 1A	Miotilina	AD
LGMD 1B	Lámina A/C	AD
LGMD 1C	Caveolina-3	AD
LGMD 1D		AD
LGMD 1E		AD
LGMD 2A	Calpaína-3	AR
LGMD 2B	Disferlina	AR
LGMD 2C	γ - sarcoglicano	AR
LGMD 2D	α - sarcoglicano	AR
LGMD 2E	β - sarcoglicano	AR
LGMD 2F	δ - sarcoglicano	AR
LGMD 2G	Teletonina	AR
LGMD 2H	E3 ubiquitina ligasa	AR
LGMD 2I	Proteína realacionada Fukutina	AR
LGMD 2J	Titina	AR

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva

### Distrofia Muscular De Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) y la distrofia muscular de Becker (DMB) son distrofinopatías secundarias a una delección del gen que codifica para la *distrofina*. Esta proteína tiene un rol fundamental en la estabilidad del sarcolema y protección del daño que ocasiona la contracción muscular. A nivel del sarcolema se une con el complejo glicoproteico formado por *sarcoglicanos*, *distroglicanos*, *sintrofina* y *distrobrevina*, conectando la lámina basal y matriz extracelular con el citoesqueleto interno de la célula muscular y a través de su unión a la *F-actina* con el aparato contráctil. Figura 4.

La mayoría de los pacientes con DMD presentan mutaciones de la isoforma muscular de la distrofina que originan ausencia de la expresión de ésta a nivel de la fibra muscular. En la DMB las mutaciones logran producir una proteína truncada con un grado de expresión variable, traducándose clínicamente en una enfermedad de menor gravedad. Otras isoformas de la distrofina tienen expresión exclusiva en cerebro y retina. Mutaciones de estas se asocian con el compromiso cognitivo frecuente en la enfermedad de Duchenne (5). La Cardiomiopatía dilatada ligada al X es una enfermedad alélica producida por una mutación infrecuente que afecta casi de manera exclusiva la expresión de la distrofina en el corazón (5).

TABLA 3. DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

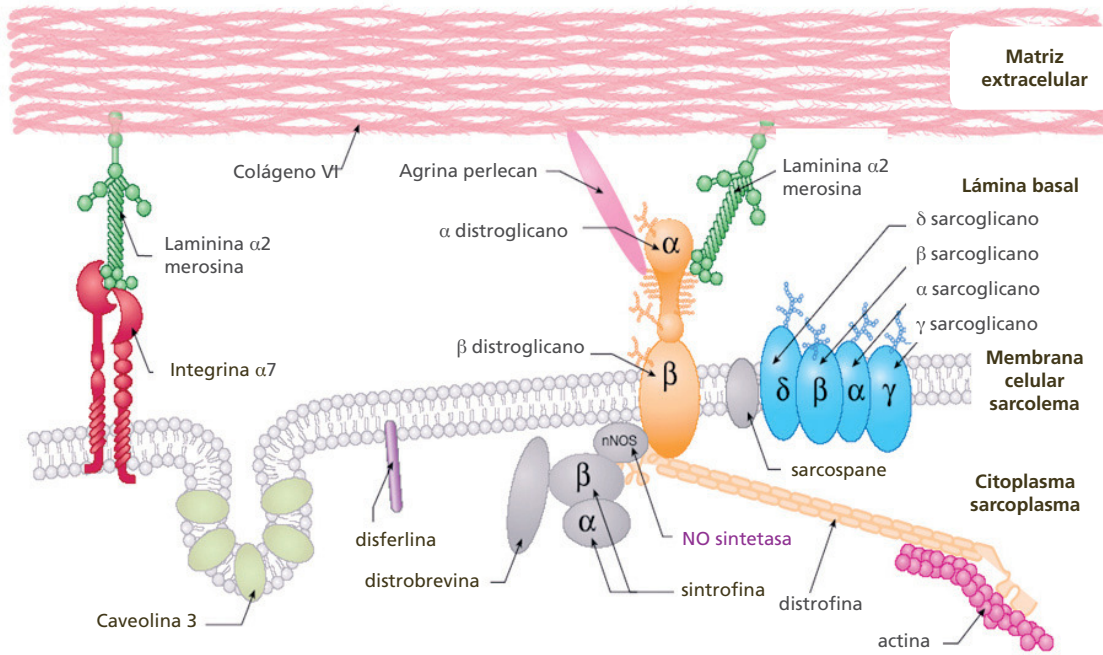
CMD déficit de merosina	6q2	MDC1A	Laminina α2
CMD + déficit secundario de merosina 1	1q42	MDC1B	?
CMD + déficit secundario de merosina 2	19q1	MDC1C/LGMD2I (FKRP)	proteína relacionada fukutina
Fukuyama CMD	9q3	FCMD	fukutina
Músculo-ojo-cerebro	1p3	MEB	POMGnT1
Sd. Walker-Warburg	9q34	WWS	POMT1
Sd. Espina rígida	1p3	RSMD 1 (SEPN 1)	selenoproteína 1
Ullrich CMD	21q2	UCMD (Col6A1)	colágeno VI
	21q2	UCMD (Col6A2)	colágeno VI
	2q3	UCMD (Col6A3)	colágeno VI
Integrin α7 deficiency	12q	ITGA7	Integrina α7

TABLA 4. MIOPATÍAS CONGÉNITAS

	Lucus génico	Proteína
Miopatía nemalínica	NEM 1: 1q21-23 NEM 2: 2q21.2-22 NEM 3: 1q42.1 NEM 4: 9q13.1	Tropomiosina [TPM3] Nebulina [NEB] Actina sarcomérica [ACTA1]
Miopastía central core	[CCD] 19q13.1	Tropomiosina [TPM2]
a-B cristalino patías	11q22 -B	Receptor rianodina [RYR1]
Miopatía miotubular	[MTMX] X28q	Cristalina [CRYAB]
Desminopatías	2q35	Miotubularina
Miopatías relacionadas	2q21	Desmina [DES]
Con desmina		Desconocida
	10q	Desconocida
	12	Desconocida
Miopatía vaciolar		
Tipo Kalimo (XMEA)	Xq28	Desconocida
Tipo Muntoni	Xq24	LAMP-2 (lysosome associated membrane protein B)

A Bornemann, H.H. Goebel: *Congenital Myopathies Brain Pathology* 11: 206-217(2001)

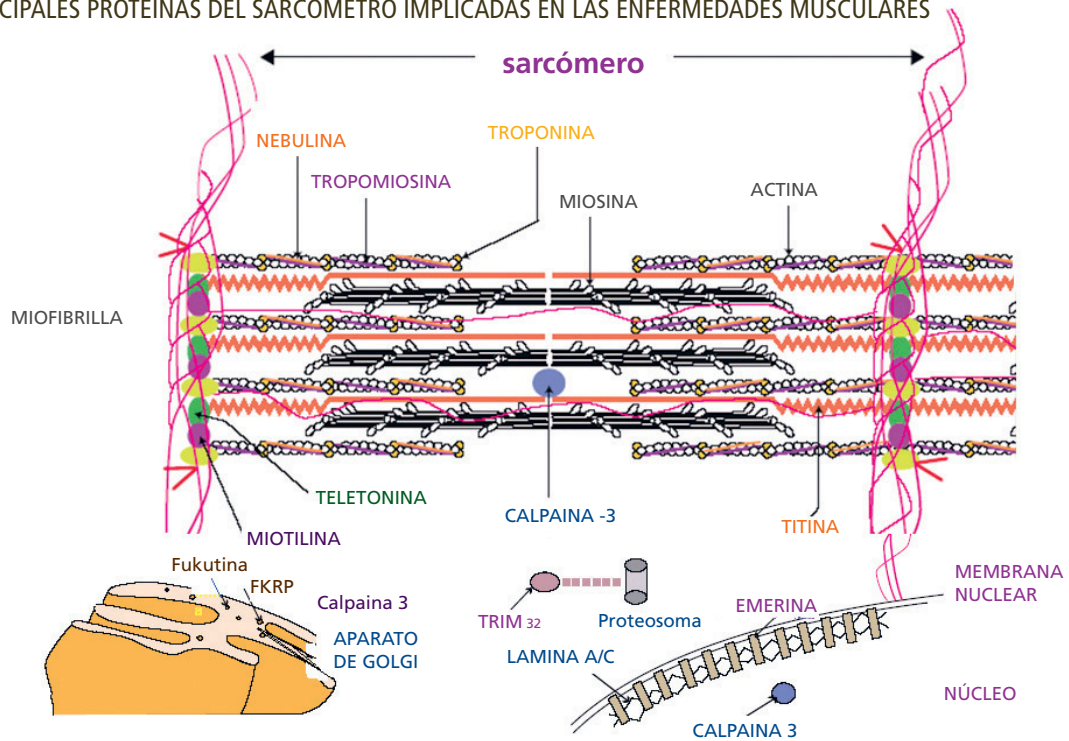
PRINCIPALES PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LAS ENFERMEDADES MUSCULARES



Modificado de Savoir et Comprendre mai 2008 Association Française contre les Myopathies

Figura 3.

PRINCIPALES PROTEÍNAS DEL SARCÓMETRO IMPLICADAS EN LAS ENFERMEDADES MUSCULARES



Modificado de Savoir et Comprendre mai 2008 Association Française contre les Myopathies

Figura 4.

La DMD de herencia recesiva ligada al cromosoma X, es la distrofia muscular más frecuente de la infancia afectando a 1/3500 recién nacidos vivos de sexo masculino. Es decir cerca de 30 casos nuevos al año en Chile. Esta enfermedad progresiva conduce a la pérdida de la marcha y dependencia de silla de ruedas cerca de los 13 años y muerte por insuficiencia respiratoria o cardíaca antes de los 20 años (6). El diagnóstico debe sospecharse frente a un niño pequeño que manifiesta déficit motor, con dificultades para correr, pararse del suelo, caídas frecuentes, un marcado aumento de volumen de las pantorrillas, también llamado pseudo-hipertrofia y la enzima creatinquinasa elevada por sobre las 1000 U/l.

El estudio directo de la *distrofina* en la biopsia muscular, con técnicas de inmunohistoquímica permite el diagnóstico de la enfermedad, certificando la ausencia de expresión de ésta y hace posible diferenciarla de otras distrofias musculares progresivas de la infancia (sarcoglicanopatías, déficit en *FKRP*) que presentan un fenotipo semejante. El estudio directo de la mutación del gen es posible de realizar y permite encontrar una delección en el 60% de los pacientes (7).

A pesar de todos los avances en el conocimiento de la genética y fisiopatología de esta enfermedad, aun no se encuentra un tratamiento específico. Los corticoides a una dosis de 0.75 mg/kg/día han demostrado su efectividad en prolongar la marcha autónoma en al menos dos años. Una reciente revisión de la Base de Datos Cochrane (8), mostró que los pacientes presentaban mejoría de la fuerza y función muscular en un periodo de 6 meses a dos años. Los esteroides también han sido evaluados en relación al tiempo de aparición de la escoliosis, insuficiencia ventricular y respiratoria, comunicándose efectos positivos de su uso en pacientes con DMD (9-12). Los efectos adversos observados fueron ganancia excesiva de peso, alteraciones de la conducta, apariencia cushingoidea y aumento de la vellosidad (8).

Un estudio publicado en el año 2005 por un equipo francés, demostró el efecto preventivo del tratamiento con perindopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) en la insuficiencia cardíaca de pacientes con DMD (13). El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de este medicamento sobre la edad de aparición y la progresión de la disfunción ventricular izquierda que habitualmente se desarrolla en el 40% de los enfermos en el curso de la vida, y que es responsable del 50% de mortalidad. El estudio mostró que el perindopril retarda la aparición de la insuficiencia cardíaca en forma significativa y que disminuye la mortalidad global a largo plazo en estos pacientes. Otros estudios han investigado la efectividad del enalapril en la disfunción del ventrículo izquierdo, con evidencias positivas (14).

Un ensayo preliminar de terapia génica con ADN y ensayos más clásicos de trasplante de mioblastos han permitido obtener una síntesis local y transitoria de *distrofina* en el ser humano. Las técnicas de salto de exón por transferencia de oligonucleótidos antisentido U7 y U1, gracias a un vector AAV (adeno-associated virus) de menor tamaño e inmunogenicidad que los usados anteriormente, ha dado resultados promisorios en

el ratón *mdx* y en el perro GRMD (Golden Retriever Muscular Dystrophy) ambos modelos animales para el estudio de Duchenne (15-17). El tras-paso de estas técnicas al hombre será probablemente realizado en un futuro próximo.

### Atrofia Muscular Espinal (AME)

Es una enfermedad autosómica recesiva que afecta las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, es la segunda causa de enfermedad autosómica recesiva en los humanos después de la fibrosis quística y la causa genética más frecuente de mortalidad en lactantes (18). Se caracteriza clínicamente por una debilidad y atrofia muscular generalizada de predominio proximal y genéticamente por una mutación en el gen de sobrevida de la motoneurona (SMN) (19). La frecuencia de portadores es de 1/35 y su incidencia de 1/6000 nacidos vivos (18) La severidad del compromiso clínico es muy variable y en los niños se describen tres tipos. El tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann (AME I) el más grave, se presenta antes de los seis meses de vida, con debilidad generalizada, incapacidad de lograr sedestación y una mortalidad >95 % antes de los dos años debido a insuficiencia respiratoria. En el tipo II (AME II) los pacientes logran sedestación pero desarrollan importante compromiso respiratorio y ortopédico. El porcentaje de sobrevida a cinco años es de 98.5%. En el tipo III o enfermedad de Kugelberg-Welander (AME III) logran marcha independiente, con grado variable de apoyo, que pueden perder en el curso de la evolución y su esperanza de vida es cercana a la normal (20).

La debilidad muscular en esta enfermedad respeta los músculos faciales y extraoculares, responsable del contraste entre una mímica facial rica con mirada viva y la gran debilidad de movimientos espontáneos de extremidades en pacientes con la enfermedad de Werdnig-Hoffmann. La debilidad de los músculos intercostales y relativa preservación del diafragma da cuenta de la respiración diafragmática, con distensión abdominal y retracción costal en la inspiración, observada en estos pacientes. En las formas menos severas es muy característica la existencia de un temblor fino, rápido e irregular en los dedos de las manos llamado *minipolimioclonus* (21).

- **Neurofisiología:** la característica más significativa en el estudio electromiográfico de los pacientes con AME es la denervación, existiendo variaciones importantes entre los hallazgos de pacientes severamente comprometidos versus aquellos con un compromiso intermedio. En los pacientes con AME I es frecuente encontrar fibrilaciones y ondas agudas positivas con unidades motoras residuales generalmente de tamaño normal a diferencia de pacientes mayores o con formas menos graves en que existe escasa actividad espontánea anormal o ausencia de ella, con potenciales de unidad motora voluntarios aumentados de duración y amplitud incluso > de 10 mV.(22). La velocidad de conducción motora y sensitiva está preservada, en ocasiones con disminución de amplitud de las respuestas motoras.

- **Patología muscular:** Corroborar el compromiso neurogénico de esta afección. Los hallazgos en el estudio de biopsia muscular en los pa-

cientes varían con la edad y la severidad de la enfermedad. En recién nacidos con AME I se observan gran número de células pequeñas de bordes redondeados, sin bordes angulados o agrupamiento neurogénico como el observado en pacientes mayores (23).

• **Genética:** Existen dos copias altamente homólogas, SMN1 (telomérica) y SMN2 (centromérica) en el cromosoma 5q13. La delección homocigota en los exones 7, 8 o ambos del gen SMN1, es responsable de la enfermedad, siendo su variabilidad fenotípica secundaria a la cantidad de copias del gen SMN2.

El gen SMN2 sufre un splicing alternativo originando sólo un 10% de proteína funcional completa y un 90% de un transcrito incompleto, que origina una proteína truncada bioquímicamente defectuosa (24) que no logra compensar la cantidad de proteína faltante para evitar el daño de la motoneurona (25). La mayoría de los pacientes con AME I tienen dos copias, a veces sólo una, del gen SMN2, los pacientes con AME II y III tienen tres o más copias (26). El gen SMN2 modula la severidad de la enfermedad.

El descubrimiento del gen responsable de la atrofia muscular espinal y la posibilidad de realizar el estudio genético, también nuestro país, a través de una muestra de sangre y extracción de DNA ha contribuido a certificar y simplificar el diagnóstico.

#### **Tratamiento y estrategias actuales de la investigación**

El tratamiento de estos pacientes debe instaurarse precozmente y a cargo de un equipo multidisciplinario ya que la enfermedad puede acompañarse de rápido compromiso respiratorio y ortopédico.

No existe hasta el momento cura para esta enfermedad, pero los avances en la comprensión de su patogénesis han contribuido al desarrollo de terapias más específicas como es la investigación de moléculas que aumentan la producción de proteína funcional completa a partir de SMN2 como el ácido valproico, fenilbutirato de sodio e hidroxiurea (27-29). La estrategia se ha enfocado a aumentar la inclusión del exón 7 en el transcrito mRNA del gen SMN2 (27-29) la sobreexpresión de la transcripción de SMN2 por activación del promotor (30) la modulación de la transcripción de la proteína SMN2 (31) y prevención de la degradación de la proteína SMN (32).

#### • **Laminopatías**

Las laminopatías son un conjunto de enfermedades secundarias a la mutación del gen LMNA que codifica, por splicing alternativo, para la lamina A y C, ambas proteínas estructurales del envoltorio nuclear. Las láminas son filamentos intermedios ubicados en la cara interna de la membrana nuclear. Los mamíferos cuentan con siete tipos diferentes tipo A (A, DA10, C y C2) y tipo B (B1, B2 y B3). Las tipo B aparecen en células indiferenciadas y las tipo A aparecen más tarde, durante la embriogénesis. Junto con darle una estabilidad mecánica a la membrana nuclear, su función estaría relacionada con la organización de la cromatina, la organización espacial del poro nuclear, el anclaje correcto

de las proteínas integrales a la membrana nuclear interna y la replicación del ADN.

Desde la descripción de la existencia de este gen en 1986 transcurrieron 13 años antes de que alguna mutación fuera señalada como responsable de alguna enfermedad en los seres humanos. En 1999 un equipo francés identificó la existencia de una mutación en este gen en una extensa familia francesa portadora de una distrofia muscular de Emery Dreifuss con un modo de transmisión autosómico dominante (33). Algunos años antes (34, 35) se había descrito a la emerin como una proteína de la membrana nuclear, responsable de la forma ligada al X de esta enfermedad. Desde entonces el número de enfermedades secundarias a mutaciones del gen LMNA y de otros genes que codifican para proteínas integrales de la membrana nuclear asociadas a la lámina no deja de crecer. En la actualidad existen más de 10 síndromes clínicos atribuidos a mutaciones del gen LMNA y que comprometen músculo, tejido adiposo, tejido óseo, nervio y piel (Tabla 5).

La distrofia muscular de Emery Dreifuss se caracteriza por contracturas de inicio precoz característicamente en codos, tendones de Aquiles y músculos cervicales posteriores, debilidad y atrofia muscular progresiva de distribución húmero-peroneal y defectos de la conducción cardíaca con riesgo de muerte súbita (36). Posteriormente se descubrió que mutaciones en el gen LMNA eran también responsables de la distrofia muscular de las cinturas 1B (37) de la miocardiopatía dilatada tipo 1A con defecto de conducción (38) y de la lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan (39) caracterizada por una distribución anormal del tejido adiposo con una reducción progresiva desde el inicio de la pubertad con acumulación anormal de tejido graso en cara y cuello, resistencia a la insulina, diabetes en el 50% de los pacientes, hipertrigliceridemia, xantomas y acantosis nigricans. En el año 2002 la neuropatía hereditaria sensitivo motora, Charcot Marie Tooth tipo 2B1(40) y la displasia mandíbuloacral (41) se sumaron a la lista de enfermedades originadas por mutaciones de este gen. El descubrimiento de que la progeria de Hutchinson-Gilford, descrita hace más de cien años, (42) de incidencia extremadamente rara (1:4/8 000 000) que se acompaña de envejecimiento prematuro de inicio el primer año de vida y mortalidad precoz también era secundaria a una mutación en el gen de la lamina A/C ha permitido comenzar a comprender la fisiopatología de los procesos de envejecimiento celular abriendo grandes campos de investigación en esta área (43).

La complejidad y variabilidad de presentación de estas enfermedades se aprecia en la aparición de casos que superponen sintomatología como miopatía con progeria (44), distrofia muscular de Emery Dreifuss con lipodistrofia parcial, o miocardiopatía dilatada con lipodistrofia familiar parcial (45) así como en la variable expresión fenotípica inter e intrafamiliar de la misma mutación (46).

Recientemente se ha comunicado una forma de distrofia muscular congénita por mutación de novo del gen LMNA de aparición precoz en primer año de vida, debilidad muscular de predominio axial y amiotrofia cerviz-oxial severa con *dropped head* que ejemplifica la continua

**TABLA 5. ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIÓN EN GEN LMNA**

<p><b>ENFERMEDADES DEL MÚSCULO ESTRIADO</b></p> <p>Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AD)</p> <p>Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AR)</p> <p>Distrofia muscular de las cinturas tipo 1B (AD) (LGMD1B)</p> <p>Cardiomiopatía dilatada con defectos de conducción (AD) (DCM-CD)</p>
<p><b>NERVIO PERIFÉRICO</b></p> <p>Charcot-Marie-Tooth AR (AR-CMT2B1)</p>
<p><b>TEJIDO ADIPOSO</b></p> <p>Lipodistrofia parcialfamiliar tipo Dunnigan (AD-FPLD)</p> <p>Lipoatrofia con diabetes, esteatosis hepática, cardiomiopatía hipertrófica y pápulas leucomelanodérmicas (AD)</p> <p>Displasia mandibuloacral (AR) (MAD)</p>
<p><b>ENVEJECIMIENTO PREMATURO</b></p> <p>Progeria Hutchinson-Gilford (AD) (HGPS)</p> <p>Síndrome Werner atípico (AD)</p> <p>Dermopatía restrictiva letal (AD)</p>

AD: autosómica dominante; AR: autosómico recesivo

expansión del número de enfermedades relacionadas con alteraciones de la lamina A/C y que se debe sumar a la lista de distrofias musculares congénitas ya descritas.

Las enfermedades descritas relacionadas con mutaciones de la lámina A/C están en permanente evolución debido al frecuente descubrimiento de diversos tipos de enfermedades relacionadas con esta proteína. El ensamblaje defectuoso de la lámina nuclear es una característica de todas éstas, aunque los mecanismos fisiopatológicos exactos aún no se conocen con exactitud. Es frecuente encontrar alteraciones cardíacas con una alta frecuencia de muerte súbita incluso con marcapaso y en algunas oportunidades puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Esta particularidad nos obliga siempre a estar atentos a la posibilidad de compromiso cardíaco no sólo en las laminopatías si no que en la mayor parte de las enfermedades musculares.

### TRATAMIENTO GENERAL

El manejo de estas patologías es multidisciplinario, requiriendo del apoyo de diversos especialistas, que trabajen en forma coordinada para el bienestar del paciente. Además del apoyo kinésico motor permanente, se debe mantener un buen estado nutricional que evite el sobrepeso, frecuente por la menor movilidad de los pacientes, así como la desnutrición por falta de aporte adecuado en pacientes con dificultades de deglución o debilidad de músculos masticadores. Existe evidencia en trabajos randomizados de que la creatina monohidrato mejora en el

corto y mediano plazo la fuerza muscular en pacientes con distrofia muscular sin efectos adversos significativos (48). La inmunización contra el neumococo es una recomendación ampliamente reconocida así como la vacuna anual contra el virus influenza (49). En el caso de las atrofas musculares espinales los expertos recomiendan el uso precoz de antibióticos frente a infecciones respiratorias ya que estos niños tienen grandes dificultades para movilizar secreciones bronquiales y tienden con mucha facilidad a sobre infectarse y presentar atelectasias que empeoran aún más la función respiratoria (49). La ventilación no invasiva a domicilio es una de las importantes herramientas terapéuticas que ha logrado impactos significativos en la calidad y esperanza de vida de estos pacientes (47, 49).

La masoterapia se recomienda previa o posterior a las sesiones de Kinesioterapia. Puede ser muy valiosa como preparación a técnicas de mayor agresividad (posturas manuales, movilizaciones). Algunas técnicas como el *masaje profundo*, *las percusiones*, *presiones profundas prolongadas* tienen un efecto dañino y no deben realizarse ya que pueden tener un efecto traumático en músculos frágiles.

La hidroterapia con inmersión en agua tibia (30-35° C) en piscina o tina. Tiene como objetivo alcanzar una verticalización autónoma en pacientes que no caminan o que presentan una marcha dificultosa, ya que en este medio las personas experimentan, mantienen y desarrollan sensaciones kinestésicas. Busca también movilizar activamente miembros o segmentos de miembros en amplitudes inaccesibles para el paciente en medio aéreo y el reforzamiento muscular isométrico o isotónico. El agua tibia permite utilizar los efectos del calor para favorecer una relajación general y mejorar la extensibilidad muscular facilitando movilizaciones, estiramientos y posturas.

La bipedestación en pacientes muy débiles debe realizarse al menos 1 hora, 2 a 3 veces por día, con un bipedestador adaptado de manera de estimular el adecuado crecimiento osteoarticular, favorecer el alineamiento adecuado de columna y caderas y ofrecer al niño una visión diferente del entorno.

El objetivo principal de la kinesioterapia en las ENM, es acompañar durante todo el proceso de la enfermedad al niño y su familia. Este tipo de enfermedades, más que ninguna otra en neurología infantil, requiere de una estricta supervisión kinésica, debido que algunas de ellas tienen un carácter progresivo, empeorando la calidad de vida del paciente, secundariamente a la aparición de contracturas, deformidades, desviaciones ortopédicas y pérdida de habilidades en actividades de la vida diaria. Por este motivo el tratamiento kinésico requiere de una constante adaptación con la progresión y evolución de la enfermedad (49). La Kinesioterapia motora se propone como objetivos específicos la elongación músculo tendinosa, el reforzamiento muscular, evitar deformidades, mantener actividad física permanente. Finalmente la terapia kinésica: debe ser ingeniosa, no debe ser rutinaria, debe ser estricta, debe ser limitada en tiempo, debe premiar al niño cada vez que coopere correctamente.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Emery AEH: Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19-29.
2. Catterina Ferreccio Encuesta Nacional de Salud Chile 2003 <http://escuela.med.puc.cl/deptos/saludpublica/ResultadoENS/CapIAntecedentes.pdf>.
3. Urtizberea JA, Boucharef W, Frischmann M. Maladies neuromusculaires : évolution des concepts médicocientifiques et des pratiques de soins *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.*, 2008; 56: 51-57.
4. Mercuri E, Jungbluth H, Muntoni F. Muscle imaging in clinical practice: diagnostic value of muscle magnetic resonance imaging in inherited neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol.* 2005 Oct;18(5):526-37.
5. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003 Dec;2(12):731-40.
6. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* 2006 Aug;34(2):135-44.
7. Kleinstaub K, Castiglioni C. Enfermedades neuromusculares en niños. *Rev. Med. Clin. Condes.* Vol 14 N° 2 abril 2003.
8. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD003725.
9. Daftary AS, Crisanti M, Kalra M, Wong B, Amin R. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):e320-4.
10. Markham LW, Spicer RL, Khoury PR, Wong BL, Mathews KD, Cripe LH. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2005 Nov-Dec;26(6):768-71.
11. Markham LW, Kinnett K, Wong BL, Woodrow Benson D, Cripe LH. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2008 May;18(5):365-70.
12. Kinali M, Main M, Eliahoo J, Messina S, Knight RK, Lehovsky J, Edge G, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy *Eur J Paediatr Neurol.* 2007 May;11(3):160-6.
13. Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 15;45(6):855-7.
14. Ramaciotti C, Heistein LC, Coursey M, Lemler MS, Eapen RS, Iannaccone ST, Scott WA. Left ventricular function and response to enalapril in patients with duchenne muscular dystrophy during the second decade of life. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 15;98(6):825-7.
15. Cossu G, Sampaolesi M, New therapies for Duchenne muscular dystrophy: challenges, prospects and clinical trials. *Trends in Mol Med* 2007 Dec;13(12):520-6.
16. Muntoni F, Bushby KD, van Ommen G 149th ENMC International Workshop and 1st TREAT-NMD Workshop on: "planning phase i/ii clinical trials using systemically delivered antisense oligonucleotides in duchenne muscular dystrophy". *Neuromuscul Disord.* 2008 Mar;18(3):268-75.
17. Van Ommen GJ, van Deutekom J, Aartsma-Rus A. The therapeutic potential of antisense-mediated exon skipping. *Curr Opin Mol Ther.* 2008 Apr;10(2):140-9.
18. Umrao R. Monani *Neuron*, Vol. 48, 885–896, December 22, 2005, Spinal Muscular Atrophy: A Deficiency in a Ubiquitous Protein; a Motor Neuron-Specific Disease.
19. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al: Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 80:155–165, 1995.
20. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, et al: A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci* 146:67–72, 1997.
21. Moosa A, Dubowitz V: Spinal muscular atrophy in childhood. *Arch Dis Child* 48:386–388, 1973.
22. Hausmanowa-Petrusewicz I, Karwanska A: Electromyographic findings in different forms of infantile and juvenile proximal spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 9:37–46, 1986.
23. Buchthal F, Olsen PZ: Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain* 93:15–30, 1970.
24. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000;15:228 –237.
25. *Neuromuscular Disorders* 12 (2002) 201–210 90th ENMC International Workshop.

- 26.** Taylor JE, Thomas NH, Lewis CM, et al: Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet* 6:467–474, 1998.
- 27.** L. Brichtal, Y. Hofmann, E. Hahnen et al. Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics*, 2003, Vol. 12, No. 19.
- 28.** Jan-Gowth Chang, Hsiu-Mei Hsieh-Li, Yuh-Jyh Jong. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate *PNAS* August 14, 2001 vol. 98 no. 17.
- 29.** Grzeschik SM, Ganta M, Prior TW, Heavlin WD, Wang CH. Hydroxyurea enhances SMN2 gene expression in spinal muscular atrophy cells *Ann Neurol*. 2005 Aug; 58(2):194-202.
- 30.** Jarecki J, Chen X, Bernardino A, et al. Diverse small-molecule modulators of SMN expression found by high-throughput compound screening: early leads towards a therapeutic for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2003–18.
- 31.** Wolstencroft EC, Mattis V, Bajer AA, Young PJ, Lorson CL. A non-sequence-specific requirement for SMN protein activity: the role of aminoglycosides in inducing elevated SMN protein levels. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1199–210.
- 32.** Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Tanaka F, Sobue G. Alleviating neurodegeneration by an anticancer agent: an Hsp90 inhibitor (17-AAG). *Ann NY Acad Sci* 2006; 1086: 21–34.
- 33.** Gisèle Bonne, Marina Raffaele Di Barletta, Shaida Varnous, et al Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy *Nat Genet*. 1999 Mar;21(3):285-8.
- 34.** Bione, S., Maestrini, E., Rivella, S. et al Identification of a novel Xlinked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. 1994; *Nat. Genet*. 8, 323–327.
- 35.** Manilal, S., Nguyen, T. M., Sewry, C. A. and Morris, G. E. The Emery-Dreifuss muscular dystrophy protein, emerin, is a nuclear membrane protein. *Hum. Mol. Genet*. 1996; 5, 801–808.
- 36.** Emery AEH, Emery Dreifuss syndrome. *J med Genet* 1989;26: 637-41.
- 37.** A. Muchir, G. Bonne, A.J. van der Kooi et al Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B), *Hum. Mol. Genet*. 9 (2000) 1453–1459.
- 38.** D. Fatkin, C. MacRae, T. Sasaki et al Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease, *N. Engl. J. Med*. 341 (1999) 1715–1724.
- 39.** H. Cao, R.A. Hegele, Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy, *Hum. Mol. Genet*. 9 (2000) 109–112.
- 40.** A. De Sandre-Giovannoli, M. Chaouch, S. Kozlov, et al Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot–Marie–Tooth disorder type 2) and mouse, *Am. J. Hum. Genet*. 70 (2002) 726–736.
- 41.** G. Novelli, A. Muchir, F. Sangiuolo, et al Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C, *Am. J. Hum. Genet*. 71 (2002) 426–431.
- 42.** Gilford H. Progeria: a form of senilism. *Practitioner* 1904;73:188–217.
- 43.** De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003;300:2055.
- 44.** Janbernd Kirschner, Thomas Brune, Manfred Wehnert, et al. p.S143F Mutation in Lamin A/C: A New Phenotype Combining Myopathy and Progeria. *Ann Neurol* 2005;57:148–151.
- 45.** van der Kooi AJ, Bonne G, Eymard B, et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):620-3.
- 46.** Wehnert MS, Bonne G. The nuclear muscular dystrophies *Semin Pediatr Neurol*. 2002 Jun;9(2):100-7.
- 47.** Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*. 2002;12:926-929.
- 48.** Kley RA, Vorgerd M, Tarnopolsky MA. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004760.
- 49.** Manzur AY, Muntoni F, Simonds A. Muscular dystrophy campaign sponsored workshop: recommendation for respiratory care of children with spinal muscular atrophy type II and III. 13th February 2002, London, UK. *Neuromuscul Disord*. 2003 Feb;13(2):184-9.
- 50.** Bach JR, McKeon J, Orthopedic surgery and rehabilitation for prolongation of brace-free ambulation of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1991; 70:324-31.