

Enfermedades Neuromusculares en la Infancia y Adolescencia (IX)

Hospital Ramón y Cajal
Universidad de Alcalá de Henares

Madrid, 23 de marzo del 2012



Hospital Universitario
12 de Octubre



Distrofia Muscular de Cinturas tipo 2-A

Eduardo Gutiérrez-Rivas

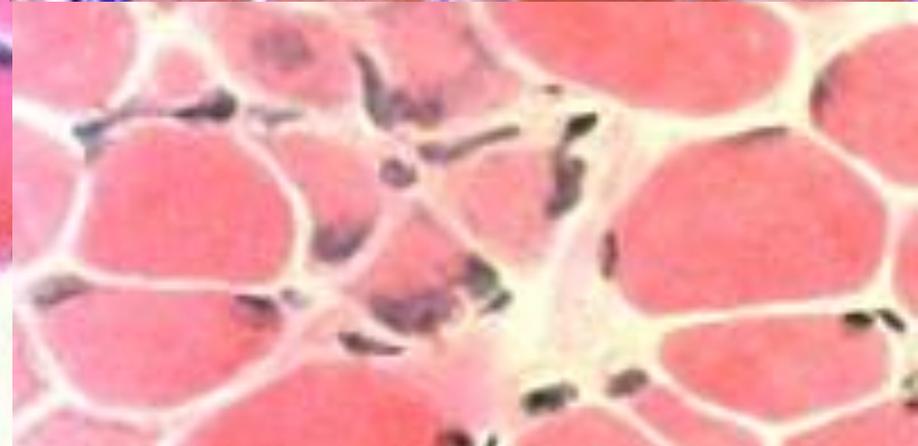
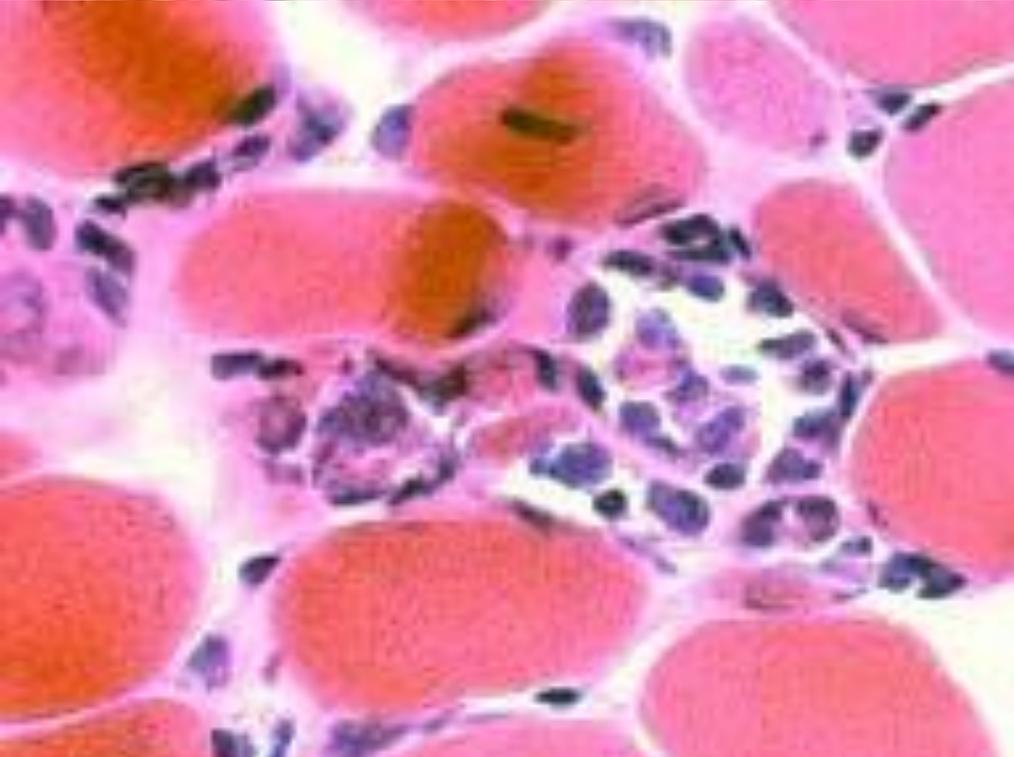
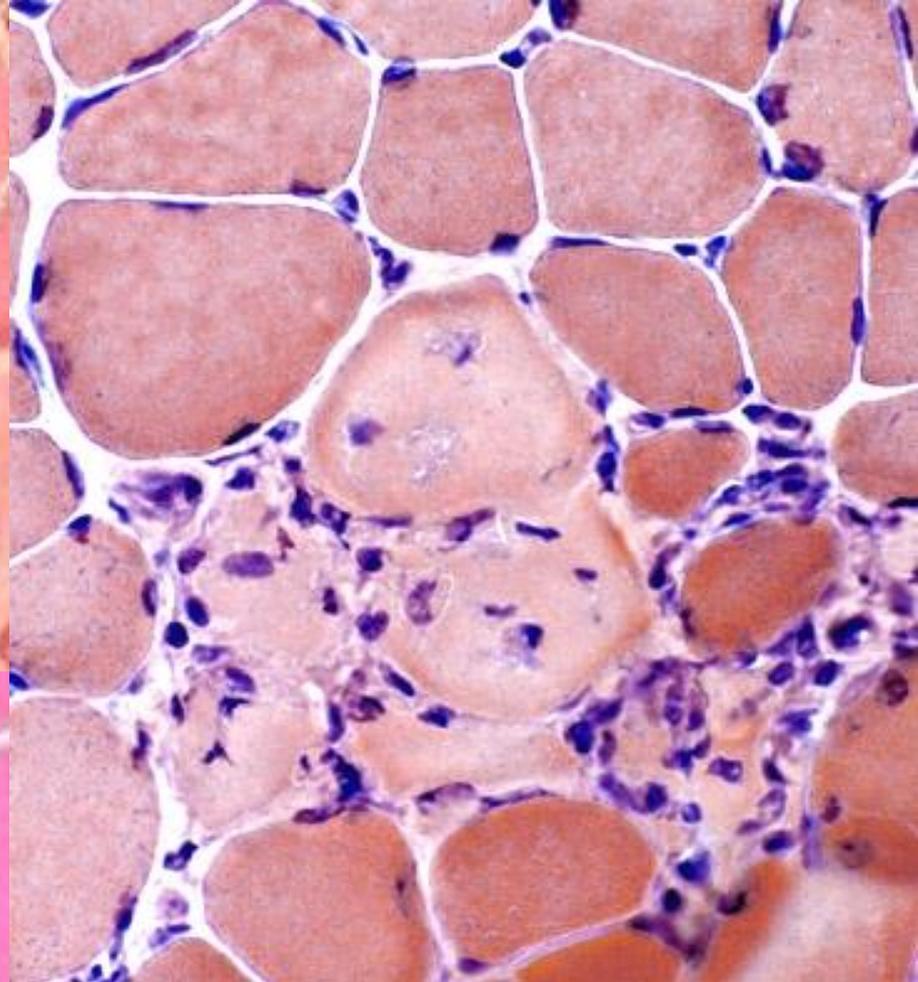
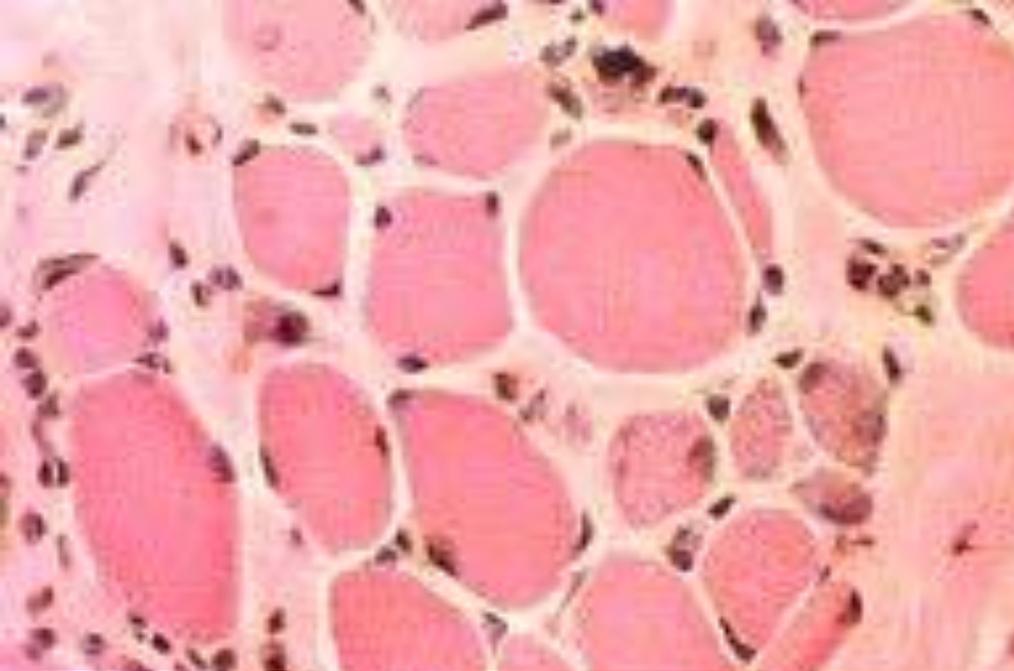
Unidad Neuromuscular – Servicio de Neurología

H.U. “12 de Octubre”

Facultad de Medicina – Universidad Complutense

Madrid

(Jubilado)



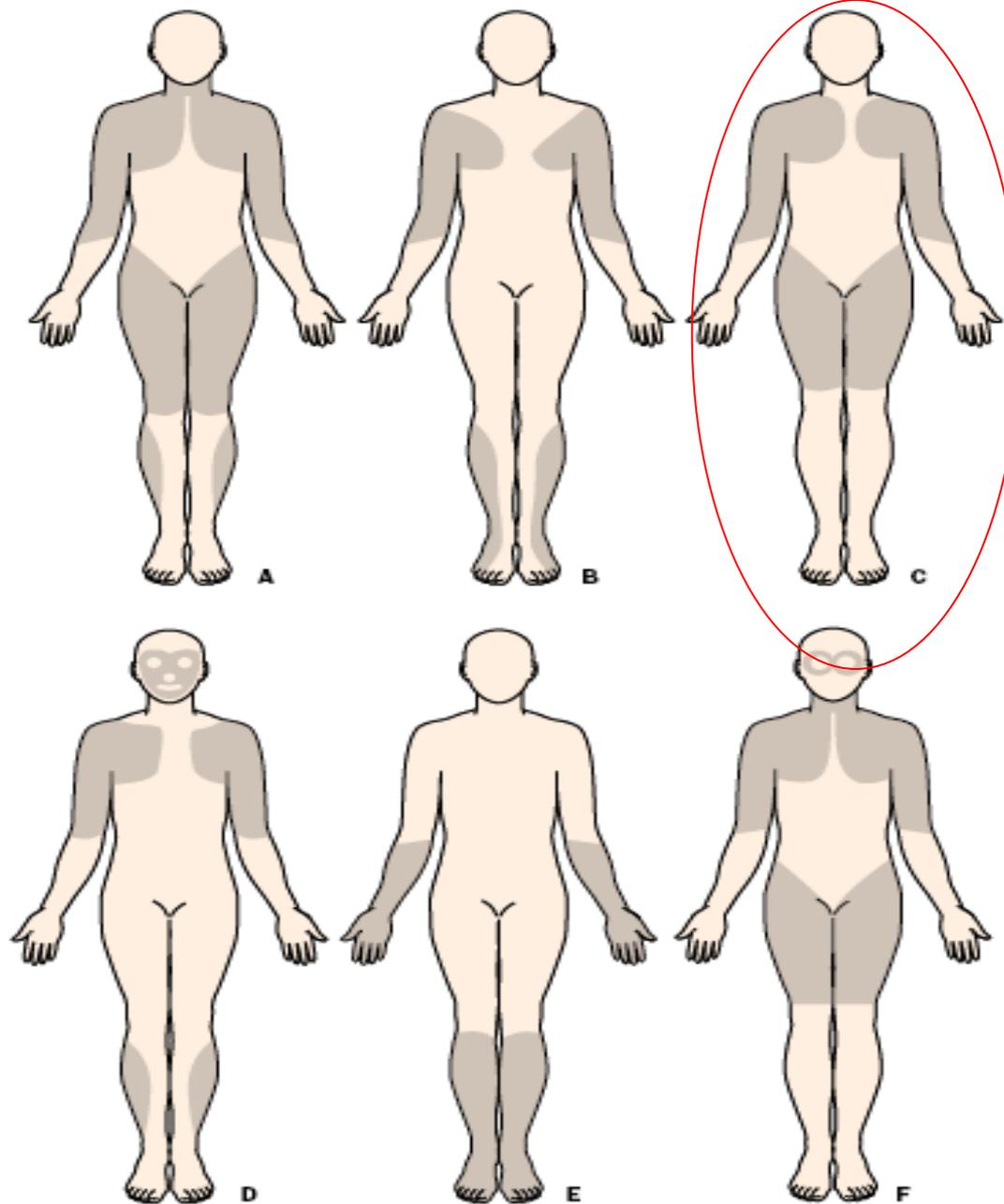


Figure 1: Distribution of predominant muscle weakness in different types of dystrophy
 A, Duchenne-type and Becker-type; B, Emery-Dreifuss; C, limb-girdle; D, facioscapulohumeral;
 E, distal, F, oculopharyngeal. Shaded=affected areas. (Reproduced from *BMJ* 1998; 317: 991-95
 by permission of the BMJ Publishing Group).

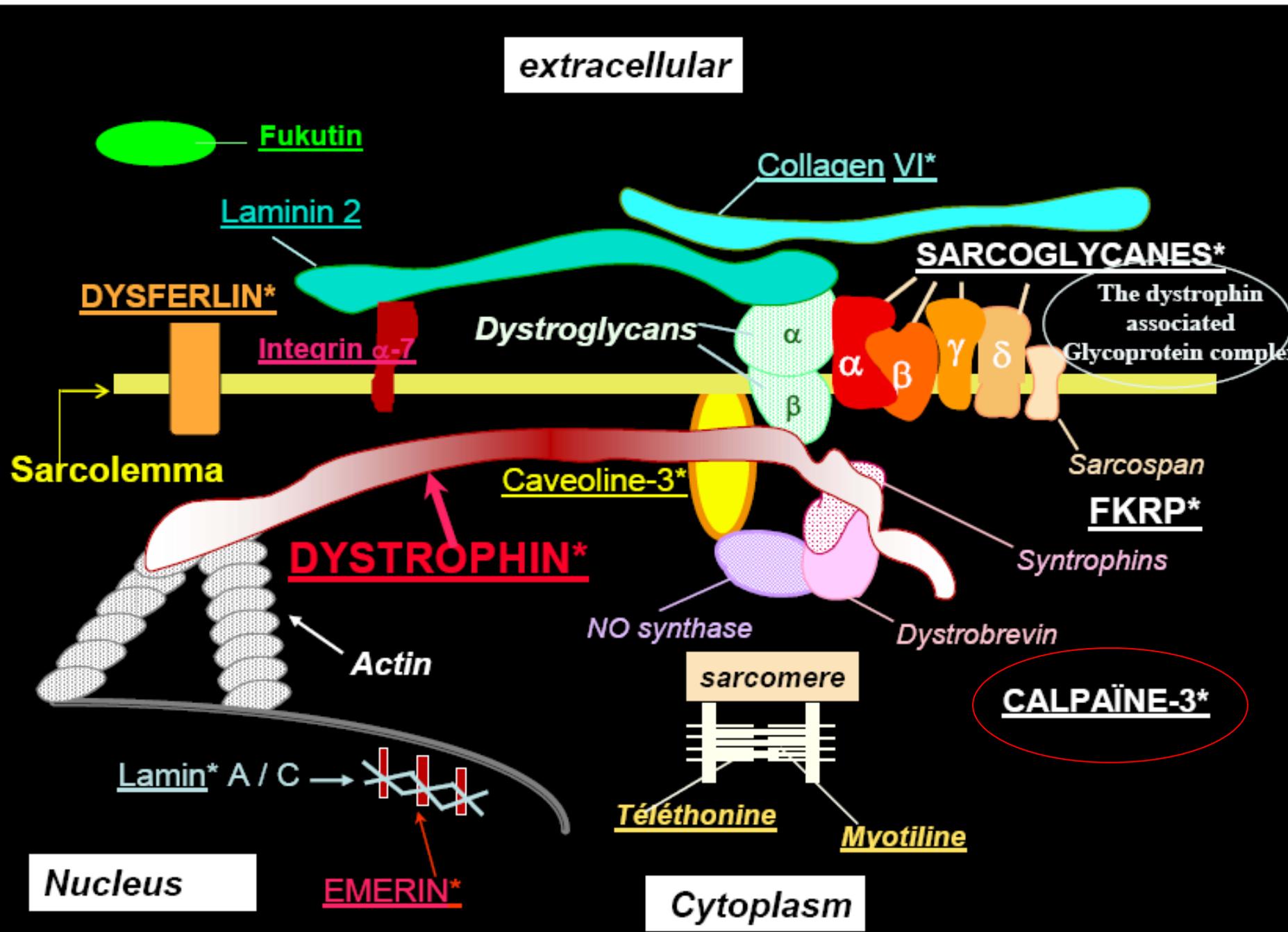
Historia

- Meryon, 1852. Describe casos de DM proximal recesiva (cinturas) y distrofia ligada al sexo benigna (Becker)
- Duchenne (1872): más casos
- DM pelvifemoral (Leyden, 1876 Möbius, 1879)
- DM escápulo-humeral (Erb, 1884)
- DM hereditaria: Erb 1891
- Walton y Natrass, 1954: clasifican las distrofias musculares; válido hasta 1995.
- Bushby, 1995: reclasificación por hallazgos genéticos → continúa actualmente

<u>TIPO</u>	<u>PROTEÍNA</u>	<u>LOCALIZACIÓN</u>	<u>HERENCIA</u>
1A	Miotilina	5q	AD
1B	Laminas A y C	1q	AD
1C	Caveolina 3	3p	AD
1D	?	6q	AD
1E	?	7q	AD
1F	?	?	AD
1G	?	4p21	AD
Bethlem	Colágeno tipo VI (subunidades 1, 2 o 3)	21q, 2q	AD
Otras	?	?	AD
2A	Calpaína 3	15q	AR
2B	Disferlina	2p	AR
2C	Gamma-sarcoglicano	13q	AR
2D	Alfa-sarcoglicano (adhalina)	17q	AR
2E	Beta-sarcoglicano	4q	AR
2F	Delta-sarcoglicano	5q	AR
2G	Teletonina	17q	AR
2H	TRIM-32	9q	AR
2I	Fukutina-related-protein	19q	AR
2J	Titina	2q	AR
2K?	Disminución de alfa dystroglicano	?	AR
otras			AR

LGMD 2-A

- Jackson y Strehler, 1968: describen 37 casos de dos familias Amish
- Familias de la Isla de la Reunión (Beckmann, 1991, Fardeau, 1996) y brasileñas (Passos-Bueno, 1993)
- Muchos más casos desde entonces. En España: Urtasun (1998) y Sáenz (1999, 2003)



Prevalencia

- 30 – 50% de las distrofias de cinturas
- Mayor en determinadas zonas
 - En general: 10-20/100.000 hab
 - Isla de la Reunión: 48/100.000 hab
 - Guipúzcoa: 69/100.000 hab
- Portadores
 - Guipúzcoa: 1/67-100 hab → ¿screening neonatal?

Patogenia

- LGMD
 - Déficit de proteína estructural de músculo (sarcoglicanos, disferlina, fukutina, disferlina...)
 - Déficit enzimático: calpaína-3 y TRIM-32 (2H)
- Calpaína-3: funciones no bien conocidas. Las calpaínas son proteasas activadas por Ca, que contribuyen a la homeostasis de las proteínas de músculo. CAPN-3 tiene un papel importante en la remodelación de citoesqueleto. CAPN-3 disminuye en varias distrofias musculares en que hay déficit primario de otras proteínas

Cuadro clínico-1

- Edad de comienzo
 - 2-45 años.
 - Lo habitual: 2ª década (14-20 años)
- Debilidad, variable, simétrica de cinturas
 - MMII > MMSS
 - Preservación de abductores del muslo
 - Mayor debilidad grupo posterior y aductores MMII
 - Respeta la cara y oculomotores
 - No hay insuficiencia respiratoria (?) ni cardíaca
 - Silla de ruedas después de los 30-35 años
 - Debilidad abdominal

Cuadro clínico-2

- Atrofias
 - Proporcionales a la debilidad. Algunas características
- Contracturas
 - Retracción aquílea. La marcha de puntillas puede ser el primer síntoma
 - Tardíamente: columna rígida
- Arreflexia





C. Angelini













Evolución

- Lentamente e invariablemente progresiva
- Variabilidad intra- e interfamiliar
- Silla de ruedas nunca antes de la 4^a década
- Esperanza de vida normal

Pruebas complementarias

- Enzimas musculares elevadas (hasta 80 veces el valor máximo normal). Cifras inversamente proporcionales al tiempo de evolución
- EMG intensamente miopático
 - Máximo esfuerzo rico, de baja amplitud
 - Potenciales de unidad motora pequeños, cortos y polifásicos

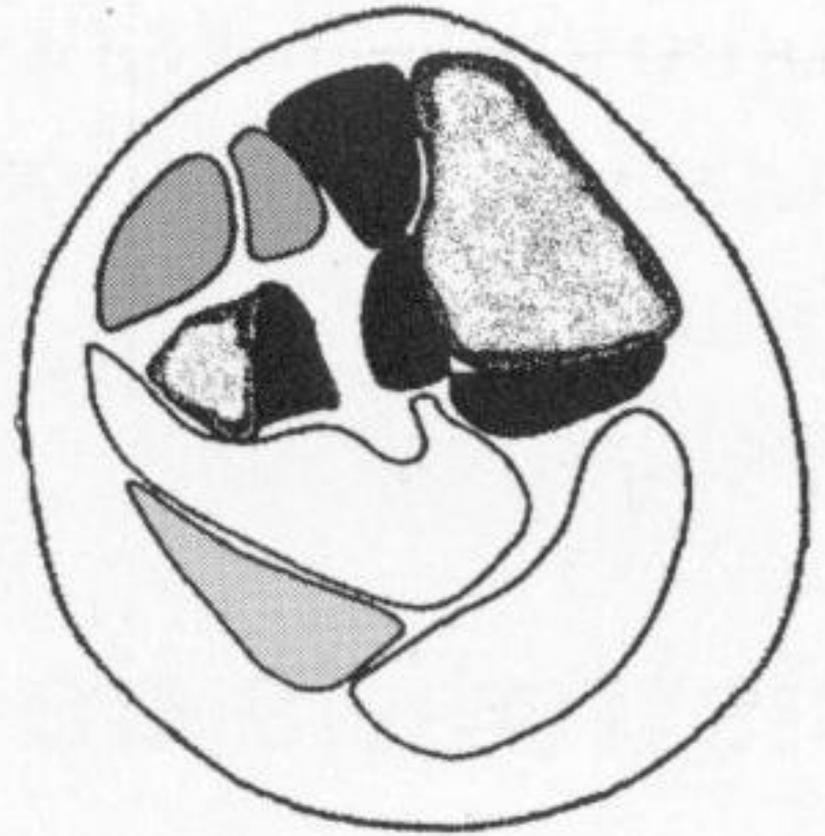
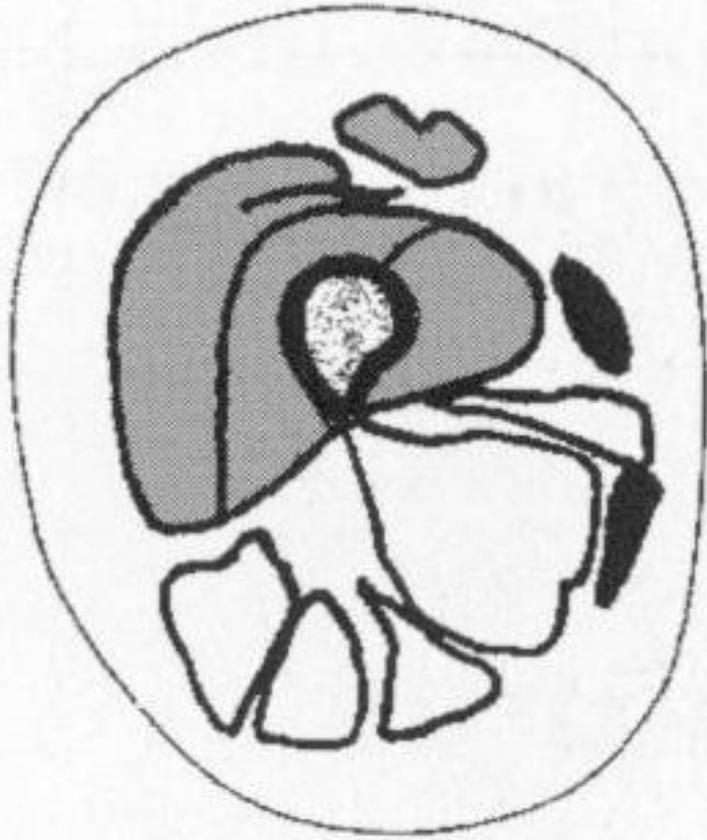


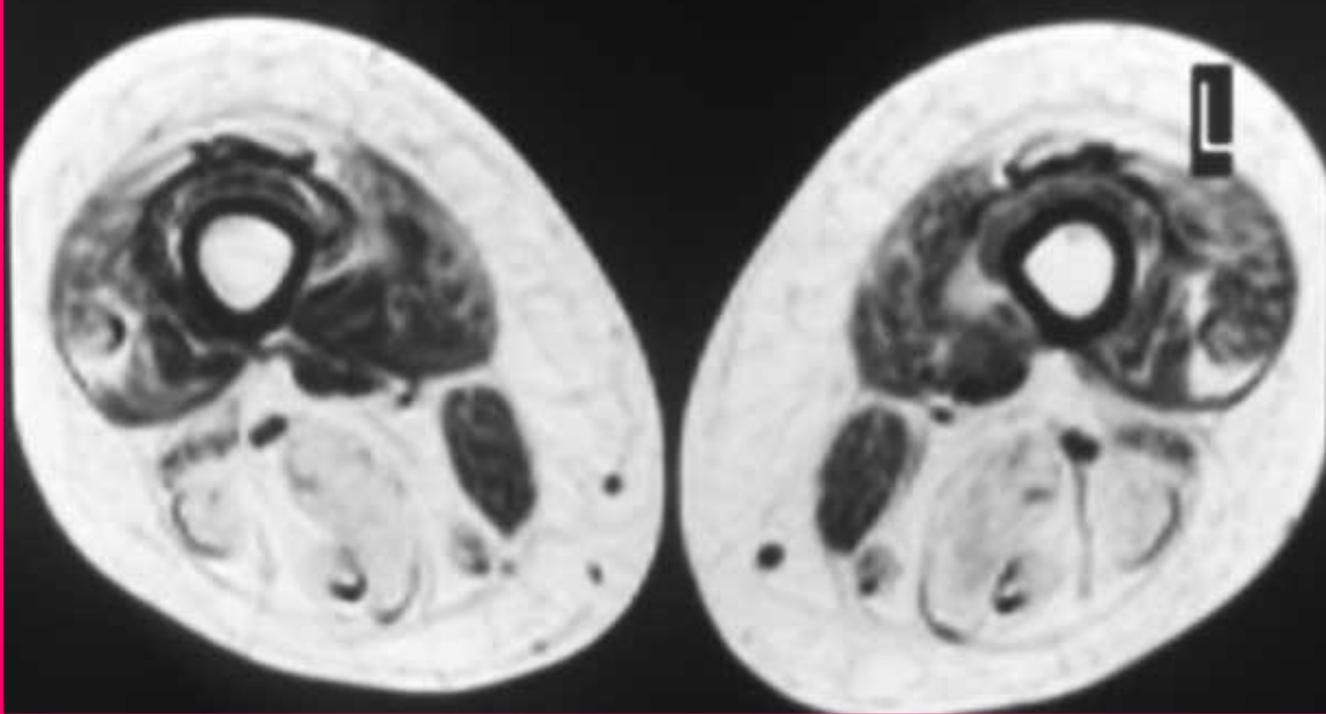
400 μ V
100 ms



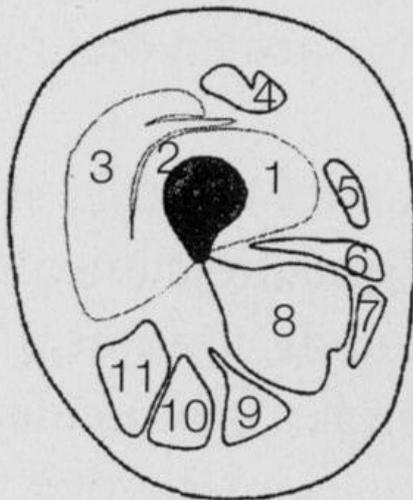
Pruebas de imagen

- Útiles para orientar el estudio genético
- Predominio de afectación en grupo posterior del muslo y de la pierna
- Predominio de afectación de aductores
- Sartorio indemne

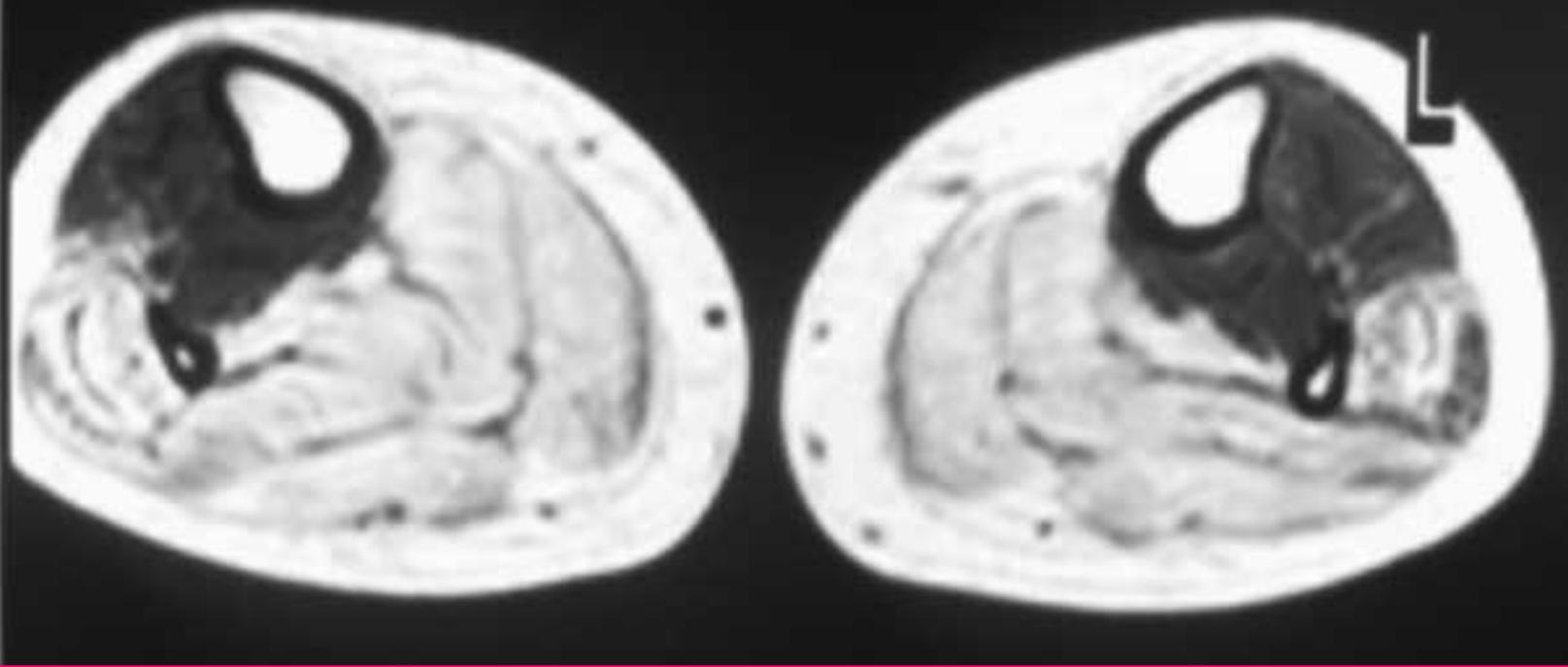




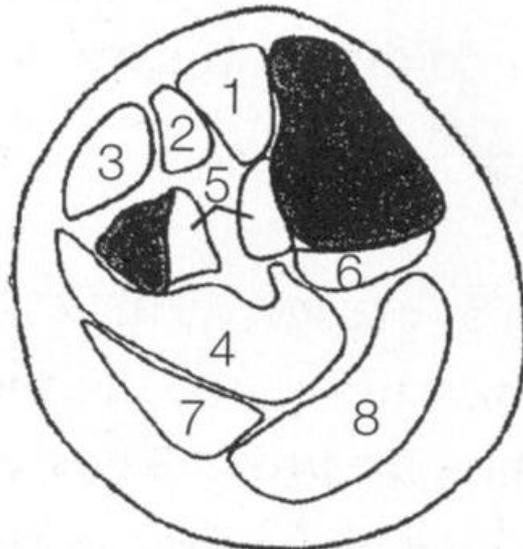
Muslo



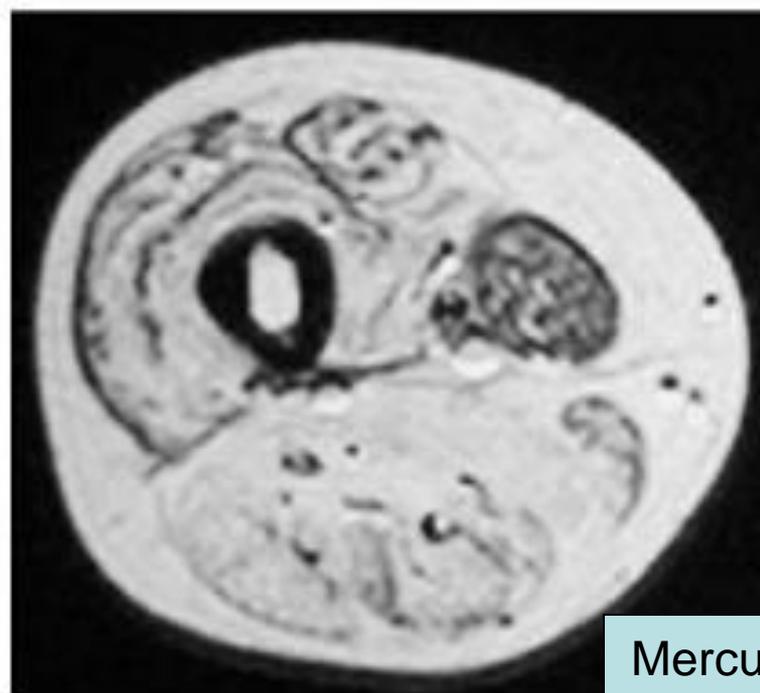
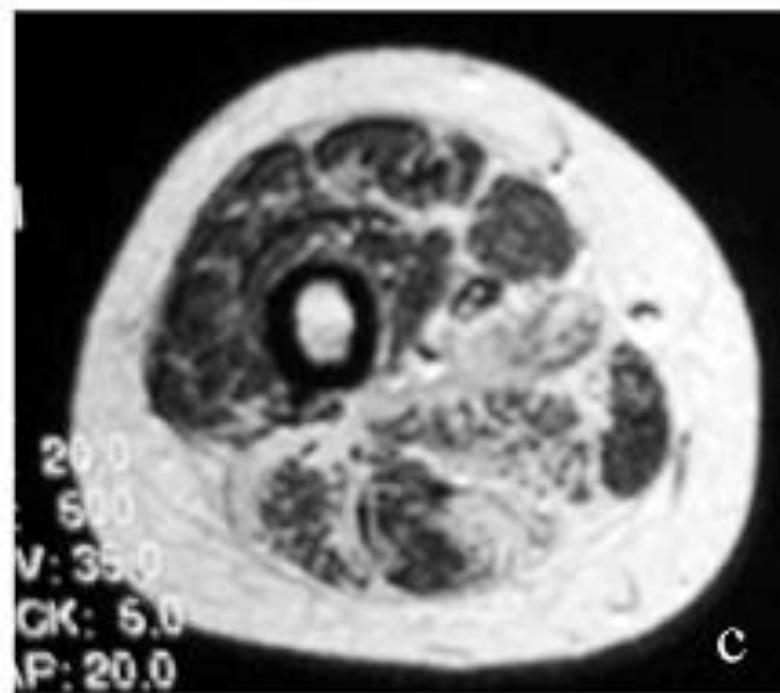
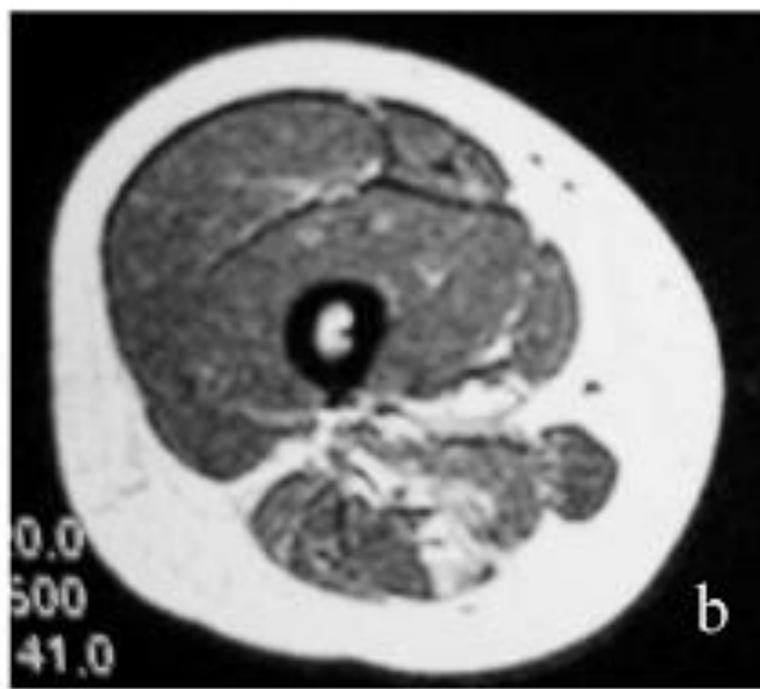
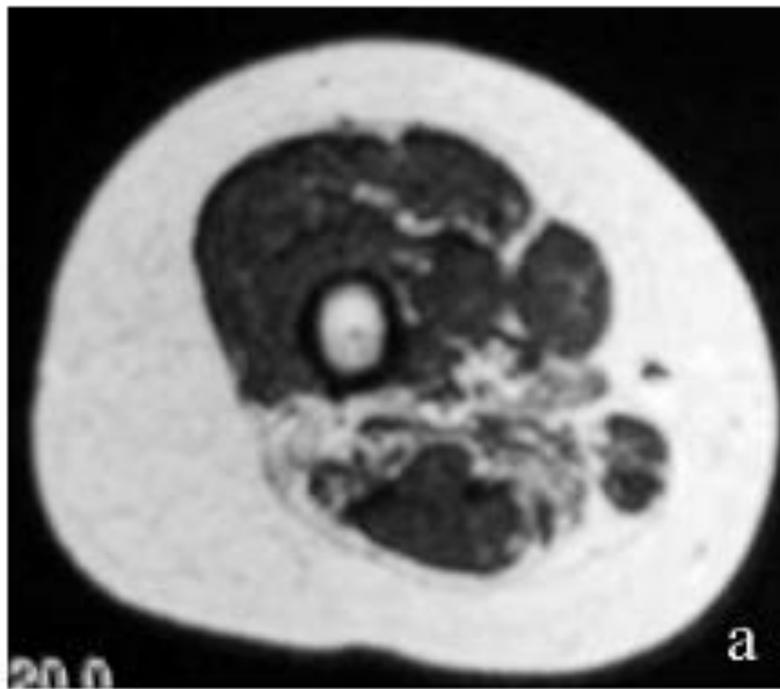
- | | |
|---------------------|--------------------------------------|
| 1. Vasto medial | 10. Semitendinoso |
| 2. Vasto intermedio | 11. Bíceps femoral
(cabeza larga) |
| 3. Vasto lateral | |
| 4. Recto anterior | |
| 5. Sartorio | |
| 6. Aductor largo | |
| 7. <i>Gracilis</i> | |
| 8. Aductor mayor | |
| 9. Semimembranoso | |

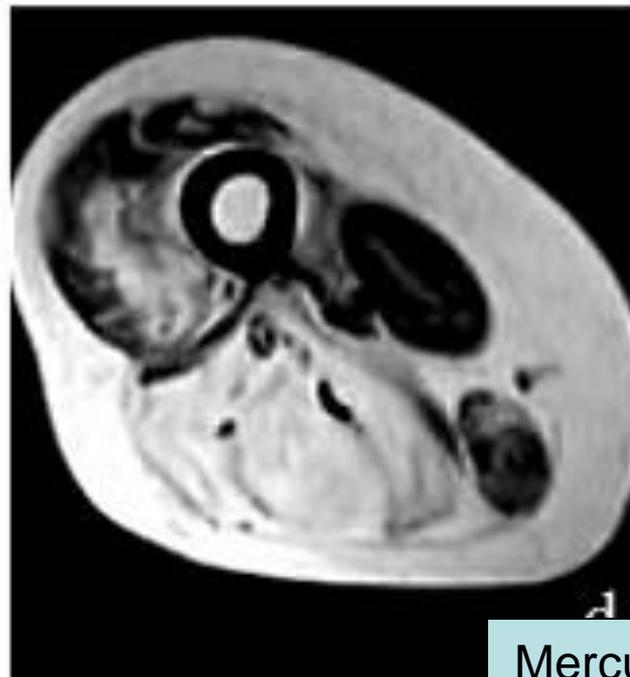
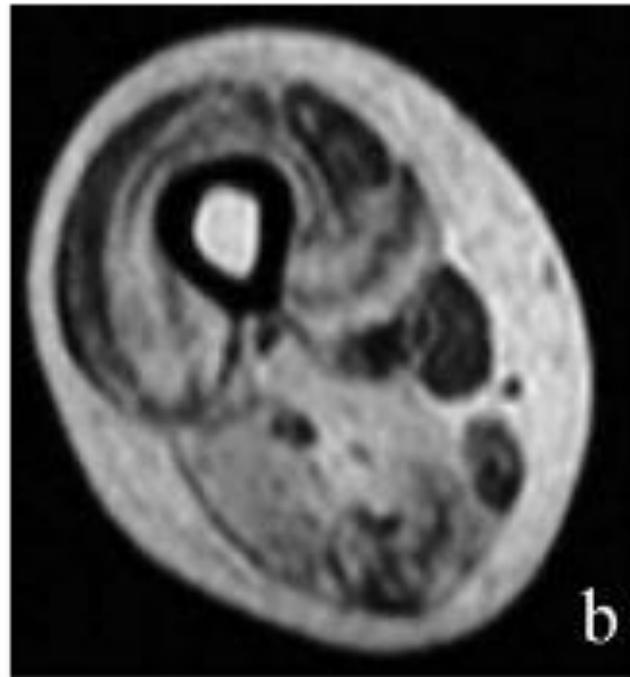
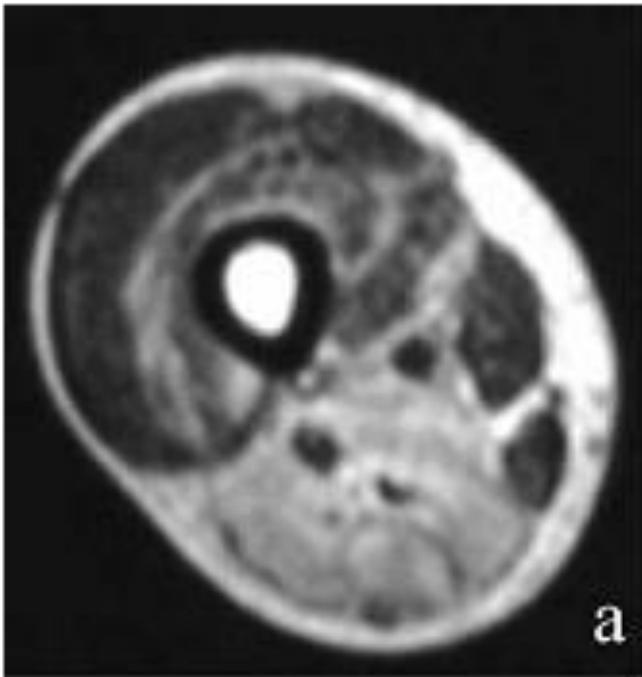


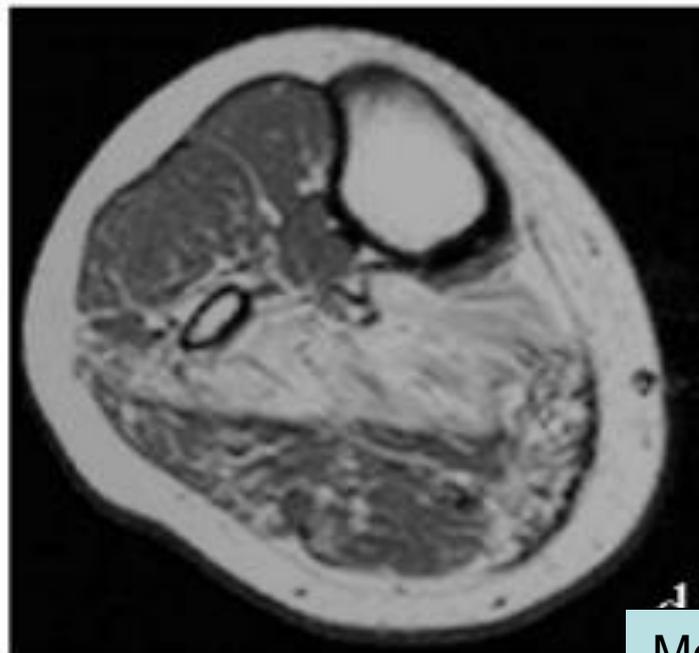
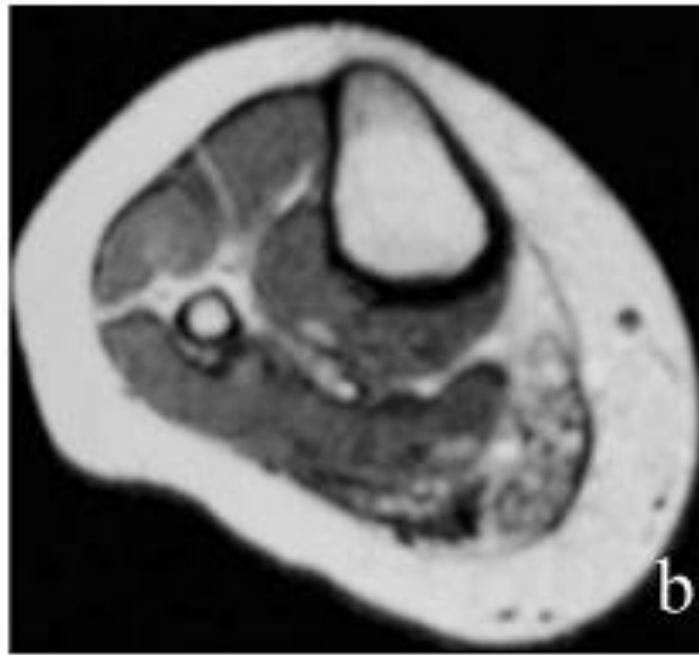
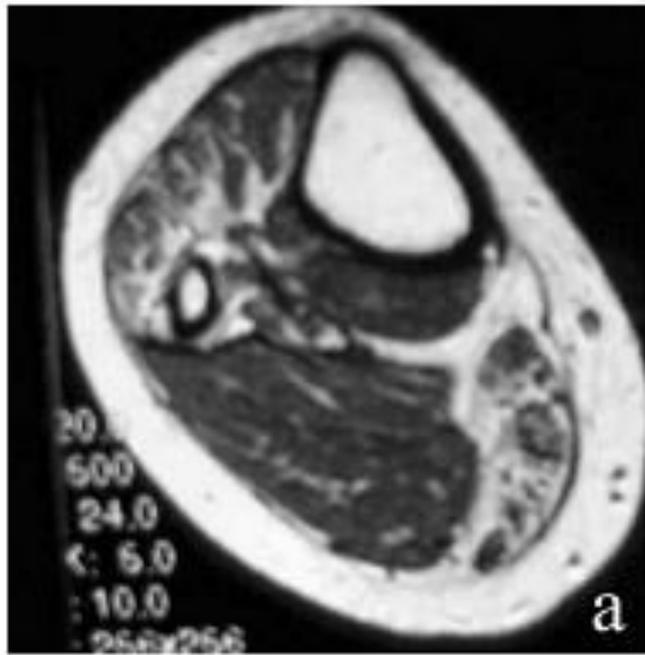
Pierna



1. Tibial anterior
2. Extensor largo de los dedos
3. Peroneo largo
4. Sóleo
5. Tibial posterior
6. Poplíteo
7. Gemelo externo
8. Gemelo interno

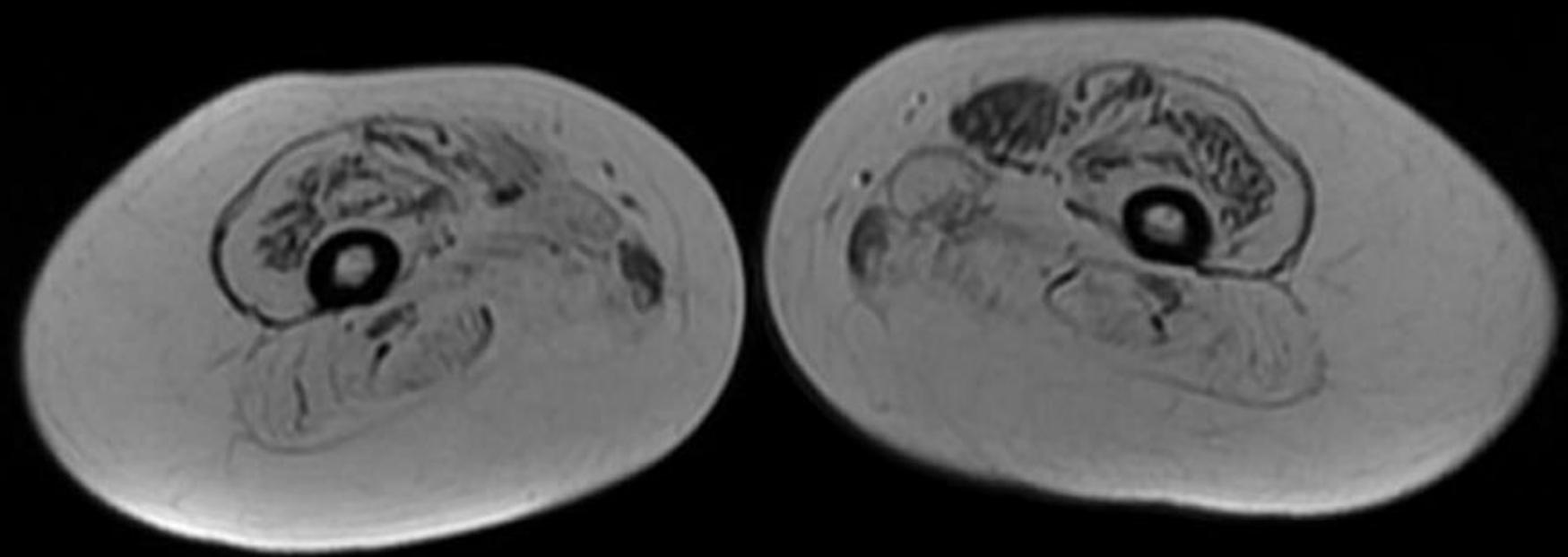






x 1.305

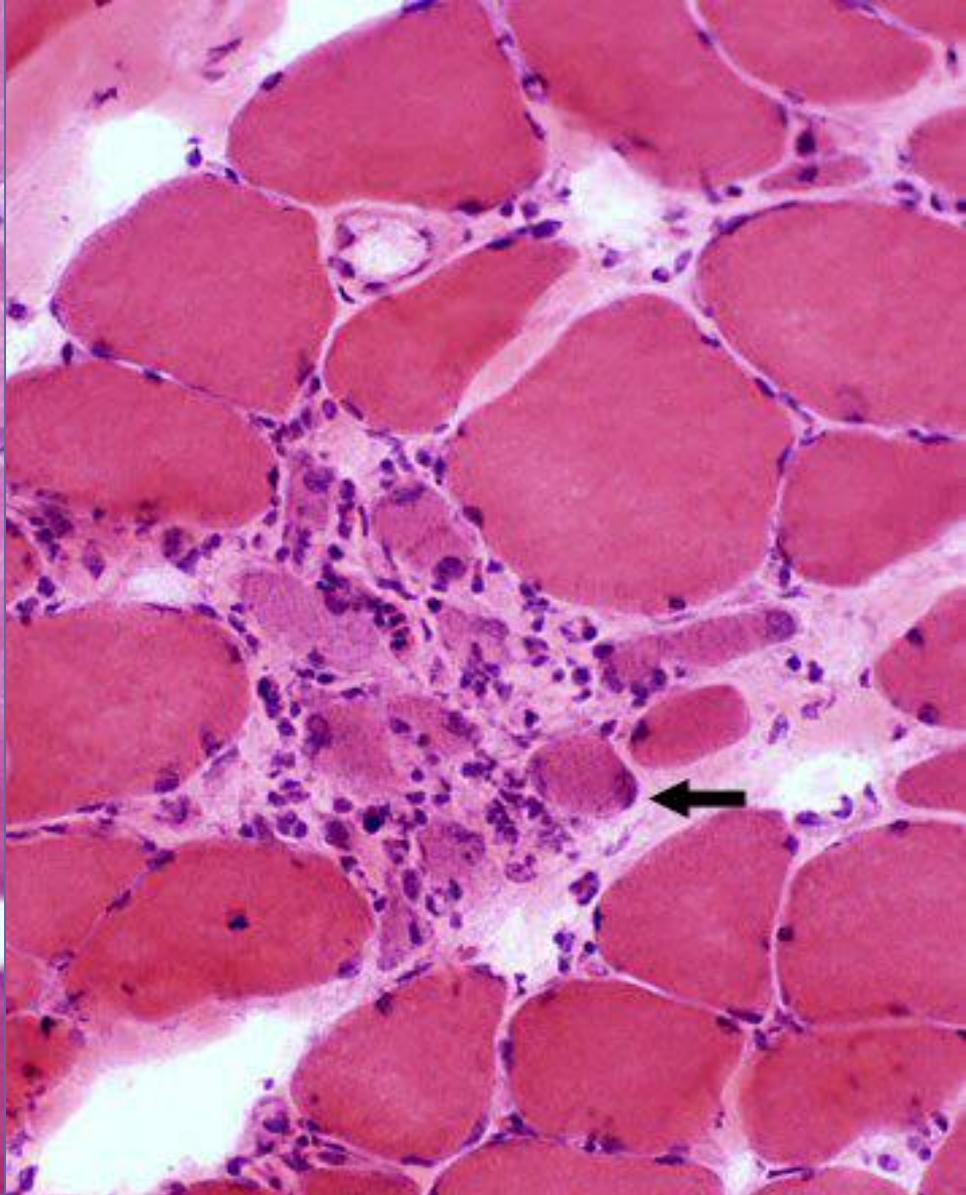
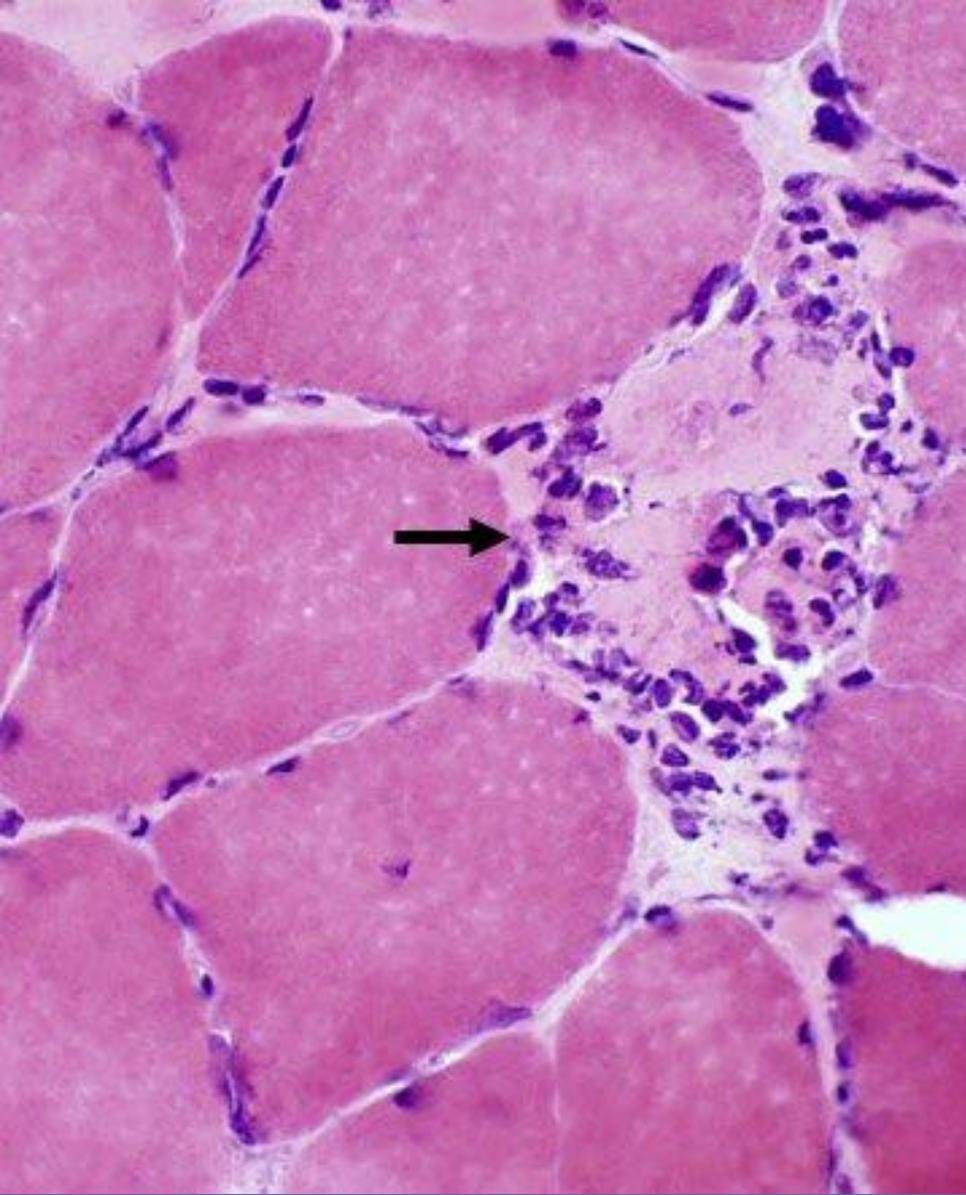
R



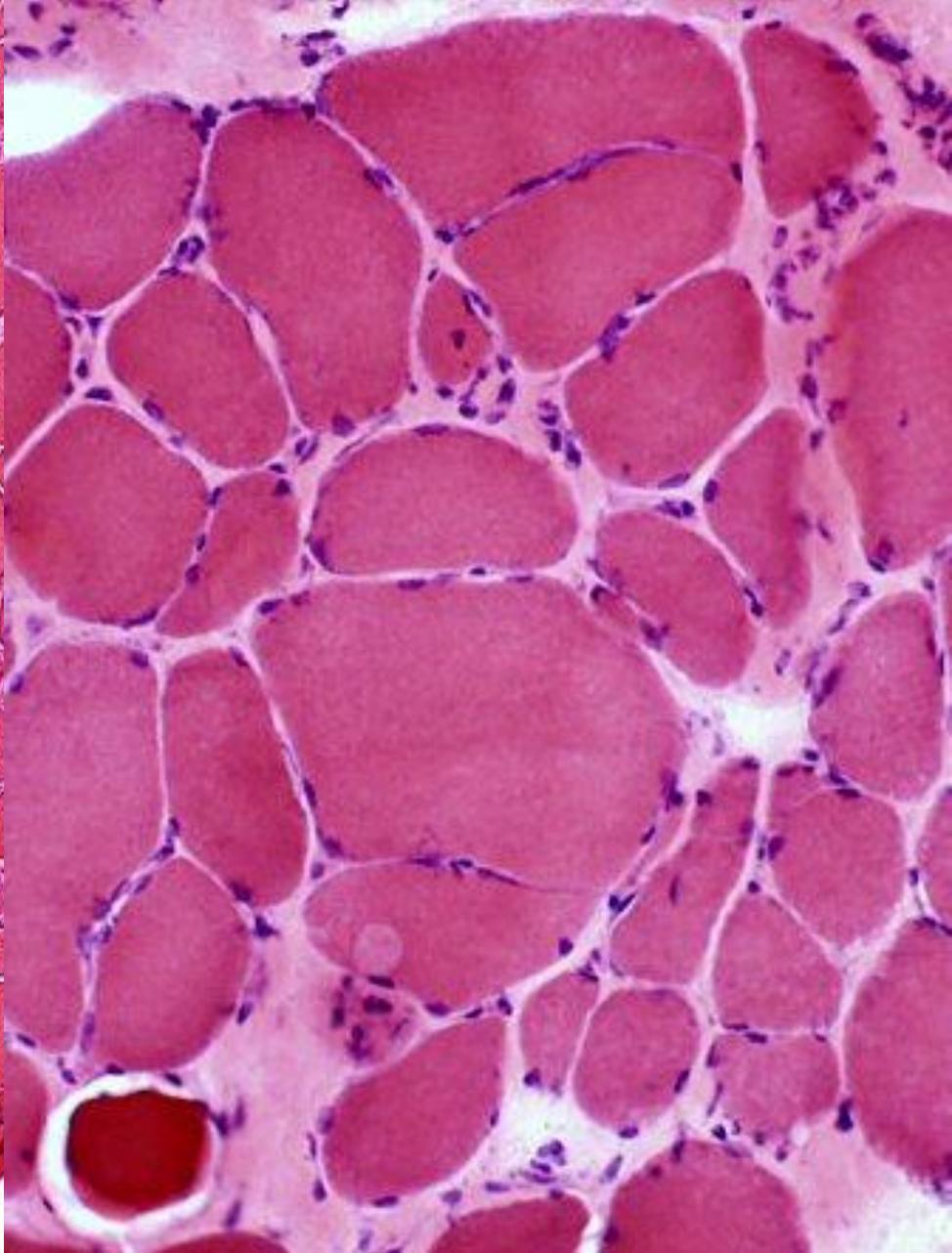
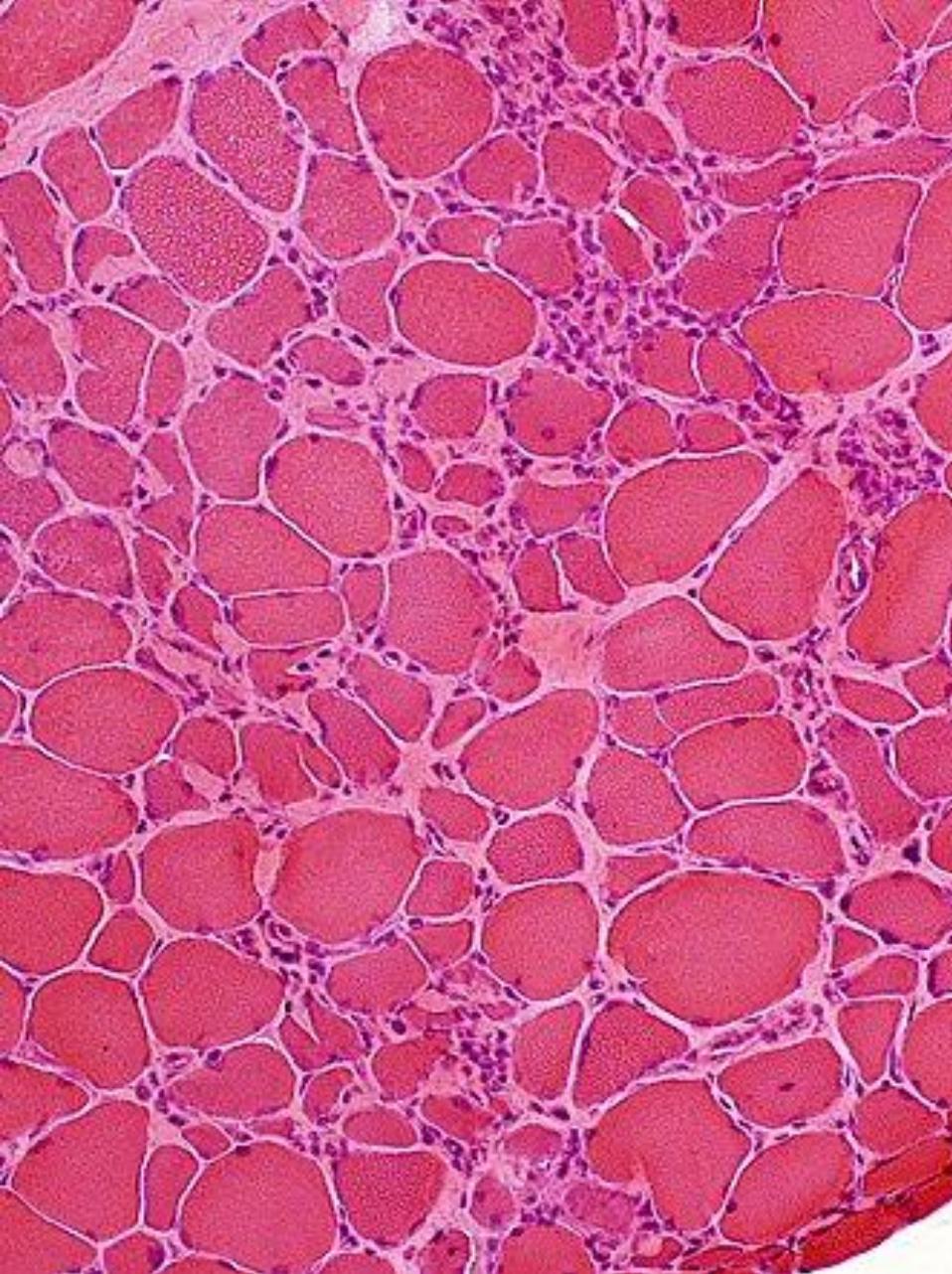
1111

Biopsia muscular

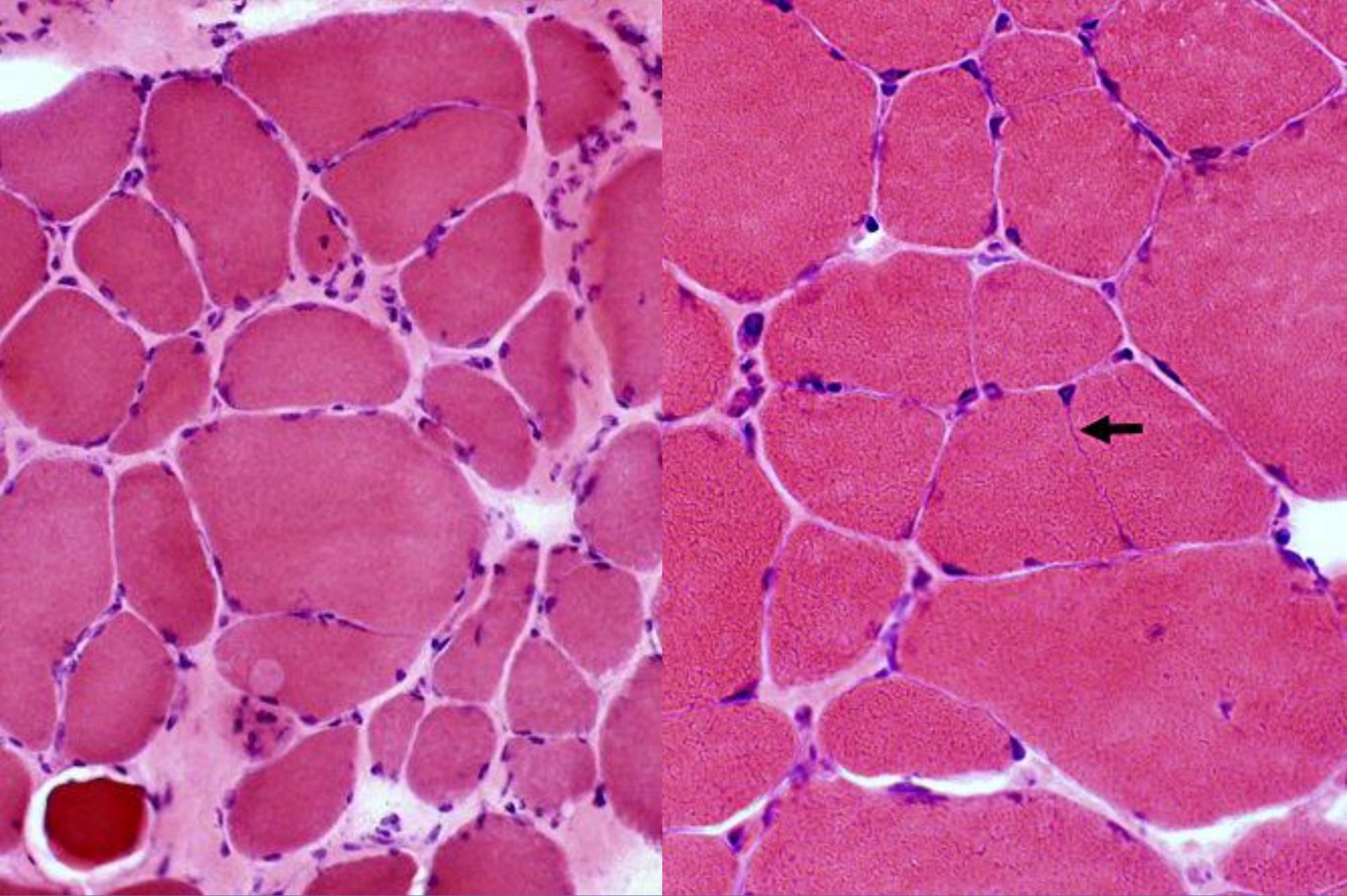
- Cambios distróficos
 - Necrosis
 - Regeneración
 - Aumento de conectivo
 - Splitting
- No hay datos que la distingan de otras distrofias de cinturas
- No hay tinción para calpaína



Necrosis y regeneración



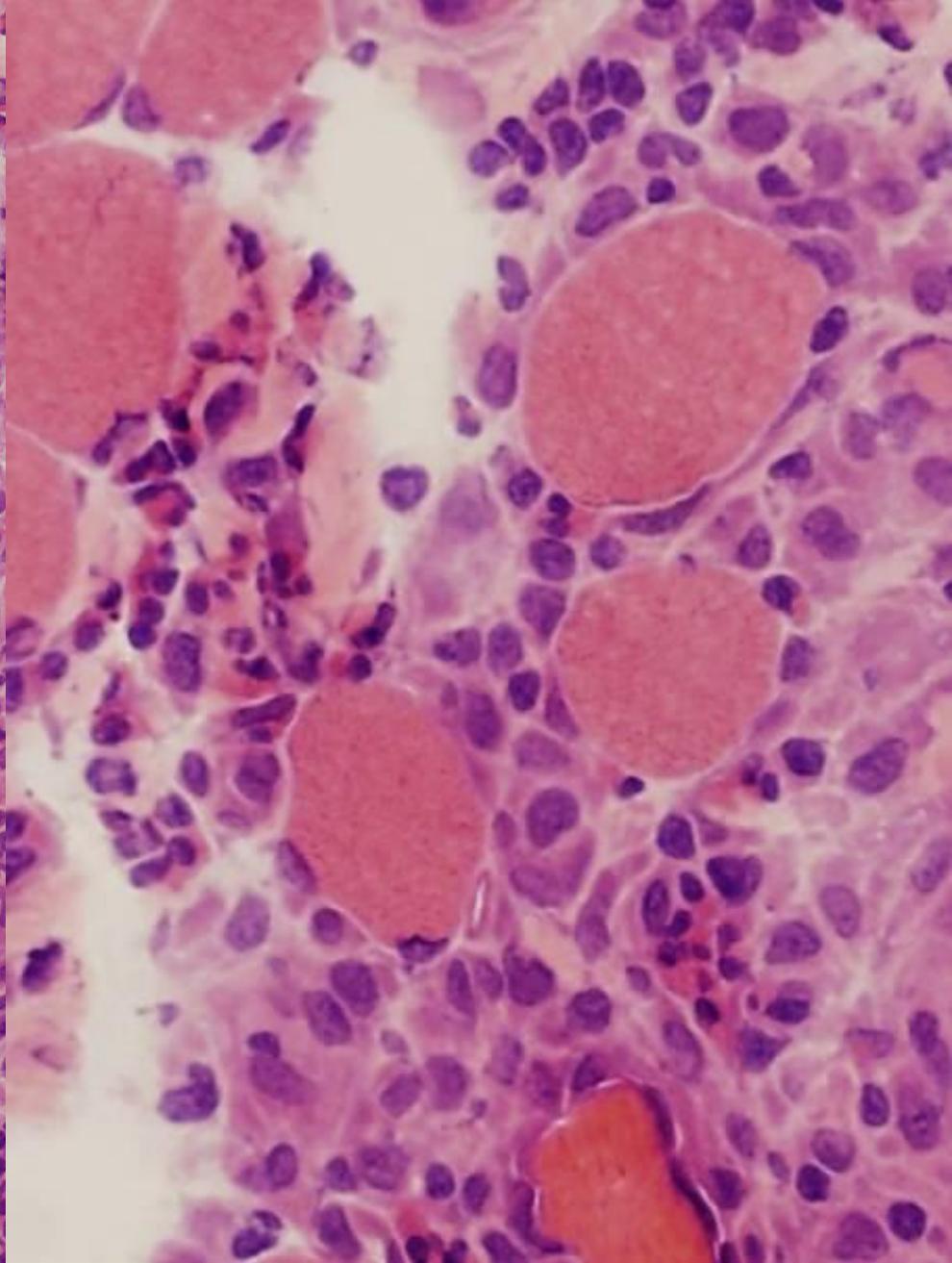
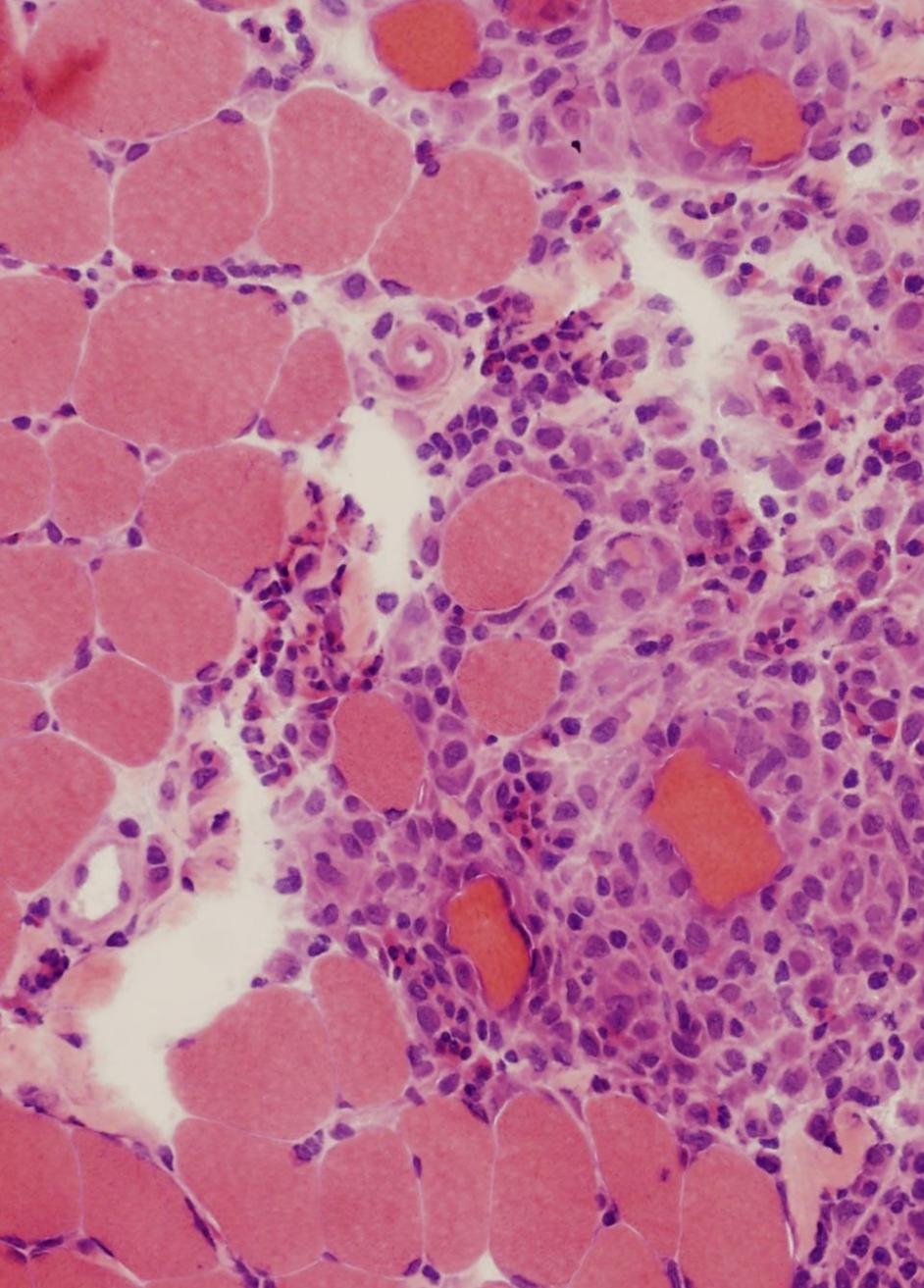
Variabilidad en el diámetro de las fibras
Aumento del conectivo endomysial



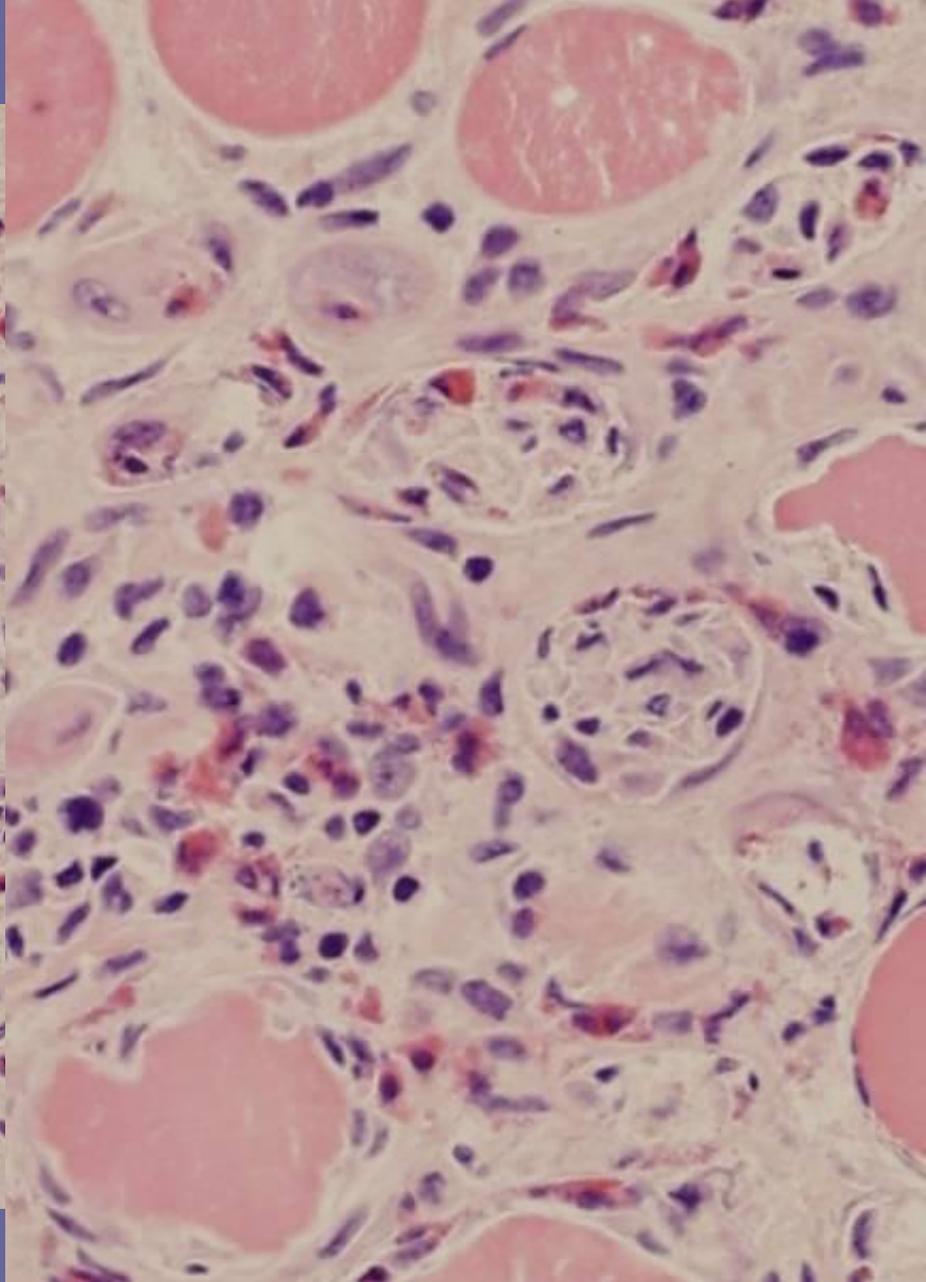
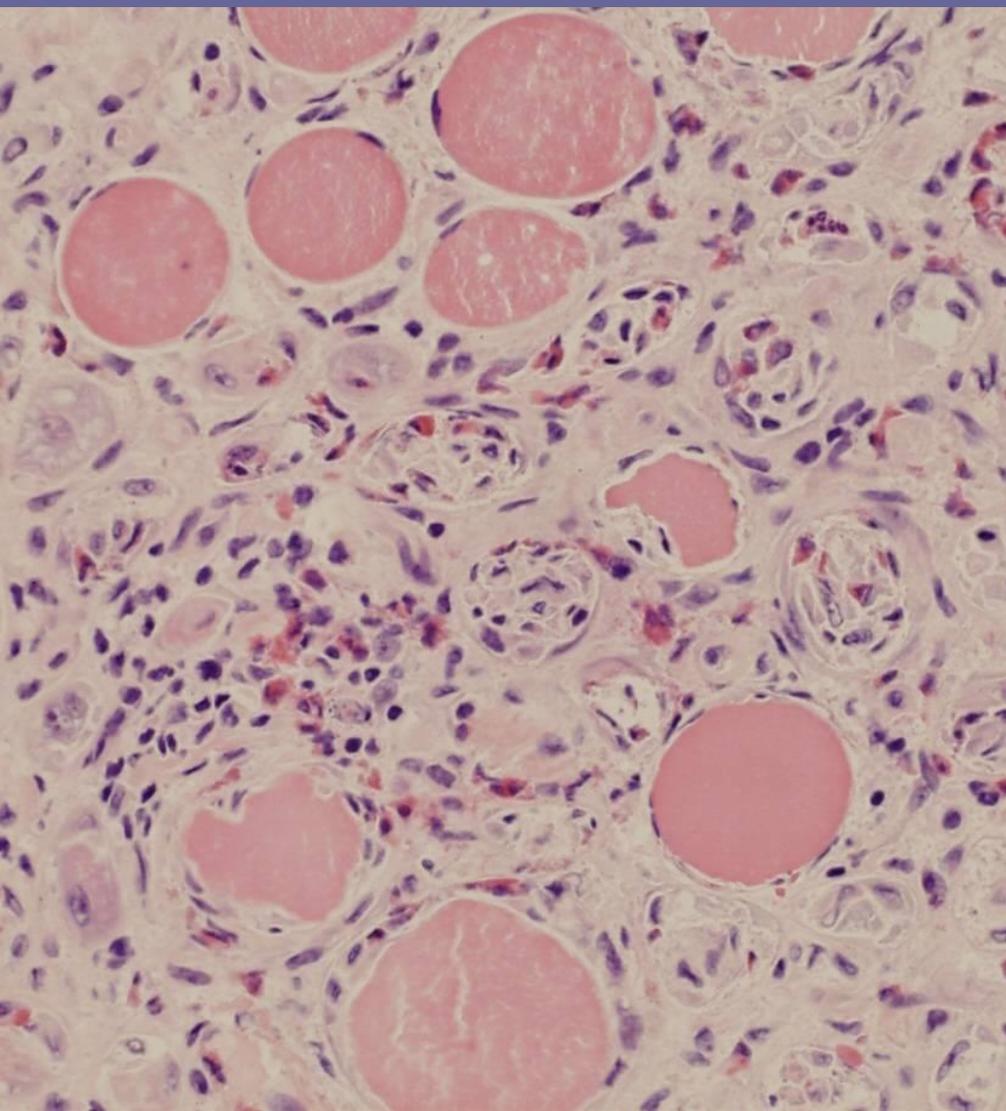
Splitting



Centralización nuclear



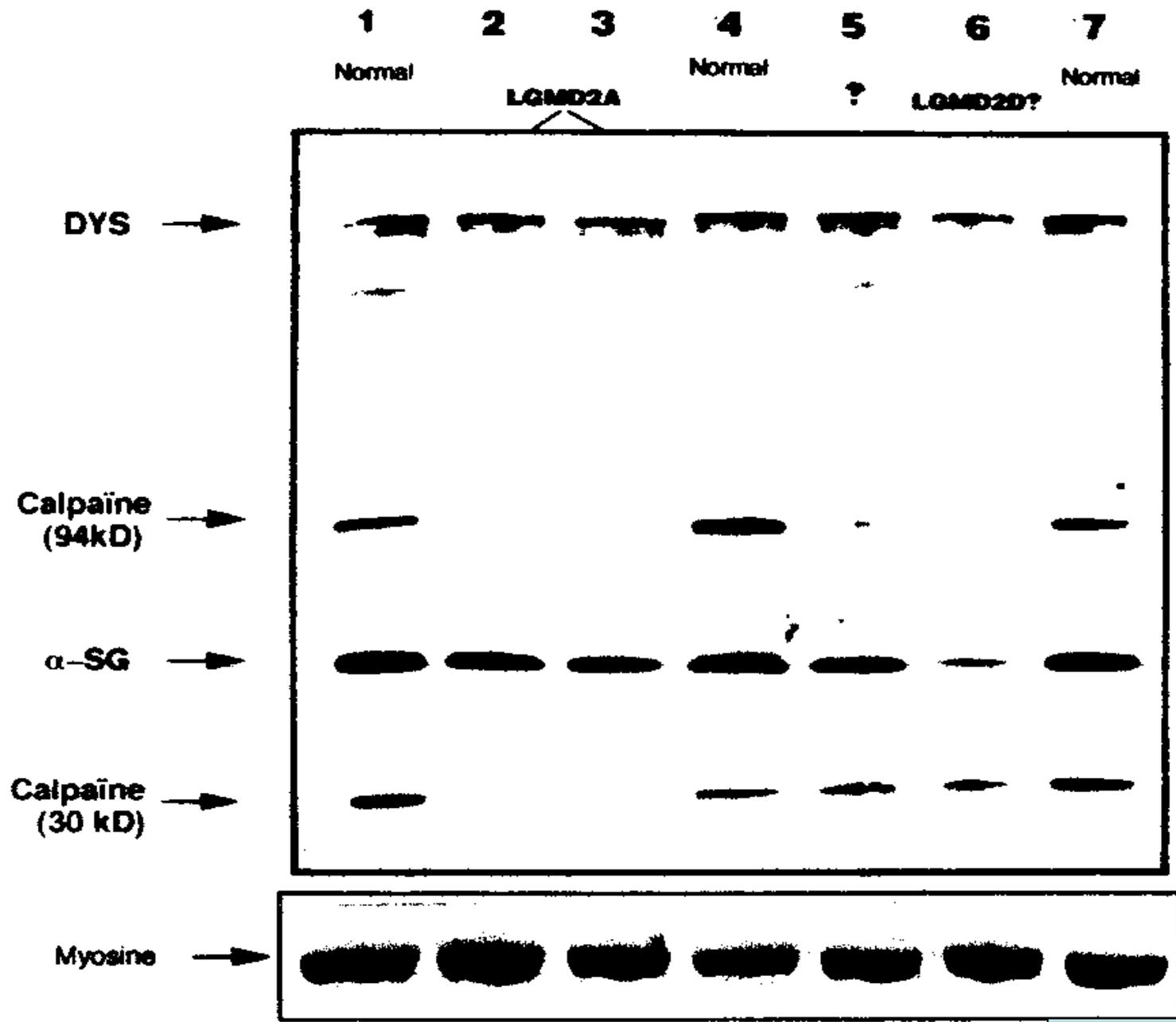
Infiltración por eosinófilos en edades precoces



Infiltración por eosinófilos en edades precoces

Western Blot

- Déficit o ausencia de calpaína
- ¡Ojo! Hay déficit secundario de CAPN-3 en otras distrofias musculares de cinturas: distrofinopatías, LGMD 1-C (caveolina-3), 2-B (disferlina), 2-I (fukutina), 2-J (titina)
- Hay falsos negativos

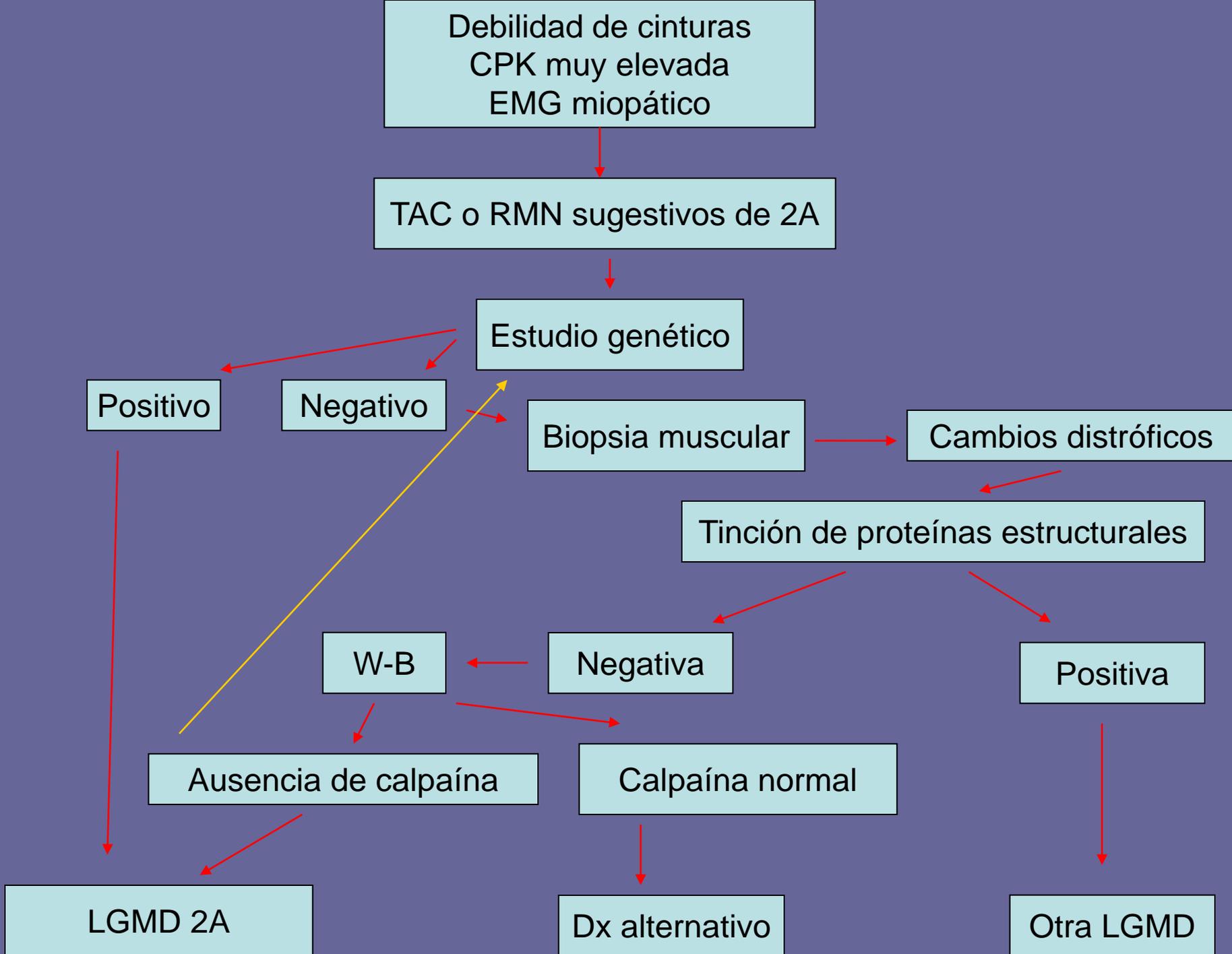


Estudio genético

- Esencial para el diagnóstico del paciente y detección de portadores (herencia autosómica recesiva) → consejo genético
- Locus 15q15.1
- Más de 300 mutaciones descritas
- La mayoría de los casos se concentran en unas pocas mutaciones

Diagnóstico

- Debilidad de cinturas de curso progresivo
- Elevación importante de CK
- EMG miopático
- Hallazgos de RMN
- Estudio genético
- En caso de duda, biopsia con W-B



Diagnóstico diferencial-1

- Otras distrofias de cinturas
 - Distribución de la debilidad
 - Tinción de proteínas
 - W-B
 - Genética
- Distrofia facio-escápulo-humeral (frecuente)
 - Asimetría
 - Escaso aumento de CPK
 - Afectación facial
- Amiotrofia espinal crónica
 - EMG
 - Biopsia

Diagnóstico diferencial-2

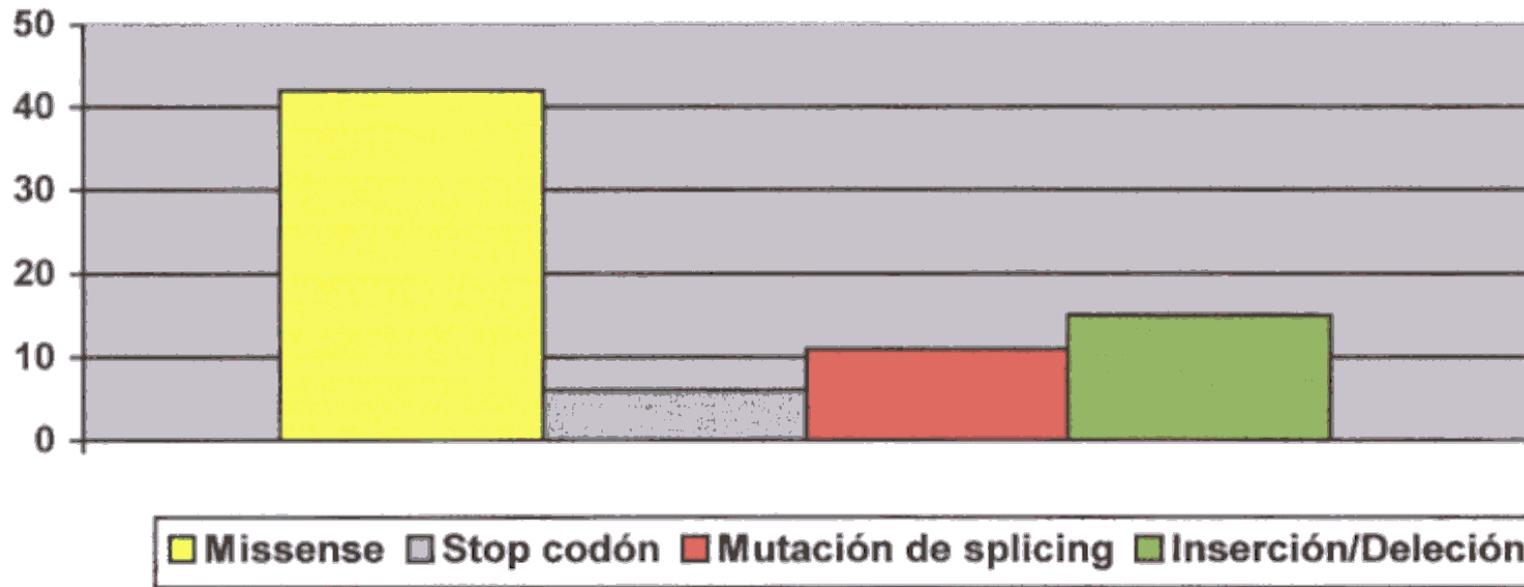
- Miopatías inflamatorias
 - Biopsia
 - Enfermedades tratables
- Miopatías metabólicas
 - McArdle: fluctuación de CK y contracturas con el ejercicio
 - Pompe: CK levemente aumentada y afectación respiratoria
 - Mitocondriales: suele haber otros órganos o sistemas afectados (músc ocular)

Diagnóstico diferencial-3

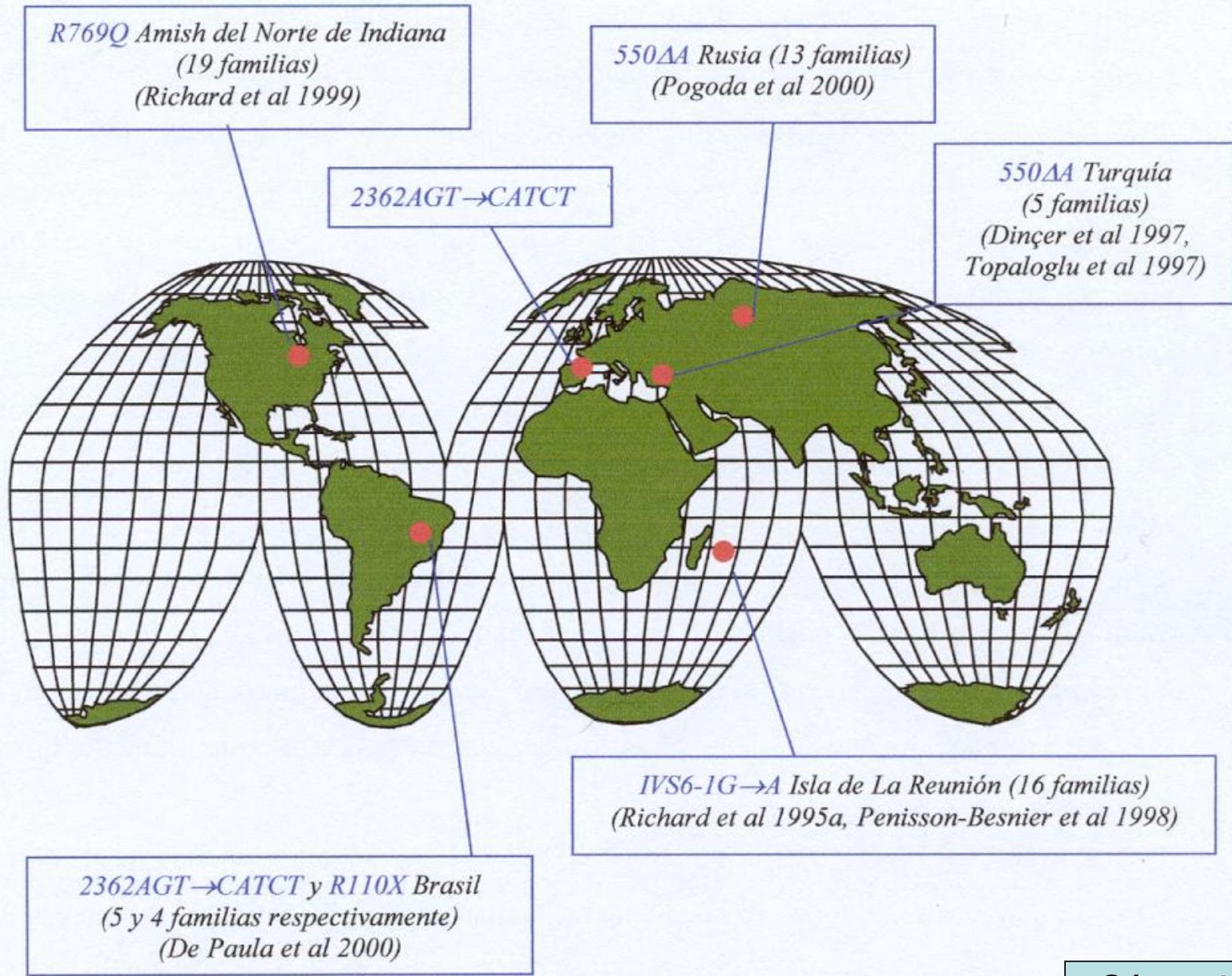
- Procesos miotónicos
 - Steinert (DM-1): miotonía, facies característica, herencia dominante, afectación multisistémica
 - PROMM (DM-2): miotonía, herencia dominante, dolor
- Miopatías congénitas
 - Hallazgos histopatológicos
 - Edad de comienzo

Genética

- Herencia autosómica recesiva
- Cr15q15.1
- Más de 300 mutaciones descritas
 - Missense: 80%
 - Splicing: 15%
 - Codon-stop: 5%
 - Algunas son características, como la vasca:
Exon 22, 2362AG→CATCT (76%)



N=74

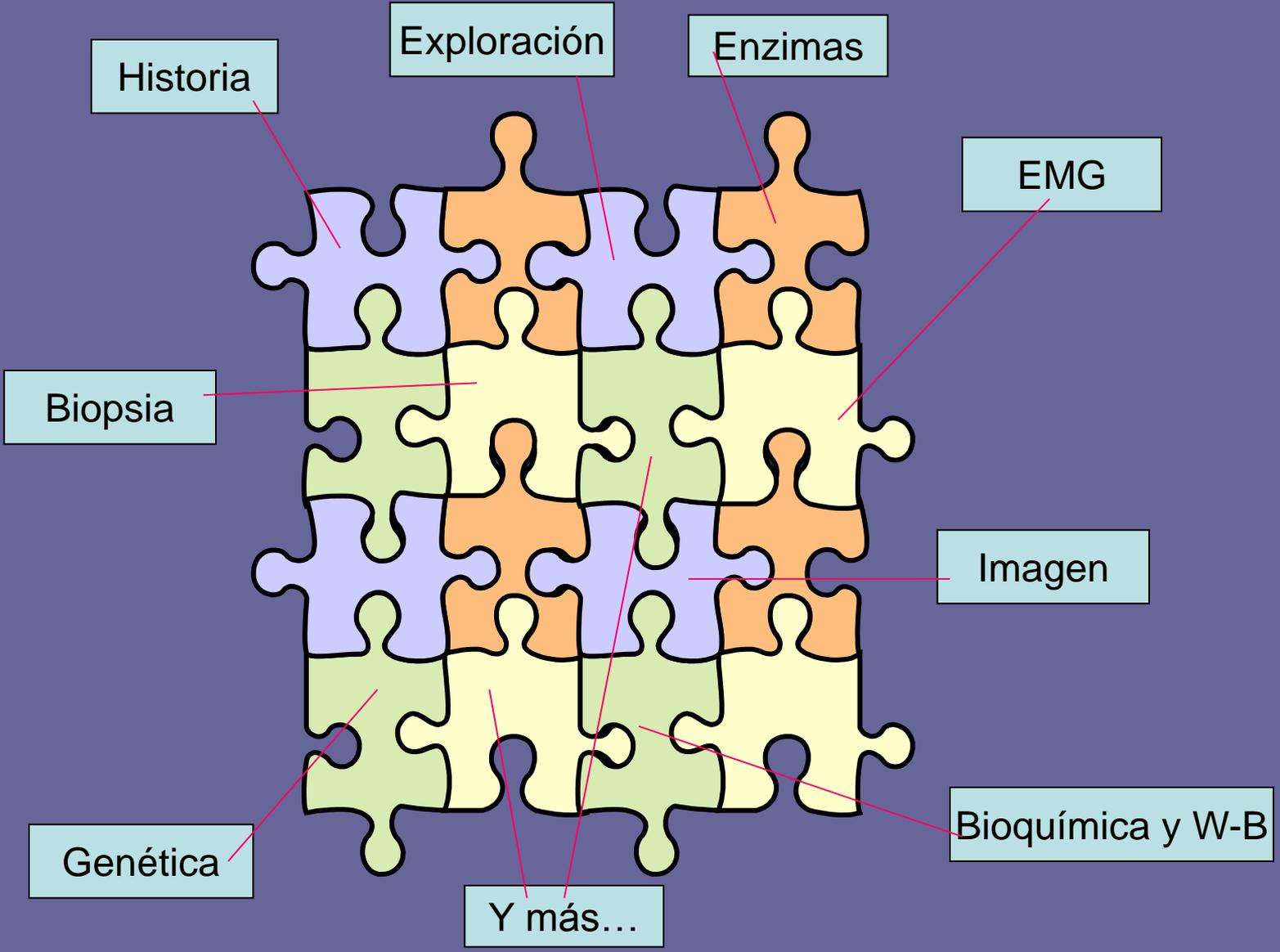


Manejo

- Tratamiento sintomático
- Estudio de portadores
- Consejo genético
- ¿Tratamiento anti-inflamatorio en fases precoces?

Futuro

- Ensayos de salto de exón
- Chaperonas
- Tratamientos génicos



Historia

Exploración

Enzimas

EMG

Biopsia

Imagen

Genética

Bioquímica y W-B

Y más...



Muchas gracias por su atención