

Distrofias musculares congénitas: de una clasificación clínico-patológica a una clasificación fisiopatológica

Pedro de Castro

Sección de Neuropediatría.

Hospital General

Universitario Gregorio

Marañón. Madrid

Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia (XII)

- **Batten. Brain 1903.**
3 niños con debilidad muscular
Desde el nacimiento



Howard. 1908

Otro niño con debilidad
muscular desde el nacimiento.

Concepto de DMC



Ullrich. 1930

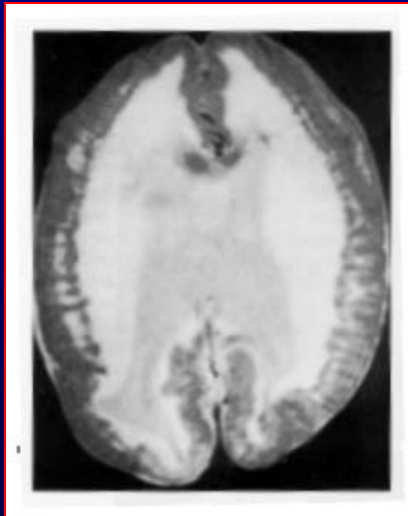
DMC con afectacion distal y
rigidez espinal. Distrofia
muscular escleroatónica

Fukuyama.

1960

**15 niños con
dmc y retraso
mental.**

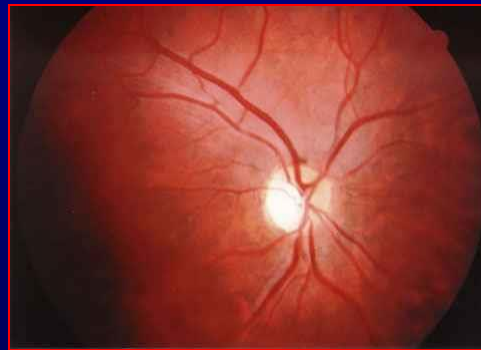
**Lisencefalia
tipo II**



Santavuori.

1977.

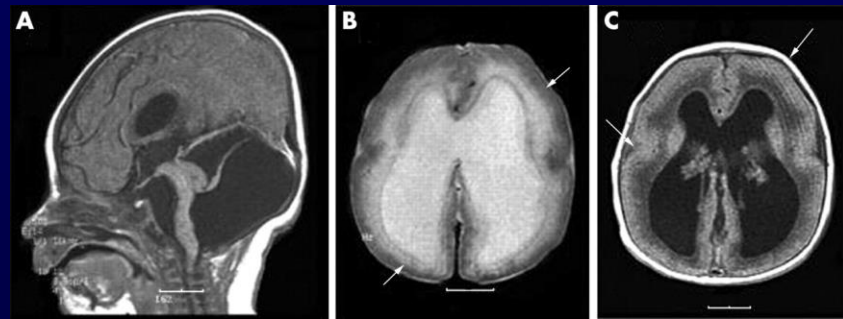
**Enfermedad
d musculo-
ojo cerebro
(MEB)**



Walker 1942.

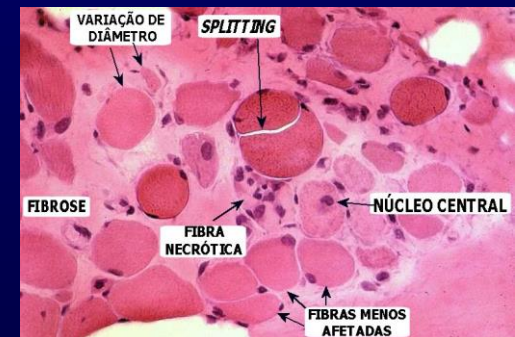
Warburg 1978

**Enfermedad
muy grave, con
dmc,
encefalocele,
hidrocefalia,
hipoplasia
pontocerebelosa
y lisencefalia
tipo II**



DEFINICION

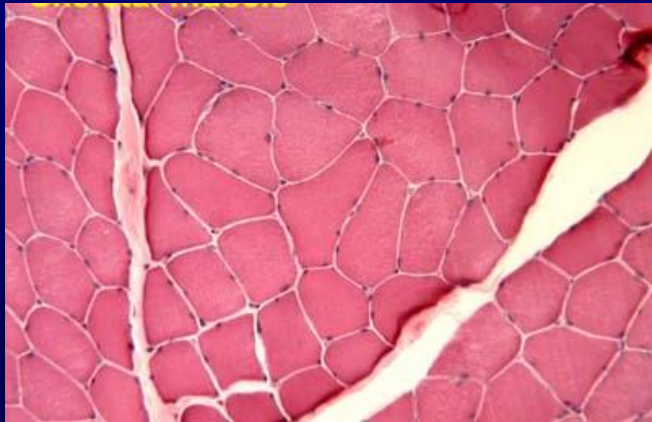
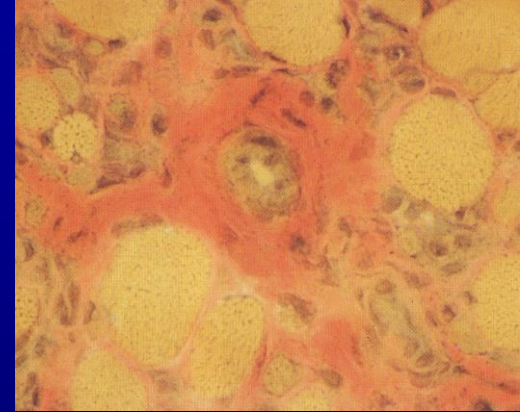
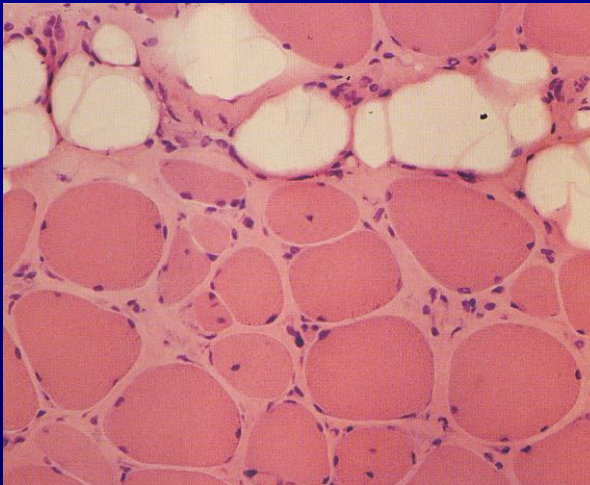
Se caracterizan por tener una afectación muscular que se manifiesta precozmente, en general al nacimiento ó en los primeros meses de vida, (y siempre antes de los dos años) con hipotonía, retraso motor y con frecuencia deformidades en la columna vertebral ó en las articulaciones. Dicha afectación puede ser estable, pero tiende a empeorar con el tiempo apareciendo dificultades para la nutrición, insuficiencia respiratoria central, contracturas articulares y escoliosis, y en ocasiones afectación cardiaca.



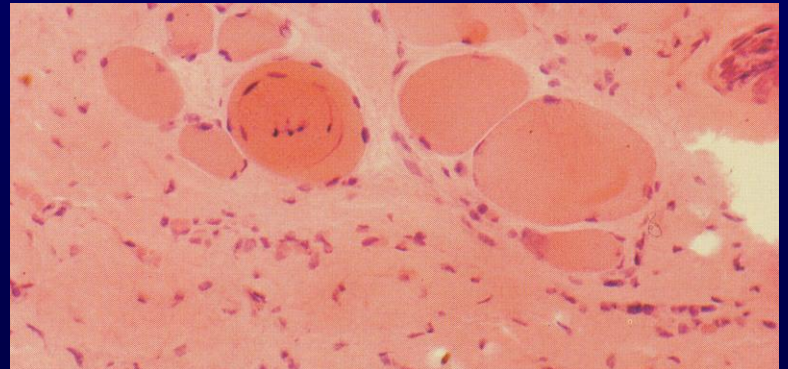
Características clínicas generales

☼ *Musculo* **distrófico**

CPK ↑ ↑



Normal



CLASIFICACION AÑOS 80- principios de los 90

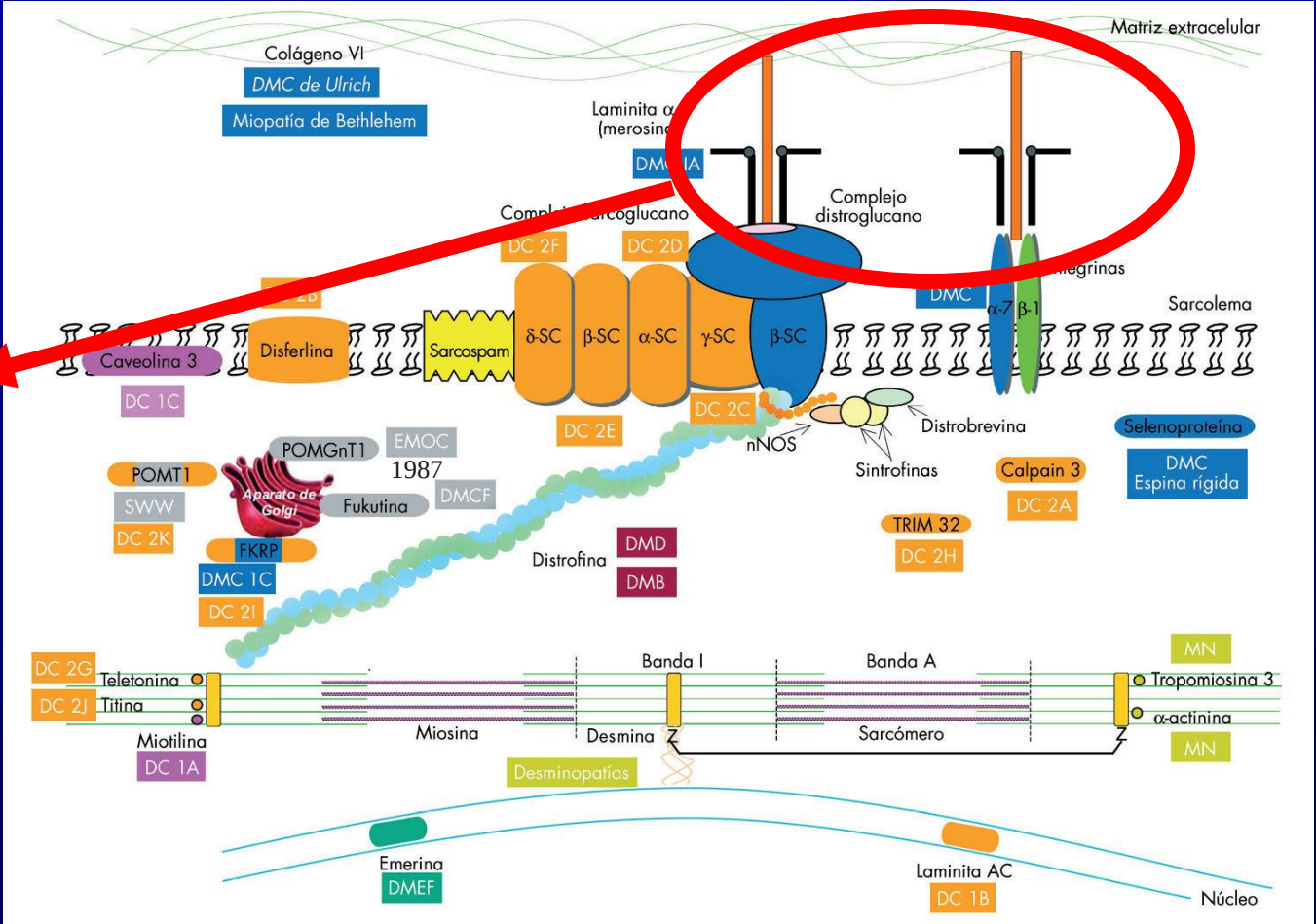
DMC sin retraso mental

- Distrofia muscular congénita (occidental)
- Enfermedad de Ullrich

DMC con retraso mental

- Fukuyama
- MEB
- Walker Warburg

**1994. Tome
et al.
Descubre
laminina alfa
2 (merosina),
responsable
de la DMC
occidental**



Fukuyama. 1960
15 niños con dmc
y retraso mental.
Lisencefalia tipo II



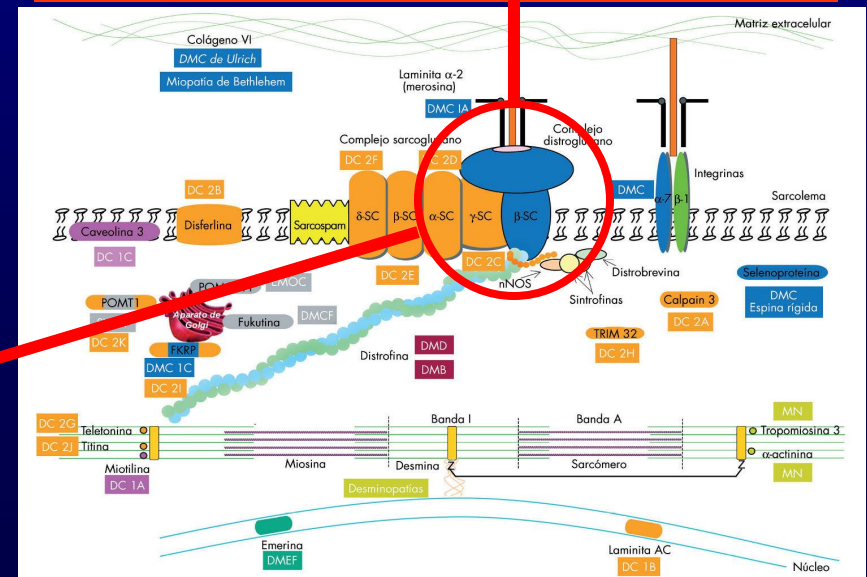
Toda. 1993. Gen responsable
En el cromosoma 9q31-33

Santavuori. 1977.
Enfermedad
musculo-ojo
cerebro



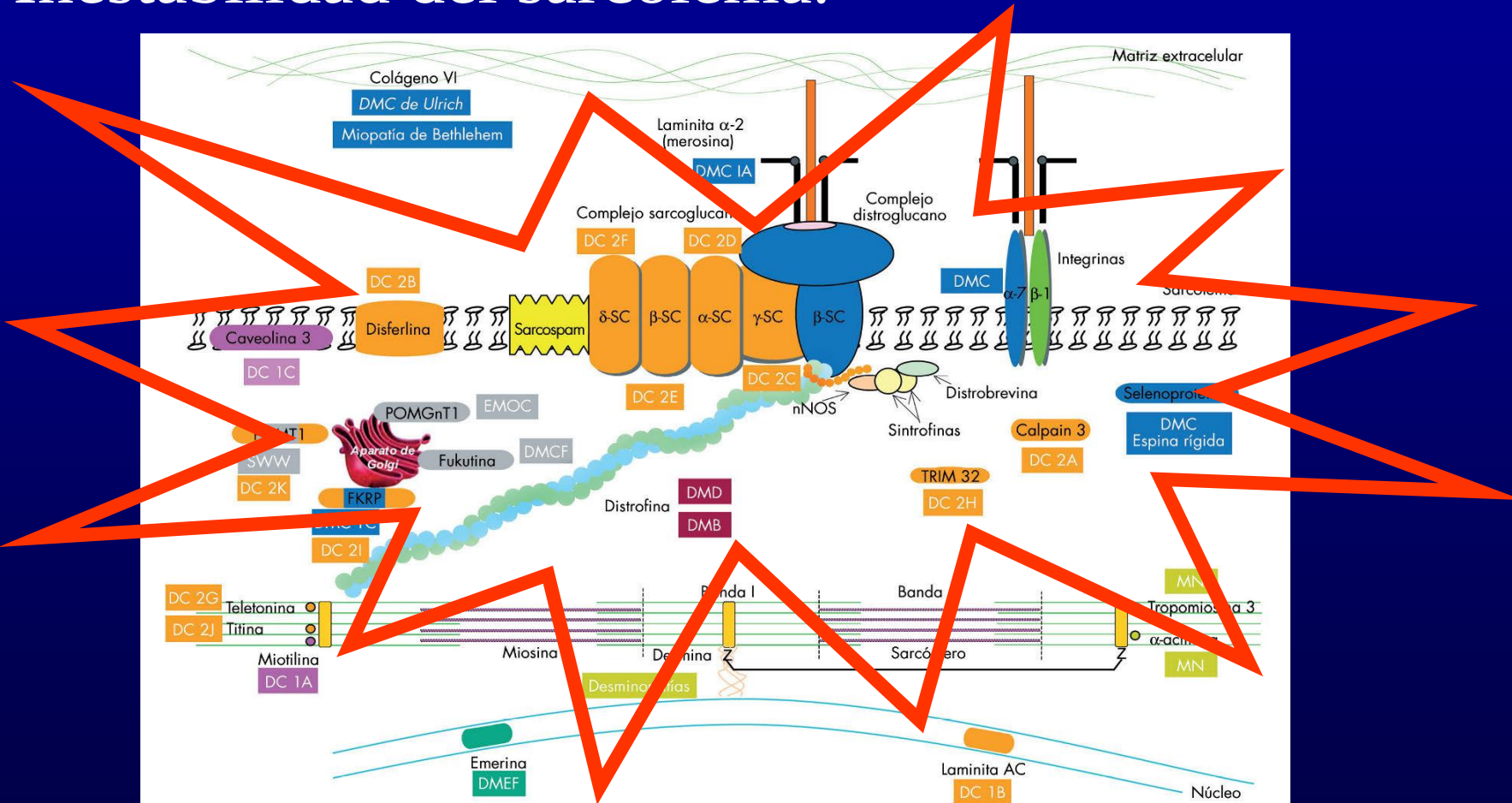
Kano et al. 2002. Mutación
gen POMGnT1

Michele et al 2002.
Moore et al 2002.
Alteracion de la
glicosilación
distroglucanos





- Inestabilidad del sarcolema.



TIPOS MAS FRECUENTES

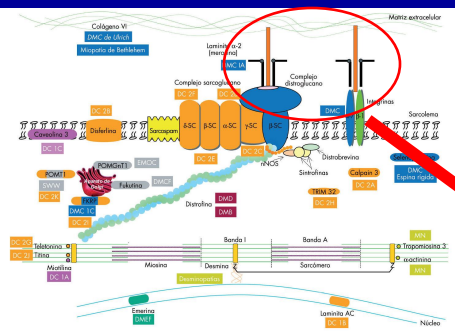
DMC SIN RETRASO MENTAL

- DMC occidental por déficit de laminina alfa 2 (LAMA2) ó CMD1A.
- DMC por déficit de colágeno VI (Enfermedad de Ullrich)

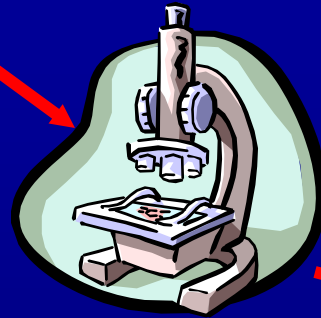
DMC CON RETRASO MENTAL

- Distroglicanopatías
 - Enfermedad de Fukuyama
 - Enfermedad Músculo-Ojo cerebro (MEB)
 - Enfermedad de Walker-Warburg

**DMC POR ALTERACIÓN DE
LA LAMININA ALFA 2 O
MEROSINA) MDC1A**



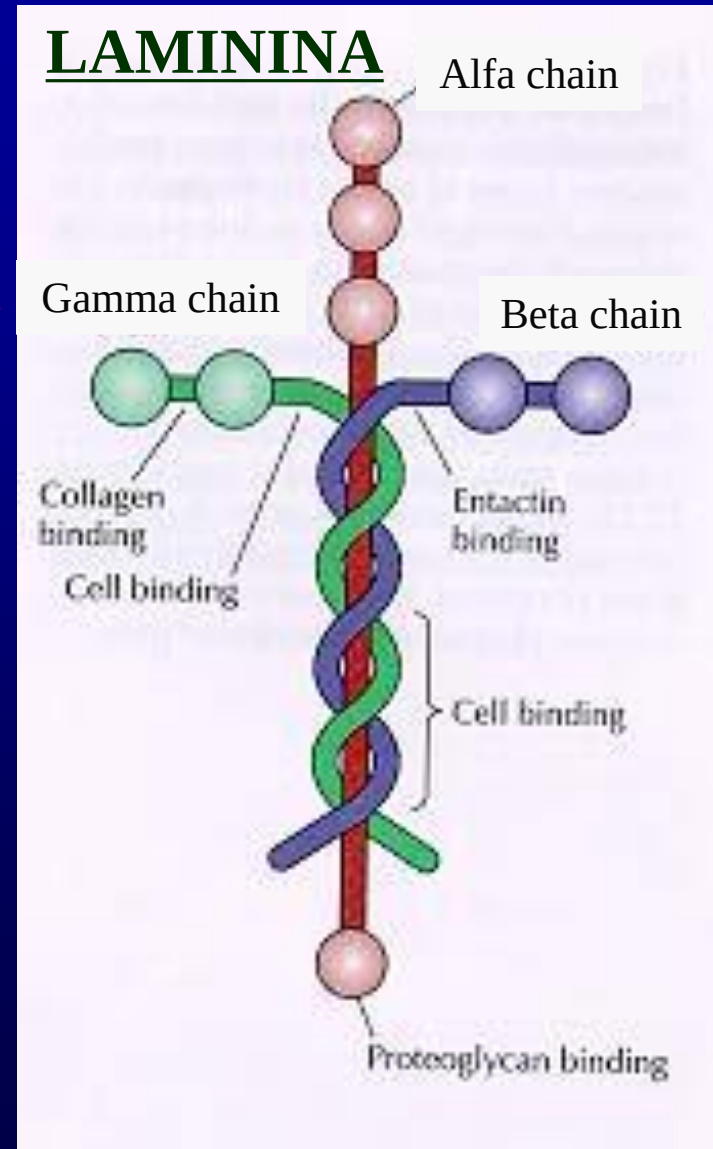
LAMININA



- Situadas en la membrana basal, extracelular.
- Tiene 3 cadenas polipeptídicas (Alfa, beta, gamma).
- Un brazo largo y 3 cortos

Laminina 211: (merosina): Cadenas alfa2, beta1, gamma1 (por eso se le llama tambien laminina alfa 2)

Gen LAMA 2 (en cr 6q22): Codifica la cadena pesada de la isoforma de la laminina 211

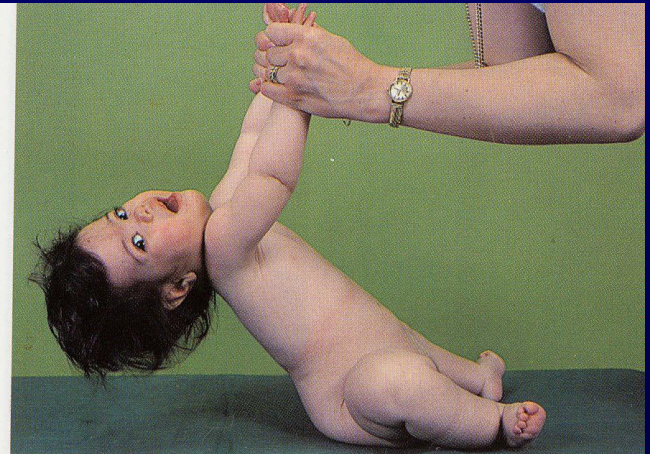
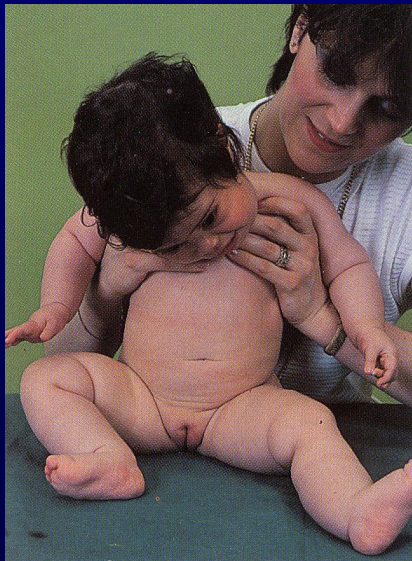


DISTROFIA MUSCULAR CONGENITA POR DEFICIT DE MEROSINA

- Deficit total de laminina
- Deficit parcial de laminina

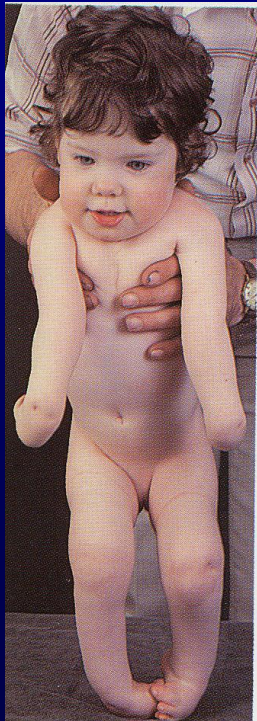
Características clínicas generales

- *Herencia autosómica recesiva*
- *Comienzo precoz.*
- *Hipotonía, disminución de fuerza.*



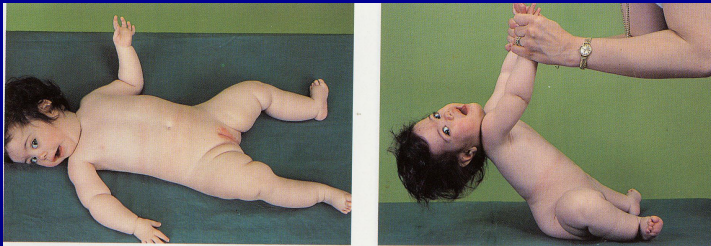
Características clínicas generales

✦ *Contracturas articulares*



Características clínicas generales

✦ *Curso en general poco progresivo*

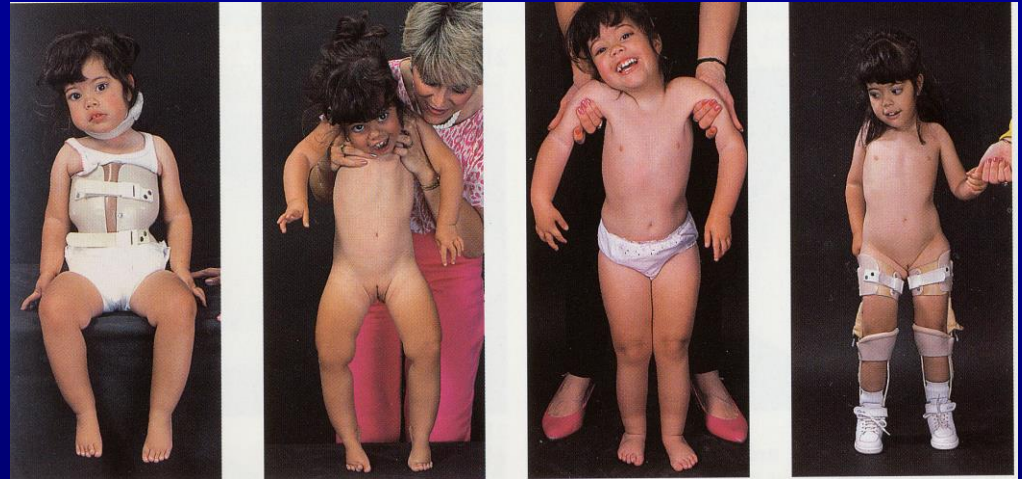


Deficit total de laminina:

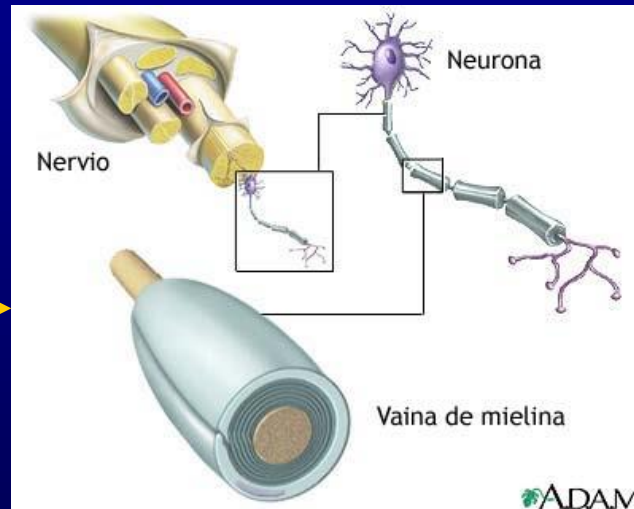
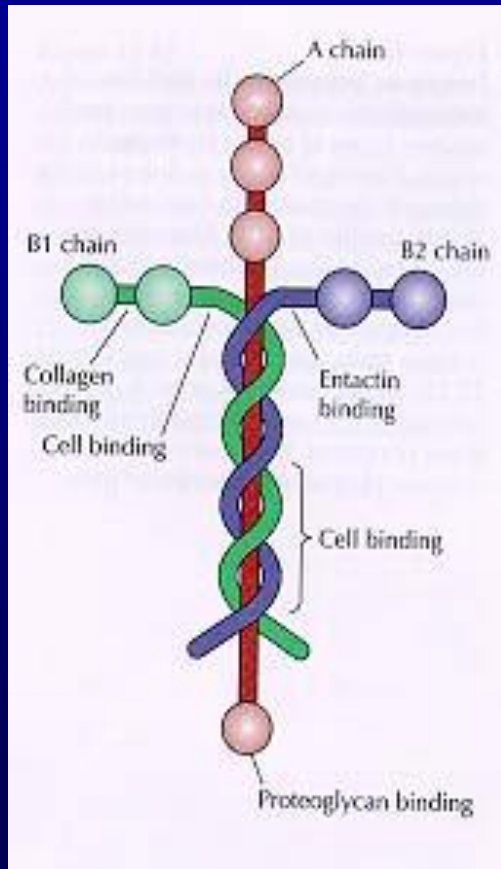
No llegan a andar

Deficit parcial de laminina:

Pueden llegar a andar

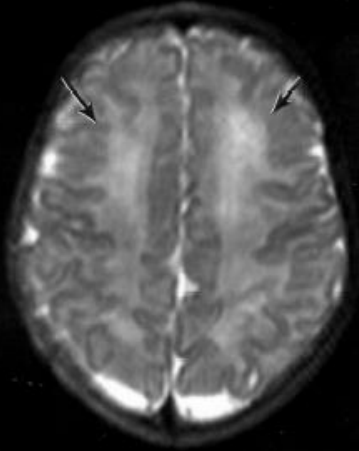


Laminina con cadena alfa 2 se expresa en las células de Schwann



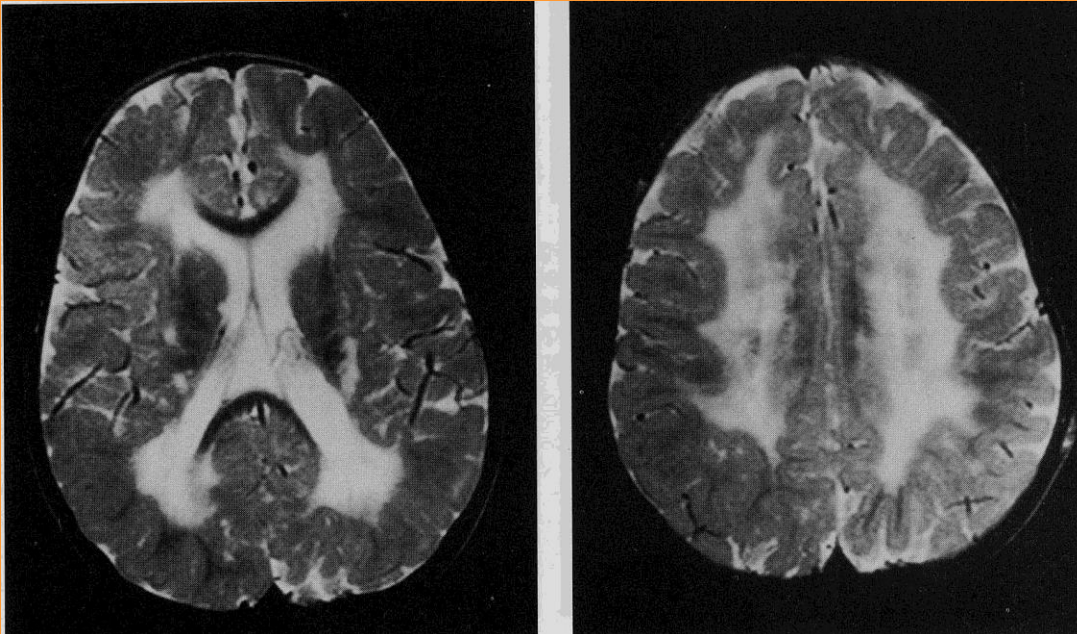
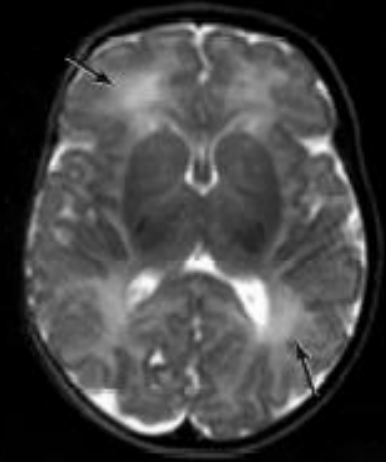
Se altera la velocidad de conducción por desmielinización

(a)



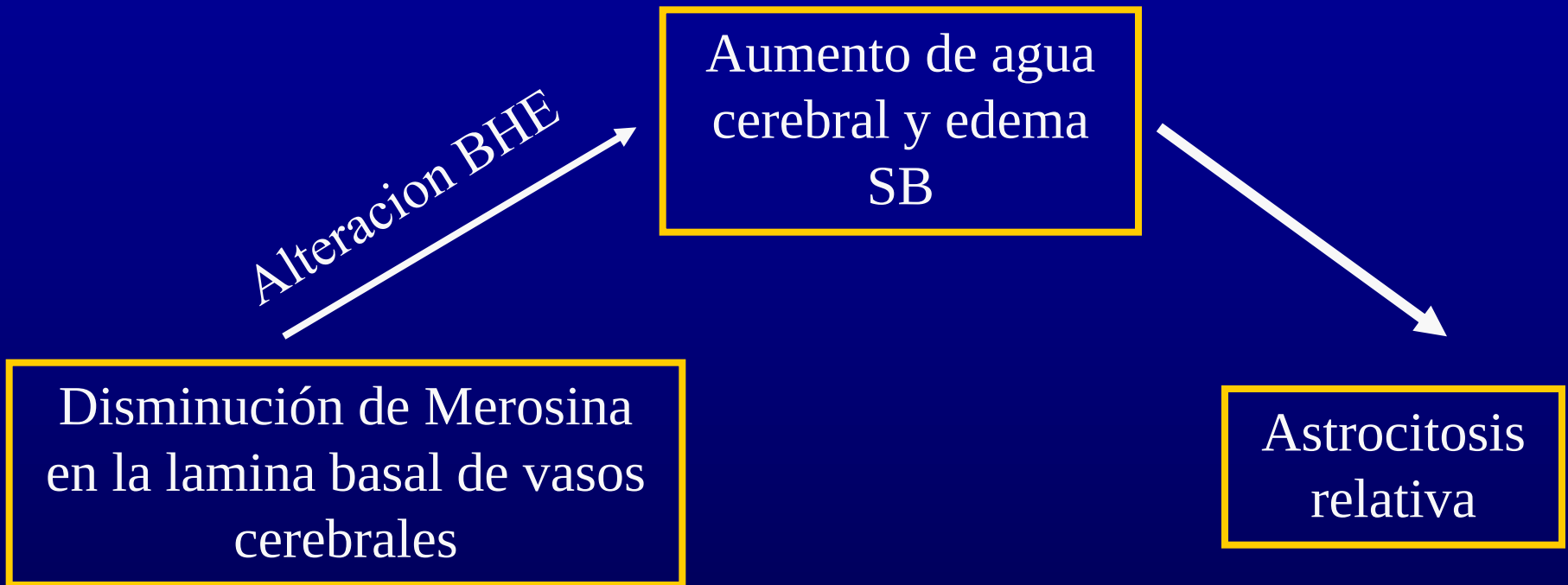
Hiperseñal de sustancia blanca en T2 y FLAIR en pacientes mayores de 6 meses de vida incluyendo formas parciales

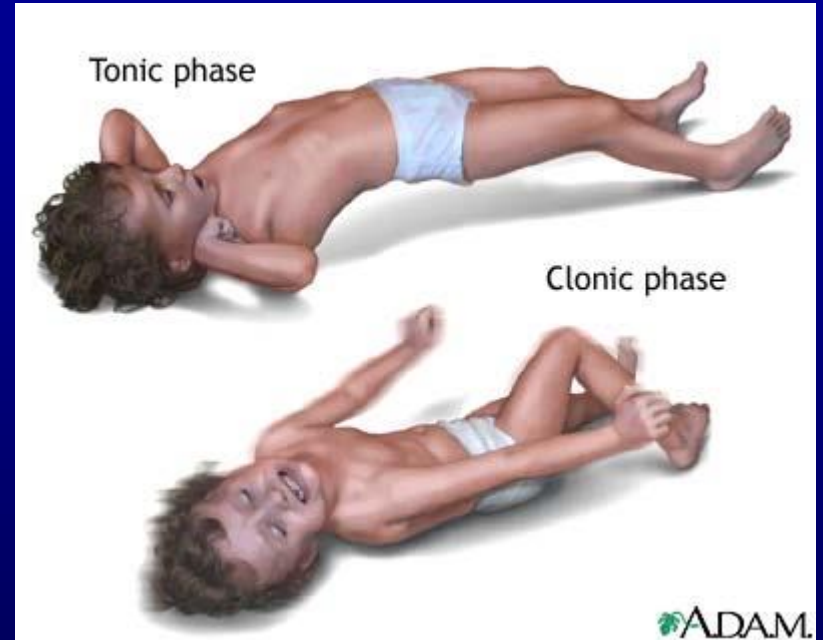
(b)



5% alteraciones mas severas incluyendo disgenesia cortical occipital.

DESMIELINIZACIÓN SB CEREBRAL





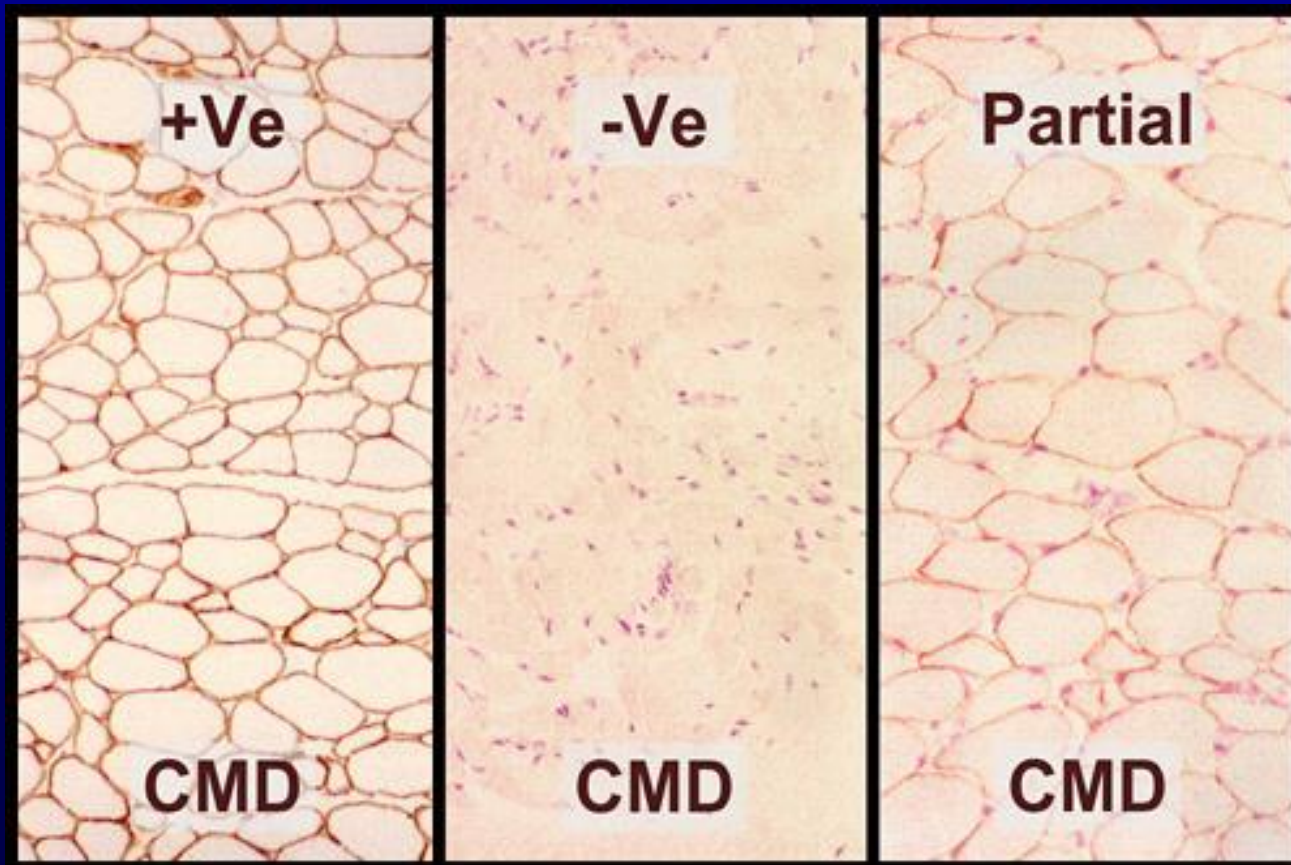
20-30% pueden desarrollar epilepsia.

DMC POR DEFICIT LAMININA ALFA 2: MDC1A

Tipo	Hipotonía y debilidad	Contracciones	Otros hallazgos	Marcha	Exitus
DMC Merosin (-) MDC1A	Severa Generalizada	Múltiples Escoliosis	Alt Sust blanca Neuropatía periférica (VCM baja) Crisis (30%) CI normal	Nunca	Algunos 1ª década

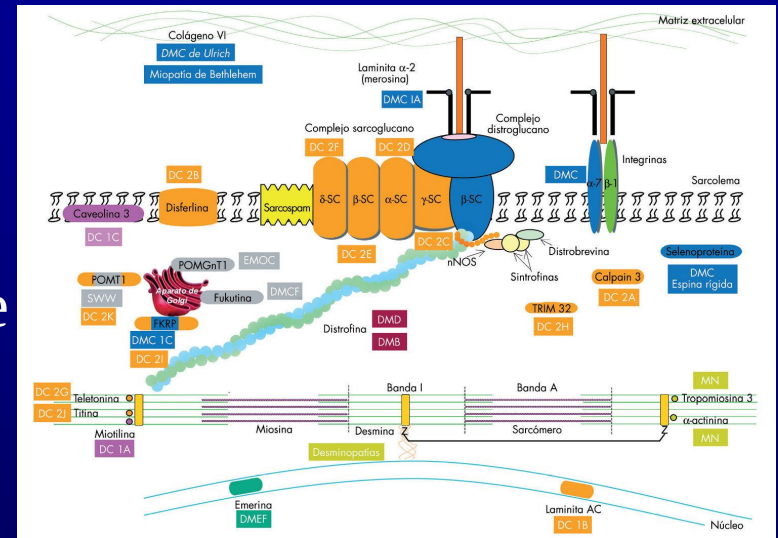
DIAGNOSTICO I

- El déficit de merosina puede ser detectado en el músculo y en la piel (ac dirigidos contra fragmentos de la cadena alfa 2 de la laminina)



TENER EN CUENTA QUE:

- En los casos de déficit parcial en merosina esto puede ser por:
 - **Déficit primario:** Déficit parcial del gen LAMA 2
 - **Déficit secundario:** Defecto de glicosilación de la proteína alfa-distroglicano. Secundariamente se afecta laminina 2. Hay que estudiar la proteína alfa distroglicano.
- El estudio del gen LAMA2 es complejo y no se hace de rutina



DIAGNOSTICO PRENATAL

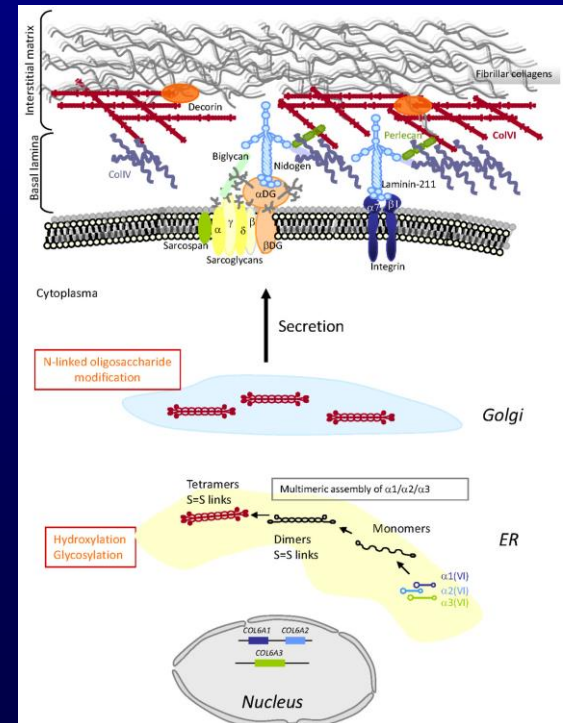
- Estudio inmuno-citoquímico de la deficiencia de laminina alfa 2 (merosina) en el trofoblasto.
- Analisis de muestras de DNA para análisis del locus LAMA2 de las vellosidades coriónicas.



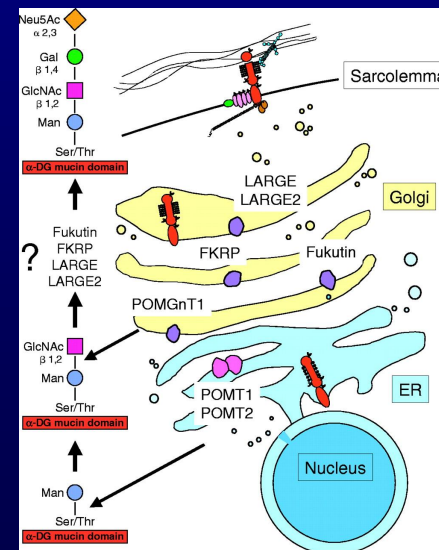
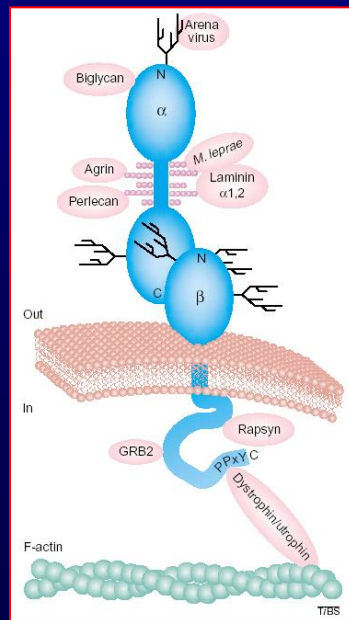
DMC TIPO ULLRICH

Colágeno VI

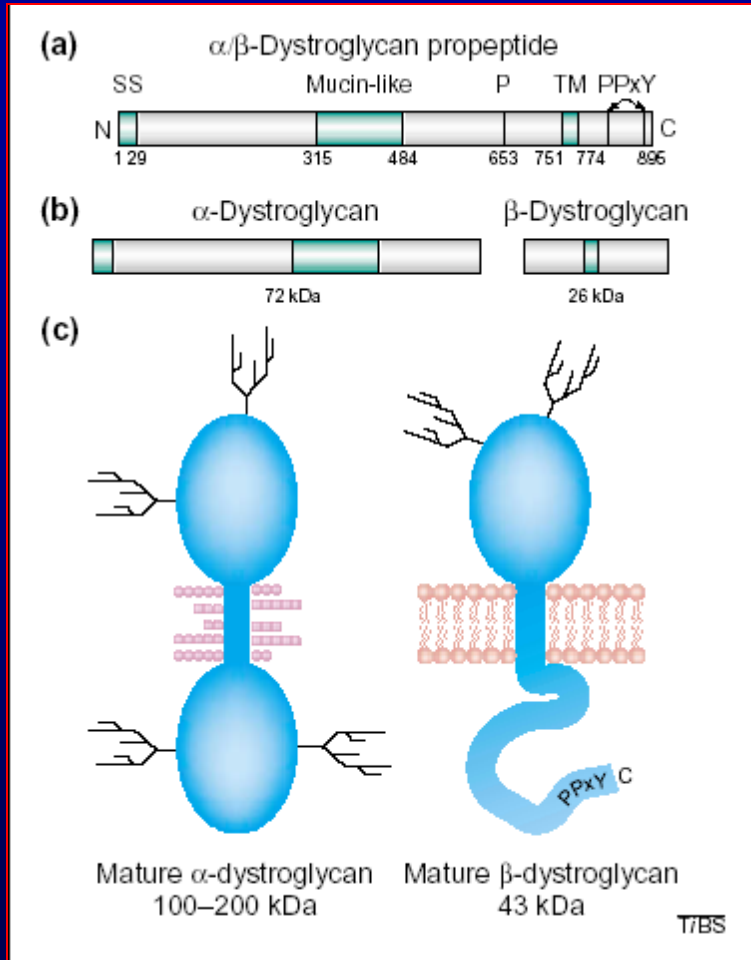
Allamand *et al. Skeletal Muscle* 2011 1:30.



DMC POR DEFICIT DE GLICOSILACION DE DISTROGLICANOS (DISTROGLICANOPATIAS)

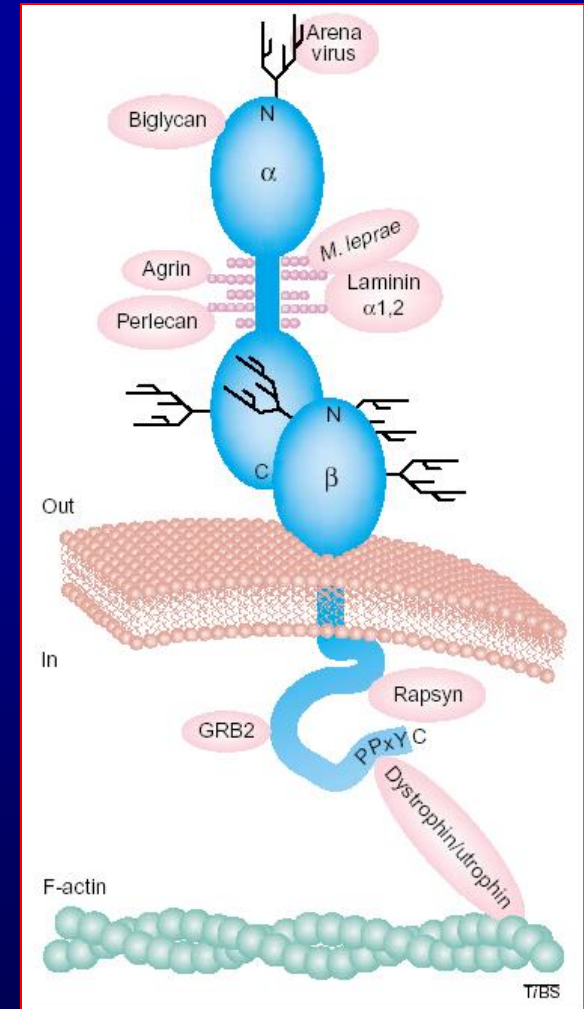


DISTROGLICANOS



Dos subunidades alfa y beta codificados por un único gen (DAG1)

• Están en todas las membranas celulares.



Receptor de alta afinidad para varias proteínas (laminina, agrina, neurexina, perlecan).

13 Genes:

POMT1, POMT2,
PMGNT1, FKRPF, Fukutina,
LARGE, ISPD, GTDC2,
B3BALNT2, B3GNT1,
TMEM5, GMPPB, SGK.
Y mas...

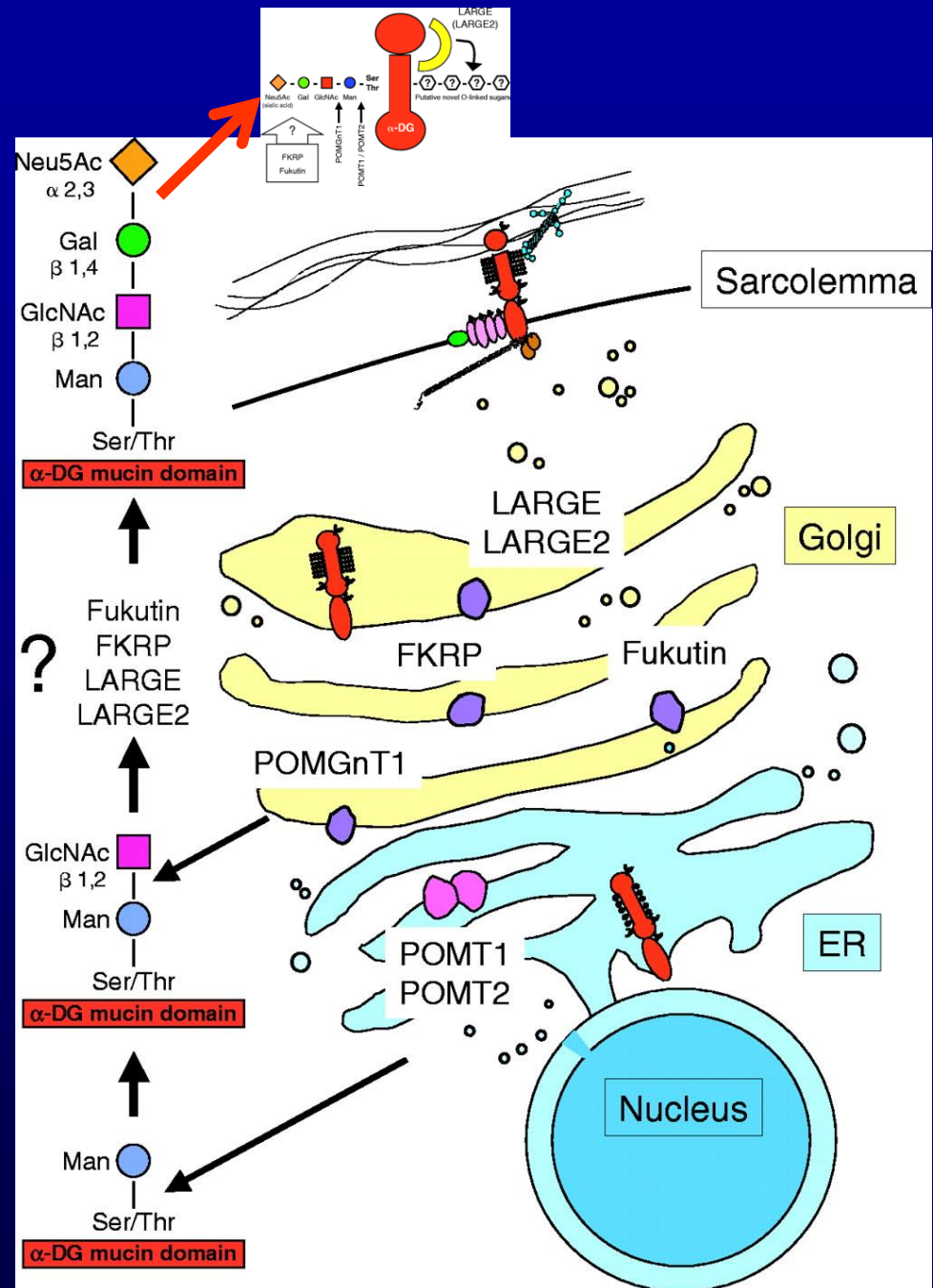
Bönnemann et al. Neuromusc dis 2014.289-311

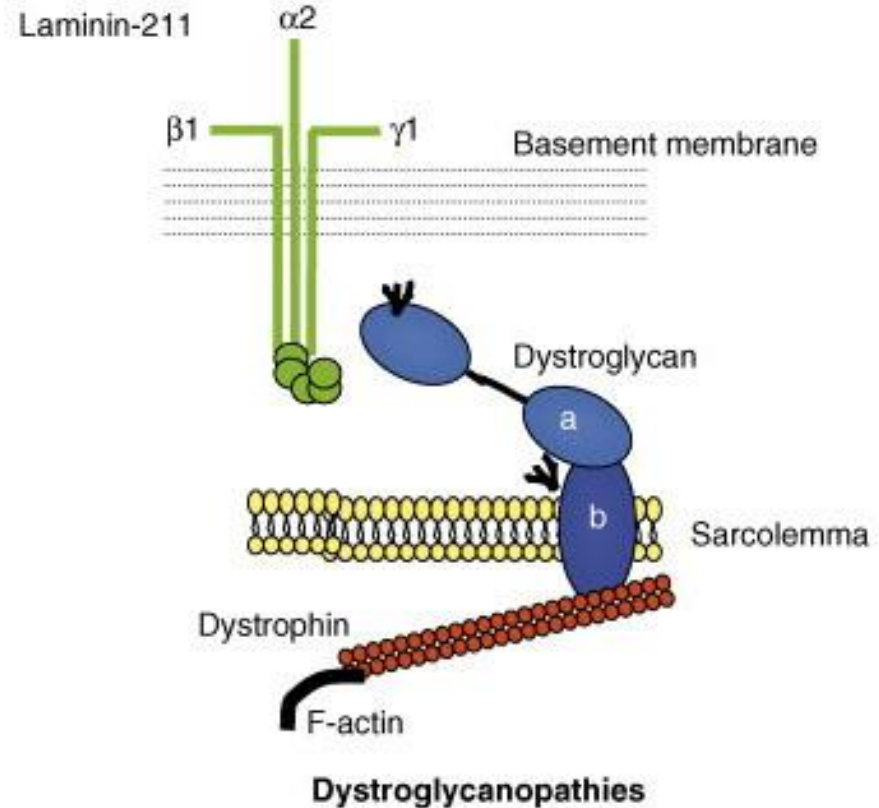
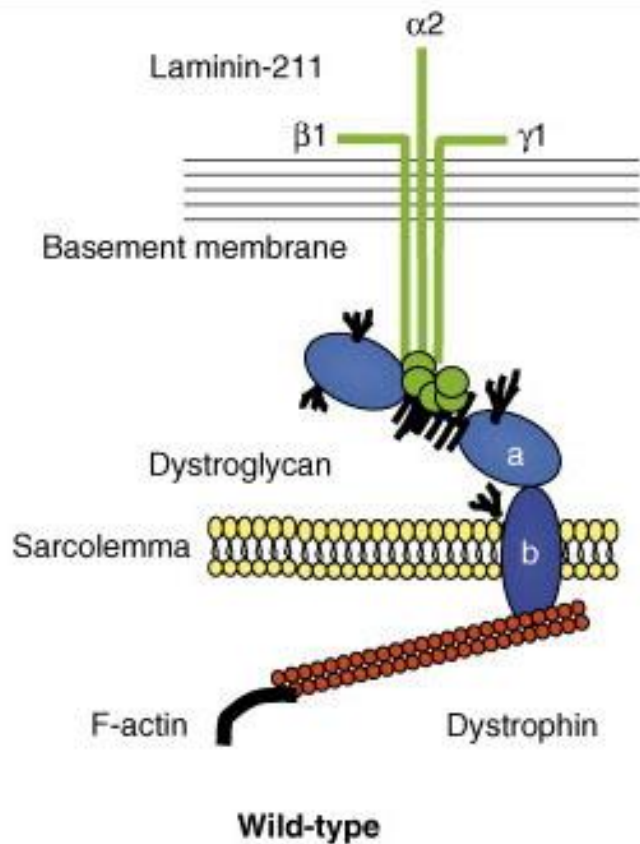
Glucosil-transferasas



O-GLICOSILACION

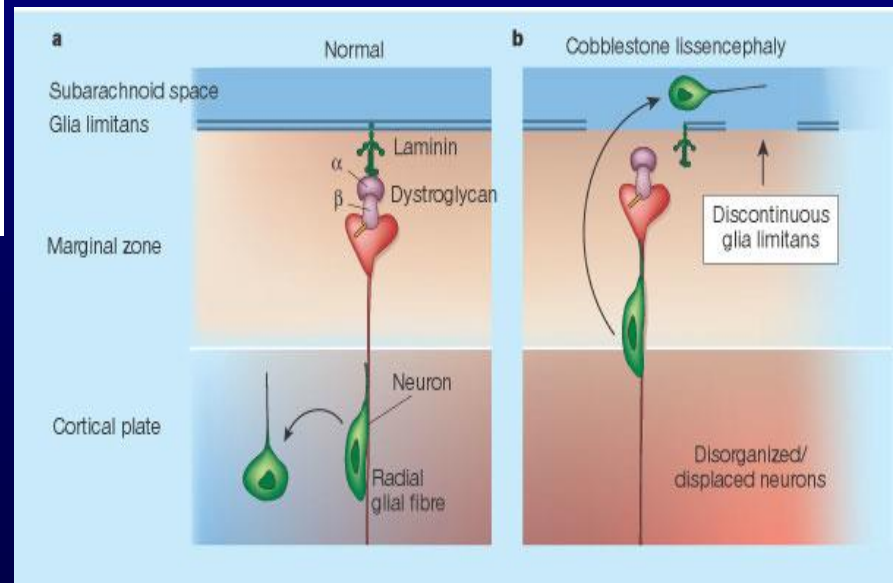
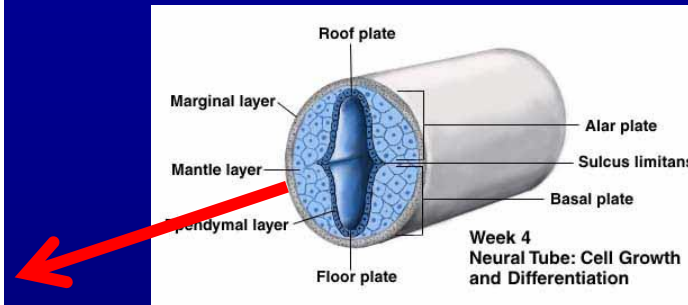
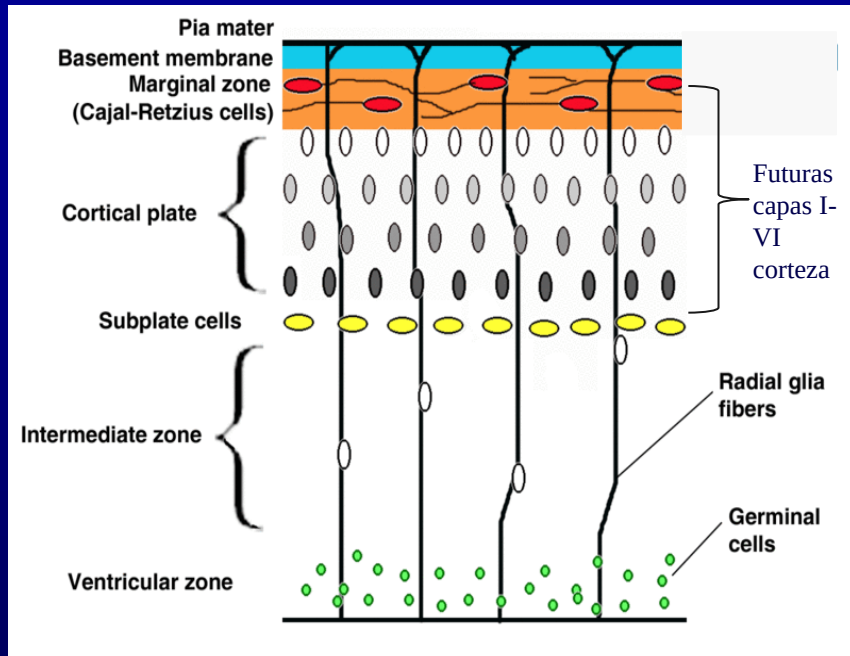
Glicanos





**PARA QUE FUNCIONEN BIEN ES NECESARIO
QUE EL ALFA DYSTROGLICANO ESTÉ
GLICOSILADO**

DISTROGLICANOS Y MIGRACION NEURONAL



En las distroglicanopatías



Hay un déficit de glicosilación del alfa distroglicano.



**Defectos en
músculo
DMC**



Defectos en ojo
-Microftalmia
-Cataratas
-Glaucoma
-Defectos retinianos



Defectos en cerebro
-Lisencefalia tipo II
-Hipoplasia cerebelosa
-Polimicrogiria
-Hidrocefalia

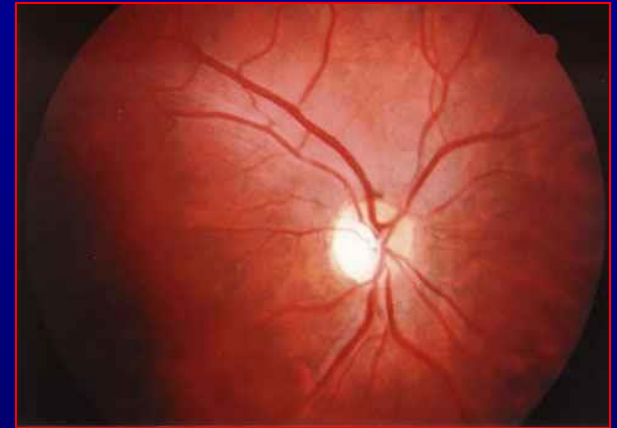
Herencia autosómica recesiva

Distroglicanopatías. Afectación muscular

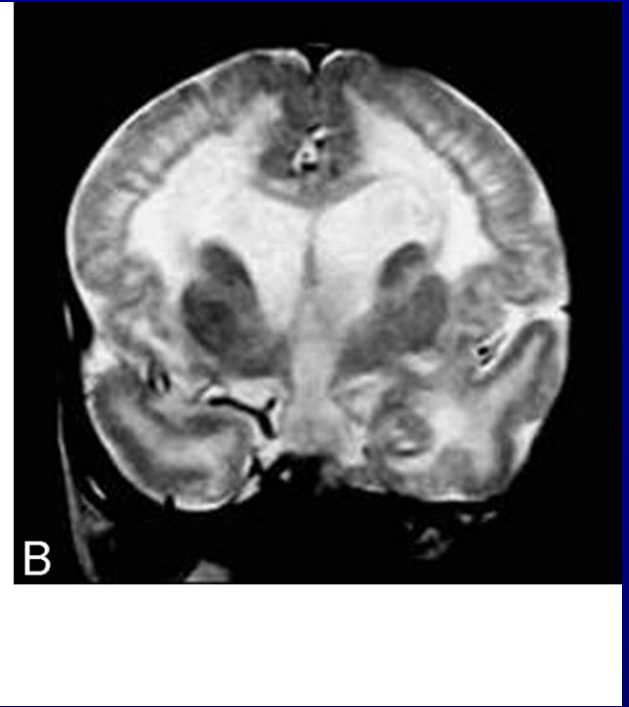
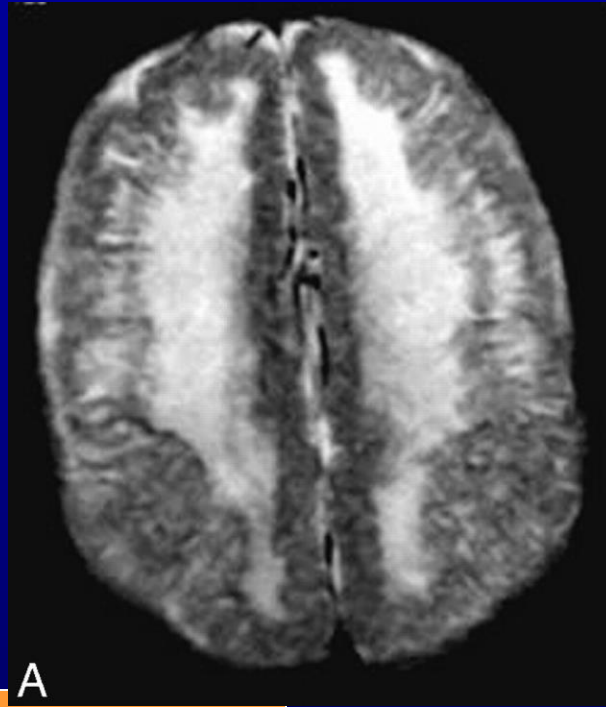
- Existe amplio espectro
 - Comienzo prenatal
 - Comienzo similar a Duchenne
- Afectación de predominio proximal
- A veces se ha descrito cardiomiopatía dilatada.

ALTERACIONES OCULARES

- Microftalmía
- Cataratas
- Glaucoma congénito
- Malformaciones retinianas.



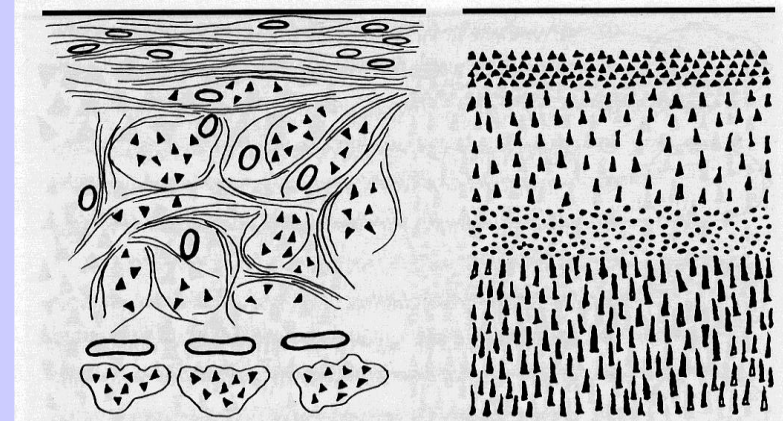
LISENCEFALIA TIPO II

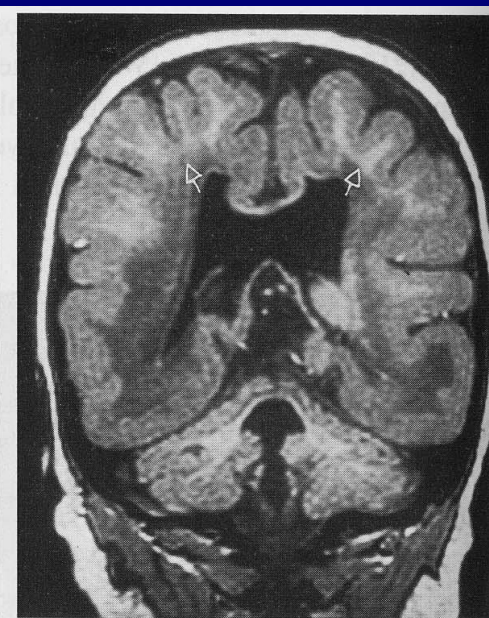
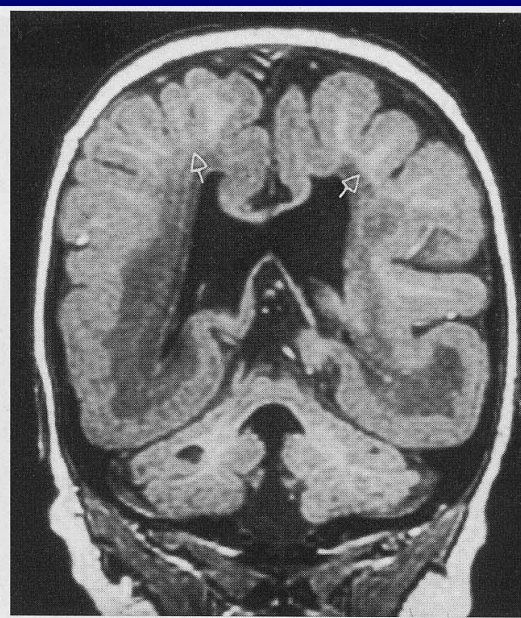
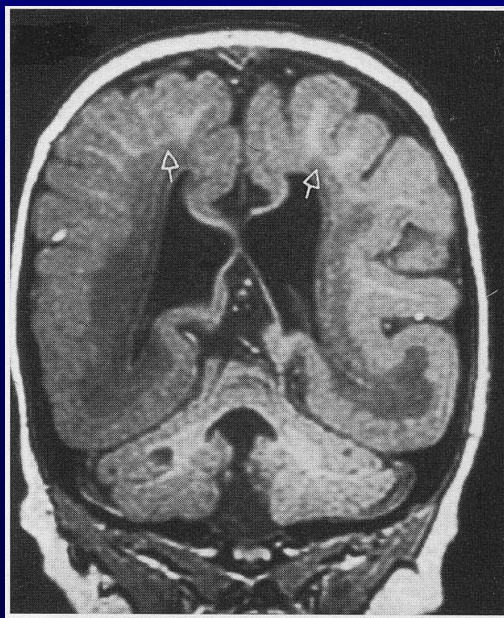
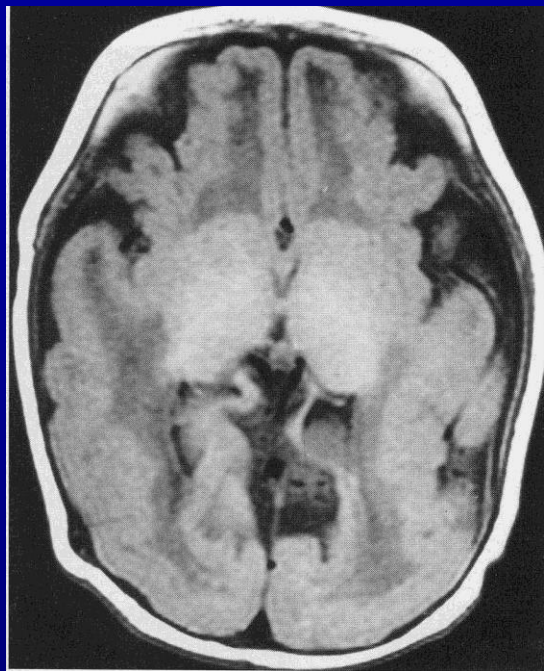


A

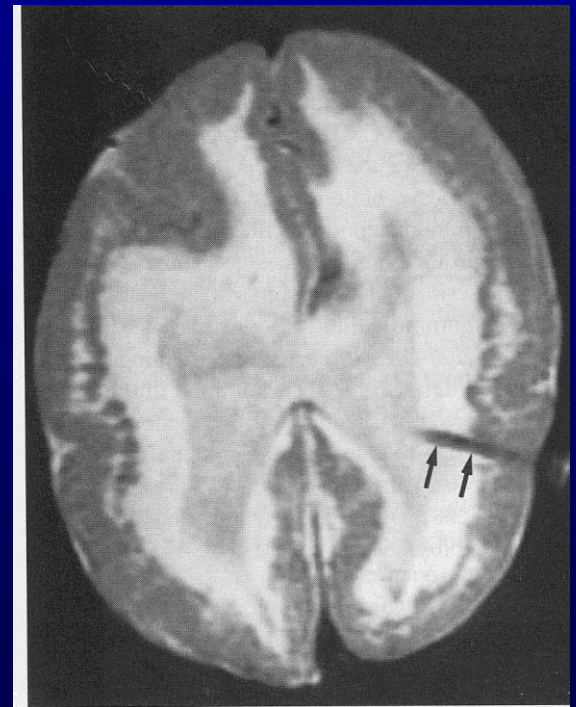
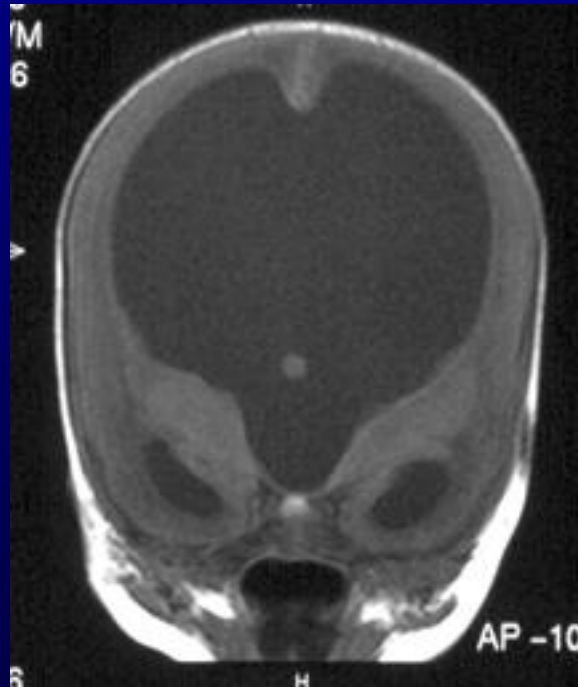
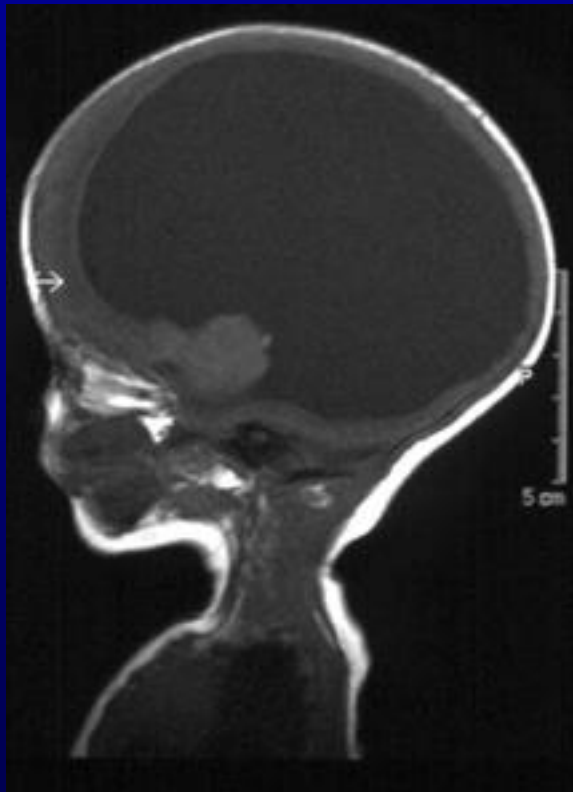
B

Lis II. Cobblestone lissencephalia





SINDROME DE WALKER WARBURG



Distroglicanopatías. Clínica

Síndrome	Hipotonía y debilidad	Afectación ocular	Otros hallazgos	Retraso mental, crisis	Exitus
Fukuyama	Puede adquirir la deambulación	Leve, variable	Lisencefalia tipo II variable Crisis Hipoplasia cerebelosa y polimicrogiria cerebelo	Retraso mental moderado, crisis también moderadas	2 ^a -3 ^a década
M-E-B disease	Puede adquirir la deambulación	Común	Lisenc. tipo II variable Hipoplasia de vermis, quistes y displasia cerebelosa. A veces hidrocefalia y tronco hipoplásico	Afectación intelectual severa. Crisis rebeldes	
Walker-Warburg	No adquisiciones psicomotoras	Severa	Lisenc tipo II Cerebelo muy hipoplásico Hidrocefalia Hipoplasia tronco	Severa	Precoz

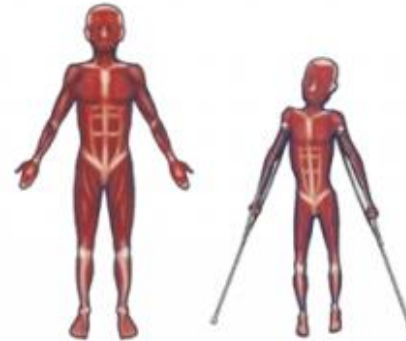
Distroglicanopatías. Clínica

Síndrome	Hipotonía y debilidad	Afectación ocular	Otros hallazgos	Retraso mental, crisis	Exitus
MDC1C	Puede adquirir la deambulación	No	No	No	No
Fenotipos intermedios	Puede adquirir la deambulación	Raro/leve	Variable	Variable	Leve a moderado

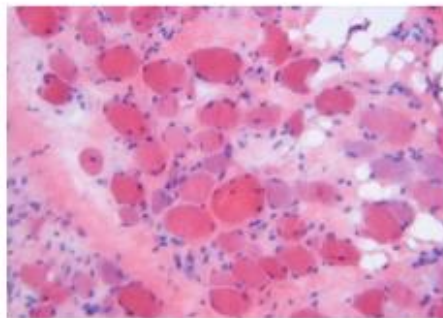
Diagnóstico de las α -distroglicanopatías



¿Sospecha clínica?



Estudios anatomopatológicos



Estudios genéticos



Mutaciones en los genes implicados

Distroglicanopatias. Diagnóstico

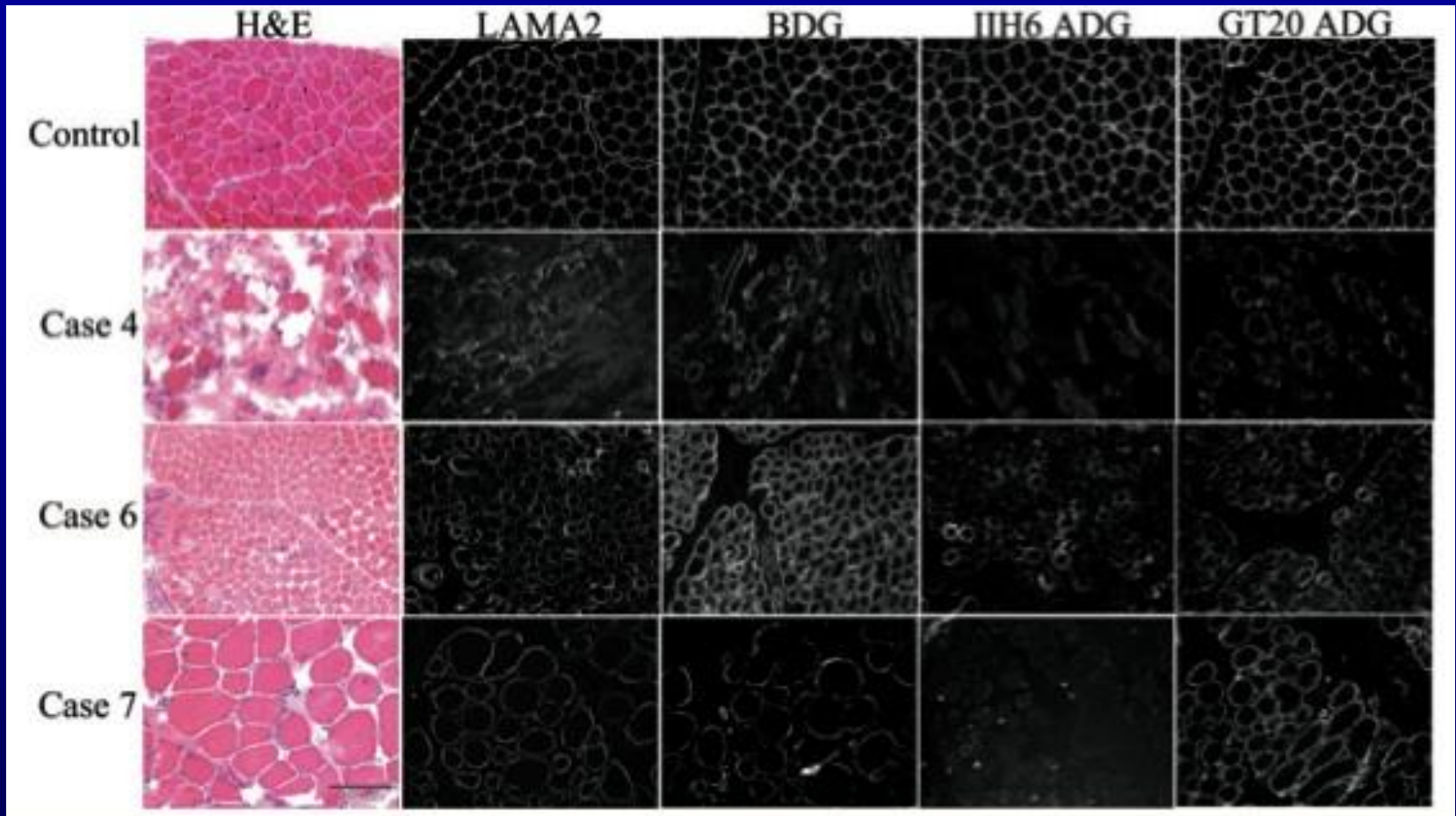
CPK usualmente elevada pero no en el 100%

El diagnóstico se efectúa mediante el estudio inmuno-histoquímico del músculo demostrando la alteración del patrón de glicosilación.

Se completa mediante el estudio genético molecular.

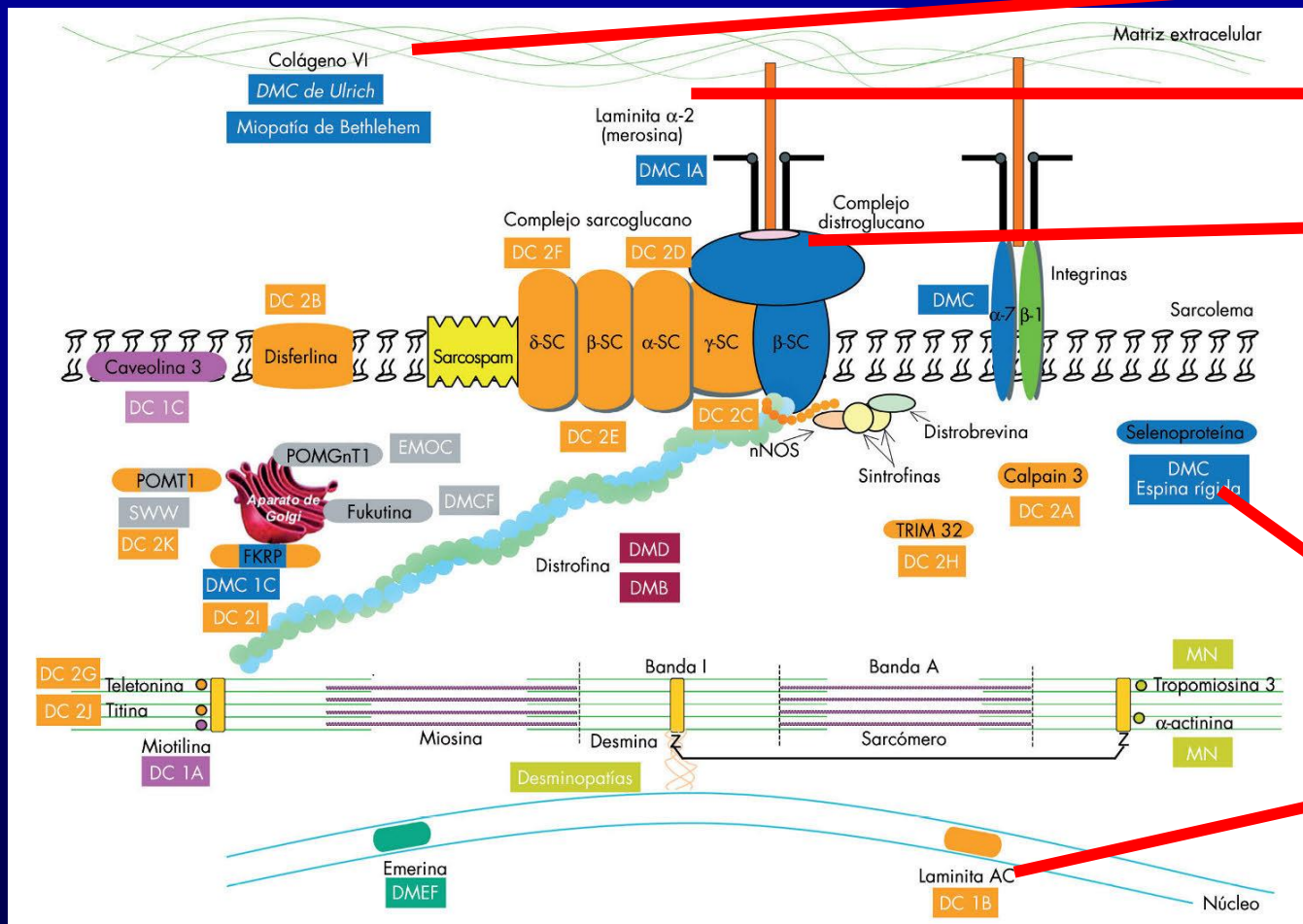
Puede realizarse un diagnóstico prenatal por análisis de ADN de células fetales obtenidas por amniocentesis ó de muestras de vellosidades coriónicas

Dystroglycanopathias



Haematoxylin and eosin (H & E); Immunolabelled with antibodies against laminin- α 2 (LAMA2); β -dystroglycan (BDG); the glycosylated epitope of α -dystroglycan (IIH6 ADG) and the core protein of α -dystroglycan (GT20 ADG)

Cirak S et al. ISPD gene mutations are a common cause of congenital and limb girdle muscular dystrophies. Brain: 2013; 1-13



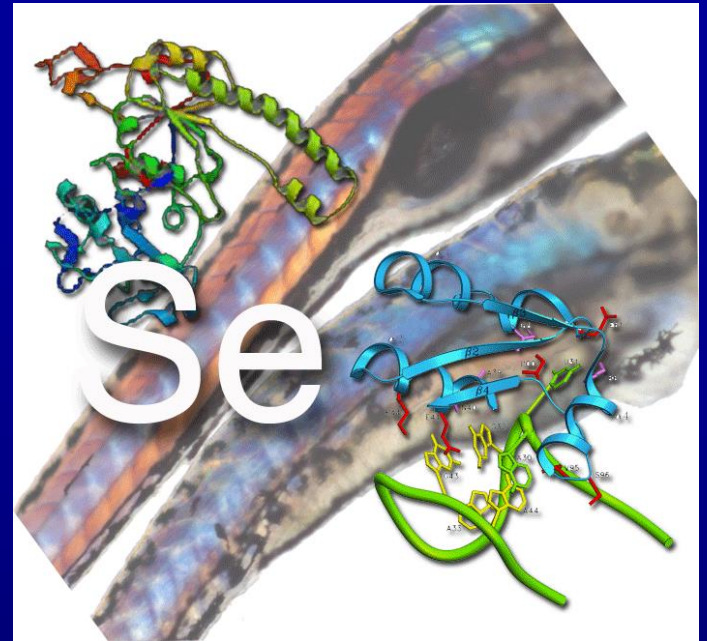
Colágeno VI

Laminina

Distroglicanos

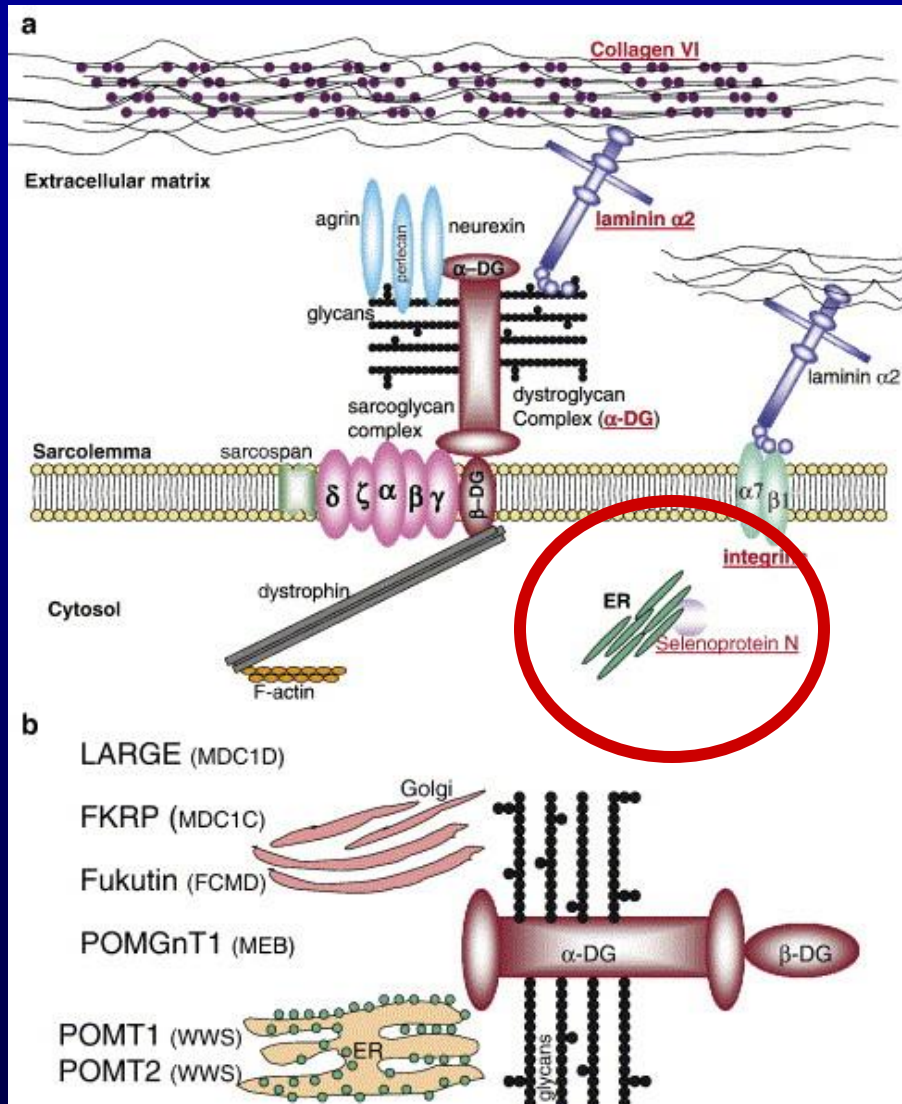
Selenoproteínas

Laminas A/C



DMC ESPINA RIGIDA

DMC ESPINA RIGIDA



Se producen por mutaciones del gen *SEPN1* que codifica la selenoproteína N1 del retículo endoplasmático

Relacionada con reacciones de oxidación/reducción que estabilizarían la membrana muscular.

Distrofia muscular congénita con espina rígida

Herencia autosómica recesiva

Mal control cefálico en los primeros meses

Delgadez

Debilidad muscular y delgadez de predominio axial

Espina rígida.

Contractura cérvico-axial

Insuficiencia respiratoria

Contracturas poco frecuentes

La CPK suele ser normal.

Estudio de RM muscular ayuda a hacer DD con Ulrich.



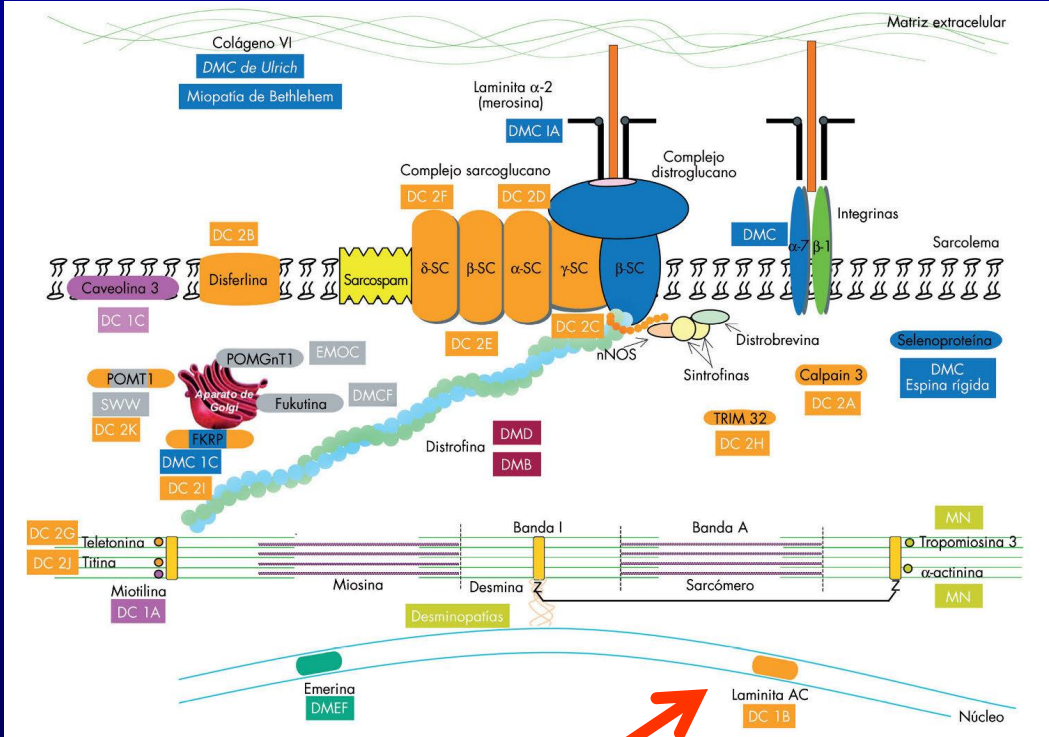
Cortesía de la Dra Susana Quijano-Roy
Reseau Francais de Recherche sur les Dystrophies Musculaires congenitales.

Diagnóstico

- Investigación de las mutaciones del gen *SEPN1*.
- Sin embargo estas mutaciones pueden existir también en otras afecciones:
 - Miopatías congénitas
 - Multicore y de cuerpos de Mallory
 - Miopatías con desproporción congénita de tipos de fibras

DMC LMNA relacionada

- Enfermedades neuromusculares: Miopatías, neuropatía axonal
- Enfermedades no neuromusculares.
 - Dermopatía restrictiva
 - Lipodistrofia parcial
 - Síndromes de envejecimiento prematuro (progeria)



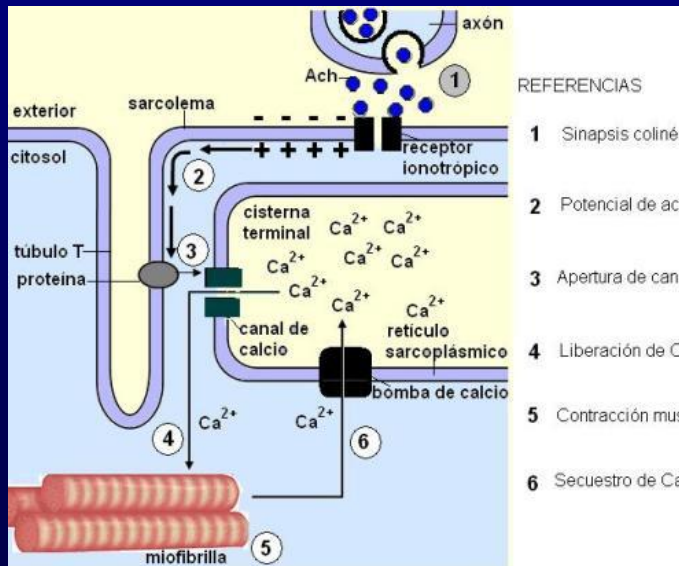
Se producen por una mutación del gen LMNA que codifica las proteínas laminas A y C que se encuentran en la membrana nuclear

Laminopatías A/C y DMC

- Puede presentarse por un cuadro de hipotonía de comienzo precoz severo, sin sostén cefálico
- Falta de control de sostén cefálico progresivo en niño que ha sido capaz de sentarse y andar (síndrome de “Dropped Head”)
- CPK usualmente elevada.
- Pueden ser una variante de comienzo precoz de la distrofia de Emery Dreifus.

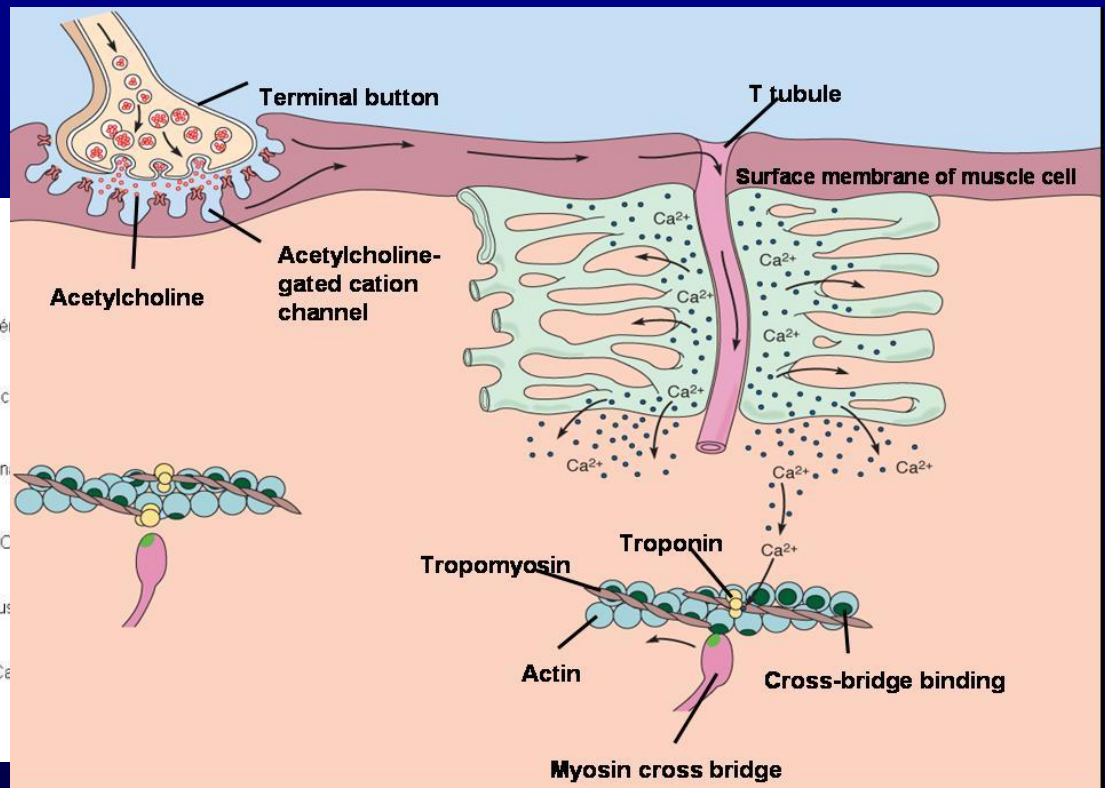
DMC RELACIONADA CON RYR 1.

- El RYR 1 (gen del receptor de la rianodina) es un gen que codifica el canal que libera el calcio desde el retículo sarcoplasmico influyendo en la contracción muscular.



REFERENCIAS

- 1 Sinapsis colinérgica
- 2 Potencial de acción
- 3 Apertura de canales
- 4 Liberación de calcio
- 5 Contracción muscular
- 6 Secuestro de calcio



Las mutaciones del gen RYR1 está relacionado con:

•

Hipertermia maligna

Miopatias congénitas

- Miopatía centronuclear
- Central core
- Multi-miniocore
- Desproporción tipos de fibras.

DMC

DMC RELACIONADAS CON MUTACION GEN RYR1:

- Herencia autosómica recesiva
- Comparten rasgos de miopatía congénita y DMC.
- Puede existir aspectos comunes en la patogenia de espina rígida y mutación del gen RYR1
- Hipotonía congénita
 - Puede presentarse por un cuadro de hipotonía de comienzo precoz severo, sin sostén cefálico
 - Falta de control de sostén cefálico progresivo en niño que ha sido capaz de sentarse y andar (síndrome de “Dropped Head”)
- Escoliosis precoz progresiva.
- Dificultades respiratorias y gastrointestinales.
- CPK puede estar solo levemente elevada.
- Pueden ser una variante de comienzo precoz de la distrofia de Emery Dreifus.

OTRAS DMC

- DMC por defecto de integrina
- DMC por defecto de dinamina 2
- DMC por defecto de teletonina
- Otras DMC con hipoglicosilacion de distroglicanos (Fukutin-related protein, Large, DPM1, DPM2, alg13, B·GALNT2, GMPPB, TMEM5, POMK)
- DMC con hiperlaxitud articular
- DMC con anomalía de la estructura mitocondrial
- DMC con espina bífida relacionado con ACTA 1

CLASIFICACION ACTUAL

DEFECTOS DE PROTEINAS ESTRUCTURALES

Nombre del subtipo	Símbolo del gen	Proteína	Otro nombre del subtipo u otro fenotipo	Posibilidad de realizar test genético
Deficiencia en laminina alfa 2 (MDC1A)	LAMA 2	Laminina alfa2	DMC deficiente en merosina	SI
DMC por deficiencia en colágeno VI	COL6A1 COL6A2 COL6A3	Colágeno VI	DMC tipo Ullrich Miopatía Bethlem	Si

MDC1A: DMC deficiente en merosina tipo 1A

DEFECTOS DE GLICOSILACION: DISTROGLICANOPATIAS

Símbolo del gen	Proteína	Otro nombre o fenotipo	E. Genetico
POMT1	Protein O manosiltransferasa 1	-WWS -LGMD2K	Si
POMT2	Protein O manosiltransferasa 2	-WWS, LGMD2N	Si
FKTN	Fukutina	-WWS, DMC MEB like -FDMC -LGMD2M	Si
FKRP	Fukutin related protein	-WWS, DMC MEB like MDC1C -LGMD2I	Si
LARGE	Large	-WWS, MDC1D	Si
POMGNT1	O-linked mannosidase 1-2 N acetylglucosaminyl transferase	MEB, LGMD	Si

MDC1C: DMC deficiente en merosina tipo 1C (con hipertrofia muscular); MDC1D: DMC deficiente en merosina 1D (con afectación intelectual y glicosilación anormal); WWS: Síndrome de Walker-Warburg; FCMD; DMC de Fukuyama; MEB: DMC músculo-ojo-cerebro; LGMD2I: Distrofia muscular de cinturas tipo 2I (sin afectación intelectual); LGMD2K: Distrofia muscular de cinturas tipo 2K con microcefalia, retraso intelectual, RM Normal; LGMD2DM: Distrofia muscular de cinturas tipo 2M (sin afectación intelectual); LGMD2N: DMC/ Distrofia muscular de cinturas tipo 2N (con afectación intelectual).

Defectos de las proteínas del retículo endoplásmico

Nombre del subtipo	Símbolo del gen	Proteína	Otro nombre del subtipo u otro fenotipo	Posibilidad de realizar test genético
DMC related SEPN1	SEPN1	Selenoproteína N	Síndrome de espina rígida tipo I (RSMD1)	Si

Defectos de las proteínas de la membrana nuclear

Nombre del subtipo	Símbolo del gen	Proteína	Otro nombre del subtipo u otro fenotipo	Posibilidad de realizar test genético
LMNA related DMC (L-DMC)	LMNA	Lamina A/C	Síndrome de la cabeza caída (dropped head syndrome)	Si

EDMD: Distrofia muscular de Emery Dreifuss;

Frecuencia de las DMC

Table 2 Analysis of cases by disease group

Disease group	No. of cases based on clinical diagnosis	Proportion (%) of clinic population affected (95% CI)	Estimated point prevalence per 100,000 (95% CI)
Dystroglycanopathies	135	40.18 (34.93-45.65)	0.226 (0.19-0.268)
Mutation found	75	22.32 (18.06-27.23)	0.126 (0.1-0.159)
FKRP	17	5.06 (3.07-8.13)	0.028 (0.017-0.045)
POMT1	21	6.25 (4-9.54)	0.035 (0.022-0.055)
POMT2	13	3.87 (2.17-6.69)	0.022 (0.012-0.039)
POMGnT1	14	4.17 (2.39-7.06)	0.023 (0.013-0.04)
LARGE	1	0.29 (0.05-1.64)	0.002 (0-0.011)
FUKUTIN	1	0.29 (0.05-1.64)	0.002 (0-0.011)
DPM2	2	0.6 (0.1-2.38)	0.003 (0-0.013)
ISPD	3	0.89 (0.23-2.8)	0.005 (0.001-0.016)
GSPPMD	2	0.6 (0.1-2.38)	0.003 (0-0.013)
B3GALNT2	1	0.29 (0.05-1.64)	0.002 (0-0.011)
In progress	11	3.27 (1.73-5.95)	0.018 (0.009-0.033)
No mutation found (6 α DG)	49	14.58 (11.08-18.92)	0.082 (0.061-0.109)
Laminin α2-deficient CMD	81	24.11 (19.71-29.12)	0.136 (0.109-0.17)
Mutation found	51	15.18 (11.61-19.57)	0.085 (0.064-0.113)
In progress	7	2.08 (0.09-4.43)	0.012 (0.005-0.026)
No mutation found	23	68.5 (4.61-10.24)	0.039 (0.025-0.059)
Ullrich CMD	68	20.24 (16.16-25.02)	0.114 (0.089-0.14)
Mutation found	55	16.37 (12.67-20.86)	0.092 (0.07-0.121)
In progress	13	3.87 (2.17-6.69)	0.022 (0.012-0.039)
Rigid spine muscular dystrophy	21	6.25 (4-9.54)	0.035 (0.022-0.055)
Mutation found	19	5.65 (3.53-8.83)	0.032 (0.02-0.051)
No mutation found	2	0.6 (0.1-2.38)	0.003 (0-0.013)
LMNA	20		
Mutation found	20	5.95 (3.77-9.19)	0.034 (0.021-0.053)
Others			
No mutation found	11	3.27 (1.73-5.95)	0.18 (0.009-0.037)

Abbreviations: α DG = α -dystroglycan; CI = confidence interval; CMD = congenital muscular dystrophy; LMNA = lamin A/C.

Graziano A et al. Neurology. 2015;84;1-8. Estudio sobre 336 pacientes

Diagnóstico DMC

Determinación CPK	Elevación leve a moderada
EMG	Miopático
Biopsia muscular	Musculo distrófico. Inmunohistoquímica
Estudio oftalmológico	Glaucoma, cataratas, atrofia retina y óptica.
RMN cerebral.	Alteracion SB. Lisencefalia II. Malf cerebelo
RMN muscular	Sobre todo en DMC con rigidez columna vertebral
Genética molecular	Disponible para DMC por déficit de laminina, distroglicanopatias, SEPN1 y LMNA

GRA
CIA
S

