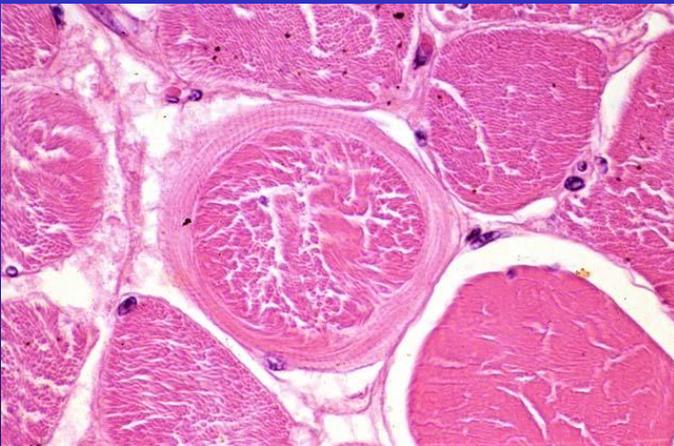


XI Curso Enfermedades Musculares Infancia  
Madrid, 27 de marzo de 2014  
Hospital Ramón y Cajal

# Bases neurobiológicas de la afectación cognitiva en las enfermedades musculares



*Dr. A. Martínez Bermejo  
Neuropediatría  
Hospital La Paz*

# Afectación cognitiva en los trastornos neuromusculares

---

- Diversos estudios describen la presencia de afectación del SNC en enfermedades tradicionalmente confinadas exclusivamente al SNP.
- Es bien conocida la correlación entre déficit cognitivo y la expresión o función de proteínas cerebrales que ocurre en:
  - *distrofia muscular de Duchenne*
  - *distrofia miotónica de Steinert*
  - *encefalo-miopatías mitocondriales*

- Todavía es controvertida esta relación en otros trastornos neuromusculares que pueden presentarse o no con afectación cerebral:
  - distrofias musculares congénitas
  - miopatías congénitas
  - esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
  - distrofia de cinturas
- No existe déficit cognitivo en AME (*Werdnig-Hoffmann*) ni en la distrofia facio-escápulo-humeral.

El propósito de esta revisión es:

- Presentar las características clínicas, genéticas, cognitivas, neurofuncionales y psiquiátricas en los trastornos neuromusculares
- Explicar las bases neurobiológicas de la afectación cognitiva en las enfermedades musculares

# Afectación cognitiva en la Distrofia Muscular de Duchenne

- Causada por ausencia de *distrofina*, proteína de 427 kDa asociada al sarcolema del músculo liso y esquelético.
- Existen dos isoformas de igual tamaño que también se expresan en neocortex cerebral y cerebelo.
- Ambas juegan un importante papel en la función neuronal y en el neurodesarrollo.
- Existe clara evidencia de afectación cerebral cuando se altera la *distrofina*.

# Afectación cognitiva en la Distrofia Muscular de Duchenne

- Duchenne de Boulogne, en la primera descripción de la enfermedad, comentaba “*la pobreza de lenguaje e intelecto embotado/lerdo*”.
- En pacientes con DMD hay tasas más altas de dificultades de aprendizaje y retardo mental que entre la población normal:
  - En población normal el retraso mental afecta al 3-4% de la población (OMS)
  - En niños con DMD se estima entre el 20% y el 50% en algunos estudios

Billard C et al. *Neuromuscul Disord* 1992  
Rae C et al. *J Neurol Sci* 1989

# Afectación cognitiva en la Distrofia Muscular de Duchenne

- La presencia de déficits cognitivos ha sido bien estudiada desde >1980
- No tiene carácter progresivo y no se correlaciona con la gravedad del trastorno muscular
- Puede manifestarse de forma muy amplia, desde un desarrollo neuropsicológico *bordeline* a un retraso mental severo

# Afectación cognitiva precoz antes del inicio de la afectación motora

---

- Retraso en el lenguaje

*Cyrulnik et al. J Pediatr 2007*

- Retraso global del desarrollo

*Essex et al. BMJ 2001*

*Camacho-Salas et al. Rev Neurol 2014*

- Trastorno de conducta

*Mohamed et al. Europ J Ped Neurol 2000*

- Trastorno espectro autista

*Wu et al. J Child Neurol 2005*

*Camacho Salas et al. Rev Neurol 2014*

# Función cognitiva



# Función Cognitiva: ¿qué es?

Conjunto de procesos en los que se implican:

- Velocidad de proceso de la información
- Memoria
- Alerta
- Atención mantenida
- Fluencia motora verbal

# Función Cognitiva: quejas subjetivas de los padres con DMD

---

- Disminución de la atención
- Lentitud del pensamiento
- Pobreza de lenguaje
- Dificultad de concentración
- Incapacidad para el pensamiento lógico
- Mal rendimiento escolar

# Afectación cognitiva en la Distrofia Muscular de Duchenne

- Disociación entre C.I. verbal y motor con mayor afectación del componente verbal
- Problemas más frecuentes:
  - Escasa expresividad verbal (lenguaje)
  - Déficit memoria a corto plazo
  - Dificultad aprendizaje calculo, escritura, lectura
  - Alteraciones habilidades cognitivas visuo-espaciales

Karagan NJ et al. *J Ner Ment Dis* 1980

Leibowitz D, Dubowitz V. *Dev Med Child Neurol* 1981

Anderson SW et al. *Dev Med Child Neurol* 1995

Dorman C et al. *Dev Med Child Neurol* 1988

# Afectación cognitiva en la Distrofia Muscular de Duchenne

---

- No dependen del handicap motor
- Adolescentes con AME y déficit motor similar no muestran tales trastornos
- El déficit de memoria a corto plazo jugaría un papel crítico en el desarrollo intelectual y más específicamente la pobre memoria de trabajo verbal

Billard C. *Dev Med Child Neurol* 1998

Wicksell RR et al. *Dev Med Child Neurol* 2004

Hinton VJ et al. *Neurology* 2000

# Afectación cognitiva en la Distrofia Muscular de Duchenne

---

- Los déficits cognitivos se detectan ya en fases tempranas de la enfermedad
- Todo ello hace pensar en que la alteración de la *distrofina* podría afectar la correcta función del cerebro
- Defectos moleculares y celulares, junto con hallazgos bioquímicos y neuro-funcionales apoyan esta hipótesis

# Déficits cognitifs spécifiques en la DMD



# Déficits cognitivos específicos en niños con Distrofia Muscular de Duchenne

- 20 niños con DMD (7-14a) & 17 control norm
- Evaluación neuropsicológica (memoria, habilidad de aprendizaje y de procesamiento de la información y funciones ejecutivas)
- DMD rindió significativamente peor en todos los aspectos de la memoria, aprendizaje y funciones ejecutivas
- No diferencias en la inteligencia general

# Déficits cognitivos específicos en niños con Distrofia Muscular de Duchenne

- Problemas de memoria a corto plazo son los más evidentes en el grupo con DMD
- Se sugiere déficit cognitivo específico en esta área
- No diferencias en test verbales auditivos y visuo-espaciales
- Resumen: el déficit de memoria a corto plazo puede jugar un papel importante en la alterac. cognitiva y desarrollo intelectual visto en DMD

# Retraso en el lenguaje en niños con Distrofia Muscular de Duchenne

- Es conocido que niños con DMD muestran retraso en el desarrollo del lenguaje.
- Se han descrito deficiencias verbales variadas
- No está claro si se debe a retraso adquisición de precursores tempranos del lenguaje.
- 130 niños con DMD & 54 hermanos sanos
- Estudian la maduración psicosocial, motora y del lenguaje

# Retraso en el lenguaje en niños con Distrofia Muscular de Duchenne

- Los niños con DMD eran más propensos que sus hermanos a mostrar retrasos tanto en el desarrollo motor como en el lenguaje
- Los pacientes con DMD caminan y hablan más tarde, mostraban menores puntuaciones áreas de la esfera cognitiva en comparación con sus hermanos
- Resumen: los datos apuntan la necesidad de inicio precoz de Atención Temprana

Clinical Study

## Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy

Kevin Wingeier<sup>a,b,\*</sup>, Elisabeth Giger<sup>c</sup>, Susi Strozzi<sup>a</sup>, Roland Kreis<sup>d</sup>, Franziska Joncourt<sup>e</sup>, Bernard Conrad<sup>e</sup>, Sabina Gallati<sup>e</sup>, Maja Steinlin<sup>a</sup>

Journal of Clinical Neuroscience 18 (2011) 90–95

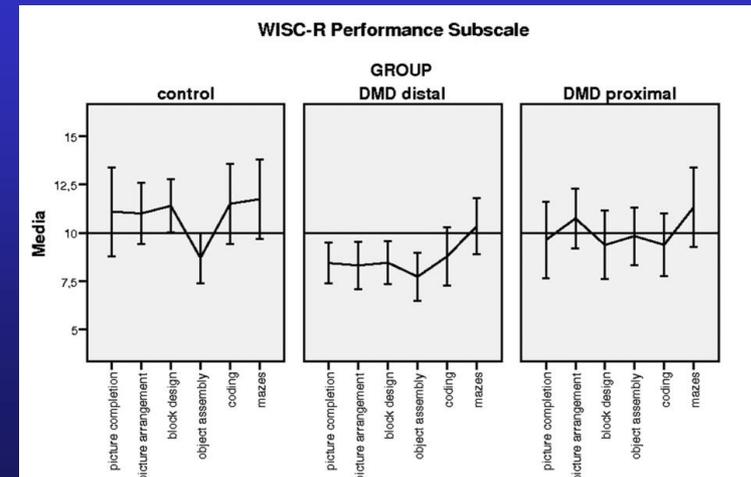
- 25 DMD secuenciados genéticamente
- CI medio  $88 \pm 24$  (*WISC-IV*)
- No correlación entre tamaño mutación y afectación cognitiva
- Peor rendimiento en aquellos con ausencia de la isoforma *Dp140* de distrofina

# Neurocognitive Profiles in Duchenne Muscular Dystrophy and Gene Mutation Site

Maria Grazia D'Angelo MD, PhD<sup>a,\*</sup>, Maria Luisa Lorusso PhD<sup>b</sup>, Federica Civati MA<sup>a</sup>, Giacomo Pietro Comi MD, PhD<sup>c</sup>, Francesca Magri MD<sup>c</sup>, Roberto Del Bo PhD<sup>c</sup>, Michela Guglieri MD<sup>c</sup>, Massimo Molteni MD<sup>b</sup>, Anna Carla Turconi MD<sup>a</sup>, Nereo Bresolin MD<sup>a,c</sup>

Pediatric Neurology 45 (2011) 292–299

- 42 DMD secuenciados
- Peor rendimiento en aquellos con mutación en la porción distal de la *distrofina* que incluye la isoforma 140-kDa (*Dp140*)
- Especialmente afectado estaba el procesamiento sintáctico, la memoria visual y las funciones visuo-espaciales (ambas estaban intactas en pacientes con mutaciones proximales).



# Déficits cognitivos específicos en niños con Distrofia Muscular de Duchenne

- 195 niños, casi la mitad muestran afectación cognitiva.
- 57% pacientes tenía desarrollo cognitivo normal; 26% presentaban dificultades de aprendizaje (IQ 70-85), y 17% discapacidad intelectual (IQ < 70).
- Pérdida de la isoforma Dp140 se asociaba con déficit cognitivo: retraso aprendizaje o discapacidad intelectual en 40% de los pacientes comparado con el 17% de pacientes con falta del isómero Dp427 y del 7% de pacientes con falta de los isómeros Dp427 y Dp260.
- Mutaciones localizadas en la zona más distal del gen (más allá del exón 63) presentaban el más grave efecto sobre el desarrollo.

# Patogénesis del retraso mental



# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos moleculares y celulares

- La *distrofina* (*Dp427*), identificada como una proteína del citoesqueleto de membrana, se divide en 4 partes diferentes:
  - La región amino terminal, interactuante con la *actina* cortical
  - El *rod domain* (la zona central)
  - La región rica en cisteína, que liga la *distrofina* con los sarcoglicanos (glicoproteínas)
  - La región carboxílica terminal, que interactúa con la *sintrofina* y con la *distrobrevina*

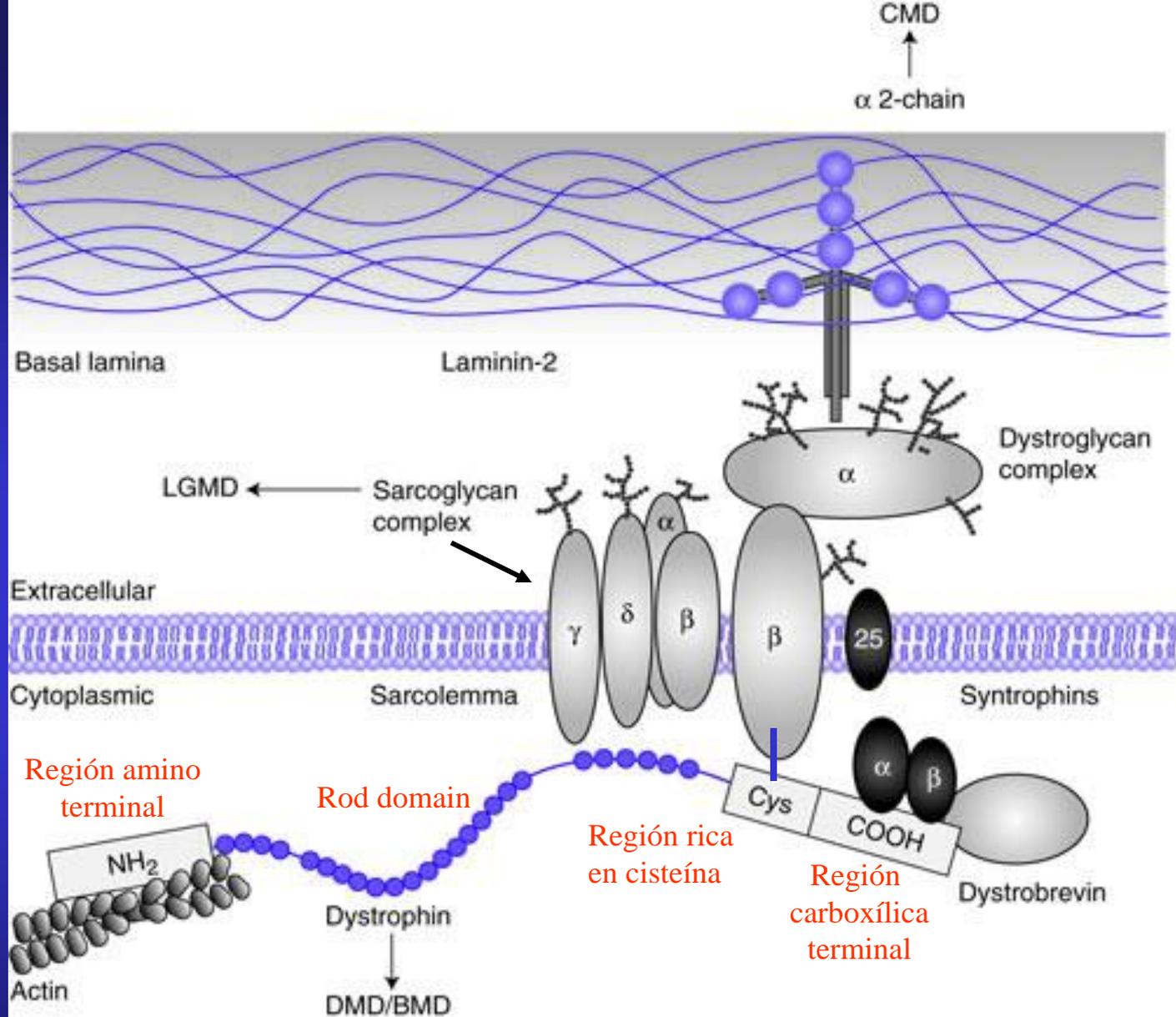


Diagrama de la membrana de la fibra muscular

# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos moleculares y celulares

- El gen de la DMD tiene una compleja regulación transcripcional debido a la presencia de 8 diferentes promotores dispersos a lo largo del gen que producen 3 *isoformas* de igual longitud que la distrofina (*Dp427-M*, *Dp427-C* y *Dp427-P*) y varias isoformas más cortas (*Dp71*, *116*, *140*).
- Diferentes localizaciones cerebrales de estas *isoformas* de *distrofina* pueden explicar el papel de la proteína en el desarrollo cognitivo.

# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos moleculares y celulares

- La *distrofina Dp427-M* se localiza en la glía y en células del endotelio vascular cerebral.
- La *isoforma Dp427-C* se localiza en neuronas del cortex e hipocampo.
- La *isoforma Dp427-P* se localiza en cortex cerebral fetal y en células de *Purkinje* maduras.
- Las fracciones más cortas de *distrofina* se localizan de forma absoluta en el cerebro (*Dp140*), preferentemente durante el desarrollo fetal y en el putamen/caudado (*Dp116*).

Melher MF. *Brain Res Rev* 2000

Moizard MP et al. *Am J Genet Med* 1998

Moizard MP et al. *Eur J Hum Genet* 2000

**Table 1.** Localization of proteins throughout the brain.

Proteins	Cellular localization (role)
Dystrophin Isoforms	
Dp427 M	Glial and vascular endothelial cells
Dp427 C	Cortical and hippocampal pyramidal neurons
Dp427 P	Fetal cerebral cortex and mature cerebellar Purkinje cells
Dp140	Astroglial processes during development Leptomeningeal surfaces and penetrating blood vessels Ensheathing the olfactory nerve Neurohypophysis
Dp116	Late human fetal brain, caudate/putamen region
Dp71	Early embryonic stem cells Mesenchymal-epithelial interactions Embryonic midbrain and hindbrain Perinatal brain (terminal neural differentiation)
	Retina
	Early embryonic forebrain continuing until adult life
	Cerebral cortex
	Granule neurons of dentate gyrus of the hippocampus (neurogenesis and synaptic plasticity)
	Olfactory bulb
	Pituitary gland
DMPK	Cerebellum Midbrain hippocampus medulla
	Ependyma and choroid plexus
Fukutin	Neurons in neuronal migration Glial cells and glial limitans
Merosin	Brain (neuronal guidance)
$\beta$ -sarcoglycan	Dystroglycan complex (uncertain)

*Dp*, dystrophin protein (isoform); *DMPK*, dystrophin myotonia serine/threonine kinase.

# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos moleculares y celulares

- La *isoforma Dp71*, transcrita desde el promotor localizado entre los exones 62 y 63, es el mayor producto del gen en el cerebro y se expresa en astrocitos y células gliales.
- Esta proteína tiene una importante función ya que mantiene la región carboxi terminal y la región rica en cisteína unidas a los distroglicanos del sarcolema.
- Mutaciones puntuales en la región que codifica la *Dp71* se asocian más frecuentemente a retraso mental.
- Reorganizaciones del gen de la *distrofina*, con resultado de pérdida de la *isoforma Dp140*, se asocian más frecuentemente con trastornos cognitivos.

Bardoni A et al. *Lancet* 1999  
Felisari G et al. *Neurology* 2000

# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos moleculares y celulares

- Los dos modelos DMD en ratones (el *mdx* con déficit de distrofina en músculo y cerebro y el *mdx*<sup>3cv</sup> que modula *Dp71* y *Dp140*) muestran anomalías cognitivas en el primer modelo y escasas en el segundo.
- Tales observaciones en ratones sugieren que la distrofina puede no ser el único factor responsable de las alteraciones cerebrales.

# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos moleculares y celulares

- El papel de la *distrofina-like*, distrofina asociada a proteínas (complejos *distrofina-glicoproteína*) y  $\alpha$ - y  $\beta$ -distrobrevinas, es controvertido.
- $\alpha$ -*distrobrevina* y  $\beta$ -*distrobrevina* se localizan en glía y en neuronas respectivamente.
- Componentes extracelulares median la señal celular, a través de interacciones a nivel axonal, con proteínas específicas tales como la *laminina*, *merosina*, *perlecano*, *agrina* y *biclicanos*.
- Estas interacciones se cree que juegan un importante papel en la transmisión axonal y muerte neuronal que justificarían el retraso cognitivo.

Culligan K et al. *Cell Biol* 2001

Moizard MP et al. *Eur J Human Genet* 2000

# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos neuropatológicos

- Hallazgos en neuroimagen y en autopsias de cerebro en pacientes con DMD muestran datos poco consistentes.
- Reducción del peso cerebral y agrandamiento ventricular no siempre se confirman.
- Suele aparecer pérdida neuronal y de células de *Purkinje*, heterotopias, gliosis, anomalías neurofibrilares y dendríticas, alteraciones arquitecturales, astrocitosis y vacuolización perinuclear.

# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos neurofuncionales

- Se ha observado descenso captación fluorodeoxiglucosa (PET) en:
  - Cerebelo: en DMD y no en pacientes con AME con CI normal, lo que sugiere que el hipometabolismo cerebeloso, que no se relaciona con la actividad motora, pero indicaría una baja actividad sináptica.
  - Cortex: en giro temporal medio y postcentral, uncus y giro hipocampal izq.
- Déficit de lectura y de la memoria de trabajo, observados en DMD, son similares a los observados en la dislexia fonológica, que se asocia a anomalías en cerebelo dcho y al déficit de la memoria de trabajo por defectos cerebelosos.

# Patogénesis del retraso mental

## Aspectos neuroquímicos

- Se han descrito anomalías neuroquímicas en DMD y en el modelo ratón *mdx*.
- En el modelo *mdx* se ha comprobado incremento de la sensibilidad a la hipoxia en neuronas hipocampo por posible reducción de receptores GABA.
- La disrupción del metabolismo del GABA en cerebelo podría afectar las habilidades de aprendizaje y la ejecución de tareas motoras y en la organización del sueño (inicio y mantenimiento fases nREM).
- Los niños con DMD tienen fragmentación del sueño, incremento de *arousal* y pérdidas de fase REM.

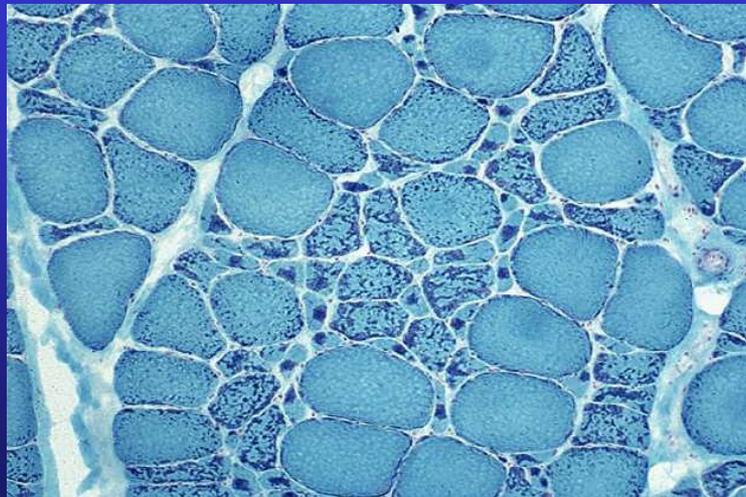
# Distrofia Muscular de Becker

---

- La frecuencia de afectación cognitiva no ha sido estudiada.
- Existen casos aislados descritos con afectación intelectual, bajo CI verbal y alts. psiquiátricas.
- Un solo caso descrito con retraso intelectual en ausencia de parálisis.
- Con frecuencia presentan únicamente problemas conductuales en la adolescencia.

Bradley WG *Muscle & Nerve* 1978  
Nort KN et al. *Neurology* 1996

# AFECTACIÓN COGNITIVA EN OTROS TRASTORNOS NEUROMUSCULARES



### Cognitive features of the neuromuscular disorders.

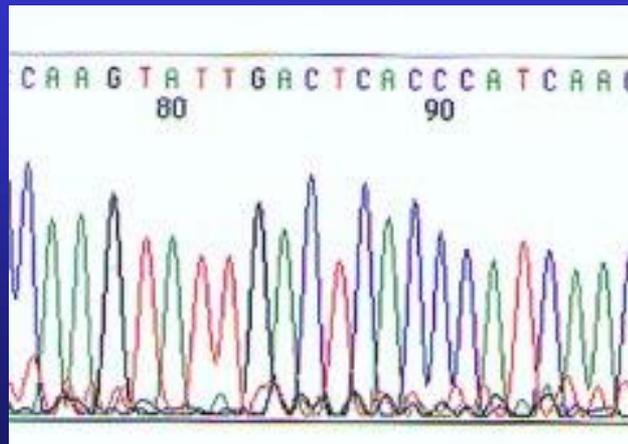
Disease	Gene/s	Protein	Cognitive characteristics
DMD	<i>DMD</i>	Dystrophin	Mental retardation Language disorders Reading-learning disabilities Verbal working memory deficits
BMD	<i>DMD</i>	Dystrophin	Intellectual impairment Lower IQ
LGMD	Various	Various	Few data
DM1	<i>DMPK</i>	DMPK	Mental retardation (congenital and childhood-onset forms) Memory, visuospatial functions Executive abilities deficits Executive dysfunction
DM2	<i>ZNF 9</i>	ZNF 9	
ME	Various	Various	Dementia, learning difficulties, impairment of visuoconstructive and executive functions
CM	Various	Various	Mental retardation, language disorders (in a few reports)
CMD			
Merosin deficiency	<i>LAMA2</i>	Merosin	Mental retardation (in a few reports) Severe learning disabilities Brain abnormalities Severe CNS involvement
Fukuyama CMD	<i>Fukutin</i>	Fukutin	
MEB	<i>POMGnT1</i>	POMGnT1	
WWS	<i>POMT1</i>	POMT1	Cognitive impairment (rare)
FSH	<i>D4Z4</i>		Normal cognitive status
SMA	<i>SMN 1</i>	SMN	Frontotemporal dementia
ALS	Various	Various	Executive dysfunction (patients without dementia)
APBD	<i>GBE</i> (uncertain)	Uncertain	General cognitive impairment Cognitive decline Dementia

*DMD, Duchenne muscular dystrophy; BMD, Becker muscular dystrophy; DM1, myotonic dystrophy type 1; DM2, myotonic dystrophy type 2; ME, mitochondrial encephalomyopathies; CM, congenital myopathies; CMD, congenital muscular dystrophies; MEB, muscle-eye-brain disease; WWS, Walker-Warburg syndrome; FSH, facioscapulohumeral dystrophy; SMA, spinal muscular atrophy; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; APBD, adult polyglucosan body disease.*

# Distrofia Miotónica tipo 1 (Steinert)

## Forma congénita

- Herencia dominante (madre transmisora en 90%)
- **19q13.3** (CTG > 39 repeticiones. Normal 5-12)
- Inicio neonatal (retraso mental, alt memoria y visuoespacial)
- Hipotonía, ptosis y parálisis, facies miopática, apnea
- Miotonía (anomalía membrana)
- ROT ausentes
- EMG +/-



# Distrofia Miotónica tipo 1 (Steinert)

- Defecto de una *protein kinasa (DMPK)*
- Existe correlación entre el fenotipo y el grado de expansión de tripletes CTG.
- La *DMPK* se localiza sinápticamente en cerebelo, tronco, hipocampo, médula y en la membrana apical de epéndimo y plexos coroideos.
- Inclusiones citoplasmáticas, alts sustancia blanca, presencia células granulares grasas y rotura de vainas de mielina.
- RNM: atrofia cortical, alts sust blanca lobs temporales.

# Distrofia Miotónica tipo 1 (Steinert)

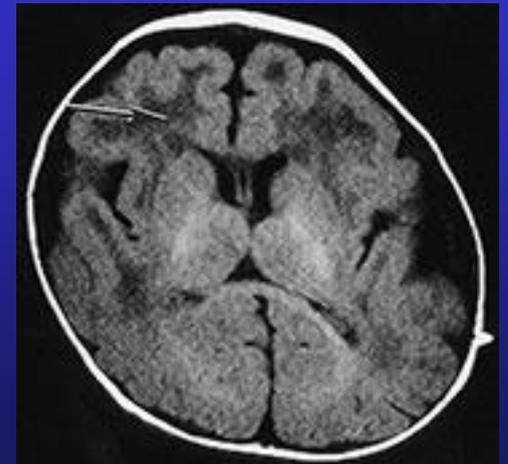
- Afectación cognitiva, hipersomnolencia, incremento sensibilidad a los anestésicos, hipo-ventilación central, disfunción neuroendocrina y alteraciones de la personalidad y conducta.
- Retraso mental ocurre en la forma congénita (10-24%). El grado de retraso depende repetición triplete y de la precocidad de inicio. No depende del grado afectación muscular.
- Afectación función ejecutiva, percepción y memoria visual, construcción visuo-espacial y déficits de memoria verbal.

# Distrofias musculares congénitas

- Distrofia Muscular Congénita tipo Fukuyama
- Síndrome de Walker-Warburg
- Síndrome músculo-óculo-cerebral de Santavuori
- Estos 3 síndromes son causados por mutaciones en genes que codifican distintas glicosiltransferasas, fundamentales para el desarrollo y migración neuronal.
- Cursan con alteración de la migración neuronal, retardo mental grave, malformaciones cerebrales y oculares.

# Distrofia Muscular Congénita tipo Fukuyama

- Autosómica recesiva (9q31-33): deficiencia *Fukutina*
- Afectación muscular con atrofas severas y simétricas
- Anomalías sustancia blanca cerebral y polimicrogiria, hipoplasia cerebello
- Retraso mental, autismo, epilepsia, microcefalia, cataratas
- EMG y CPK +



# Síndrome de Walker-Warburg

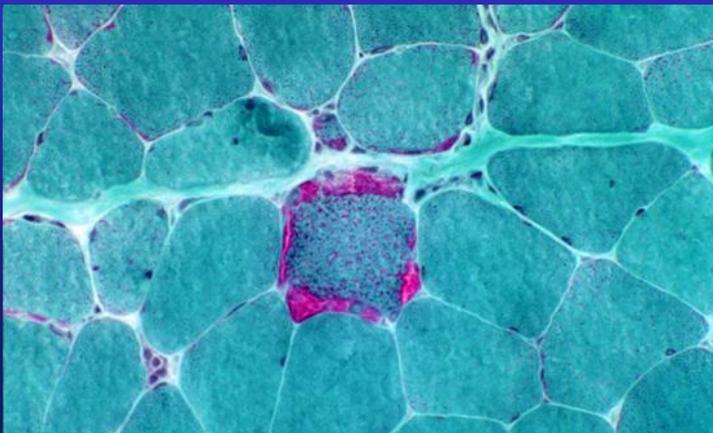
- Autosómica recesiva (origen alélico a la enf. Fukuyama) 9q34.1
- Afectación muscular con atrofas severas y simétricas, artrogriposis
- Anomalías sustancia blanca cerebral y polimicrogiria, lisencefalia, hipoplasia cerebello y tronco
- Retraso mental, hidrocefalia, epilepsia
- Anomalías oculares (hipoplasia y desprendimiento de retina, microoftalmia, cataratas, hipoplasia de iris, persistencia del vítreo primario, hipoplasia nervio óptico)
- EMG miógeno, CPK +, histología +

# Síndrome músculo-óculo-cerebral de Santavuori

- Autosómica recesiva (1p33-34)
- Afectación muscular con atrofas severas y simétricas, hipotonía y artrogriposis
- Hidrocefalia, anomalías de la migración (heterotopias, polimicrogiria, paquigiria, liencefalia tipo II), hipoplasia de cerebelo e hipomielinización sustancia blanca
- Retraso mental y epilepsia
- Anomalías oculares (opacidad corneal, cataratas, hipoplasia y desprendimiento de retina, hipoplasia nervio óptico)
- EMG miógeno, CPK +, histología +

# Encefalomiopatías mitocondriales

- Retraso intelectual, demencia y discapacidad cognitiva → *NARP, Leigh, MILS y Leber*
- Disminución de la capacidad de memoria y atención → *Kearn-Sayre, MERRF, MELAS*
- Muerte neuronal (necrosis), alts sust blanca subcortical, atrofia cortical.



Karpati G et al. *Rev Neurol* 1991  
Kartsounis LD et al. *Arch Neurol* 1992

# No alteraciones cognitivas

- Distrofia muscular de cinturas\*
- Distrofia facio-escápulo-humeral\*
- Miopatías congénitas\*
- DMC por deficiencia en merosina\*
- Atrofia muscular espinal (SMA)

\*Existen muy escasas descripciones de casos con afectación cognitiva

# Conclusiones y Tratamiento

---

- Reconocer la existencia de afectación cognitiva, incluidos casos inaparentes.
- Necesidad de estudio neuropsicológico precoz en todos los casos.
- Necesidad de inicio precoz de *Atención Temprana* y programas educativos específicos.
- Propósito: Mejora de la calidad de vida

**Muchas gracias por su atención**



**Hospital La Paz**