Marzo de 2023 (9ª edición) Traducción 2026

SABER Y ENTENDER

FICHA TÉCNICA

Principales enfermedades neuro-musculares

Tras un breve recordatorio de la estructura de la unidad motora y de los diferentes modos de transmisión genética, este documento presenta una sucinta descripción de las principales enfermedades neuromusculares y de su tratamiento.

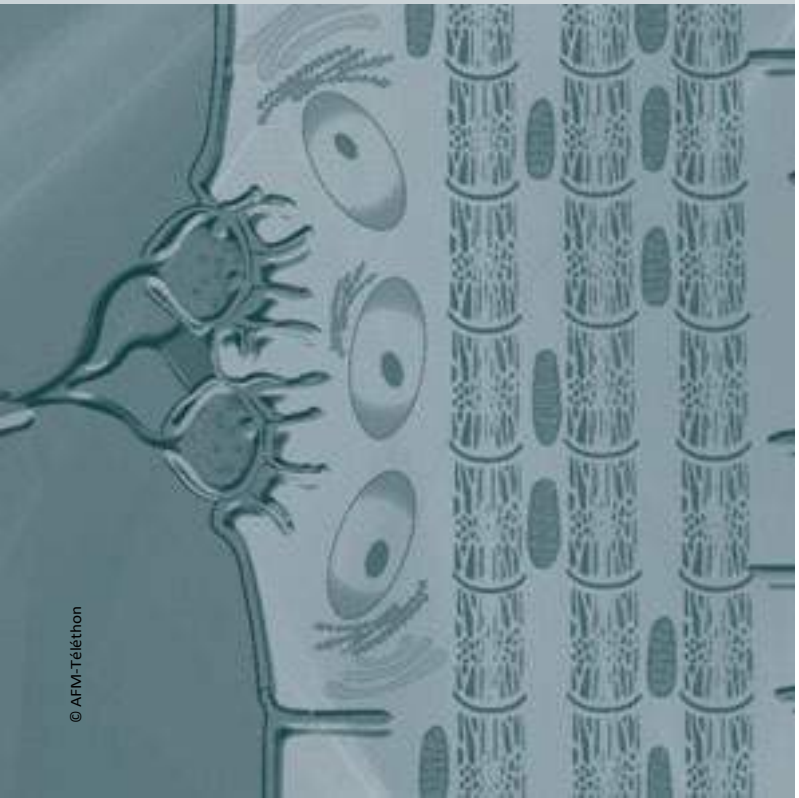
Para cada grupo de enfermedades, se indica la zona de la unidad motora y, en algunos casos, las proteínas relacionadas se indican en un recuadro.

Se facilitan, cuando existen, las codificaciones de Orphanet (códigos ORPHA) y de la base OMIM® *Online Mendelian Inheritance In Man*® (códigos MIM).

Los grupos de enfermedades neuromusculares se presentan por orden alfabético.

El índice, al final del documento, incluye una lista alfabética de nombres de enfermedades que remiten al grupo de enfermedades neuromusculares correspondiente.

Las proteínas y los genes se recogen también en índices separados.



© AFM-Téléthon

Federación Española de Enfermedades Neuromusculares asem

AFMTÉLÉTHON INNOVER POUR GUÉRIR

ÍNDICE

Las enfermedades neuromusculares 6
- Unidad motora 6
- Proteínas implicadas en las enfermedades neuromusculares 7

Modos de transmisión 9
- Transmisión mendeliana 9
- Transmisión materna 10

Amiotrofias espinales proximales asociadas al gen *SMN1* (o SMA, del inglés *Spinal Muscular Atrophy*) 11
- Amiotrofia espinal infantil tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman) 11
- Amiotrofia espinal infantil tipo II 11
- Amiotrofia espinal infantil tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander) 11
- Amiotrofia espinal del adulto tipo IV 12

Canalopatías musculares - Parálisis periódicas 12
- Adinamia episódica de Gamstorp (parálisis periódica hipercalémica) 13
- Parálisis periódica hipocalémica tipo II 13
- Enfermedad de Westphal (parálisis periódica hipocalémica) 13
- Síndrome de Andersen-Tawil 13

Canalopatías musculares - Síndromes miotónicos no distróficos 13
- Miotonía congénita de Becker 13
- Miotonía congénita de Thomsen 14
- Paramiotonía de Von Eulenburg 14
- Miotonía del canal de sodio (miotonía agravada por el potasio, miotonía fluctuante, miotonía permanente, miotonía sensible a la acetazolamida) 14

Distrofias musculares congénitas (DMC) 15
- Distrofias musculares congénitas con alteraciones de la matriz extracelular 16
  - DMC de Ullrich (UCMD) 16
  - DMC *con déficit primario de merosina o* tipo 1A (MDC1A) 17
  - DMC con déficit en integrina α7 17
- Alfa-distroglicanopatías 17
  - Distrofia muscular de Fukuyama 18
  - Síndrome músculo-ojo-cerebro o MEB (del inglés, *Muscle-Eye-Brain*) 19
  - Síndrome de Walker-Warburg 19
  - DMC por mutación en el gen *LARGE* (MDC1D) 19
- DMC asociadas a anomalías de las proteínas del retículo endoplásmico 19
  - DMC con rigidez espinal tipo 1 (RSMD1) o selenopatía 19
- DMC asociadas a anomalías de la envoltura nuclear
  - DMC por mutación del gen *LMNA* (L-CMD) o laminopatía 19

Distrofias musculares de Emery-Dreifuss (DMED) 21

Distrofias musculares de cinturas (LGMD, del inglés *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) 22
- LGMD R1 asociada a la calpaína o calpainopatía (antes LGMD2A) 23
- LGMD R2 asociada a la disferlina o disferlinopatía (antes LGMD2B) 23
- Sarcoglicanopatías: LGMD R3 asociada al α-sarcoglicano (antes LGMD2D), LGMD R4 asociada al ß-sarcoglicano (antes LGMD2E), LGMD R5, asociada al γ-sarcoglicano (antes LGMD2C), LGMD R6 asociada al δ-sarcoglicano (antes LGMD2F) 24
- LGMD R7 asociada a la teletonina (antes LGMD2G) 24
- LGMD R8 asociada a *TRIM32* (antes LGMD2H) 24
- LGMD R9 asociada a *FKRP* (antes LGMD2I) 24
- LGMD R10 asociada a la titina (antes LGMD2J) 25
- LGMD R11 asociada a *POMT1* (antes LGMD2K) 25
- LGMD R12 asociada a la anoctamina 5 (antes LGMD2L) 25
- LGMD R13 asociada a la fukutina (antes LGMD2M) 25
- LGMD R14 asociada a *POMT2* (antes LGMD2N) 25
- LGMD R15 asociada a *POMGNT1* (antes LGMD2O) 25
- LGMD R16 asociada al α-distroglicano (antes LGMD2P) 26
- LGMD R17 asociada a la plectina (antes LGMD2Q) 26
- LGMD R18 asociada a *TRAPPC11* (antes LGMD2S) 26
- LGMD R19 asociada a *GMPPB* (antes LGMD2T) 26
- LGMD R20 asociada a *ISPD* (antes LGMD2U) 26
- LGMD R21 asociada a *POGLUT1* (antes LGMD2Z) 26
- LGMD R22 asociada al colágeno VI, miopatía de Bethlem 27
- LGMD R23 asociada a la laminina α2 27
- LGMD R24 asociada a *POMGNT2* 27
- LGMD R25 asociada a *BVES* (*POPDC1*) (antes LGMD2X) 28
- LGMD R26 asociada a *POPDC3* 28
- LGMD R27 asociada a *JAG2* 28
- LGMD D1 asociada a *DNAJB6* (antes LGMD1D) 28
- LGMD D2 asociada a la transportina (antes LGMD1F) 28
- LGMD D3 asociada a *HNRNPDL* (antes LGMD1G) 29
- LGMD D4 asociada a la calpaína 3 (antes LGMD1I) 29
- LGMD D5 asociada al colágeno VI, miopatía de Bethlem 29

Distrofia muscular facioescapulohumeral (FSDH) 30

Distrofia muscular oculofaríngea (DMOF) 31

Distrofias miotónicas 32
- Distrofia miotónica de Steinert o distrofia miotónica tipo 1 (DM1) 32
- Distrofia miotónica tipo 2 o DM2 (también denominada PROMM) 33

Distrofinopatías 34
- Distrofia muscular de Duchenne (DMD) 34
- Distrofia muscular de Becker (DMB) 35
- Distrofinopatías en mujeres 35
- Formas menores de distrofinopatías 35

Fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) 36

Glucogenosis musculares 36
- Enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II 37
- Enfermedad de Cori (o enfermedad de Forbes) o glucogenosis tipo III 38
- Enfermedad de Andersen (o amilopectinosis) o glucogenosis tipo IV 38
- Enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V 38
- Enfermedad de Tarui o glucogenosis tipo VII 39

Lipidosis musculares 39
- Déficit de carnitina 40
- Déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo II (CPT II) 40
- Déficit parcial en CPT II 40
- Déficit de Adinamia episódica de Gamstorp de los ácidos grasos de cadena corta 40
- Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena muy larga 40

Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth (CMT) 41
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (CMT1) 42
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth tipo 4 (CMT4) 42
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (CMT2) 43
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth ligadas al X (CMTX) 45
- Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth tipo intermedio (DI-CMT) 45

Enfermedades inflamatorias del músculo 46
- Dermatomiositis 46
- Miositis por cuerpos de inclusión esporádica 46
- Miositis necrosante autoinmune 47
- Miositis de solapamiento 47
- Polimiositis 47

Miastenia autoinmune 48

Miopatías congénitas 50
- Miopatía congénita con cores centrales 50
- Miopatía congénita con multiminicores 51
- Miopatía congénita con bastoncillos o miopatía nemalínica 51
- Miopatía congénita miotubular 53
- Miopatía congénita centronuclear 53
- Miopatías congénitas con desproporción de tipos de fibras 53
- Miopatías congénitas con almacenamiento de miosina 54

Miopatías distales 55
- Miopatía distal de tipo Miyoshi 55
  - Déficit de disferlina 56
  - Déficit de anoctamina 5 56
- Miopatía GNE (miopatía distal de tipo Nonaka, miopatía con cuerpos de inclusión tipo 2, miopatía con vacuolas ribeteadas que respeta el cuádriceps) . 56
- Miopatía distal por déficit de nebulina 56
- Miopatía distal de tipo Welander 56
- Distrofia muscular tibial de tipo Udd o titinopatía 57
- Miopatía distal de Laing 57
- Miopatía distal de aparición tardía de tipo Maskerbery-Griggs 57
- Miopatía distal por déficit de filamina C 57
- Miopatía distal por déficit de miotilina 58
- Miopatía distal por déficit de αB-cristalina 58
- Miopatía distal de aparición temprana 58
- Miopatía distal por déficit de caveolina 3 (miopatía distal de tipo Tateyama) 58
- Miopatía distal por déficit de *VCP* 58
- Miopatía distal ligada a X 58

Miopatías mitocondriales 59
- Síndrome de MELAS 60
- Síndrome de MERRF 60
- Síndrome de Kearns-Sayre 60

Miopatías miofibrilares 61
- Oculofaríngea (MFM1) 61
- Cristalinopatía αB (MFM2) 62
- Miopatía miofibrilar asociada a la miotilina (MFM3) 62
- Zaspopatía (MFM4) 62
- Miopatía miofibrilar asociada a la filamina C (MFM5) 62
- Miopatía miofibrilar asociada al *BAG3* (MFM6) 62
- Miopatía miofibrilar tipo 7 (MFM7) 62
- Miopatía miofibrilar tipo 8 (MFM8) 63
- Miopatía de Edström (MFM-titinopatía, MFM9) 63
- Miopatía miofibrilar tipo 10 (MFM10) 63
- Miopatía miofibrilar tipo 11 (MFM11) 63
- Miopatía miofibrilar de inicio infantil con miocardiopatía (MFM12) 63

Miopatía oculofaringodistal (MOPD) 64

Síndromes miasténicos congénitos (SMC) 65
- Síndromes miasténicos congénitos presinápticos 65
- Síndromes miasténicos congénitos sinápticos 67
- Síndromes miasténicos congénitos postsinápticos 68
- Síndromes miasténicos asociados a los genes de la glicosilación 69
- Otros síndromes miasténicos congénitos 70

Índice de enfermedades 72

Índice de genes 73

Índice de proteínas 74

Prevalencia de las enfermedades neuromusculares

- En epidemiología, la incidencia se refiere al número de casos nuevos de una enfermedad observados durante un período determinado. La prevalencia se expresa generalmente como «el número de personas por cada 100 000 habitantes», lo que permite realizar comparaciones entre poblaciones y a lo largo del tiempo (Insee).
- Las cifras de prevalencia para Europa publicadas en esta Ficha técnica Saber & Entender provienen de: Les Cahiers d'Orphanet - Série Maladies Rares - *Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques* (enero de 2022).

Orphanet realizó una previsión sistemática de la literatura para estimar la prevalencia de enfermedades raras en Europa. Estas estimaciones ofrecen una indicación de la prevalencia, pero no pueden considerarse totalmente precisas. La prevalencia se calcula de la siguiente manera:
- para enfermedades que solo se manifiestan en el nacimiento: prevalencia = incidencia en el nacimiento x (esperanza de vida de los pacientes / esperanza de vida de la población general considerada);
- para otras enfermedades: prevalencia = incidencia x duración media de la enfermedad.

Las **enfermedades neuromusculares** se deben a las afectaciones de la unidad motora

El término enfermedad neuromuscular se refiere a las afectaciones de la unidad motora, primaria o secundaria, aisladas o asociadas Solo consideraremos en este documento las enfermedades neuromusculares primarias de la unidad motora. Por tanto, se excluyen los trastornos musculares secundarios (tóxicos, endocrinos, medicamentosos, etc.). Se excluyen también de las enfermedades neuromusculares los cuadros en los que la afectación del sistema nervioso central está en primer plano y es sintomática. Sin embargo, las fronteras son con frecuencia imprecisas. La mayor parte de las enfermedades primarias de la unidad motora tienen origen genético. Algunas tienen origen autoinmune.

Distrofia muscular frente a miopatía

- **Distrofias musculares:** conjunto de enfermedades de origen genético, relacionadas con una degeneración primitiva del tejido muscular. Las distrofias musculares afectan a los músculos que han alcanzado su madurez estructural y en los que tiene lugar una necrosis que conduce a la destrucción de la fibra muscular, en presencia de mecanismos de regeneración muscular destinados a restaurar la integridad anatómica y fisiológica del tejido afectado.
- **Miopatía:** nombre genérico que designa a todas las enfermedades del tejido muscular, tanto primarias como secundarias.

Si bien la aproximación clínica sigue siendo esencial, el diagnóstico preciso de la mayor parte de las enfermedades neuromusculares se apoya en técnicas de biología molecular cada vez más sofisticadas: análisis de la proteína cuya escasez o ausencia es responsable de la enfermedad, identificación de la anomalía genética presente en el ADN o ARN, tecnologías de secuenciación de nueva generación o NGS (*Next Generation Sequencing)*, capaces de analizar genomas completos en pocos días y con un menor coste.... El consejo genético permite evaluar el riesgo de recurrencia de una enfermedad genética en una familia y puede dar lugar a la realización de un diagnóstico prenatal.
Si bien para la gran mayoría de enfermedades neuromusculares la búsqueda de tratamiento para las causas de las afectaciones de la unidad motora no ha tenido éxito todavía, el tratamiento de los problemas que se originan (retracciones musculares, deformidades ortopédicas, insuficiencia respiratoria, en ocasiones cardíaca, problemas de deglución y dificultades digestivas, dolores, problemas inmunitarios, etc.) ha modificado la esperanza y la calidad de vida de las personas con estas enfermedades: un tratamiento temprano, aplicado con regularidad y personalizado limita las consecuencias vitales y funcionales de las enfermedades neuromusculares; el uso de productos de apoyo para compensar la afectación de las funciones motoras, permite preservar la comunicación y la autonomía.
Para una minoría de patologías (amiotrofia espinal proximal ligada al gen *SMN1*, distrofia muscular de Duchenne), existe recientemente tratamientos basados en terapias innovadoras derivadas del conocimiento de los mecanismos genéticos implicados, algunos de los cuales ya están en el mercado.

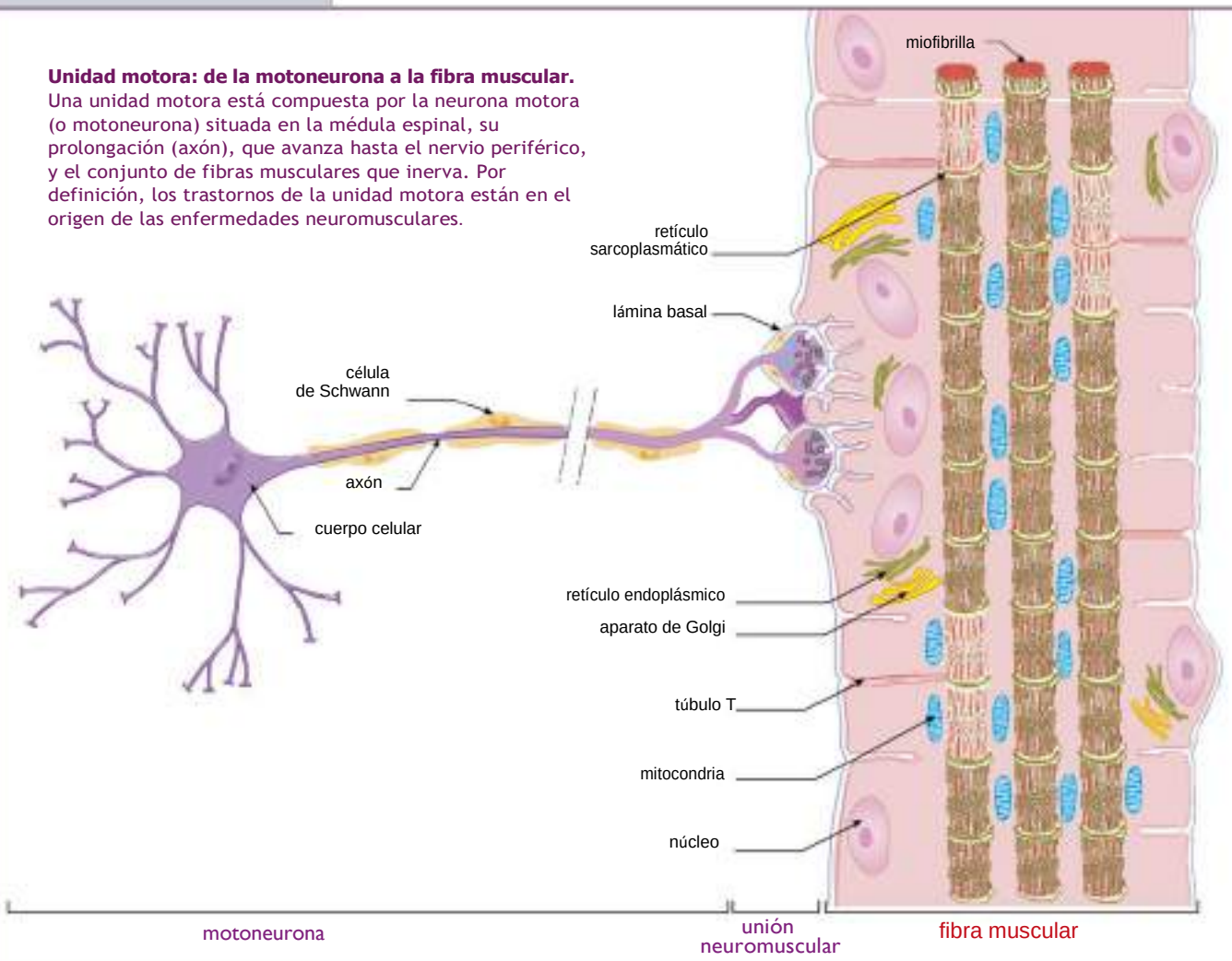
Unidad motora

La motoneurona y las fibras musculares que inerva constituyen una unidad motora. El número de fibras musculares en una unidad motora varía en función de la importancia del músculo: de 3 a 6 fibras musculares por unidad motora en los músculos oculomotores, varios miles en los músculos de las extremidades. A nivel del bíceps braquial, una motoneurona inerva y activa de forma simultánea en torno a un centenar de fibras musculares. La unidad motora es la unidad elemental de contracción de un músculo. Durante un movimiento determinado, la fuerza desarrollada por el músculo está relacionada con el número de unidades motoras que se contraen. Cuanto mayor sea el número de unidades motoras que se contraen simultáneamente, mayor es la fuerza desarrollada.

Proteínas implicadas en las enfermedades neuromusculares

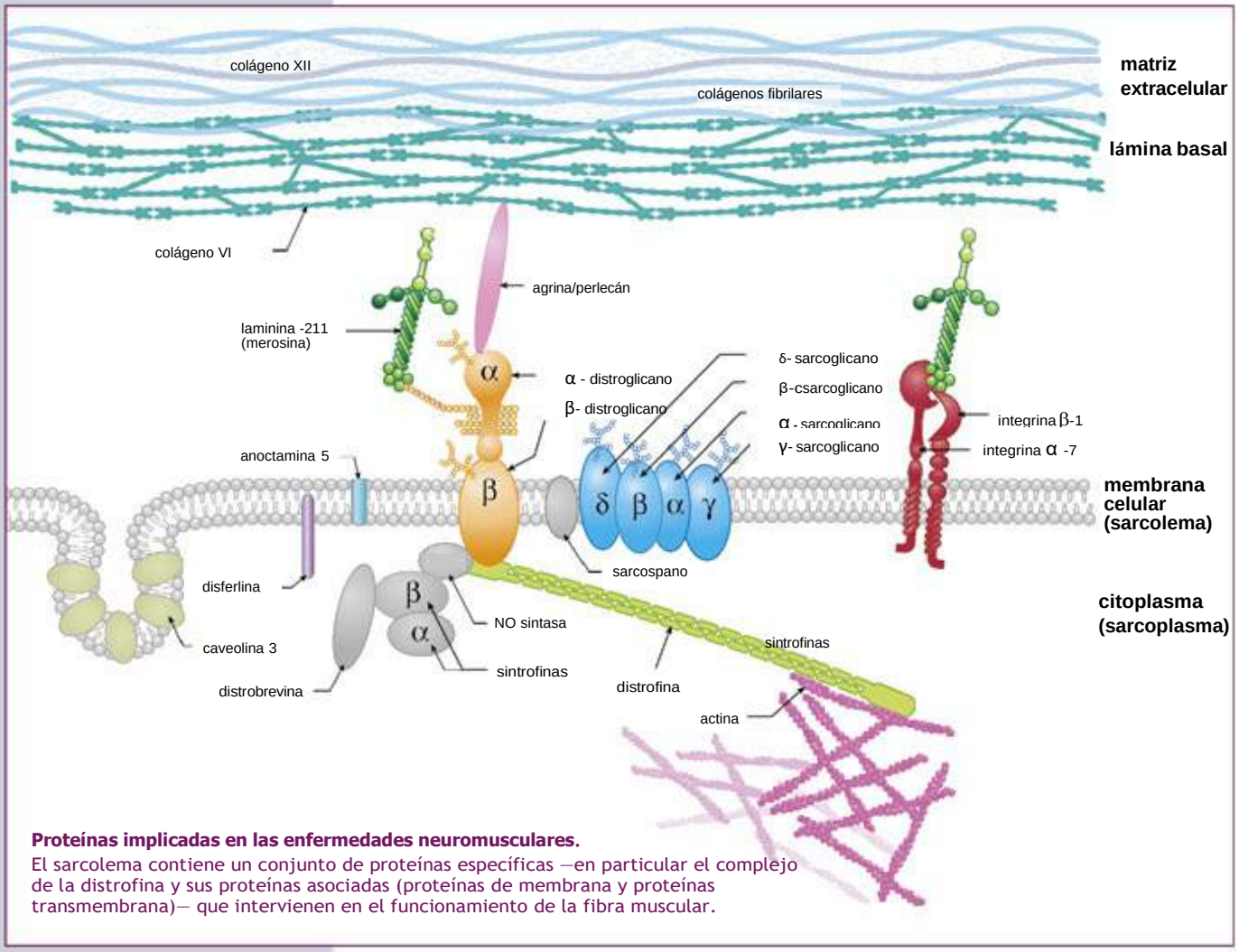
Cada fibra muscular (o célula muscular) está formada por numerosas miofibrillas dispuestas en paralelo a su eje principal y que se extienden en toda su longitud. Diferentes complejos proteicos unen las miofibrillas al sarcolema (membrana plasmática de la célula muscular) y a la matriz extracelular.
La matriz extracelular contiene laminina α2 y colágeno VI.

Unidad motora: de la motoneurona a la fibra muscular.
Una unidad motora está compuesta por la neurona motora (o motoneurona) situada en la médula espinal, su prolongación (axón), que avanza hasta el nervio periférico, y el conjunto de fibras musculares que inerva. Por definición, los trastornos de la unidad motora están en el origen de las enfermedades neuromusculares.



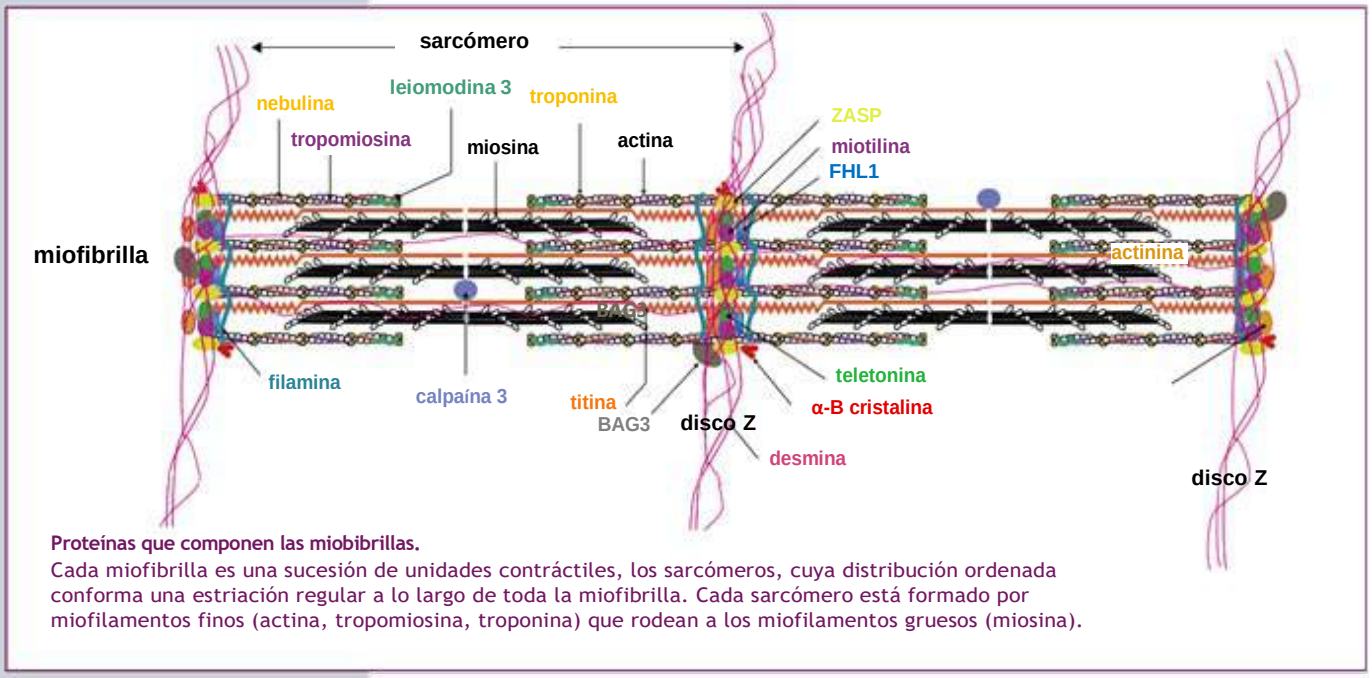
© AFM-Telethon

Se localizan en el sarcolema la distrofina, los α-, ß-, δ- y γ-sarcoglicanos, la disferlina y la caveolina-3.
La distrofina se asocia a las proteínas (distroglicanos, distrobrevina, sintrofinas) que forman un complejo que une, a través del sarcolema, el exterior (matriz extracelular) y el interior (citoesqueleto) de la fibra muscular.
En la miofibrilla, se encuentran la actina, la tropomiosina, la troponina (miofilamento delgado) y la miosina (miofilamento grueso). Algunas proteínas intervienen en la estabilidad del sarcómero: la teletonina, la miotilina, la desmina, la titina y la nebulina. La cohesión de las miofibrillas entre sí es mantenida por los filamentos de desmina, que garantizan también la función de enlace entre las miofibrillas con el sarcolema, por una parte, y por otra con la membrana nuclear externa.
La fukutina, al igual que otras proteínas (FKRP, POMGNT1, POMT1, POMT2, LARGE) se encuentran en el aparato de Golgi y contribuyen a la glicosilación del α-distroglicano. La selenoproteína se encuentra en el retículo endoplásmico. En la membrana nuclear se encuentran la emerina y las laminas A/C. Las laminas, al igual que la emerina, permiten las interacciones entre la cromatina y la envoltura nuclear.



© AFM-Téléthon

Proteínas implicadas en las enfermedades neuromusculares.
El sarcolema contiene un conjunto de proteínas específicas —en particular el complejo de la distrofina y sus proteínas asociadas (proteínas de membrana y proteínas transmembrana)— que intervienen en el funcionamiento de la fibra muscular.



© AFM-Téléthon

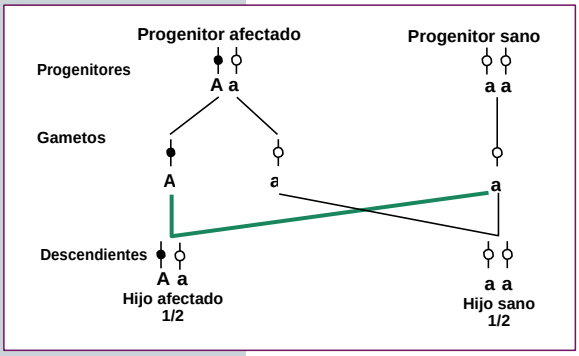
Proteínas que componen las miobibrillas.
Cada miofibrilla es una sucesión de unidades contráctiles, los sarcómeros, cuya distribución ordenada conforma una estriación regular a lo largo de toda la miofibrilla. Cada sarcómero está formado por miofilamentos finos (actina, tropomiosina, troponina) que rodean a los miofilamentos gruesos (miosina).

Modos de transmisión

Según sea el modo de transmisión de la enfermedad, la descendencia no se expone al mismo riesgo.

Transmisión mendeliana

Algunas enfermedades neuromusculares de origen genético se deben a la presencia de anomalías en un único gen: son monogénicas.
Uno de los 23 pares de cromosomas localizados en el núcleo de la célula es portador del gen responsable de la enfermedad.
Los cromosomas de un mismo par son idénticos (mismo tamaño, misma forma, etc.), uno proviene del padre y el otro de la madre. Solo los cromosomas del par 23 son diferentes según procedan de un hombre o de una mujer: las mujeres tienen dos cromosomas X, son XX; los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, son XY. Estos son los «cromosomas sexuales».
Los otros 22 pares de cromosomas, semejantes en el hombre y en la mujer se denominan «autosomas». Las enfermedades neuromusculares monogénicas se transmiten, generalmente, según las leyes de la herencia mendeliana. Cuando la anomalía genética se localiza en uno de los 22 pares de autosomas, la transmisión es autosómica. Cuando la anomalía genética se localiza en el cromosoma X, se dice que la enfermedad está ligada al X. En este caso es con mayor frecuencia recesiva y se expresa esencialmente en el hombre, a causa de la presencia de un solo cromosoma X.

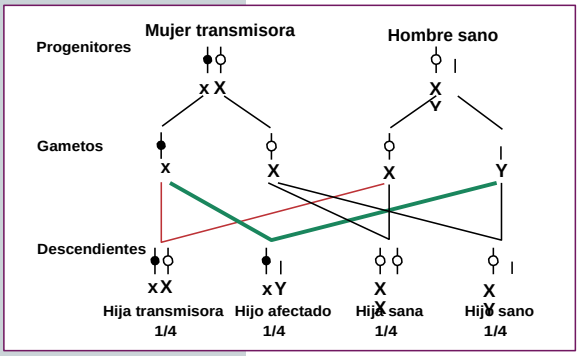


Transmisión autosómica dominante.

La persona enferma ha recibido un cromosoma portador de la anomalía genética. Este cromosoma ha sido transmitido por el progenitor enfermo (padre o madre). La afectación de uno solo de los dos progenitores por la enfermedad es suficiente para transmitir esta enfermedad al hijo con un riesgo de 1/2 (50 %) en cada embarazo. Si el hijo no hereda la enfermedad, la transmisión se interrumpe en esta rama de la familia.

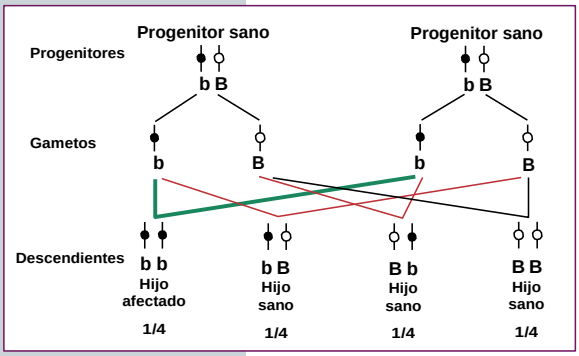
● Cromosoma que lleva el gen responsable de la enfermedad

○ Cromosoma que lleva el gen sano



Transmisión recesiva ligada al X.

La enfermedad solo se manifiesta si la anomalía está presente en los dos cromosomas X de la mujer o en el único cromosoma X en el hombre. Una mujer portadora de una anomalía genética en un cromosoma X no está enferma, pero puede transmitir la enfermedad. Cada uno de sus hijos tiene un riesgo del 50 % de tener la enfermedad y cada una de sus hijas tiene un riesgo del 50 % de ser transmisora.



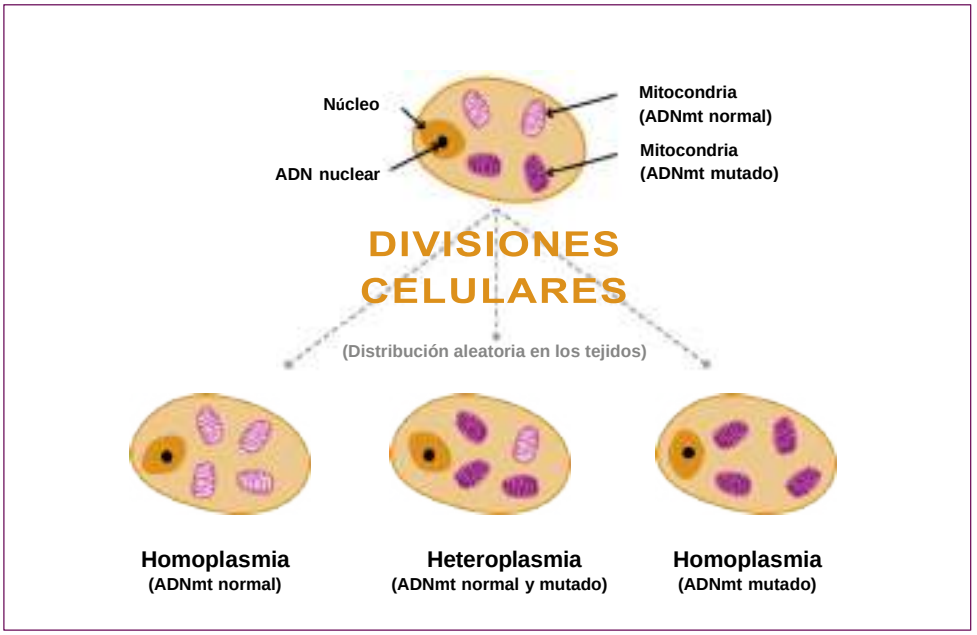
Transmisión autosómica recesiva.

La persona enferma ha recibido dos cromosomas portadores de la anomalía genética. Un cromosoma ha sido transmitido por el padre y el otro por la madre. Para los progenitores, el riesgo de transmitir una enfermedad autosómica recesiva es de 1/4 (25 %) en cada embarazo. Los hijos que no hayan recibido más que un cromosoma de la anomalía, bien del padre o de la madre, no sufren la enfermedad.

Transmisión materna

No todas las enfermedades mitocondriales se transmiten según las leyes de la herencia mendeliana, ya que estas solo se aplican a los genes localizados en los cromosomas del núcleo celular (ADN nuclear).

Las mitocondrias poseen su propio ADN: el ADN mitocondrial o ADNmt. Este ADN contiene 37 genes que codifican proteínas implicadas en la cadena respiratoria mitocondrial, así como 22 ARN de transferencia y 2 ARN ribosómicos. Solo las mitocondrias de la madre se transmiten a la descendencia; por lo tanto, el ADN mitocondrial es exclusivamente de origen materno. Cuando el gen mutado se localiza en el ADNmt, la enfermedad mitocondrial presenta un patrón denominado de herencia materna.

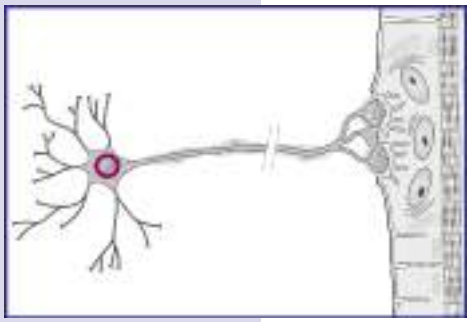


Transmisión materna.

Cuando existe una alteración del ADN mitocondrial, no afecta más que a una parte de las mitocondrias de la célula (heteroplasmia). En cada célula coexisten, en proporción variable, mitocondrias cuyo ADNmt es portador de la anomalía genética (ADNmt mutado) y mitocondrias cuyo ADNmt es normal. En el curso de las divisiones celulares, el reparto de las mitocondrias mutadas es aleatorio.

Amiotrofias espinales proximales asociadas al gen *SMN1* (o SMA, del inglés *Spinal Muscular Atrophy*)

ORPHA 70



Enfermedades degenerativas de la motoneurona de transmisión autosómica recesiva, debidas a un déficit de proteína SMN o «*Survival Motor Neuron*», proteína de supervivencia de la motoneurona (gen *SMN1* localizado en el cromosoma 5). Se estima su incidencia anual en torno a 1 nuevo caso por cada 5000 nacimientos y su prevalencia en 3/100 000.

• Degeneración de la motoneurona de la médula espinal: la orden de contracción ya no va dirigida hasta las fibras musculares • Asociadas al gen *SMN1*, localizado en el cromosoma 5 • Afectan preferentemente a los músculos proximales; distintas de las amiotrofias espinales denominadas «distales» ligadas a otros genes • Diagnóstico esencialmente clínico confirmado por la genética molecular • Posibilidad de diagnóstico genético (heterocigotismo) para los hermanos y el cónyuge del paciente afectado • Diagnóstico prenatal posible • Varios tipos de amiotrofias espinales proximales en función de la edad de inicio de los signos clínicos y de criterios funcionales • Cuanto más tardío sea el inicio, menos grave es la evolución • La gravedad está determinada en parte por el número de copias de un gen casi idéntico llamado *SMN2* • Sin duda, intervienen también otros genes o factores modificadores.

Amiotrofia espinal infantil tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman)

ORPHA 83330 - MIM 253300

• Inicio durante los primeros 6 meses • Imposibilidad de mantener la sedestación • Tipo I temprano: el niño nunca ha sostenido la cabeza • Tipo I bis: ha sostenido la cabeza • Hipotonía (niño flácido) global y grave • Debilidad muscular de las cuatro extremidades • Fasciculaciones linguales • Afectación de los músculos respiratorios: respiración abdominal denominada respiración paradójica, riesgo de deformidad torácica precoz • Insuficiencia respiratoria muy grave • En ausencia de tratamiento la gran mayoría de los niños muere antes de los 2 años de edad • Posible supervivencia prolongada con ventilación asistida y/o asistencia nutricional (gastrostomía) • Incidencia: 0,26/100 000.

Amiotrofia espinal infantil tipo II

ORPHA 83418 - MIM 253550

• Inicio tras la adquisición de la sedestación y antes de la edad de adquisición de la marcha (entre los 6 y los 18 meses) • Debilidad simétrica de los músculos proximales y del tronco • Afectación paralítica variable (para cada niño), predominante en los miembros inferiores, en casos muy raros se adquiere una capacidad de marcha precaria y poco funcional • Se conserva la capacidad de sostener la cabeza, así como cierta motricidad de los miembros superiores • Afectación más o menos importante de los músculos intercostales • Tos débil • Escoliosis, retracciones musculotendinosas • Prevalencia en el nacimiento: 2/100 000.

Amiotrofia espinal infantil tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander)

ORPHA 83419 - MIM 253400

• Inicio después de la edad de la marcha y de la carrera (después de los 18

meses) y hasta el fin de la adolescencia • Debilidad simétrica de los músculos de la raíz de los miembros, que es predominante en los miembros inferiores, responsable de una marcha miopática • Dificultad para levantarse del suelo y para subir escaleras • Frecuente cuadro pseudomiopático • Frecuentes caídas • Fatigabilidad anormal • Complicaciones respiratorias y ortopédicas: escoliosis, contracturas musculotendinosas • Evolución variable, progresión lenta (varios años) o rápida (algunos meses) con pérdida de la marcha• Representaría el 10 % de las atrofias musculares espinales proximales asociadas a *SMN1*.

Amiotrofia espinal del adulto tipo IV

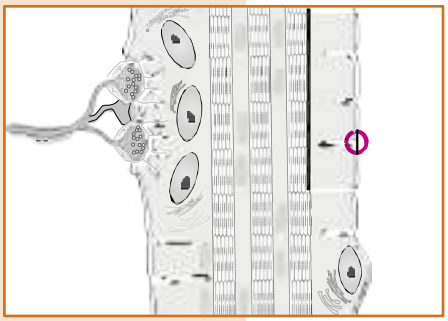
ORPHA 83420 - MIM 271150

• Inicio en la edad adulta • Las manifestaciones clínicas aparecen después de los 18 años • Debilidad muscular lentamente progresiva predominante en la raíz de las extremidades con marcha miopática • Evolución variable que supone una creciente dificultad para correr y posteriormente para andar • Pérdida de la marcha variable y generalmente tardía • Representaría el 1 % de las atrofias musculares espinales proximales asociadas a *SMN1*.

Tratamiento

• Modificación de terapias para los tipos I, II y III: prescripción sujeta a aprobación por un comité • Spinraza® (nusinersén), un oligonucleótido antisentido que aumenta la producción de proteína SMN a partir del gen *SMN2*: administración intratecal cada 4 meses, para AME tipos I, II o III • Evrysdi® (risdiplam) aumenta la producción de SMN, por vía oral, a partir de los 2 meses de edad, para AME tipos I, II o III o de 1 a 4 copias del gen *SMN2* • Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), terapia génica, infusión intravenosa, para lactantes y niños pequeños que pesen menos de 21 kg, con AME tipo I o con una mutación bialélica del gen *SMN1* y un máximo de 3 copias del gen *SMN2* • Consejo genético • Fisioterapia adaptada (masajes, movilizaciones, posturas, relajadores de presión, desobstrucción bronquial) y aparatos ortopédicos para luchar contra las retracciones musculotendinosas, las deformidades de las extremidades, de la columna vertebral y de caja torácica • Ventilación asistida • Cirugía de la columna vertebral • Productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) para asegurar la mejor autonomía posible.

Canalopatías musculares
Parálisis periódicas



Enfermedades genéticas raras que la mayoría de las veces son autosómicas dominantes. Asociadas a anomalías de los canales iónicos de la membrana muscular que modifican la excitabilidad de la célula muscular, se manifiestan por episodios de parálisis (durante los que el músculo no es excitable y, por tanto, no se contrae) o por un retraso de la relajación muscular (miotonía). Se estima la prevalencia de las parálisis periódicas hipercalémicas en 0,5/100 000 y la de las parálisis periódicas hipocalémicas en 1/100 000.

• Enfermedades genéticas con transmisión autosómica dominante • Afectan a menos de 1 de cada 100 000 personas • Ataques breves pero frecuentes de parálisis, que en la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente y aparecen a una edad temprana (primera década) • Inicio en las extremidades y generalización progresiva; se desencadenan por el descanso repentino tras un ejercicio, una comida muy salada y/o rica en azúcares, exposición al frío, fiebre, o traumatismo físico o psicológico • A menudo asociados con un fenómeno miotónico • Generalmente, no hay molestias entre las crisis • Mejora con la edad: desaparición de las crisis alrededor de los 40-50 años • A veces, aparición de limitación motora después de varios años de evolución.

Adinamia episódica de Gamstorp (parálisis periódica hipercalémica)

ORPHA 682 - MIM 170500

• Se debe a una deficiencia en la subunidad α del canal de sodio muscular (**gen *SCN4A*** localizado en el cromosoma 17).

Parálisis periódica hipocalémica tipo II

ORPHA 681 - MIM 613345

• Se debe a una deficiencia en la subunidad α del canal de sodio muscular (**gen *SCN4A*** localizado en el cromosoma 17).

Enfermedad de Westphal (parálisis periódica hipocalémica)

ORPHA 681 - MIM 170400

• Se debe a una deficiencia en la subunidad α del receptor de las dihidropiridinas, un canal iónico que permite el paso de iones de calcio a través de la membrana de la célula muscular (**gen *CACNL1A3*** localizado en el cromosoma 1).

Síndrome de Andersen-Tawil

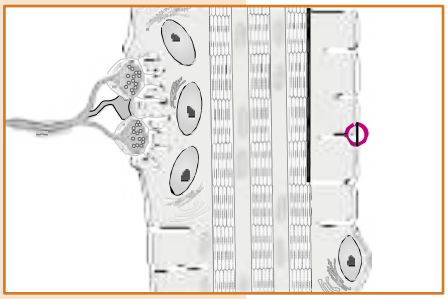
ORPHA 37553 - MIM 170390

• Se debe en el 60 % de los casos a una deficiencia en la subunidad α del canal de potasio Kir2.1 (**gen *KCNJ2***, localizado en el cromosoma 17) • Episodios de parálisis asociados a un intervalo QT prolongado, diversas arritmias ventriculares (riesgo de muerte súbita) y a rasgos físicos característicos (baja estatura, escoliosis, orejas de implantación baja, hipertelorismo, puente nasal ancho, micrognatia, clinodactilia, braquidactilia y sindactilia).

Tratamiento

• Consejo genético • Tratamiento de la crisis • Hábitos de vida: ejercicio muscular moderado sin paradas bruscas, evitar el frío • La dieta y el tratamiento con medicamentos permiten prevenir las crisis o disminuir su frecuencia • Síndrome de Andersen-Tawil: contraindicaciones farmacológicas (riesgo de *torsión de puntas*).

Canalopatías musculares
Síndromes miotónicos no distróficos



Enfermedades genéticas raras autosómicas dominantes o autosómicas recesivas. Asociadas a anomalías de los canales iónicos de la membrana muscular que modifican la excitabilidad de la célula muscular. Se manifiestan por una lentitud anormal en la relajación muscular, percibida como una rigidez muscular (miotonía). Afectan, en promedio, a menos de 1 persona por cada 100 000. Prevalencia de las miotonías congénitas de Becker y de Thomsen: 1/100 000.

Miotonía congénita de Becker

ORPHA 614 - MIM 255700

• Autosómica recesiva • Debida a mutaciones recesivas del **gen *CLCN1*** (localizado en el cromosoma 7), que codifica el canal de cloro muscular, el cual permite el paso de iones de cloro a través de la membrana de la célula muscular • Rara vez comienza en los primeros años de la infancia, con frecuencia en la

primera e incluso en la segunda década de la vida • Rigidez muscular que aparece sobre todo después del reposo y mejora con el ejercicio (efecto de calentamiento) • Debilidad muscular más intensa en los miembros superiores, mientras que la rigidez predomina en los miembros inferiores • Hipertrofia de los músculos de las caderas y de los miembros inferiores.

Miotonía congénita de Thomsen

ORPHA 614 - MIM 160800

• Autosómica dominante • Se debe a mutaciones dominantes del **gen *CLCN1*** (localizado en el cromosoma 7), que codifica el canal de cloro, canal iónico que permite el paso de iones de cloro a través de la membrana de la célula muscular • Inicio desde el nacimiento o en la primera infancia • Rigidez muscular que aparece sobre todo en reposo, mejorando tras la realización de ejercicio (efecto de calentamiento) • La miotonía fluctúa poco durante la vida • Ausencia de agravamiento • Hipertrofia muscular frecuente.

Paramiotonía de Von Eulenburg

ORPHA 684 – MIM 168300

• Enfermedad genética, de transmisión autosómica dominante, debida a una deficiencia en la subunidad α del canal de sodio muscular (gen *SCN4A* localizado en el cromosoma 17) • Menos de una persona afectada de cada 100 000 • Aparición, desde los primeros años de la infancia, de una miotonía denominada 'paradójica', **ya que se** agrava por la repetición de las contracciones musculares • Sensación de rigidez debida a **una** dificultad de los músculos para relajarse después de un movimiento (miotonía) persistente durante el ejercicio, que se agrava claramente con el frío y está acompañada de debilidad muscular • Muy frecuentemente, regresión espontánea y rápida de los episodios de parálisis (de algunos minutos a varias horas) • Posible poliuria después de la crisis de miotonía • Afectación estable que permite una vida social y profesional normal.

Miotonía del canal de sodio (miotonía agravada por el potasio, miotonía fluctuante, miotonía permanente, miotonía sensible a la acetazolamida)

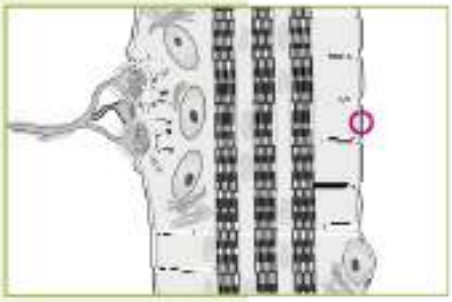
ORPHA 612 – MIM 608390

• Enfermedad genética autosómica dominante • Debida a una mutación de cambio de sentido en el gen *SCN4A* (localizado en el cromosoma 17) que codifica la subunidad α del canal de sodio muscular Nav1.4 • Muy rara • Inicio en la infancia o la adolescencia • La miotonía se agrava por la ingesta de potasio, el reposo después del esfuerzo (miotonía fluctuante), es continua y grave (miotonía permanente) • Miotonía dolorosa y desencadenada por el ayuno en la miotonía sensible a la acetazolamida, la miotonía dolorosa se desencadena por el ayuno • Episodios paralíticos raros o ausentes • Poca o ninguna progresión • Posible afectación respiratoria en la miotonía permanente de los músculos respiratorios.

Tratamiento

• Evitar la exposición al frío • Fisioterapia suave (masajes descontracturantes) • Ejercicios musculares adaptados • Medidas higiénico-dietéticas • Algunos medicamentos (mexiletina o carbamazepina, acetazolamida...) mejoran los síntomas • Precauciones anestésicas para evitar el agravamiento de la miotonía • Atención ortopédica.

Distrofias musculares congénitas (DMC)

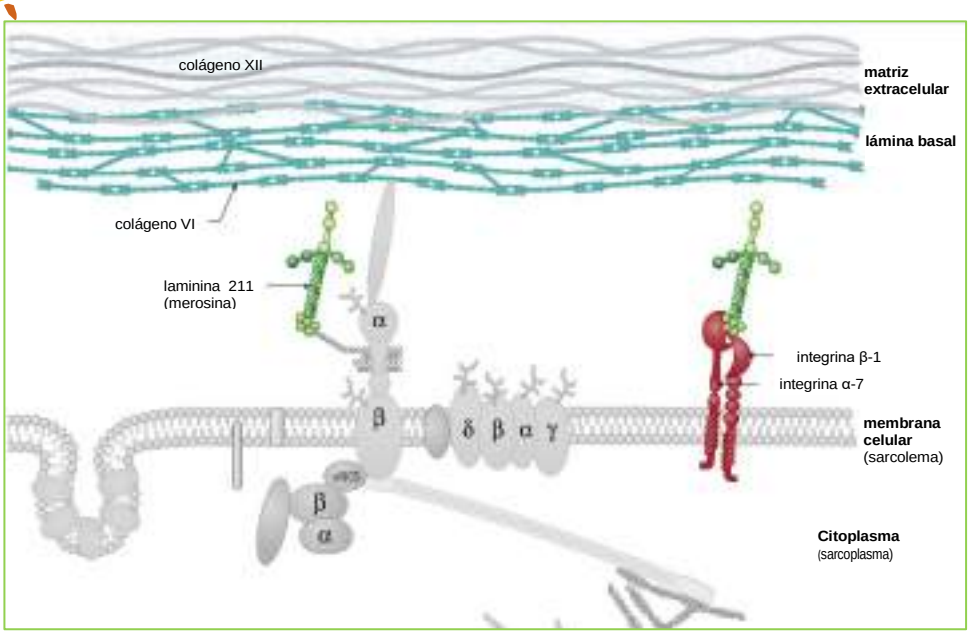


Grupo heterogéneo de enfermedades neuromusculares del recién nacido y del lactante, de transmisión autosómica recesiva en la gran mayoría de casos. Actualmente, se conocen más de 30 genes responsables de las DMC. La mayoría de estas DMC pueden clasificarse en colagenopatías (genes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*), distroglicanopatías (18 genes, entre ellos *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *ISPD*, *FKRP*, *FKTN* y *LARGE*, entre los más frecuentemente implicados) o merosinopatías (gen *LAMA2*). Comienzan en el nacimiento o desde los primeros meses de vida con una afectación muscular predominante y, generalmente, bastante grave. Representan la segunda causa de hipotonía congénita de origen muscular, después de las miopatías congénitas. Se estima su prevalencia entre 0,6 y 0,9 /100 000 personas.

• El diagnóstico positivo de DMC en un lactante se basa en tres criterios: hipotonía neonatal de grado variable, aumento (con frecuencia muy importante) de la creatina-fosfoquinasa (CPK) y signos distróficos en la biopsia muscular • El inmunomarcaje de tres proteínas de la matriz extracelular (merosina, α-distroglicano y colágeno VI) es útil como primer cribado del subtipo de DMC • La biopsia de piel es a veces necesaria, bien para estudiar la merosina, o para establecer un cultivo de fibroblastos que permita ob**jetivar** las anomalías morfológicas de las redes de colágeno • Resonancia magnética (RM) cerebral sistemática (búsqueda de anomalías en la sustancia blanca y/o anomalías de las estructuras supra e infratentoriales) • Examen oftalmológico sistemático • El diagnóstico por imagen muscular, en particular la RM **de cuerpo entero,** aporta con frecuencia elementos orientativos • Formas más frecuentes: **DMC** asociadas a *COL6* (12 a 19 % de las DMC), alfa-distroglicanopatías (12 a 25 %), DMC asociadas a *LAMA2* (10 a 37 %) y las asociadas a *SELENON* (SEPN1) (11,65 %).

Clasificación de las distrofias musculares congénitas

• **Las DMC asociadas a anomalías de la matriz extracelular**, como las asociadas a anomalías del gen *COL6* (DM de tipo Ullrich) y las asociadas al gen *LAMA2* (DMC con déficit primario de merosina o DMC 1A), son las más comunes; las DMC debidas a anomalías en el gen *ITGA7* (déficit de integrina alfa-7) o en el gen *COL12A1* (déficit de colágeno XII) son extremadamente raras.
• **Las alfa-distroglicanopatías** asociadas a anomalías del alfa-distroglicano, una proteína clave en la superficie de las células musculares, implican 18 genes diferentes, la mayoría de los cuales participan en la glicosilación del alfa-distroglicano.
• **Las DMC asociadas a anomalías de las proteínas del retículo endoplásmico**, como la DMC con déficit de selenoproteína N (síndrome de la columna rígida) asociada a anomalías en el gen *SELENON* (antes *SEPN1*), o una forma con cataratas de aparición temprana y dificultades cognitivas moderadas asociada a anomalías en el gen *INPP5K*.
• **Las DMC asociadas a anomalías en el transporte de vesículas entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi**: formas asociadas a anomalías en los genes *TRAPPC11*, *GOSR2* o *BET1*;
• Las **DMC asociadas a anomalías de la envoltura nuclear**, como una forma grave (DMC-LMNA) asociada a anomalías esporádicas en el gen *LMNA*, que codifica las laminas A/C, o una forma muy rara asociada a anomalías en el gen *SYNE1*, que codifica la nesprina;
• **La DMC megaconial** está asociada a anomalías mitocondriales en las que está implicado el gen *CHKB*, que codifica la colina quinasa Β.



No confundir las distrofias musculares congénitas y las miopatías congénitas

• Las distrofias musculares afectan a los músculos que han alcanzado su madurez estructural. En ellos tiene lugar una necrosis que conduce a la destrucción de la fibra muscular, seguida de la activación de los mecanismos de regeneración muscular destinados a restaurar la integridad anatómica y fisiológica del tejido afectado • Las miopatías congénitas están causadas por un problema del desarrollo del tejido muscular, que afecta esencialmente al citoesqueleto. No existe necrosis tisular, ni regeneración.

Distrofias musculares congénitas con alteraciones de la matriz extracelular

DMC de Ullrich (UCMD)

ORPHA 75840 – MIM 254090/ MIM 616470

• La DMC más común en Europa • Variante alélica de la miopatía de Bethlem • Causada por mutaciones de uno de los tres genes que codifican el colágeno VI: ***COL6A1***, ***COL6A2*** o ***COL6A3*** (localizados los dos primeros en el cromosoma 21 y el tercero en el cromosoma 2), que codifican, respectivamente, las subunidades α1, α2 y α3 del colágeno VI • Las formas con mutaciones *de novo* y transmisión autosómica dominante son frecuentes • El colágeno VI es una proteína estructural de la matriz extracelular, que forma una malla muy resistente que sirve de sostén a la fibra muscular • Forma muy rara debida a mutaciones en el gen que codifica la subunidad α1 del colágeno XII: ***COL12A1*** (localizado en el cromosoma 6), autosómica recesiva • Afectación muscular con retracciones proximales y rigidez axial, asociada a hiperlaxitud distal (dedos, tobillos) • Frecuente luxación congénita de cadera • Posible tortícolis congénita o cifosis al nacer • Hiperlaxitud cutánea • Hiperqueratosis y foliculitis superficial (piel granulosa) • Cicatrices queloides • Niveles normales de CPK • Pronóstico de la marcha variable: ausencia de adquisición de la marcha (forma grave temprana), adquisición tardía seguida de pérdida progresiva secundaria de la marcha (forma moderada progresiva), conservación de la marcha hasta la edad adulta (forma menos grave y estable, continuación de la miopatía de Bethlem) • Insuficiencia respiratoria restrictiva que comienza en la infancia • Necesidad de ventilación no invasiva (VNI) en promedio alrededor de los once años • Escoliosis • Problemas de ortodoncia • Mayor riesgo de neumotórax espontáneo • Progresión lenta con agravamiento muscular y respiratorio.

DMC con déficit primario de merosina o tipo 1A (MDC1A)

ORPHA 258 – MIM 607855

• Debida a un déficit de merosina, también llamada laminina α2 (**gen *LAMA2*** localizado en el cromosoma 6), uno de los componentes principales de la membrana basal de las células del músculo esquelético • Hipotonía precoz («niño flácido») con marcada debilidad del tronco (hipotonía axial) asociada a debilidad muscular en las extremidades • Retracciones musculares precoces desde los primeros meses de vida (que a veces pueden provocar artrogriposis) • Anomalías en la señal de la sustancia blanca sin discapacidad intelectual ni malformación cerebral grave • Buen estado de alerta en contraste con retraso en el desarrollo motor • La marcha rara vez se adquiere y es poco funcional • Niveles muy elevados de CPK • Progresión grave debido a importantes deformidades espinales y torácicas, así como a complicaciones respiratorias • Afectación cardíaca frecuente desde la adolescencia. Manifestaciones epilépticas en el 30 % de los casos • Déficit de merosina demostrada mediante biopsia muscular o cutánea.

DMC con déficit en integrina α7

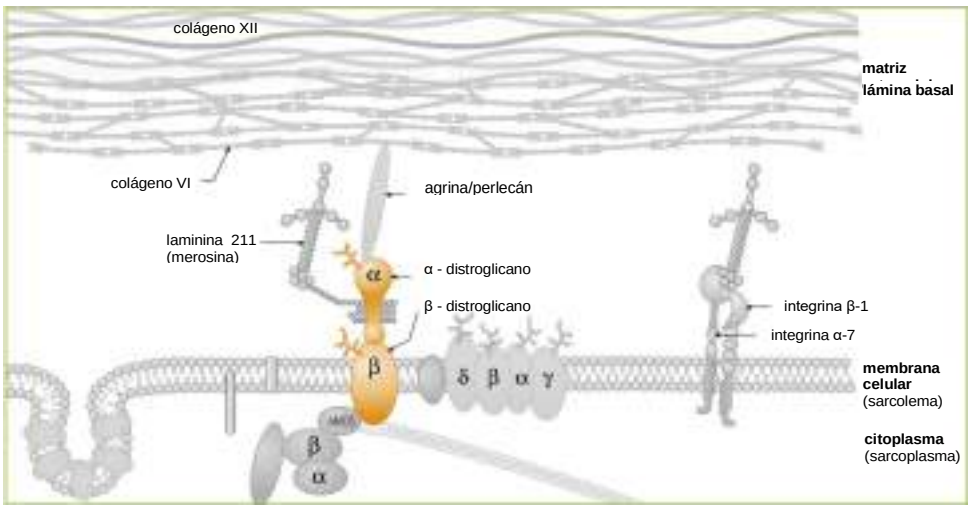
ORPHA 34520 – MIM 613204

• Causada por mutaciones en el **gen *ITGA7*** (localizado en el cromosoma 12, que codifica la integrina α7, un receptor celular para la laminina 2 (proteína de la membrana basal muscular) que interviene en las interacciones entre las células y la matriz extracelular, también en las interacciones entre célula y célula, en la migración y diferenciación celulares durante el desarrollo • Hipotonía desde el nacimiento, en ocasiones tortícolis • Retraso de las adquisiciones motoras (marcha hacia los dos o tres años).

Alfa-distroglicanopatías

ORPHA 370953

Enfermedades genéticas de transmisión autosómica recesiva • Inicio en el nacimiento o en los primeros meses de vida • Afectación muscular más o menos marcada asociada a malformaciones del sistema nervioso central • Bastante raras • Debidas a trastornos primarios o secundarios de la glicosilación del α-distroglicano, un elemento clave entre la matriz extracelular y la distrofina • Si no se glicosila correctamente, el α-distroglicana ya no puede unirse a las proteínas de la matriz extracelular • Malformaciones cerebrales y/u oculares, así como discapacidad intelectual de diversa gravedad, lo que sugiere un trastorno de la migración neuronal asociado • Niveles muy elevados de CPK • Continuo fenotípico entre formas clínicas de diversa gravedad, que van desde el síndrome de Walker-Warburg y el síndrome MEB hasta las formas de cinturas (LGMD) y las formas clásicas de DMC.



Los distroglicanos son glicoproteínas que forman parte del complejo de las proteínas asociadas a la distrofina. El complejo distroglicano comprende dos subunidades: el α-distroglicano y el ß-distroglicano, productos de un único ARN mensajero. El α-distroglicano es una proteína extracelular que se fija, por un lado, a la subunidad α2 de la laminina en la membrana basal del músculo, y por el otro al ß-distroglicano, que es transmembrana. En su porción intracellular, el ß-distroglicano se une a la distrofina.
En el exterior de la célula, el α-distroglicano se une directamente a componentes de la matriz extracelular: la laminina 1, la laminina 2, el perlecán y la agrina. Los distroglicanos pueden interactuar con otras proteínas transmembrana (complejo de los sarcoglicanos y sarcospán) que estabilizan la asociación del α-distroglicano con la superficie celular.

Dieciocho genes implicados en las alfa-distroglicanopatías

Genes que codifican una proteína que transfiere una molécula de azúcar al α-distroglicano:

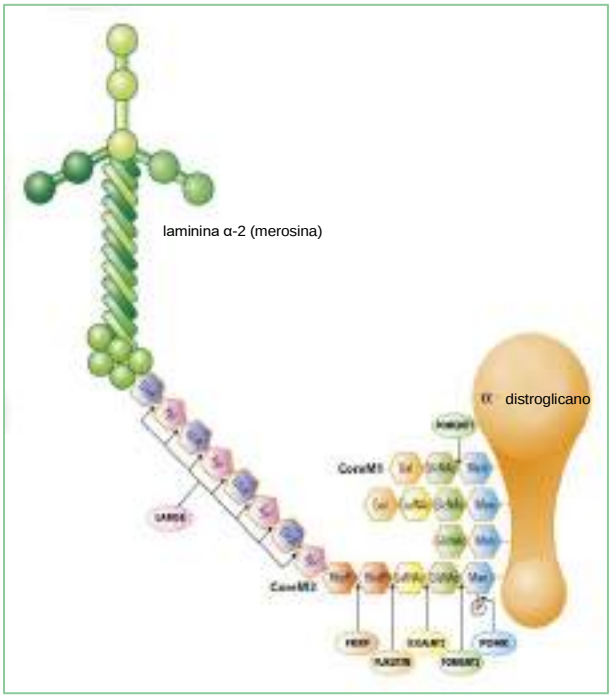
- *POMT1* (cromosoma 9)
- *POMT2/GTDC2* (cromosoma 14)
- *POMGNT1* (cromosoma 1)
- *FKTN* (cromosoma 9)
- *FKRP* (cromosoma 19)
- *LARGE* (cromosoma 22)
- *POMGNT2* (cromosoma 3)
- *B3GALNT2* (cromosoma 1)
- *B4GAT2* (cromosoma 11)
- *POMK/SGK196* (cromosoma 8)
- *RXYLY1/TMEM5* (cromosoma 12)

Genes implicados en la producción de un precursor de azúcar:

- *GMPPB* (cromosoma 3)
- *DPM1* (cromosoma 4)
- *DMP2* (cromosoma 9)
- *DMP3* (cromosoma 1)
- *DOLK* (cromosoma 9)
- *CRPPA/ISPD* (cromosoma 7)

Gen que codifica el α- y ß-distroglicano:

- *DAG1* (cromosoma 3)



Glicosilación del α-distroglicano

Este es un proceso de adiciones sucesivas de moléculas de azúcar en el que intervienen aproximadamente veinte enzimas.
La glicosilación del α-distroglicano le permite cumplir su función fundamental como enlace entre el citoesqueleto intracelular y la matriz extracelular, protegiendo así la membrana de las fibras musculares frente a las lesiones provocadas por las contracciones/relajaciones repetidas de las fibras musculares.

Distrofia muscular de Fukuyama

ORPHA 272 - MIM 253800

• Causada por mutaciones en el **gen *FKTN*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica la fukutina, una enzima del aparato de Golgi implicada en la glicosilación del α-distroglicano. • Prevalente en Japón, pero identificada en todo el mundo • Retraso mental y epilepsia graves asociados a una afectación muscular importante de los músculos de la cara y de las extremidades con hipotonía temprana • Evolución a menudo letal en la infancia o la adolescencia • Existen formas menos graves que se asemejan a las distrofias musculares de cinturas (LGMDR13).

Síndrome músculo-ojo-cerebro o MEB (del inglés, Muscle-Eye-Brain)

ORPHA 588 – MIM 253280 / 253800 / 613153 / 613150

• Descrito inicialmente en Finlandia • Causado por mutaciones en el **gen *POMGNT1*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la O-manosa beta-1, 2-N-acetilglucosaminiltransferasa • Esta proteína localizada en el aparato de Golgi es una enzima que participa en la transformación de proteínas en glicoproteínas (glicanos) añadiendo un azúcar específico, la O-manosa • También pueden estar implicadas mutaciones en los genes *FKTN*, *FKRP* y *POMT2* • Afectación muscular (hipotonía) moderada o grave asociada a malformaciones cerebrales (con discapacidad intelectual y epilepsia mioclónica) y afectación ocular (miopía grave, hipoplasia retiniana, estrabismo, glaucoma congénito).

Síndrome de Walker-Warburg

ORPHA 899 – MIM 236670 / 615181 / 236670 / 614643 / 616538 / 608799 / 615042 / 613153 / 253800 / 615350 / 613154 / 615249 / 613150 / 253280 / 614830 / 615041.

• Síndrome de gran heterogeneidad genética • Asociado inicialmente a mutaciones en el **gen *POMT1*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica la O-manosiltransferasa 1, otra enzima que participa en la transformación de proteínas en glicoproteínas (glicanos) añadiéndoles un azúcar específico, la O-manosa • Mutaciones en los genes *B3GALNT2, B4GAT1 y CRPPA. DAG1, DPM1, DPM2, FKRP, FKTN, GMPPB, LARGE1, POMK, POMT2, POMGNT1, POMGNT2* y *TMEM5* pueden estar también asociadas al síndrome de Walker-Warburg • Afectación muscular generalmente enmascarada por anomalías complejas del desarrollo cerebral y ocular • Encefalopatía con epilepsia • Evolución desfavorable en un plazo muy corto.

DMC por mutación en el gen LARGE (MDC1D)

ORPHA 98894 - MIM 608840

• Causada por mutaciones del **gen *LARGE*** (localizado en el cromosoma 22) que codifica una acetil-glucosaminil transferasa, otra enzima que participa en la glicosilación del alfa-distroglicano • Fenotipo más grave desde el punto de vista neurológico que del muscular • Discapacidad intelectual profunda • Debilidad muscular predominante en las cinturas y en ocasiones asociada a una retinopatía.

DMC asociadas a anomalías en las proteínas del retículo endoplásmico

DMC con rigidez espinal tipo 1 (RSMD1) o selenopatía

ORPHA 97244 – MIM 602771

• Causada por mutaciones en el gen *SELENON* (antes *SEPN1*) (localizado en el cromosoma 1), que codifica la selenoproteína tipo N1, una proteína de la membrana del retículo endoplásmico que regula —mediante un mecanismo redox— la cantidad de calcio almacenado en dicho retículo. • Miopatía axial con rigidez de espalda y déficit respiratorio restrictivo de inicio temprano (antes de los 15 años). • Rigidez cervicoaxial (columna vertebral rígida), con o sin escoliosis • Afectación facial frecuente • Voz nasal • Debilidad muscular moderada y progresiva en las extremidades, compatible con la marcha • Ausencia de contracturas importantes en las extremidades • CPK normal • En el 15 % de los casos, afectación del corazón derecho con hipertensión arterial pulmonar que comienza alrededor de los 20 años.

DMC asociadas a anomalías de la envoltura nuclear

DMC por mutación del gen LMNA (L-CMD) *o laminopatía*

ORPHA 157973 – MIM 613205

• Causada por mutaciones en el **gen *LMNA*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica las laminas A/C, proteínas que desempeñan un papel importante en la arquitectura de la envoltura nuclear gracias a su estructura tridimensional, así como en la organización de la cromatina y en la regulación de la transcripción y replicación del ADN • Dos formas de diferente gravedad• Al nacer, muy pocos movimientos espontáneos y desarrollo postural y motor muy limitado; • Desarrollo postural y motor casi normal, e incluso marcha independiente en algunos casos; luego evolución

progresiva lenta durante la primera década, marcada por la extensión de la debilidad axial (hiperlordosis torácica y lumbar) • Debilidad proximal de las extremidades superiores y debilidad distal de las extremidades inferiores • Rigidez de la columna vertebral • Retracciones tendinosas principalmente de las extremidades inferiores, en particular de los tendones de Aquiles • Alteraciones del ritmo y la conducción cardíaca, miocardiopatía • El control cefálico deficiente (cabeza caída) es un buen signo de alerta • CPK moderadamente elevada.

Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia adaptada y productos ortopédicos para luchar contra las retracciones y las deformidades de las extremidades, de la columna y de la caja torácica • Ventilación asistida • Monitorización cardíaca (ECG, Holter, ecocardiografía) al menos cada 2 años y tratamientos cardíacos si es necesario (especialmente para *LAMA2, FKRP, LMNA)* • Tratamiento con medicamentos en caso de epilepsia • Vigilancia de lesiones del sistema nervioso central (RM cerebral) • Productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica e informática) para permitir la mayor autonomía posible • Tratamiento de los posibles trastornos de aprendizaje.

Distrofias musculares de Emery-Dreifuss (DMED)

ORPHA 261 - MIM 310300 /181350 /612998 /612999



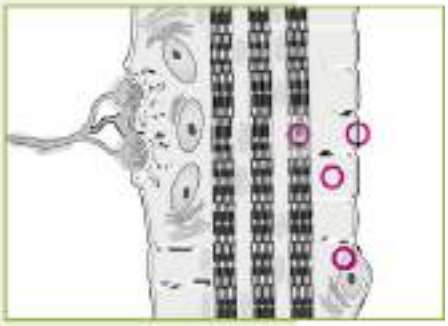
Enfermedades genéticas poco frecuentes de transmisión autosómica recesiva, autosómica dominante y recesiva ligada al X. Están causadas por un déficit de proteínas ligadas a la envoltura nuclear de la célula muscular, la emerina o las laminas A/C. Su prevalencia en Europa se estima en 0,3/100 000.

• Forma recesiva ligada al X causada por la ausencia de emerina, proteína sujeta a la membrana nuclear interna de las fibras musculares (**gen *EMD*** localizado en el cromosoma X) o proteína FHL1 (**gen *FHL1*** en el cromosoma X) • Las formas autosómicas, dominantes o recesivas están causadas por la ausencia de las laminas A y C, proteínas que forman una red fibrosa que tapiza la cara interna de la envoltura nuclear de la célula (**gen *LMNA*** localizado en el cromosoma 1)• Ausencia de acoplamiento entre las proteínas del esqueleto nuclear y el citoesqueleto, por la perturbación de las interacciones entre las proteínas emerina, laminas y nesprinas • Variabilidad interfamiliar e intrafamiliar significativa • No existe una correlación clara entre genotipo y fenotipo • Inicio durante la infancia hacia los 8/10 años • Retracciones localizadas en los codos, en los tendones de Aquiles y en la columna cervical • Progresión lenta con aparición de debilidad muscular y de amiotrofia de los hombros, de los brazos y de las piernas • Afectación cardíaca: trastornos del ritmo (con riesgo de muerte súbita) y riesgo, con el tiempo, de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

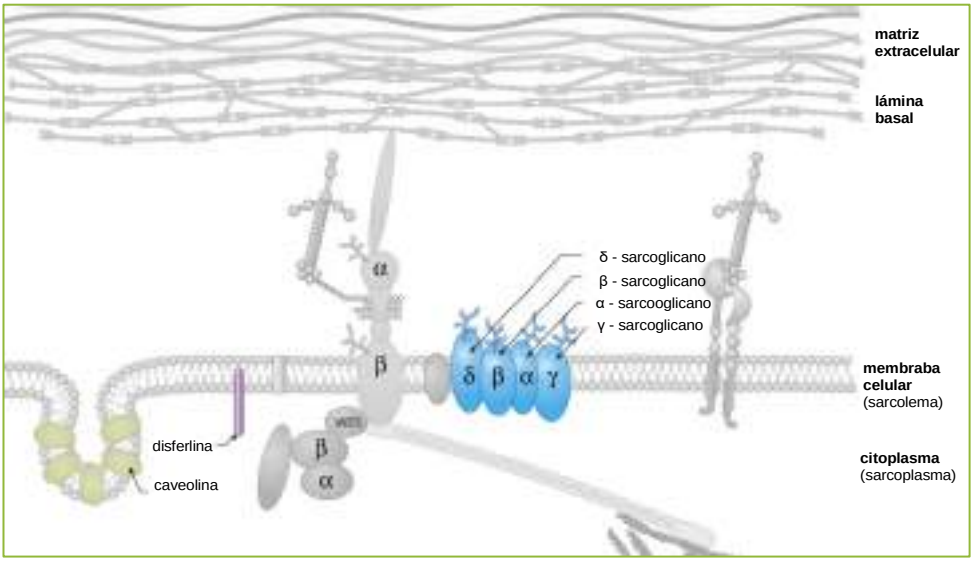
• Consejo genético • Control y tratamiento cardíacos (desfibrilador implantable indispensable para las laminopatías) • Fisioterapia para luchar contra las retracciones • Cirugía en ocasiones necesaria para corregir las deformidades de las extremidades inferiores.

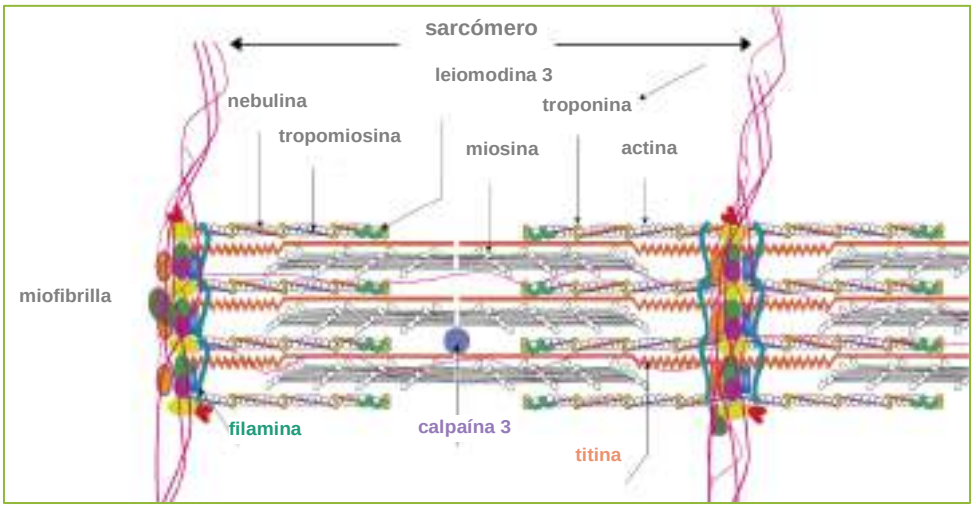
Distrofias musculares
de cinturas (LGMD, del inglés *Limb Girdle Muscular Dystrophy*)



Las distrofias musculares de cinturas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, autosómicas dominantes en algunos casos (LGMD D) y autosómicas recesivas en otros (LGMD R). Se estima una prevalencia de 0,8 a 6 /100 000. Las distrofias musculares de cinturas recesivas son con mucha diferencia las más frecuentes. Existen veintisiete entidades caracterizadas a nivel molecular (LGMDR1 a LGMDR27).

Las formas dominantes son mucho menos frecuentes (LGMDD1 a LGMDD5).





Nueva nomenclatura desde 2018

• La nomenclatura LGMD “R” o LGMD “D” designa las formas autosómicas recesivas o autosómicas dominantes de la enfermedad, respectivamente.
• El número se refiere al orden cronológico en que se descubrieron las diferentes formas: LGMD R1 designa una forma recesiva cuyo gen fue el primero en ser descrito.

• Las distrofias musculares de cinturas se caracterizan por una debilidad muscular progresiva, en las que se ven afectados principalmente los músculos de las cinturas escapular y pelviana • Afectación de la fibra muscular, a consecuencia de una carencia primaria de una proteína (cuya función es habitualmente estructural, o a veces enzimática) de la matriz extracelular, del sarcolema, del sarcómero, de la envoltura nuclear o del citoesqueleto • Diagnóstico clínico confirmado por biopsia muscular (necesaria en la mayoría de los casos) RM muscular y estudio genético molecular • Distrofias musculares progresivas con inicio muy variable • Déficit muscular de la pelvis (cintura pelviana) y de los hombros (cintura escapular) con o sin amiotrofia • Apariencia distrófica en la biopsia muscular • Incremento de las enzimas musculares (CPK) variable• Posible afectación respiratoria • Afectación cardíaca poco frecuente, salvo excepción (LGMDD1 asociada a *DNAJB6*, LGMDR7 asociada a la teletonina, LGMDR9 asociada a la fukutina) • Gran variabilidad clínica: formas graves con agravamiento progresivo que supone la pérdida de la marcha; formas moderadas caracterizadas por la persistencia de una importante fatigabilidad • Evolución muy variable.

LGMD R1 asociada a la calpaína o calpainopatía (antes LGMD2A)

ORPHA 267 - MIM 253600

• La más común de las LGMD recesivas en Europa • Causada por la alteración o ausencia de la calpaína 3, una enzima específica del músculo esquelético (**gen *CAPN3***, localizado en el cromosoma 15) que desempeña un papel clave en la renovación de proteínas sarcoméricas y el mantenimiento de la integridad del sarcómero • Debilidad y atrofia muscular simétricas que afecta predominantemente a los músculos axiales del tronco y a los músculos proximales de las cuatro extremidades • Inicio de los signos a partir de la segunda décadade la vida • Dificultad para correr y subir escaleras • Posteriormente, afectación axial (hiperlordosis) y escapular (escápula alada y dificultad para levantar los brazos) • Afectación muscular selectiva (compartimento posterior del muslo más afectado que el anterior, compartimento aductor y afectación axial) • Tendencia retráctil moderada (tendón de Aquiles) • Pérdida de la marcha, en promedio, durante los primeros quince años de la enfermedad • Se han reportado excepcionalmente complicaciones cardíacas y respiratorias • La orientación diagnóstica inicial es aún más probable si se es de origen vasco, de la isla de La Reunión, eslavo o amish • Prevalencia estimada entre 1 y 7 por cada 100 000 habitantes.

LGMD R2 asociada a la disferlina o disferlinopatía (antes LGMD2B)

ORPHA 268 – MIM 253601

• Segunda forma de LGMD recesiva más común en Europa • Causada por un déficit de disferlina, una proteína localizada en la membrana de la fibra muscular e implicada en el proceso de reparación de la membrana del músculo esquelético (**gen *DYSF*** localizado en el cromosoma 2) • Las mutaciones en el mismo gen también son responsables de la miopatía distal de Miyoshi y la miopatía distal del compartimento anterior de la pierna (MDAT): ahora se las denomina «disferlinopatías» • Diferentes formas de disferlinopatías (miopatía de Miyoshi, LGMD R2, MDAT) pueden estar presentes en la misma familia • Debilidad y atrofia de los músculos de la cintura escapular y pelviana, predominantemente en la cintura pelviana, con preservación de los estabilizadores escapulares • Afectación temprana de las pantorrillas • Inicio alrededor de los 20 años y progresión hacia la pérdida de la marcha en pocos años • Miocardiopatía rara pero posible • Afectación respiratoria que generalmente no requiere soporte ventilatorio • Afectación proximal que, con el tiempo, puede extenderse a los músculos distales • Posible coexistencia en la misma familia de formas con afectación de la cintura escapular y formas con afectación distal • Prevalencia: 0,1 a 0,9/100 000.

Sarcoglicanopatías: LGMD R3 asociada al α-sarcoglicano (antes LGMD2D), LGMD R4 asociada al β-sarcoglicano (antes LGMD2E), LGMD R5 asociada al γ-sarcoglicano (antes LGMD2C), LGMD R6 asociada al δ-sarcoglicano (antes LGMD2F)

ORPHA 62 / 119 / 353 / 219 - MIM 608099 / 604286 / 253700 / 601287

• Cuarta causa más común de LGMD autosómica recesiva en Europa • Causadas por anomalías de uno de los sarcoglicanos, glicoproteínas transmembrana que forman parte del complejo de glicoproteínas asociado a la distrofina (DGC, *Dystrophin Glycoprotein Complex)*: **gen *SGCA*** que codifica el α-sarcoglicano localizado en el cromosoma 17, **gen *SGCB*** que codifica el ß-sarcoglicano localizado en el cromosoma 4, **gen *SGCG*** que codifica el γ-sarcoglicano localizado en el cromosoma 13 y **gen *SGCD*** que codifica el δ-sarcoglicano localizado en el cromosoma 5) • El DGC y la distrofina, al garantizar la estabilidad de la membrana de la célula muscular, protegen la célula muscular del daño relacionado con la contracción muscular • Inicio a una edad variable, más bien en la infancia • Debilidad y atrofia musculares simétricas de las cinturas escapular y pelviana • Semejantes desde el punto de vista clínico, con algunas variantes en la evolución • Solo la estrategia de combinar la inmunocitoquímica y un análisis genético de las mutaciones permite diferenciarlas • Hipertrofia de pantorrillas • Macroglosia • Escápula alada • Niveles muy altos de CPK • Riesgo significativo de miocardiopatía dilatada, especialmente en las γ- y ß-sarcoglicanopatías (casi la mitad de los pacientes) • Afectación respiratoria variable • La pertenencia a ciertos grupos o poblaciones (norteafricanos, gitanos y amish) sugiere ciertas mutaciones.

LGMD R7 asociada a la teletonina (antes LGMD2G)

ORPHA 34514 - MIM 601954

• Autosómica recesiva • Causada por un déficit de teletonina, proteína sarcomérica (**gen *TCAP*** localizado en el cromosoma 17) • Afectación de los músculos proximales que se inicia en la segunda década de la vida, asociada a una afectación distal que se traduce en una marcha equina • Edad de inicio: adolescencia • Posible miocardiopatía • Dieciocho casos publicados.

LGMD R8 asociada a *TRIM32* (antes LGMD2H)

ORPHA 1878 - MIM 254110

• Autosómica recesiva • Debida a un déficit de la proteína TRIM32, una ubiquitina-ligasa que parece que participa en la degradación de proteínas y la estabilización de los costámeros, que forman el vínculo entre los sarcómeros y la matriz extracelular (**gen *TRIM32*** localizado en el cromosoma 9) • Edad de aparición: adulta • Debilidad muscular de la cintura pelviana y los cuádriceps • Afectación respiratoria poco frecuente • Sin miocardiopatía • Progresión lenta • Capacidad para caminar preservada más allá de los 50 años de edad • Frecuente entre los huteritas canadienses.

LGMD R9 asociada a *FKRP* (antes LGMD2I)

ORPHA 34515 - MIM 607155

• Autosómica recesiva • Debido a mutaciones en el **gen *FKRP*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica una enzima de la familia de las fukutinas, la FKRP (proteína asociada a la fukutina), que participa en la glicosilación del α-distroglicano • Los déficits secundarios del α-distroglicano y α2-laminina son menos pronunciados que en la forma congénita • El α-distroglicano es un receptor de laminina, que une esta proteína de la matriz extracelular al citoesqueleto de la célula muscular• Debilidad proximal de progresión lenta que afecta predominantemente a las extremidades inferiores • Pseudohipertrofia muscular frecuente (pantorrillas, lengua) • Calambres, mialgias • CPK elevada • Insuficiencia respiratoria que puede preceder a la pérdida de la deambulación, requiriendo ventilación nocturna no invasiva en el 25-50 % de los casos • Riesgo elevado de miocardiopatía dilatada (30 al 50 % de los casos) no relacionado con la gravedad del déficit motor • Prevalencia en Europa: 1/100 000.

LGMD R10 asociada a la titina (antes LGMD2J)

ORPHA 140922 - MIMP 608807

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *TTN*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la titina, proteína gigante del sarcómero que mantiene los filamentos de miosina y contribuye a la elasticidad muscular • Edad de aparición: joven adulto • Evolución próximo-distal • Pérdida de la marcha generalmente después de unos veinte años de progresión de la enfermedad • Miocardiopatía raramente observada • Descrita inicialmente en Finlandia en una familia numerosa con coexistencia de formas de cinturas y distales • Alrededor de quince casos publicados.

LGMD R11 asociada a *POMT1* (antes LGMD2K)

ORPHA 86812 - MIM 609308

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *POMT1*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica la O-manosiltransferasa 1, una enzima involucrada en la glicosilación del α-distroglicano • Inicio en la infancia y la adolescencia, antes de los 30 años • Dificultad para subir escaleras y correr • Discapacidad intelectual • Miocardiopatía dilatada rara • Unos doce casos publicados.

LGMD R12 asociada a la anoctamina 5 (antes LGMD2L)

ORPHA 206549 - MIM 611307

• Tercera forma más común de distrofia muscular de cinturas en Europa • Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *ANO5*** (localizado en el cromosoma 11) que codifica la anoctamina 5, una proteína transmembrana que participa en la reparación de la membrana (formación del parche de reparación, regulación de la entrada de calcio en el retículo endoplásmico) • Edad de aparición variable, más a menudo entre los 30 y 50 años • Dificultad para caminar, bajo rendimiento en los deportes • Mialgias inducidas por el ejercicio, «ardor» en las pantorrillas • Debilidad y atrofia proximales, predominantes en los miembros inferiores y con frecuencia asimétricas • Miocardiopatía, arritmia • Sin afectación respiratoria • Progresión lenta con preservación de la marcha preservada • Además de la forma proximal de cinturas, las anomalías en el gen *ANO5* también son responsables de la miopatía distal de tipo Miyoshi, formas pseudometabólicas o elevación aislada de CPK.

LGMD R13 asociada a la fukutina (antes LGMD2M)

ORPHA 206554 - MIM 611588

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *FKTN*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica la fukutina, una proteína implicada en la glicosilación del α-distroglicano • Edad de aparición: primeros años de la infancia o más tardíamente • Debilidad muscular axial y proximal más marcada en las extremidades inferiores, que mejora con corticoides • Posible miocardiopatía • Discapacidad intelectual en las formas más graves • Unos doce casos publicados.

LGMD R14 asociada a *POMT2* (antes LGMD2N)

ORPHA 206559 - MIM 613158

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *POMT2*** (localizado en el cromosoma 14) que codifica la O-manosiltransferasa 2, enzima del retículo endoplásmico implicada en la glicosilación del α-distroglicano • Edad de aparición: primeros años de la infancia • Dificultad para correr • Hipertrofia de pantorrillas • Escápula alada • Deterioro cognitivo variable • Miocardiopatía raramente • Menos de 25 casos publicados.

LGMD R15 asociada a *POMGNT1* (antes LGMD2O)

ORPHA 206564 - MIM 613157

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *POMGNT1*** (localizado

en el cromosoma 1) que codifica una enzima implicada en la glicosilación del α-distroglicano • Edad de inicio: infancia tardía • Dificultad para correr • Hipertrofia de pantorrillas • Miocardiopatía no descrita • Dos casos publicados.

LGMD R16 asociada al α-distroglicano (antes LGMD2P)

ORPHA 280233 - MIM 613818

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el gen *DAG1* (localizado en el cromosoma 3) que codifica el distroglicano • Edad de aparición: infancia • HiperCKemia • Pseudohipertrofia de las pantorrillas • Marcha inestable, dificultad para subir escaleras • Posible discapacidad intelectual • Sin miocardiopatía • Dos casos publicados.

LGMD R17 asociada a la plectina (antes LGMD2Q)

ORPHA 254361 - MIM 613723

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *PLEC1*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica la plectina, proteína de membrana de anclaje del citoesqueleto • Edad de aparición: primeros años de la infancia • Adquisición tardía de la marcha • Dificultad para subir escaleras • Posible asociación con epidermólisis bullosa • Sin afectación respiratoria • Sin afectación cardíaca • Pérdida de la marcha en la edad adulta • Tres familias publicadas.

LGMD R18 asociada a *TRAPPC11* (antes LGMD2S)

ORPHA 369840 - MIM 615356

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *TRAPPC11*** (localizado en el cromosoma 4) que codifica una proteína esencial en la fusión de membranas, por interacción con otras proteínas TRAPP (*TRAnsport Protein Particle*). El complejo TRAPP está implicado en el transporte del aparato de Golgi hacia el retículo endoplásmico, en la formación y/o en el desplazamiento de los endosomas/lisosomas • Edad de aparición: adulto joven • Debilidad muscular proximal progresiva que comporta problemas en la marcha • Afectación más grave de los músculos de la cadera que de los de la cintura escapular • Escoliosis, displasia de cadera • Afectación respiratoria • Posibles movimientos anormales (ataxia), discapacidad intelectual, cataratas, convulsiones • Siete familias publicadas.

LGMD R19 asociada a *GMPPB* (antes LGMD2T)

ORPHA 363623 - MIM 615352

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *GMPPB*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica la GDP-manosa pirofosforilasa B, enzima asociada a glicosilación del α–distroglicano • Edad de aparición: primeros años de la infancia/adulto joven • Hipotonía • Microcefalia • Posible discapacidad intelectual leve • Convulsiones • Dificultad para subir escaleras y correr • Cataratas • Nistagmo • Posible miocardiopatía • Insuficiencia respiratoria • Imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral normal • Biopsia muscular: hipoglicosilación del α-distroglicano • Menos de quince casos publicados.

LGMD R20 asociada a *ISPD* (antes LGMD2U)

ORPHA 352479 - MIM 616052

• Autosómica recesiva • Debido a mutaciones en el **gen *CRPPA*** (localizado en el cromosoma 7) que codifica la proteína CDP-L-ribitol pirofosforilasa A, también denominada proteína con dominio de sintasa de isoprenoides (ISPD, en inglés), necesaria para la glicosilación del α-distroglicano • Edad de aparición: infancia • Hipotonía • Alteraciones de la marcha • Progresión lenta • Posible pérdida de la marcha a una edad variable • Forma temprana con afectación cerebelosa, miopía, apraxia oculomotora • Posible miocardiopatía moderada • Pocos casos publicados.

LGMD R21 asociada a *POGLUT1* (antes LGMD2Z)

ORPHA 480682 - MIM 617232

• Herencia autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *POGLUT1***

(localizado en el cromosoma 3), que codifica la enzima POGLUT1, o proteína-O-glucosiltransferasa 1, una proteína del retículo endoplásmico necesaria para la glicosilación del α-distroglicano • Suele manifestarse en la edad adulta temprana, pero también puede ser congénita o en la infancia • Debilidad proximal y atrofia muscular de progresión lenta, que afecta predominantemente a las extremidades inferiores (cuádriceps) • Escápula alada • Posible pérdida de la marcha entre los 30 y los 60 años • Posible afectación respiratoria, generalmente moderada • Sin afectación cardíaca • RM muscular: degeneración grasa de los músculos del interior hacia el exterior • Quince casos publicados.

LGMD R22 asociada al colágeno VI, miopatía de Bethlem

ORPHA 610 - MIM 158810

• Autosómica recesiva (10 % de las miopatías de Bethlem) • Alélica de la DMC de Ullrich • Causada por mutaciones en uno de los tres genes que codifican el colágeno VI: ***COL6A1***, ***COL6A2*** y ***COL6A3*** (localizados en el cromosoma 21 para los dos primeros y en el cromosoma 2 para el tercero), que codifican las subunidades α-1, α-2 y α-3 del colágeno VI, respectivamente • Edad de inicio variable: primera infancia, adolescencia, edad adulta • Hipotonía y retraso motor en la primera infancia • Debilidad muscular proximal que afecta predominantemente a los músculos extensores • Retracciones de muñecas, codos, caderas, rodillas o tendones de Aquiles • Hiperlaxitud distal, particularmente de las articulaciones interfalángicas proximales o distales • Empeoramiento lento de las retracciones • Escoliosis, rigidez espinal • Disminución de la fuerza muscular a partir de los 40 años • Más de 2/3 de los mayores de 50 conservan la marcha de forma autónoma• Sin afectación cardíaca • Afectación respiratoria inconsistente • Tendencia a cicatrices queloides • Piel fina y granulosa (queratosis pilar) • RM muscular: degeneración grasa que comienza en la periferia del músculo (imagen en «diana») • Forma intermedia entre la DMC de Ullrich y la miopatía de Bethlem: pérdida de la marcha, por término medio, alrededor de los 19 años, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación no invasiva alrededor de los 20 años • Forma con retracciones como característica principal («mioesclerosis»): debida a ciertas mutaciones recesivas del gen *COL6A2*; retracciones graves y progresivas de tobillos, rodillas, codos, flexores de los dedos, hombros, cuello y músculos maseteros • Alta variabilidad intrafamiliar.

LGMD R23 asociada a la laminina α2

ORPHA 565837 - MIM 618138

• Autosómica recesiva • Causada por un déficit parcial de laminina α2 o merosina debido a mutaciones en el **gen *LAMA2*** (localizado en el cromosoma 6) que la codifica • Edad de inicio: infancia, adolescencia, edad adulta • Retraso leve en la adquisición de la marcha (18 meses de media) • Debilidad proximal y/o fatigabilidad • Dificultad para correr y saltar • Retracciones musculotendinosas • Convulsiones (febriles o epilepsia) en el 30 % de los casos • Anomalías de la sustancia blanca sin deterioro intelectual • Posible afectación respiratoria • En el 25 % de los casos, afectación cardíaca, generalmente después de los 40 años • Posible neuropatía sensitivomotora • Diez veces menos frecuente que la forma congénita • Menos de cincuenta casos publicados.

LGMD R24 asociada a *POMGNT2*

ORPHA 565899 - MIM 618135

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *POMGNT2*** (localizado en el cromosoma 14), que codifica la O-manosa β-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa 2 (POMGNT2), enzima que participa en la glicosilación del α-distroglicano • Gravedad muy variable • En ocasiones, ausencia de signos clínicos • Retraso en el desarrollo motor • Retraso en el

habla • Discapacidad intelectual • Debilidad muscular proximal • Hipertrofia de las pantorrillas • Elevación de la CPK • Menos de diez casos publicados.

LGMD R25 asociada a *BVES (POPDC1)* (antes LGMD2X)

ORPHA 476084 - MIM 616812

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *BVES (POPDC1)*** (localizado en el cromosoma 6), que codifica la proteína con dominio Popeye 1, una proteína de membrana que participa en el tráfico de membrana del músculo esquelético, el ritmo cardiaco y la supervivencia de los cardiomiocitos después de un infarto• Edad de inicio: desde la adolescencia hasta la edad adulta • Bloqueo de la conducción auriculoventricular (a veces aislado) • Debilidad y atrofia muscular proximal de progresión lenta • Dificultad para caminar • CPK elevada • Aproximadamente quince casos publicados.

LGMD R26 asociada a *POPDC3*

MIM 618848

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *POPDC3*** (localizado en el cromosoma 6), que codifica la proteína con dominio Popeye 3. Esta proteína efectora del AMPc participa en el tráfico membranario del músculo esquelético • Edad de inicio: desde la adolescencia hasta la edad adulta • Debilidad y atrofia musculares proximales que comienzan en los miembros inferiores • Hipertrofia de las pantorrillas • CPK elevada • Sin afectación cardíaca • Siete casos publicados.

LGMD R27 asociada a *JAG2*

MIM 619566

• Autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *JAG2*** (localizado en el cromosoma 14), que codifica para Jagged2, una proteína que se une a Notch, un receptor de membrana que desempeña un papel esencial en el establecimiento y mantenimiento de una reserva de células satélite • Debilidad muscular en los flexores del cuello y las extremidades, predominantemente en la base de las extremidades inferiores • Generalmente de progresión lenta • Posible pérdida de la marcha • A veces, escoliosis y rigidez de la columna • Afectación facial, ptosis poco frecuente • Posible afectación cardíaca • Afectación respiratoria moderada • Veintitrés casos publicados.

LGMD D1 asociada a *DNAJB6* (antes LGMD1D)

ORPHA 34516 - MIM 603511

•Autosómica dominante • Causada por una mutación en el dominio G/F del **gen *DNAJB6*** (localizado en el cromosoma 7), que codifica una proteína chaperona • Inicio variable en la edad adulta (25-50 años), a veces antes • Déficit proximal o distal (dificultad para caminar de puntillas) • Disfagia poco frecuente • Posible insuficiencia respiratoria • Sin afectación cardíaca • Progresión lenta, a veces más grave • Conservación de la marcha hasta una edad avanzada • Aproximadamente cuarenta casos publicados.

LGMD D2 asociada a la transportina (antes LGMD1F)

ORPHA 55595 - MIM 608423

• Autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *TNPO3*** (localizado en el cromosoma 7), que codifica la transportina 3 (TNPO3), un factor esencial para el empalme (*splicing*) del ARNm precursor y receptor de importación nuclear para las proteínas SR ricas en serina/arginina • Inicio variable: con mayor frecuencia en la infancia • Debilidad muscular que afecta inicialmente a la cintura pelviana, luego a los músculos axiales y a la cintura escapular • Escápula alada • Posible aracnodactilia • CPK normal o moderadamente elevada • La disfagia y la afectación respiratoria son infrecuentes • Sin afectación cardíaca • Evolución variable • Sin pérdida temprana de la marcha • Aproximadamente sesenta casos publicados (tres familias y dos casos esporádicos).

LGMD D3 asociada a *HNRPDL* (antes LGMD1G)

ORPHA 55596 - MIM 609115

• Autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *HNRPDL*** (localizado en el cromosoma 4), que codifica proteínas que se unen al ARN mensajero precursor para participar en su empalme (*splicing*) y exportación nuclear • Inicio en la edad adulta • Debilidad muscular proximal, que suele comenzar en la cintura pelviana, a veces en la cintura escapular, o debilidad escapuloperoneal • Limitación de la flexión de los dedos de las manos y los pies • Escápula alada • Cataratas frecuentes de aparición temprana • Posible afectación diafragmática asimétrica • Sin afectación cardíaca • Progresión lenta • Siete familias publicadas (Brasil, Uruguay, China, Argentina, España e Italia).

LGMD D4 asociada a la calpaína 3 (antes LGMD1I)

ORPHA 565909 – MIM 618129

• Autosómica dominante • Causada por la alteración o ausencia de calpaína 3, una enzima específica del músculo esquelético (**gen *CAPN3***, localizado en el cromosoma 15) que desempeña un papel clave en la renovación de las proteínas sarcoméricas y el mantenimiento de la integridad de los sarcómeros • Inicio más tardío y menos grave que la forma autosómica recesiva (LGMDR1) • Generalmente se presenta en la edad adulta temprana • Dificultad para caminar • Escápula alada • HiperCKemia, a veces aislada • Afectación de los músculos paravertebrales, glúteos, isquiotibiales y gemelo interno • Debilidad abdominal, hiperlordosis • Camptocormia aislada • Gravedad clínica muy variable, incluso dentro de la misma familia • Quince familias publicadas y más de 30 casos esporádicos.

LGMD D5 asociada al colágeno VI, miopatía de Bethlem

ORPHA 610 - MIM 158810

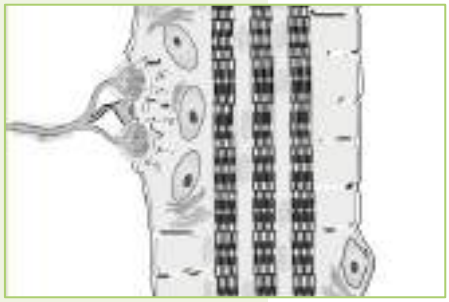
• Autosómica dominante (90 % de las miopatías de Bethlem) • Debido a mutaciones en uno de los tres genes que codifican el colágeno VI: *COL6A1*, *COL6A2 y COL6A3* (localizados en el cromosoma 21 para los dos primeros y en el cromosoma 2 para el tercero), que codifican las subunidades α-1, α-2 y α-3 del colágeno VI, respectivamente • Hipotonía y retraso motor en la primera infancia • Debilidad muscular proximal que afecta predominantemente a los músculos extensores • Retracciones de las muñecas, codos, caderas, rodillas o tendones de Aquiles • Hiperlaxitud distal, particularmente de las articulaciones interfalángicas proximales o distales • Empeoramiento lento de las retracciones • Escoliosis, rigidez espinal • Disminución de la fuerza muscular a partir de los 40 años • Más de dos tercios de las personas mayores de 50 años conservan la marcha de forma autónoma • Niveles de CPK normales o moderadamente elevados • Piel fina y granulosa (queratosis pilar) • Cicatrices queloides • RM muscular: degeneración grasa que comienza en la periferia del músculo (aspecto de «diana») • Sin afectación cardíaca • Posible afectación respiratoria tardía • Forma intermedia entre la DMC de Ullrich y la miopatía de Bethlem: pérdida de la marcha en promedio alrededor de los 19 años, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación no invasiva alrededor de los 20 años • Forma con retracciones como característica principal («mioesclerosis»): debido a ciertas mutaciones recesivas del gen *COL6A2*; retracciones graves y progresivas de los tobillos, rodillas, codos, flexores de los dedos, hombros, cuello y maseteros • Alta variabilidad intrafamiliar • Prevalencia: 0,5 a 0,77/100 000.

Tratamiento

• Asesoramiento genético • Fisioterapia adaptada • Productos de apoyo • Control de la función respiratoria y ventilación no invasiva (VNI) si fuera necesario • Control de la función cardíaca y tratamiento si fuera necesario • Compensación de las limitaciones motoras con dispositivos de asistencia para garantizar la mayor autonomía posible (bastón, silla de ruedas eléctrica, ordenador, etc.) • Apoyo para las dificultades de aprendizaje en casos de discapacidad intelectual • Desarrollo de tratamientos innovadores (terapia génica, farmacogenética, etc.) para calpainopatías, disferlinopatías, diversas formas de sarcoglicanopatías y déficit de FKRP.

Distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD)

ORPHA 269 - MIM 158900 / 158901 / 619477 / 619478



Enfermedad genética autosómica dominante causada por la la descompactación de la cromatina y la hipometilación del ADN en la región D4Z4 del cromosoma 4.

En el 95 % de los casos (FSHD1), se debe a una disminución del número de repeticiones de D4Z4 a entre 1 y 10 (en lugar de ser más de 11) en el cromosoma 4.

En el 5 % de los casos (FSHD2), se debe a anomalías en el gen *SMCHD1* (localizado en el cromosoma 18) o, en un pequeño número de individuos, a anomalías en el gen *LRIF1* (localizado **en el cromosoma 1) (FSHD3) o en el gen *DNMT3B* (localizado en el cromosoma 20) (FSHD4).**

Las formas de distrofia muscular facioescapulohumeral difieren únicamente en su composición genética.

La prevalencia comúnmente aceptada es de 4,5 individuos afectados por cada 100 000 habitantes en Europa.

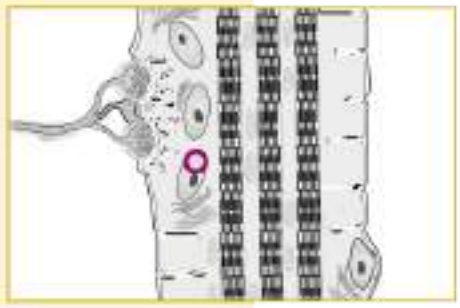
• Distrofia muscular progresiva que se inicia a una edad muy variable, clásicamente entre los 10 y los 20 años, con extremos de formas infantiles a veces muy precoces (y por tanto graves) y formas que se inician después de los 50 • Déficit motor en zonas preferentes: rostro (facio), hombros (escápula) y brazos (humeral) • Déficit frecuentemente asimétrico • Mialgias • Debilidad de los estabilizadores escapulares que provoca dificultad para levantar los brazos por encima de la cabeza • Alteración de la mímica facial (inexpresibidad, ojos abiertos durante el sueño, sonrisa transversal u oblicua) • Incapacidad para silbar o inflar las mejillas • Labio inferior frecuentemente evertido • Afectación de los músculos de los glúteos en casi la mitad de los casos y de los músculos elevadores de los pies que conlleva dificultad para levantarse desde la posición sentada y una marcha miopática y marcha equina • Afectación de los músculos abdominales que provoca hiperlordosis. • Posible afectación distal de los extensores de la mano y los dedos • Insuficiencia respiratoria secundaria a causa de las deformidades torácicas • Afectación posible (frecuentemente asintomática) de la audición (cóclea) y de la visión (retina) • Evolución muy lenta con frecuencia con períodos de relativa estabilización • Esperanza de vida no modificada a pesar de una incapacidad funcional que puede ser grave para algunos individuos • Variabilidad clínica significativa incluso dentro de la misma familia • El diagnóstico de la forma más frecuente (FSHD1) se confirma mediante una prueba de ADN rutinaria pero compleja (electroforesis de campo pulsado y/o peinado molecular).

Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia adaptada • Actividad física adaptada regular (AFAR) • Control de la visión y de la audición • Control de la función respiratoria • Chequeo cardíaco (control sistemático) • En ocasiones es útil una cirugía de fijación de los omóplatos • Compensación de funciones motoras deficientes para asegurar la mayor autonomía posible (productos de apoyo elevadores del pie, bastón, silla elevadora, silla de ruedas, etc.) • Tratamiento específico de las formas infantiles graves.

Distrofia muscular oculofaríngea (DMOF)

ORPHA 270 - MIM 164300



Enfermedad genética, autosómica dominante, causada por expansiones de residuos de polialanina (codificados por una repetición de tripletes de nucleótidos CGN) en la proteína PABPN1 (gen *PABPN1* localizado en el cromosoma 14). Enfermedad poco frecuente (1 persona de cada 100 000), más frecuente en Quebec.

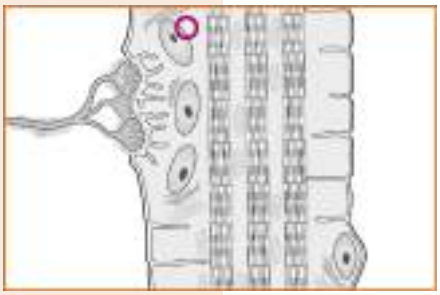
• Distrofia muscular progresiva que afecta principalmente a los músculos elevadores de los párpados y a los músculos de la deglución • Inicio clínico en la edad adulta (40 a 60 años). • Ptosis. • Disfagia, problemas de deglución en ocasiones graves que pueden provocar complicaciones (neumopatías por aspiración o estado caquéctico) • Afectación de las extremidades esencialmente de carácter proximal (cinturas escapular y pelviana): la marcha o algunos movimientos de los brazos pueden ser difíciles • Evolución lenta con agravamiento progresivo del déficit muscular oculofaríngeo • Riesgo vital asociado a los problemas de deglución • Forma de inicio más temprano debido a anomalías genéticas que afectan al cambio de marco de lectura del gen *HNRNPA2B1* (localizado en el cromosoma 7), que codifica dos proteínas, hnRNPA2 y hnRNPB1, implicadas en el empalme (*splicing*) alternativo, el transporte citoplasmático, la traducción y la estabilización del ARN.

Tratamiento

• Consejo genético • Adaptación de la alimentación • Rehabilitación, cirugía (miotomía cricofaríngea) • Gastrostomía o yeyunostomía de alimentación en caso de trastornos graves de la deglución • Uso de gafas antiptosis para levantar los párpados, incluso cirugía de ptosis • Compensación de las funciones deficitarias para asegurar la mejor autonomía posible (bastón, silla elevadora, silla de ruedas, etc.).

Distrofias miotónicas

ORPHA 206647

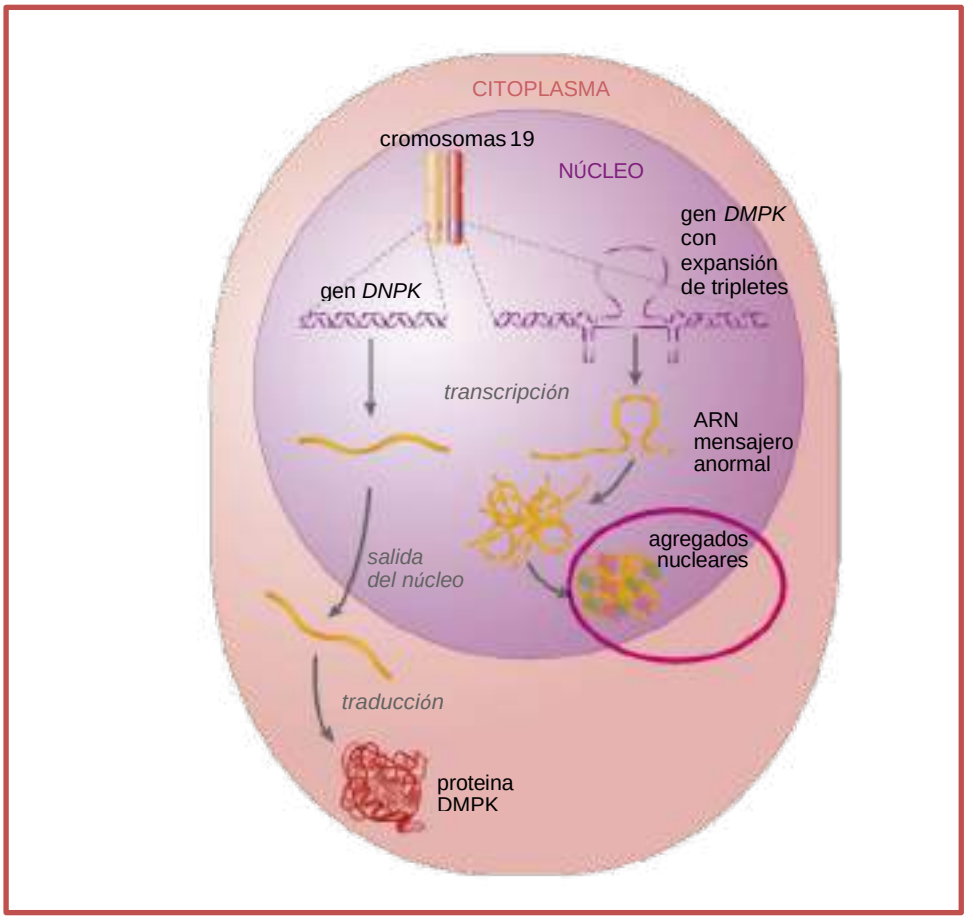


Enfermedades genéticas autosómicas dominantes causadas por la repetición excesiva de una secuencia de ADN de 3 nucleótidos en el gen *DMPK* para la distrofia miotónica tipo 1 (DM1), o de 4 nucleótidos en el gen *CNBP* (antes *ZNF9*) para la distrofia miotónica tipo 2 (DM2). En Europa, 8,78 personas por cada 100 000 se ven afectadas por la distrofia miotónica.

• Acumulación en los núcleos de ARN mensajeros mutados portadores del triplete o del cuatriplete repetido de forma anormal, que altera la expresión y actividad de las proteínas de la célula capturando otros ARN mensajeros y empalme (*splicing)* de proteínas • Enfermedades multisistémicas que afectan a los músculos, ojos, sistema nervioso, aparato cardiorespiratorio, aparato digestivo y glándulas endocrinas.

Distrofia miotónica de Steinert o distrofia miotónica tipo 1 (DM1)

ORPHA 273 - MIM 160900



© AFM-Téléthon - M. Gilles

Mecanismo molecular de la enfermedad de Steinert.
En las personas con la enfermedad de Steinert, uno de los dos ejemplares del gen *DMPK* presenta una anomalía genética. Los ARN mensajeros producidos a partir de este ejemplar son anormalmente largos, tienen tendencia a ligarse con las proteínas del núcleo, formando agregados. La presencia de estos agregados perturba el buen funcionamiento de la célula.

• Causada por la repetición excesiva (de 50 a 3000 veces en lugar de entre 5 y 37) de un triplete de nucleótidos CTG en el **gen *DMPK*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica la miotonina proteína cinasa, proteína implicada en la transferencia de energía en la célula • Cuanto más se repite este triplete más grave es la enfermedad • Inicio clínico en cualquier edad • Dificultad de relajación después de una

una contracción muscular (miotonía), sobre todo en las manos y con menos frecuencia en los músculos maseteros y la lengua • La miotonía puede estar ausente, ser mínima o incluso desaparecer con el tiempo • Calvicie temprana en el hombre • Cataratas bilaterales y precoces (antes de los 50 años) que en ocasiones ponen de manifiesto la enfermedad • Somnolencia diurna excesiva • Trastornos de las funciones cognitivas, del humor y del comportamiento • Trastornos del ritmo y de la conducción cardíacos • Trastornos respiratorios • Debilidad y atrofia de los músculos del rostro, cuello, faringe, antebrazos, manos, de los músculos elevadores del pie, abdominales, intercostales y del diafragma • Marcha equina a veces referido por el paciente como el primer síntoma. • Trastornos digestivos (estreñimiento/diarrea, subobstrucción, megacolon) • Dificultad para tragar • Litiasis biliar • Aumento de las γ-GT) • Trastornos del sueño, depresión • Esterilidad/ hipofertilidad • Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, resistencia a la insulina • Afectaciones y evolución variables que pueden alcanzar un nivel de gran discapacidad 15 o 20 años después de su aparición (pérdida de la marcha y déficit intelectual de intensidad variable) • Consejo genético difícil a causa de la inestabilidad de las repeticiones, del fenómeno de anticipación (edad de manifestación de la enfermedad más temprana y mayor gravedad de la enfermedad en generaciones sucesivas), variable según el sexo del progenitor transmisor • Posibles pruebas presintomática y prenatal (incluido el diagnóstico genético preimplantacional) • Prevalencia: 5/100 000.

- **Forma de aparición tardía** • Inicio después de los 40 años • Se limita a cataratas y calvicie en el hombre.
- **Forma del adulto** • Inicio entre los 20 y los 40 años • Miotonía predominante en las manos (dificultad para relajar el puño) • Amiotrofia y déficit distal • En ocasiones disfonía y trastornos de la deglución.
- **Forme juvenil** • Inicio entre los 10 y los 20 años • Miotonía más marcada • Afectación cognitiva moderada • Afectación cardíaca.
- **Forma infantil** • Inicio entre 1 mes y 10 años • Dificultades de aprendizaje aisladas pueden ser indicativas de la enfermedad, en ausencia de cualquier manifestación muscular (miotonía o déficit).
- **Forma congénita** • Desde el nacimiento • Hipotonía neonatal importante • Insuficiencia respiratoria • Pie equinovaro • Trastornos de succión y de deglución • Pronóstico generalmente reservado.

Distrofia miotónica tipo 2 o DM2 (también denominada PROMM)

ORPHA 606 – MIM 602668

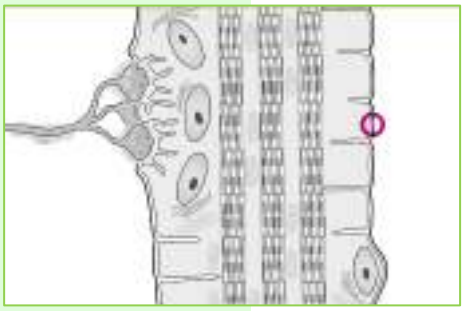
• Otra forma de distrofia miotónica autosómica dominante • Causada por un cuatriplete de nucleótidos (CCTG), repetido de 75 a más de 11 000 veces en el **gen *CNBP*** (antes conocido como ***ZNF9***) (localizado en el cromosoma 3) que codifica una proteína denominada en «dedo de zinc» • Inicio en la infancia o en edad adulta por miotonía, amiotrofia y pérdida progresiva de la fuerza muscular de los músculos proximales voluntarios de las extremidades, asociadas a mialgias • Con frecuencia están presentes cataratas y calvicie • Afectación cardíaca (trastornos del ritmo) menos frecuente y anomalías en otros órganos mucho más moderadas que en la distrofia miotónica de Steinert • No existe fenómeno de anticipación ni de formas congénitas que se hayan demostrado hasta ahora • Evolución generalmente más favorable que la de la distrofia miotónica de Steinert • Prevalencia: 1 a 9/100 000.

Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia adaptada • Control cardíaco sistemático, implantación de un marcapasos en caso necesario • Control respiratorio (PFR, gasometría) • Cirugía de cataratas • Precauciones anestésicas • Apoyo nutricional • Tratamiento con medicamentos de los síntomas miotónicos, de los dolores, de la hipersomnia y de los trastornos del humor • Productos de apoyo para compensar las funciones motoras deficientes y asegurar la mejor autonomía posible (bastón, silla de ruedas eléctrica).

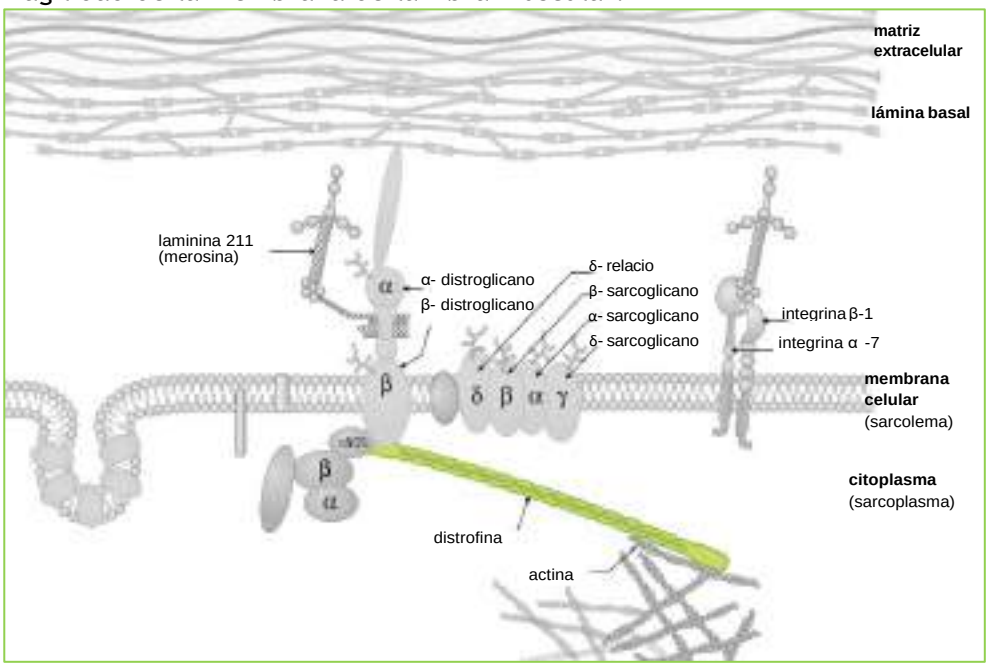
Distrofinopatías

ORPHA 207085



Enfermedades genéticas, recesivas ligadas al cromosoma X, causadas por mutaciones del gen *DMD* que codifica la distrofina. Un niño recién nacido de cada 3500 tiene distrofia muscular de Duchenne (150 nuevos casos cada año). Las mujeres portadoras a veces presentan síntomas (calambres, fatiga, miocardiopatía). Mutaciones *de novo* en 1/3 de los casos.

• La distrofina es una proteína localizada bajo la membrana de la célula muscular • Une la actina del citoesqueleto a glicoproteínas del sarcolema: distroglicanos (α, β) y sarcoglicanos (α, β, γ, δ) • El α-distroglicano se fija a la laminina α2 de la matriz extracelular. • De esta forma el complejo distrofina-proteínas asociadas establece un enlace entre el citoesqueleto de la célula muscular y la matriz extracelular, en particular la membrana basal • Las anomalías moleculares de la distrofina provocan una mayor fragilidad de la membrana de la fibra muscular.



Distrofia muscular de Duchenne (DMD)

ORPHA 98896 - MIM 310200

• Dificultad para la marcha, que se inicia generalmente hacia los 2-3 años de edad • Debilidad de los músculos de la cadera y de la pelvis (cintura pelviana) • Marcha miopática, torso desplazado hacia atrás (hiperlordosis) • Dificultad para subir escaleras • Aumento del volumen de las pantorrillas • Agravamiento y generalización de la afectación muscular: las extremidades inferiores y superiores, el tronco, el músculo liso y el cardíaco se ven afectados • Pérdida de la marcha hacia los 10-12 años de edad • Deformación de la columna vertebral (cifoescoliosis durante el estirón puberal) • Afectación respiratoria (síndrome restrictivo) • Afectación cardíaca (miocardiopatía dilatada) • Posible afectación de la destreza verbal y de la memoria de trabajo (1/3 de los casos) • Formas seudoautistas con problemas de comunicación • Diagnóstico prenatal y preimplantacional posible • El diagnóstico definitivo (positivo y diferencial) se basa en criterios moleculares • Tasa de prevalencia en el nacimiento: 9,9/100 000.

Distrofia Muscular de Becker (DMB)

ORPHA 98895 – MIM 300376

• Seis veces menos frecuente que la distrofia muscular de Duchenne • Síntomas similares a los de la distrofia muscular de Duchenne, menos marcados y de aparición más tardía • Progresión más lenta y esperanza de vida normal o casi normal en caso de ausencia de afectación cardíaca grave y progresiva • Pérdida de la marcha variable • Dificultades cognitivas excepcionales pero posibles • Incidencia: 3,22 a 5,5/100 000 nacimientos de varones • Prevalencia en Europa: 2/100 000.

Distrofinopatías en mujeres

• Afecta del 5 al 22 % de las niñas o mujeres portadoras de una anomalía en el gen *DMD* • Afectación muy variable de una persona a otra. • Excepcionalmente, se observan niñas con distrofia muscular de Duchenne idéntica a la que se presenta en niños • Con mayor frecuencia, las mujeres transmiten la DMD sintomática • Fatiga, calambres, dolor muscular • Debilidad muscular, a menudo asimétrica • Miocardiopatía, más o menos pronunciada, más o menos progresiva, incluso en mujeres sin síntomas musculares • En ocasiones, dificultades de aprendizaje y problemas de comportamiento.

Formas menores de distrofinopatías

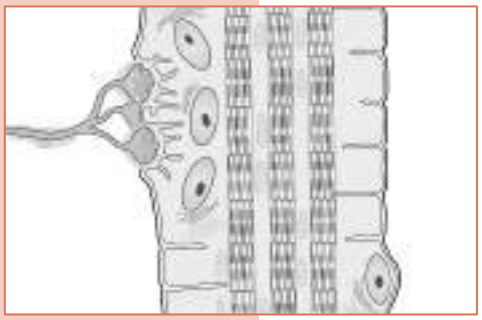
• Calambres, dolores musculares con el esfuerzo, elevación aislada de CPK • Formas moderadas sin pérdida de la marcha.

Tratamiento

• Consejo genético • Prevención de las retracciones músculo-tendinosas mediante una fisioterapia adaptada • Productos ortopédicos • Control de las funciones respiratoria y cardíaca • Cirugía de la columna vertebral • Ventilación asistida • Compensación de las discapacidades funcionales con productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) para permitir la mayor autonomía posible • Tratamientos con medicamentos: corticoides; inhibidores de la enzima convertidora (IEC) para prevenir la insuficiencia cardíaca • Ataluren (Translarna®): tratamiento innovador para la lectura del codón Stop (afecta al 10 % de las personas con distrofia muscular de Duchenne) • Tratamiento de las dificultades cognitivas o de comportamiento.

Fibrodisplasia osificante progresiva (FOP)

ORPHA 337 - MIM 135100



Enfermedad genética autosómica dominante o esporádica, causada por una mutación en el gen *ACVR1* (localizado en el cromosoma 4) que codifica un receptor implicado en el proceso de osteogénesis. Muy poco frecuente. Prevalencia: de 0,06 a 0,14 por cada 100 000 habitantes.

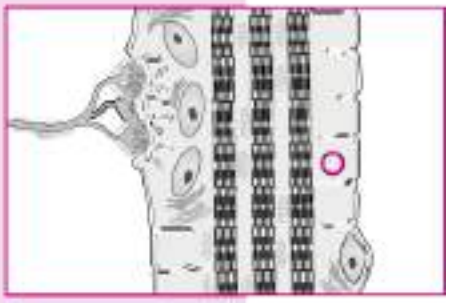
• Inicio durante la infancia • Brotes dolorosos seguidos de osificación de los músculos que se vuelven «duros como piedras» • Malformaciones congénitas de los dedos de los pies y/o del pulgar (microdactilia, *hallux valgus*) • Anquilosis progresiva (limitaciones articulares) y deformidades • Evolución imprevisible por brotes que se suceden a intervalos variables a lo largo de toda la vida • Los brotes pueden aparecer de forma espontánea, muy frecuentemente su aparición es postraumática, incluso después de un traumatismo mínimo (inyección intramuscular en particular).

Tratamiento

• Consejo genético • Prevenir cualquier clase de traumatismo, incluso mínimo, del músculo • Evitar en lo posible los actos quirúrgicos (incluida la biopsia muscular) y las inyecciones intramusculares (vacunas, anestesias locales, incluidas las del ámbito dental) • Fisioterapia suave • Profilaxis de las caídas • Tratamiento antiálgico de larga duración • Un diagnóstico temprano de los brotes permite poner en marcha un tratamiento susceptible de prevenir la osificación secundaria de los músculos.

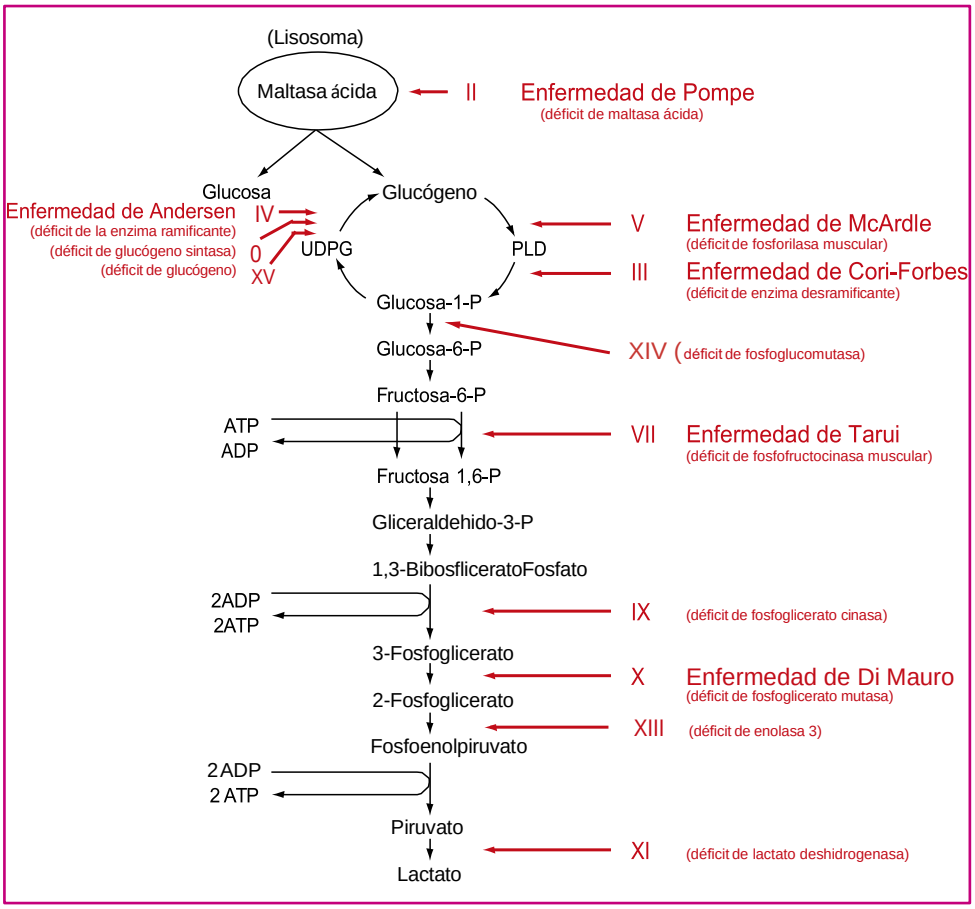
Glucogenosis musculares

ORPHA 206959



Enfermedades genéticas autosómicas recesivas asociadas al metabolismo glucídico. Se deben a un defecto en la cadena de reacciones químicas que transforma los azúcares aportados por la alimentación en energía (ATP) utilizable por los músculos. Durante el ejercicio físico, el glucógeno no puede transformarse en glucosa para proporcionar la energía necesaria para el buen funcionamiento de la célula muscular. El glucógeno no utilizado se acumula de forma excesiva en las células de diferentes órganos.

• Varios tipos de glucogenosis musculares según el déficit enzimático • Afectan al músculo y/o a otros órganos (cerebro, hígado, corazón) • Inicio a cualquier edad (de la infancia a la edad adulta), con mayor frecuencia bajo la forma de intolerancia al esfuerzo • Fatiga muscular y mialgias tras el esfuerzo, calambres y/o debilidad muscular progresiva y atrofia muscular • Otras manifestaciones ocasionalmente asociadas: mioglobinuria, afectación hepática, afectación cardíaca • Evolución favorable según las formas.



Enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II

ORPHA 365 – MIM 232300

• Es una enfermedad metabólica muscular y una enfermedad de depósito lisosomal, debida a un déficit de α-1,4-glucosidasa ácida (gen *GAA* localizado en el cromosoma 17) o maltasa ácida, que impide la degradación del glucógeno en glucosa dentro del lisosoma • Acumulación progresiva de glucógeno en múltiples órganos • Transmisión autosómica recesiva • Tres formas clínicas dependiendo de la actividad enzimática residual • Prevalencia en el nacimiento: 0,8/100 000 • Prevalencia: 3/100 000.

Forma infantil: la más grave • Inicio antes de los 3 meses • Niño flácido (hipotonía) • Trastornos de succión y de deglución • Miocardiopatía hipertrófica temprana • Hepatomegalia • Trastornos respiratorios causados por la afectación diafragmática • Detección de déficit de maltasa ácida: prueba rápida en papel secante, pero debe confirmarse mediante otra técnica (determinaciones bioquímicos, pruebas genéticas) • Diagnóstico de referencia realizado en fibroblastos cultivados o en una biopsia muscular • Progresión grave a corto plazo en ausencia de tratamiento • Con terapia de sustitución enzimática temprana: regresión o incluso desaparición de la miocardiopatía, mayor supervivencia, mejoras motoras y funcionales, riesgo de complicaciones secundarias, particularmente neurológicas, después de varios años de tratamiento.

Forma juvenil: Inicio al final de la infancia – comienzo de la adolescencia • Miopatía con o sin miocardiopatía • Dificultades motoras y respiratorias • Evolución hacia una insuficiencia respiratoria grave hacia los 15-20 años en ausencia de tratamiento.

Forma del adulto: inicio después de los 20 años • Debilidad muscular moderada • Afectación respiratoria a menudo prominente • Miocardiopatía excepcional • Frecuente retraso diagnóstico • Evolución lenta compatible con una esperanza de vida prolongada.

Enfermedad de Cori (o enfermedad de Forbes) o glucogenosis tipo III

ORPHA 366 - MIM 232400

• Causada por un defecto en uno o en ambos sitios de actividad de la enzima desramificante (gen *AGL* localizado en el cromosoma 1) necesaria para degradar los puntos de enlace durante el catabolismo del glucógeno • En lcondiciones fisiológicas, la acción sucesiva de los dos sitios enzimáticos distintos de la enzima desramificante (un sitio de glucosidasa y un sitio de transferasa), transforma el glucógeno en glucosa en el hígado y en los músculos y así lo hace utilizable por el organismo • En la glucogenosis tipo III, el glucógeno que se acumula es de estructura anormal con numerosos puntos de ramificación y de cadenas periféricas cortas • Existen diferentes formas de glucogenosis tipo III, según el o los sitios enzimáticos afectados y el órgano dañado • Incidencia estimada: 1 de cada 100 000 nacimientos.

Forma IIIa: Las dos actividades de la enzima son defectuosas tanto en los músculos como en el hígado • Forma más común de la enfermedad (85 % de los casos) • Inicio en la primera infancia • Hipoglucemia en ayunos cortos • Hepatomegalia temprana que se atenúa en la edad adulta • Retraso en el crecimiento psicomotor y de la estatura • A menudo, debilidad muscular moderada (fatigabilidad) proximal • Aumento de CPK • Mejora de los síntomas hepáticos y empeoramiento de la debilidad muscular después de la pubertad • Mejora de la tolerancia al ayuno • Cirrosis en el 15 % de los casos • Posible afectación cardíaca.

Forma IIIb: las dos actividades de la enzima son deficientes únicamente en el hígado (15 % de los casos) • Afectación hepática aislada; los músculos y el corazón no se ven afectados.

Enfermedad de Andersen (o amilopectinosis) o glucogenosis tipo IV

ORPHA 367 - MIM 232500

• Causada por un déficit de la enzima ramificante del glucógeno (**gen *GBE1*** localizado en el cromosoma 3), que provoca el depósito, en diversos órganos, de un glucógeno de estructura anormal, menos ramificada, similar a la de la amilopectina (enfermedad por poliglucosanos) • Frecuente en la población asquenazí • Cuadro clínico extremadamente heterogéneo con afectación hepática y/o neuromuscular • Edad de inicio en la forma neuromuscular: del período fetal a la edad adulta.

Forma fetal: (la forma más grave): disminución o ausencia de movimientos fetales, artrogriposis, hipoplasia pulmonar y muerte perinatal.

Formas congénitas: hipotonía grave, miocardiopatía, insuficiencia respiratoria, afectación neuronal asociada.

Formas más leves: inicio tardío, debilidad muscular o miocardiopatía con insuficiencia cardíaca • Diagnóstico prenatal posible.

Enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V

ORPHA368 - MIM 232600

• Causada por un déficit de la enzima fosforilasa muscular o miofosforilasa (**gen *PYGM*** localizado en el cromosoma 11), que impide la normal degradación del glucógeno en glucosa • Predominio masculino • No hay una correlación clara entre fenotipo y genotipo • Edad de inicio variable, a menudo en la primera década • Intolerancia muscular al esfuerzo con mialgias y calambres • Factores agravantes: estrés, frío, alcohol • Hinchazón transitoria de las masas musculares • Fatiga dolorosa al realizar esfuerzo (esfuerzo repentino o sostenido) que obliga a detenerse • Fenómeno de «segundo aliento» (reanudación gradual del ejercicio después de unos minutos de descanso con puesta en marcha del uso de lípidos y fosforilación oxidativa) • Riesgo (50 % de los casos) de rabdomiólisis aguda (elevación masiva de CPK y mioglobinuria) con posible insuficiencia renal aguda secundaria • Evolución generalmente estable, en ocasiones grave • Déficit proximal que puede desarrollarse en pacientes ancianos después de varios años de progresión (25 % de los casos) • Atrofia muscular proximal (brazo, muslo) • Importancia de la prueba de ejercicio en isquemia del antebrazo (que desencadena una contractura

dolorosa del antebrazo bajo isquemia durante la repetición de apertura-cierre de la mano en menos de un minuto) • No hay un tratamiento muy eficaz: dieta hiperproteica, papel de la creatina, adaptación del esfuerzo/estilo de vida.

Enfermedad de Tarui o glucogenosis tipo VII

ORPHA 371 - MIM 232800

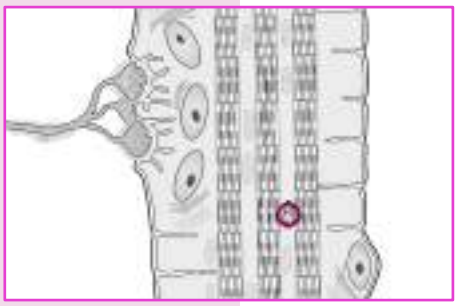
• Enfermedad muy poco frecuente; Un centenar de casos en el mundo (principalmente japoneses y askenazis) • Causada por un déficit de fosfofructocinasa (**gen *PFKM*** localizado en el cromosoma 12), que impide la degradación normal del glucógeno en glucosa • Intolerancia muscular al esfuerzo que empieza en la infancia (dolores y calambres causados por el ejercicio) con recuperación en reposo • La mioglobinuria es poco frecuente, excepto durante el ejercicio físico intenso • En ocasiones, se produce debilidad muscular permanente • Evolución generalmente estable, en ocasiones grave.

Tratamiento

• Consejos dietéticos adecuados y diferentes según el tipo de glucogenosis • Dieta rica en proteínas • Fraccionamiento de las comidas en pequeñas ingestas frecuentes • Consumo de glúcidos programado en función del esfuerzo físico previsto • En caso de hipoglucemia, practicar un aporte nocturno continuo de azúcares y de nutrientes por medio de una sonda gástrica • Evitar los esfuerzos intensos • Planificar períodos de reposo • Entrenamiento físico controlado para mejorar los resultados físicos • Fisioterapia y ventilación asistida si es necesario • Asegurar la mayor autonomía posible • Terapia de sustitución enzimática en la glucogenosis tipo II.

Lipidosis musculares

ORPHA 206953



Enfermedades genéticas autosómicas recesivas. Miopatías asociadas al metabolismo de los lípidos que se manifiestan con mayor frecuencia durante el ayuno, el estrés y/o durante un ejercicio físico.

• Las lipidosis musculares están causadas por una deficiencia en la cadena de reacciones químicas que transforman las grasas aportadas por la alimentación en energía utilizable por el organismo (ß-oxidación de los ácidos grasos, mecanismo de degradación que se desarrolla en las mitocondrias (salvo la primera etapa, que tiene lugar en el citoplasma) y en otros orgánulos celulares que son los peroxisomas. • Las grasas se acumulan en las células musculares y no pueden ser utilizadas • Intolerancia al esfuerzo caracterizada por la aparición de dolores musculares durante o después del ejercicio físico • Asociados en ocasiones a: alteración de la conciencia, afectación cardíaca, mioglobinuria, hipoglucemia como consecuencia del ejercicio físico • Inicio neonatal, en la infancia o la edad adulta según la lipidosis en cuestión • Evolución extremadamente variable • Algunas lipidosis musculares no se ponen de manifiesto más que por la falta

de adaptación al organismo al esfuerzo y al ayuno • Varios tipos de lipidosis según el déficit enzimático identificado.

Déficit de carnitina

ORPHA 158 – MIM 212140

• Causada por un déficit del transportador de la carnitina (**gen *SLC22A5*** localizado en el cromosoma 5) • El papel principal de la carnitina es controlar la entrada de ácidos grasos de cadena larga (>C14) en las mitocondrias e intervenir en la formación de acilcarnitinas a partir de los ácidos grasos de cadena mediana y corta en la matriz mitocondrial • Debilidad muscular proximal y progresiva con episodios de hipoglucemia • En ocasiones, cardiopatía asociada • En el niño pequeño, posibilidad de episodios de encefalopatía en relación con los episodios de hipoglucemia • Posible recuperación gracias a un tratamiento adaptado.

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo II (CPT II)

ORPHA 228302 - MIM 255110

• **Gen *CPT2*** localizado en el cromosoma 1 • La enzima CPT II, asociada a la membrana mitocondrial interna, cataliza el transporte de ácidos grasos de cadena larga o muy larga al permitirles atravesar las membranas mitocondriales, primera etapa de la ß-oxidación de los ácidos grasos • Dos formas diferentes en función de la edad de inicio • En el niño: afectación general y letal • En el adulto joven: inicio en el transcurso de la segunda o tercera década de la vida , en ocasiones más tardíamente • Según los órganos afectados: forma «muscular» o forma «hepato-cardio-muscular» • Debilidad muscular • Afectación cardíaca (miocardiopatía, trastornos del ritmo) • Afectación hepática • Posible recuperación gracias a un tratamiento adaptado • Número de casos publicados superior a 300.

Déficit parcial en CPT II

• Calambres musculares y mioglobinuria intensos, prolongados, paroxísticos con el esfuerzo. En ocasiones dolores permanentes • Generalmente recuperación entre las crisis.

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena corta

ORPHA 26792 - MIM 201470

• Debido a mutaciones en el **gen *ACADS*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica una acil-CoA deshidrogenasa necesaria para la ß-oxidación de ácidos grasos de cadena corta en la mitocondria • En la mayoría de los casos, no hay síntomas • Muy raramente, retraso del crecimiento • Hipotonía • Convulsiones • Miopatía progresiva.

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena muy larga

ORPHA 26793 - MIM 201475

• Causada por mutaciones en el **gen *ACADVL*** (localizado en el cromosoma 17), que codifica una acil-CoA deshidrogenasa necesaria para la ß-oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga en la mitocondria • Cuadro clínico heterogéneo que va desde la miocardiopatía fatal a una miopatía que se inicia en la adolescencia.

Tratamiento

• Limitar los esfuerzos, planificar tiempos de descanso, controlar el régimen alimentario • Déficit de carnitina y déficit de CPT II-carnitina, ningún ejercicio prolongado, régimen pobre en grasas y rico en hidratos de carbono, no saltarse comidas • Déficit de acil-CoA deshidrogenasa: en ocasiones sensible a la riboflavina (vitamina B2).

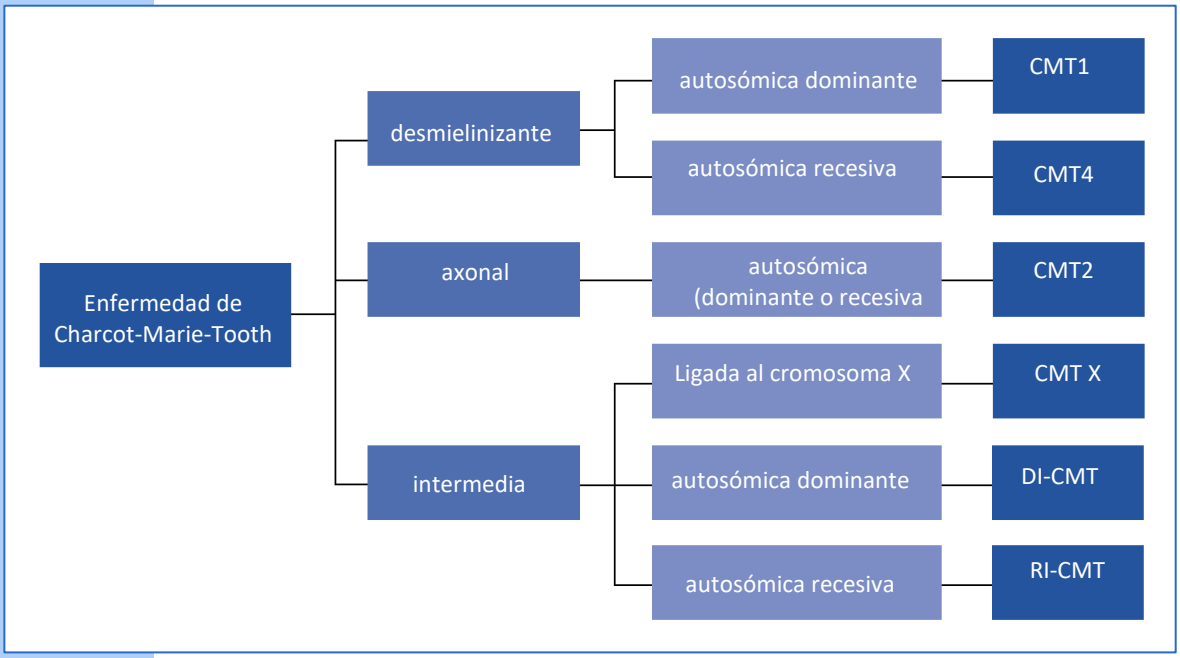
Enfermedades de **CHARCOT-MARIE-TOOTH** (CMT)

ORPHA166



Enfermedades genéticas autosómicas dominantes o autosómicas recesivas o dominantes ligadas al X. Afectación de los nervios periféricos que compromete inicialmente bien a la vaina de mielina (CMT1 y CMT4), bien al axón (CMT2), o bien a ambos, vaina de mielina y axón (formas intermedias dominantes ligadas al X (CMTX) o autosómicas dominantes (DI-CMT)). Prevalencia: 9,7 a 82,3/100 000.

• Neuropatías hereditarias sensitivomotoras (HMSN **de *hereditary motor and sensory neuropathy* en inglés**) • Según la localización de la afectación nerviosa: CMT tipo 1 y 4 (afectación inicial de la vaina de mielina con disminución de las velocidades de conducción motoras) y CMT tipo 2 (degeneración axonal con velocidades de conducción casi normales) • En el 10 % de los casos, «CMT intermedia» con afectación mixta • Edad de aparición muy variable, con mayor frecuencia en las dos primeras décadas • Déficit motor y trastornos sensitivos distales • Pies cavos • Amiotrofia distal en particular de las pantorrillas, de los muslos, de los antebrazos y de las manos • La afectación bilateral en principio • La marcha equina se va imponiendo de forma progresiva, provocando caídas, esguinces y dificultad para correr • Reducción del perímetro de marcha • Retracciones tendinosas que producen una disposición en «garra» de los dedos del pie • Afectación de las manos no sistemática, generalmente tras varios años de evolución: disminución de la fuerza, movimientos finos difíciles de ejecutar, dedos en «garra», posible pérdida de la función de pinza • Fatigabilidad • Calambres frecuentes sobre todo en períodos de evolución • Disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos de forma generalizada.• Trastornos frecuentes de la sensibilidad profunda • Dolores • Gravedad de la afectación muy variable entre distintos pacientes incluso entre los pertenecientes a una misma familia • Evolución imprevisible • El grado de discapacidad puede ir desde una simple molestia al caminar al uso de una silla de ruedas (en torno al 10 % de los casos) • Afectación poco frecuente del nervio frénico que provoca insuficiencia respiratoria más o menos importante • Evolución generalmente lenta • Diagnóstico basado en el electroneuromiograma (ENMG), modo de transmisión y análisis genético • El recurso a una biopsia nerviosa



sigue siendo excepcional • Hasta la fecha, se han identificado más de 80 genes implicados la aparición de una CMT y 46 están implicados en la aparición de una neuropatía asociada a la CMT (neuropatía motora distal hereditaria (dHMN) o neuropatía sensitiva hereditaria (HSAN) • Actualmente, solo el 40 % de los pacientes tiene un diagnóstico genético, siendo las tres formas más frecuentes la CMT 1A (aproximadamente la mitad de los casos de CMT), la CMT X1 y la CMT 2A.

Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (CMT1)

• Autosómicas dominantes, desmielinizantes • Causadas por anomalías:

- **del gen *PMP22*** (localizado en el cromosoma 17) que codifica la proteína de mielina PMP-22 (**CMT1A**, ORPHA 101081 - MIM 118220; **CMT1E**, ORPHA 90658 - MIM 118300) • Inicio antes de los 20 años en el 70 % de los casos • El 25 % de los casos son asintomáticos • marcha taloneante• Hipertrofia nerviosa a la palpación • Pies cavos • Variabilidad significativa, incluso dentro de la misma familia;

- **del gen *MPZ*** (localizado en el cromosoma 1), que codifica la glicoproteína P0, una proteína de membrana de la célula de Schwann, que representa casi el 50 % de los componentes proteicos de la vaina de mielina del sistema nervioso periférico (**CMT1B**, ORPHA 101082 - MIM 118200) que codifica una proteína de membrana de la célula de Schwann • Hasta un 25 % de mutaciones *de novo*;

- **del gen *LITAF*** (localizado en el cromosoma 16) que codifica un factor implicado en la degradación de las proteínas (**CMT1C**, ORPHA 101083, MIM 601098) • Inicio durante la segunda década de la vida • Disminución de los reflejos osteotendinosos• Déficit motor inconstante;

- **del gen *EGR2*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica un factor de transcripción (**CMT1D**, ORPHA 101084, MIM 607678) • 1 % de las CMT1 • Déficit motor distal grave • Ptosis • Arreflexia osteotendinosa.

- **del gen *NEFL*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica una cadena ligera de los neurofilamentos, componente principal de los filamentos intermedios que desempeña un papel importante en el ensamblaje y mantenimiento del citoesqueleto axonal (**CMT1F**, ORPHA 101085, MIM 607734).

- del **gen *FBLN5*** (localizado en el cromosoma 14) que codifica la fibulina 5, una glicoproteína de la matriz extracelular que regula el desarrollo y el mantenimiento de los tejidos ricos en fibras elásticas • CMT asociada a una degeneración macular asociada a la edad e hiperelasticidad cutánea (ORPHA 280598 - MIM 608895).

- **del gen *GJB3*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la conexina 31, un componente esencial de las uniones comunicantes (*gap junctions*) en la piel, la cóclea y las células de Schwann • CMT desmielinizante con sordera y ulceraciones cutáneas (ORPHA 139512).

Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth tipo 4 (CMT4)

• Autosómicas recesivas, desmielinizantes • Raras, limitadas a familias aisladas o a poblaciones con altos niveles de consanguinidad • Inicio temprano: nacimiento, primera infancia • Retraso en el desarrollo motor • Déficit motor distal grave • Atrofia muscular • Arreflexia • Trastornos sensitivos • Pies cavos • Escoliosis • Causadas por mutaciones:

- **del gen *GDAP1*** (localizado en el cromosoma 8), que codifica una proteína que participa en el desarrollo neuronal (**CMT4A**, ORPHA 99948, MIM 214400) • Retraso de las adquisiciones motoras en el segundo año de vida • Neuropatía grave de predominio motor • Afectación proximal al final de la primera década • Deformidad plantar y escoliosis frecuentes • Atrofia de la mano más tardía;

- **del gen *MTMR2*** (localizado en el cromosoma 11) que codifica una fosfatasa asociada a la miotubularina (**CMT4B1**, ORPHA 99955, MIM 601382) • Inicio en la infancia • Debilidad muscular distal y proximal de las extremidades inferiores • Pies equinovaros • Escoliosis • Posible afectación inicial de las cuerdas vocales • A veces afectación diafragmática, facial y bulbar • Pérdida de la marcha de forma independiente en la tercera década de la vida;

- **del gen *SBF2*** (localizado en el cromosoma 11) que codifica la MTMR13, una pseudofosfatasa asociada a la miotubularina (**CMT4B2**, ORPHA 99956, MIM 604563) • Inicio en la infancia • Progresión grave • Glaucoma de inicio temprano;

- **del gen *SBF1*** (localizado en el cromosoma 22) que codifica MTMR5, una proteína asociada con la miotubularina (**CMT4B3**, ORPHA 363981 - MIM 615284);
- **del gen *SH3TC2*** (localizado en el cromosoma 5) que codifica una proteína de los dominios SH3 y TPR (**CMT4C**, ORPHA 99949, MIM 601596) • 16 % de los casos en población caucásica • Amplia variabilidad clínica • Retraso en la adquisición de la marcha con afectación respiratoria y de los nervios craneales • Forma más leve con escoliosis y deformidades en los pies • Escoliosis • Posible hipoacusia, atrofia lingual y afectación facial;
- **del gen *NDRG1*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica una proteína señal que podría participar en la diferenciación celular (**CMT4D**, ORPHA 99950, MIM 601455) • Se encuentra principalmente en la población gitana • Asociada a sordera • Posible atrofia de la lengua;
- **del gen *EGR2*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica un factor de transcripción (**CMT4E**, ORPHA 99951, MIM 605253) • Amplio espectro fenotípico • Neuropatía de progresión lenta • Neuropatía hipomielinizante congénita con afectación de los nervios respiratorios y craneales;
- **del gen *PRX*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica la periaxina, proteína que estabiliza la unidad axón-célula de Schwann (**CMT4F**, ORPHA 99952, MIM 614895) • Inicio en la primera infancia • Adquisición tardía de la marcha más allá de los 18 meses • Amiotrofia distal grave de las extremidades inferiores • Escoliosis temprana • Posible dolor neuropático • A veces trastornos oculares, sordera, insuficiencia respiratoria;
- **del gen *HK1*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica una hexoquinasa, enzima que transforma la glucosa en glucosa-6-fosfato (CMT4G, anteriormente neuropatía sensitivomotora hereditaria de tipo ruso, ORPHA 99953 - MIM 605285) • Inicio en la infancia • Afectación distal de las extremidades inferiores • Afectación posterior de las extremidades superiores • Deterioro sensitivo grave;
- **del gen *FGD4*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica la frabina, un factor de activación de las Rho GTPasas (**CMT4H**, ORPHA 99954, MIM 609311) • Adquisición tardía de la marcha • Escoliosis importante • A veces una forma menos grave;
- **del gen *FIG4*** (localizado en el cromosoma 6) que codifica una fosfatasa (**CMT4J**, ORPHA 139515, MIM 611228) • Variabilidad clínica • Afectación grave que comienza en la primera infancia • Afectación que aparece solo en la sexta década • Afectación proximodistal • A veces asimétrica.

Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (CMT2)

• Axonales, autosómicas dominantes o recesivas • Representan cerca del 30 % de los casos de CMT • Debilidad y atrofia de los músculos distales de los pies • La atrofia de los músculos intrínsecos de las manos es menos frecuente y se presenta más tarde • Pérdida de los reflejos osteotendinosos • Alteración sensitiva moderada, a menudo menos pronunciada que en la CMT1 • Sordera frecuente • Progresión lenta • Causadas por mutaciones:

- **del gen *SORD*** (localizado en el cromosoma 15) que codifica la sorbitol deshidrogenasa, enzima implicada en la transformación del sorbitol en fructosa (MIM 618912) • Identificada en 2020 • Es una de las formas axonales más frecuentes • Autosómica recesiva (forma esporádica frecuente) • Afecta predominantemente los pies • La alteración sensitiva está ausente en la mitad de los casos;
- **del gen *KIF1B*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la cinesina 1B, proteína que participa en el transporte axonal (**CMT2A1**, ORPHA 99946, MIM 118210) • Autosómica dominante;
- **del gen *MFN2*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la mitofusina, proteína de fusión de las mitocondrias (**CMT2A2**, ORPHA 99947, MIM 609260) • La más frecuente de las formas axonales • Autosómica dominante o recesiva;
- **del gen *RAB7*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica una proteína implicada en la endocitosis (**CMT2B**, ORPHA 99936, MIM 600882) • Autosómica dominante;
- **del gen *LMNA*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la lamina A/C, proteína asociada a la membrana nuclear (**CMT2B1**, ORPHA 98856, MIM 605588) • Autosómica recesiva;

- **del gen *PNKP*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica una fosfatasa de los ácidos nucleicos la cual participa en la reparación del ADN (**CMT2B2**, ORPHA 101101 - MIM 605589) • Autosómica recesiva;
- **del gen *TRPV4*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica un canal catiónico permeable al calcio (**CMT2C**, ORPHA 99937, MIM 606071) • Atrofia escapuloperoneal • Parálisis de las cuerdas vocales (disnea laríngea) • Estridor • Parálisis diafragmática • Herencia autosómica dominante;
- **del gen *GARS1*** (localizado en el cromosoma 7) que codifica la enzima glicil-ARNt sintetasa esencial para la síntesis de proteínas (**CMT2D**, ORPHA 99938, MIM 601472) • Afecta predominantemente a las manos • Amiotrofia de los músculos tenares y del primer músculo interóseo dorsal • Herencia autosómica dominante;
- **del gen *NEFL*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica una proteína constitutiva de los neurofilamentos ligeros (**CMT2E**, ORPHA 99939, MIM 607684) • Autosómica dominante;
- **del gen *HSPB1*** (localizado en el cromosoma 7) que codifica una proteína de choque térmico (**CMT2F**, ORPHA 99940, MIM 606595) • Autosómica dominante;
- **del gen *CADM3*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una proteína de adhesión neuronal en la interfaz entre axones y células de Schwann (**CMT2FF**, MIM 619519) • Afectación marcada de las extremidades superiores • Se han descrito tres familias • Herencia autosómica dominante;
- **del gen *LRSAM1*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica una proteína implicada en la adhesión molecular selectiva de células (**CMT2G/CMT2P**, ORPHA 300319 - MIM 614436) • Herencia autosómica dominante o recesiva;
- **del gen *GDAP1*** (localizado en el cromosoma 8) que codifica una proteína implicada en el desarrollo neuronal (**CMT2H**, ORPHA 101102 - MIM 607731 /**CMT2K**, ORPHA 99944, MIM 607831) • Autosómica dominante o recesiva;
- **del gen *MPZ*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una proteína de membrana de la célula de Schwann (**CMT2I**, ORPHA 99942, MIM 607677;
- **del gen *MPZ*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una proteína de membrana de la célula de Schwann (**CMT2J**, ORPHA99943, MIM 607736) • Anomalías pupilares • Sordera • Autosómica dominante;
- **del gen *HSPB8*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica una proteína de choque térmico (**CMT2L**, ORPHA 99945, MIM 608673) Autosómica dominante;
- **del gen *DNM2*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica la dinamina 2, una proteína que participa en el transporte axonal (**CMT2M**, ORPHA 228179 - MIM 606482) • Autosómica dominante;
- **del gen *AARS1*** (localizado en el cromosoma 16) que codifica la alanil-ARNt sintetasa (**CMT2N**, ORPHA 228174, MIM 613287) • Autosómica dominante;
- **del gen *DYNC1H1*** (localizado en el cromosoma 14) que codifica la cadena pesada de la dineína citoplásmática 1, que participa en el transporte axonal (**CMT20**, ORPHA 284232, MIM 614228) • Autosómica dominante;
- **del gen *DHTKD1*** (localizado en el cromosoma 10), que codifica la proteína 1 que contiene dominios de deshidrogenasa E1 y transcetolasa (**CMT2Q**, ORPHA 329258 - MIM 615025) • Herencia autosómica dominante;
- **del gen *TRIM2*** (localizado en el cromosoma 4), que codifica una proteína neuroprotectora implicada en la degradación de proteínas (**CMT2R**, ORPHA 397968 - MIM 615490) • Herencia autosómica recesiva;
- **del gen *IGHMBP2*** (localizado en el cromosoma 11), que codifica la proteína 2 de unión a inmunoglobulinas (**CMT2S**, ORPHA 443073 - MIM 616155) • Herencia autosómica recesiva;
- **del gen *MME*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica una proteína de membrana metaloendopeptidasa (**CMT2T**, ORPHA 495274 - MIM 617017) • Autosómica dominante o recesiva;
- **del gen *MARS*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica una proteína metionil-ARNt sintetasa, implicada en la unión de la metionina a su ARN de transferencia (**CMT2U**, ORPHA 397735 - MIM 616280) • Autosómica dominante;

- **del gen *NAGLU*** (localizado en el cromosoma 17) que codifica la N-acetil-alfa-glucosaminidasa, implicada en la hidrólisis de los residuos terminales de N-acetil-D-glucosamina (**CMT2V**, ORPHA 447964 - MIM 616491) • Autosómica dominante;
- **del gen *HARS1*** (localizado en el cromosoma 5) que codifica la proteína histidil-ARNt sintetasa, implicada en la unión de la histidina a su ARN de transferencia (**CMT2W**, ORPHA 488333 - MIM 616625) • Autosómica dominante;
- **del gen *SPG11*** (localizado en el cromosoma 15) que codifica la proteína espatacsina, implicada en el mantenimiento de la integridad axonal (**CMT2X**, ORPHA 466775 - MIM 616668) • Autosómica recesiva;
- **del gen *VCP*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica una proteína que contiene valosina (**CMT2Y**, ORPHA 435387 - MIM 616687) • Autosómica dominante;
- **del gen *MORC2*** (localizado en el cromosoma 22) que codifica una proteína que facilita la reparación de roturas de doble cadena de ADN (**CMT2Z**, ORPHA 466768 - MIM 616688) • Autosómica dominante;
- **del gen *NEFH*** (localizado en el cromosoma 22) que codifica la cadena pesada del neurofilamento (**CMTCC**, MIM 616924) • Autosómica dominante;
- **del gen** ATP1A1 (localizado en el cromosoma 1), que codifica la subunidad α1 de la Na/K ATPasa, una proteína de membrana que establece y mantiene el gradiente electroquímico transmembrana de iones Na+ y K+ (**CMTDD**, ORPHA 521414 - MIM 618036) • Autosómica dominante;
- **del gen *HINT1*** (localizado en el cromosoma 5), que codifica la purina fosforamidasa HINT1 (**Neuropatía motora asociada a neuromiotonía**, ORPHA 324442 - MIM 137200) • Suele aparecer al final de la primera década de vida • Déficit motor de los músculos dorsiflexores del pie y los dedos del pie • Miotonía • Aumento de CPK • Autosómica recesiva.

Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth ligadas al X (CMTX)

• 10 % de las CMT • Causadas por mutaciones:
- **del gen *GJB1*** (localizado en el cromosoma X) que codifica la conexina 32 (**CMTX1**, ORPHA 101075, MIM 302800 • Segunda forma más común de CMT • El 90 % de las CMT ligadas al cromosoma X • Comienza en la segunda década de la vida • La neuropatía es más grave y aparece antes en los varones: déficit motor, alteración propioceptiva, deformidades en los pies, arreflexia, afectación desmielinizante o intermedia en la ENMG • En las mujeres: neuropatía axonal en la ENMG • Ocasionalmente, episodios transitorios de afectación del sistema nervioso central (sordera, confusión, afasia, disfagia, parálisis focal) que duran desde unas horas hasta unos días;
- **del gen *PRPS1*** (localizado en el cromosoma X) que codifica una enzima implicada en el metabolismo de las purinas (**CMTX5**, ORPHA 99014, MIM 311070);
- **del gen *AIFM1*** (localizado en el cromosoma X) codifica un factor mitocondrial implicado en la fosforilación oxidativa y el control redox (ORPHA 101078 - MIM 310490).
- **del gen *PDK3*** (localizado en el cromosoma X) codifica una enzima mitocondrial implicada en la fosforilación de la subunidad alfa de los complejos E1 (ORPHA 352675 - MIM 300905).

Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth tipo intermedio (DI-CMT)

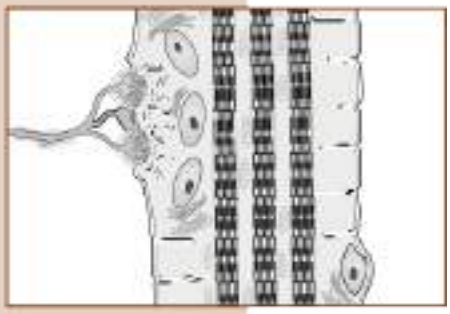
• Autosómicas dominantes, desmielinizantes y axonales • Causadas por mutaciones:
- **del gen *DNM2*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica la dinamina 2, proteína que participa en el transporte axonal (**DI- CMTB**, ORPHA 100044, MIM 606482), 37 casos;
- **del gen *YARS1*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una enzima implicada en la síntesis de ARN de transferencia (**DI-CMTC**, ORPHA 100045, MIM 608323), 35 casos;
- **del gen *MPZ*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica una proteína de membrana de la célula de Schwann (**DI-CMTD**, ORPHA 100046, MIM 607791), 12 casos;

- **del gen *KARS1*** (localizado en el cromosoma 16) que codifica una proteína implicada en la unión de la lisina a su ARN de transferencia (**RI-CMTB**, ORPHA 254334 - MIM 613641), 1 caso;
- **del gen *PLEKHG5*** (localizado en el cromosoma 1), que codifica la pleckstrina, una proteína que activa la vía de señalización NF-κB (**RI-CMTC**, ORPHA 369867 - MIM 615376), 3 casos;
- **del gen *COX6A1*** (localizado en el cromosoma 12), que codifica la subunidad 6A1 de la citocromo c oxidasa (**RI-CMTD**, ORPHA 435998 - MIM 616039).

Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia para luchar contra las retracciones musculotendinosas • Productos ortopédicos (elevadores del pie, zapatos ortopédicos, etc.) • Cirugía ortopédica para fijar las articulaciones de los pies • Productos de apoyo para compensar la dificultad manual • Ayudas para la marcha (bastones, silla de ruedas eléctrica, etc.).

Enfermedades **inflamatorias del músculo**



Enfermedades no hereditarias de origen autoinmune. Las miopatías inflamatorias, o miositis idiopáticas, incluyen la dermatomiositis, la miositis por cuerpos de inclusión esporádica, la miositis necrosante autoinmune, la miositis de solapamiento y la polimiositis.

Dermatomiositis

ORPHA 221

• Microangiopatía (afectación del endotelio de los pequeños vasos de la dermis y del músculo) con acumulación anómala de complemento mediada por interferones tipo I• Inicio subagudo o insidioso, a cualquier edad • Déficit motor simétrico, proximal (cinturas escapular y pelviana, músculos cervicales) • Signos cutáneos: eritema liláceo de los párpados, eritema en banda del dorso de las manos y de los dedos, alrededor de la uña • Exámenes complementarios: autoanticuerpos específicos (como anticuerpos anti-SAE, anti-MDA-5, anti-TIF1-γ, anti-NXP-2 et anti-Mi2), infiltrado inflamatorio perivascular, atrofia perifascicular • Evolución variable: con frecuencia rápida y grave en ausencia de tratamiento adaptado, en ocasiones más lenta, incluso crónica • Asociación frecuente de dermatomiositis y cáncer (ovario, pulmón, páncreas, linfoma, estómago, colon) • Prevalencia en Europa: 6/100 000.

Miositis por cuerpos de inclusión esporádica

ORPHA 611

• Depósitos en el músculo de proteínas tóxicas anormales (beta-amiloide, tau fosforilada, etc.) y presencia de linfocitos T CD8+ en ciertas fibras musculares • Inicio insidioso en edades avanzadas (generalmente después de los 50 años) • Predominio masculino (2 hombres/1 mujer) • Retraso diagnóstico particularmente frecuente • En el 15 % de los pacientes, asociaciones con otras enfermedades autoinmunes (lupus, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, etc.) • No hay mayor riesgo de cáncer • Asociación frecuente con ciertos autoanticuerpos

(anticuerpos antinucleares, anti-Ro 52/60, anti-RNP) • Gammapatía monoclonal en el 23 % de los casos • Papel de los anticuerpos anti-N1A en el diagnóstico • Primeros signos: afectación del cuádriceps (dificultad para levantarse de la posición en cuclillas, subir escaleras, caídas por fallo de la rodilla, etc.) o afectación de los flexores de los dedos (dificultad para agarrar, levantar, usar herramientas) • Debilidad muscular y amiotrofia distal asimétrica con al menos una de las siguientes afectaciones: tibial anterior, cuádriceps, flexores de la muñeca y de los dedos, flexores palmares • Es posible la camptocormia • La dificultad para tragar es común en etapas avanzadas de la enfermedad • Evolución lenta y progresiva • Diagnóstico confirmado por biopsia muscular: presencia de vacuolas ribeteadas, infiltrado inflamatorio endomisial y perinecrótico • Resistencia a los tratamientos habituales para las miopatías inflamatorias (corticosteroides, inmunosupresores) • Prevalencia en Europa: 0,5/100 000.

Miositis necrosante autoimmune

ORPHA 206569

• Asociada en aproximadamente el 60 % de los casos a autoanticuerpos específicos de las miositis: anti-HMGCR (anti-hidroximetilglutaril-CoA reductasa) y anti-SRP (*anti-signal recognition particle*) • Representa el 10 % de las miopatías inflamatorias idiopáticas. • Inicio, por lo general, entre los 30 y los 70 años. • Signos clínicos e histológicos a veces indistinguibles de una distrofia muscular, con necrosis muscular y CPK muy elevadas. Debilidad de los miembros superiores e inferiores • Dificultad para levantarse desde la posición sentada, para subir escaleras o para levantar objetos • La detección de autoanticuerpos establece el diagnóstico • Exposición a estatinas frecuentemente identificada (en las formas del adulto) • Existencia de formas pediátricas reconocidas recientemente • Tratamiento con inmunosupresores, con algunos casos de remisión espectacular • Prevalencia: 2,4 a 33,8/100 000.

Miositis de solapamiento

ORPHA 206572

• Afectación muscular inflamatoria asociada a autoanticuerpos específicos de miositis y signos extramusculares o extracutáneos de poliartritis, síndrome de Raynaud, esclerodactilia, esclerodermia (proximal), enfermedad pulmonar intersticial y/o signos de lupus eritematoso sistémico (LES)... El síndrome antisintetasa es uno de ellos.

Polimiositis

ORPHA 732

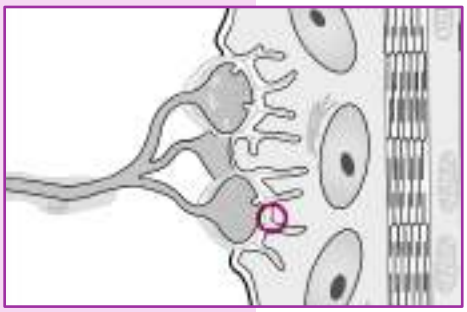
• Lisis de las fibras musculares por linfocitos citotóxicos autorreactivos (CD8+) • Inicio insidioso proximal (cinturas escapular y pelviana y músculos cervicales) y simétrico • Sin afectación cutánea • Diagnóstico confirmado por biopsia muscular: infiltrado inflamatorio endomisial, infiltrado perinecrótico, fibras invadidas • Prevalencia en Europa: 7,1/100 000.

Tratamiento

• Tratamientos sintomáticos (antiálgicos) y con fines inmunológicos (corticoides, inmunosupresores, inyección intravenosa de inmunoglobulinas, etc.) de larga duración, por lo general eficaces salvo en las miositis por cuerpos de inclusión • Fisioterapia adaptada y musculación fuera de los períodos de brotes de la enfermedad • Prevención de las infecciones pulmonares • Exámenes (en función del contexto) para detectar cánceres (dermatomiositis): escáner torácico, mamografía, medición de los marcadores tumorales, fibroscopia bronquial, colonoscopia, gastroscopia…

Miastenia autoinmune

ORPHA 589



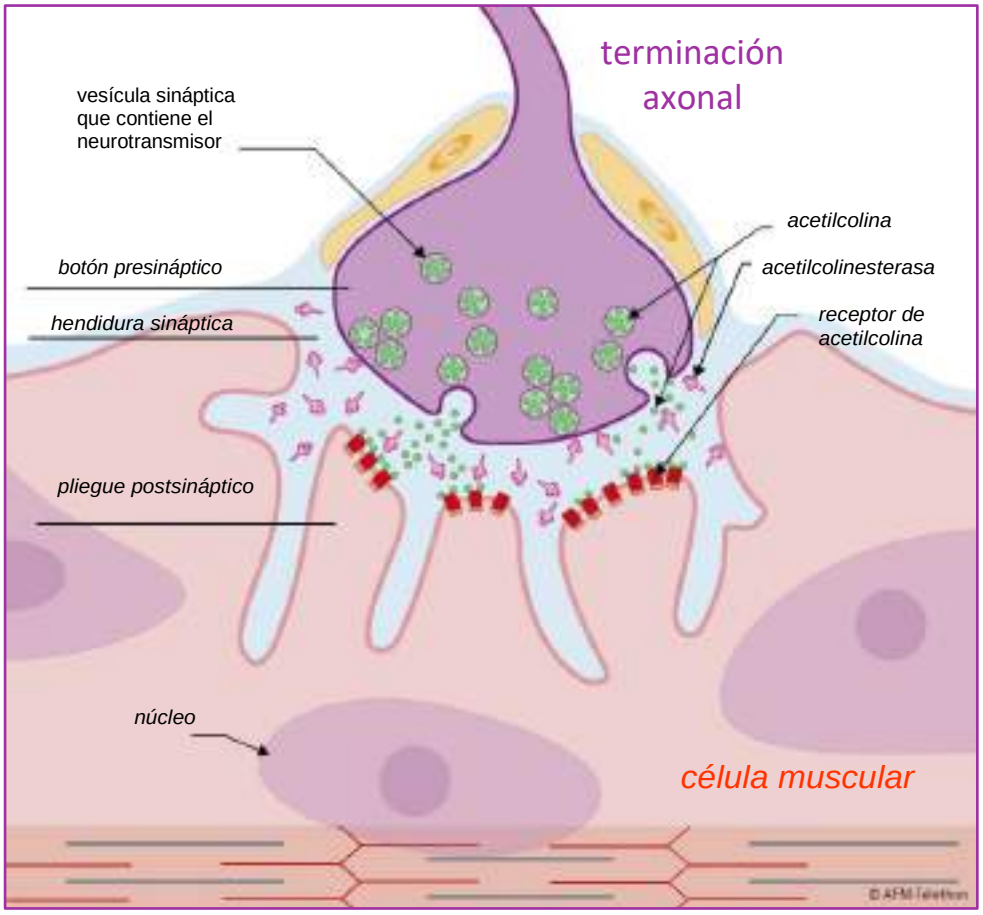
Enfermedad no hereditaria, de tipo autoinmune: la mayor parte de las personas con miastenia producen autoanticuerpos que se fijan a los receptores de acetilcolina, localizados en la unión neuromuscular. La miastenia autoinmune afecta a 20 personas de cada 100 000.

- **Contraindicaciones farmacológicas**
-
- **Contraindicaciones absolutas**
- Aminoglucósidos, colistina, polimixina, telitromicina, tetraciclinas inyectables, macrólidos y fluoroquinolonas
- Quinina, quinidina, hidroxicloroquina y procainamida
- Betabloqueantes (incluso en colirio)
- Fenitoína y trimetadiona
- Dantroleno
- D-penicilamina
- Magnesio

- **Contraindicaciones farmacológicas relativas**
- Curarizantes: es posible utilizar moléculas no despolarizantes de degradación rápida, como el atracurio, siempre con un seguimiento estricto
- Benzodiacepinas
- Neurolépticos (fenotiazinas)
- Carbamazepina
- Litio

- La inyección de yodo para un examen radiológico con contraste puede inducir una descompensación aguda. Está desaconsejada en caso de brote.
- La vacunación contra la poliomielitis, el tétanos y la gripe no provoca agravamiento cuando la miastenia está bien controlada.
- Las vacunas vivas (por ejemplo, la vacuna oral de la polio) están formalmente contraindicadas en pacientes que reciben corticoides o inmunosupresores.
- El uso de parches de nicotina para el abandono del tabaquismo puede agravar la miastenia.
- El interferón alfa y beta pueden agravar, e incluso inducir, una miastenia.

En Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) « Myasthénie autoimmune » Centre de références de pathologie neuro-musculaire Paris Est, julio 2015.



• Enfermedad asociada a una reacción inmunitaria de mediación humoral dependiente de células T, que se dirige contra la placa motora de la membrana postsináptica • La forma con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (**anti-AChR**) es con mucha diferencia la más frecuente • Existen formas (un poco diferentes clínicamente) con anticuerpos dirigidos contra la proteína MuSK, un receptor de tirosina-cinasa específico del músculo (**anti-MuSK**), contra la proteína LRP4 (de *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*) (**anti-LRP4**), proteína identificada como un receptor de la agrina; la interacción entre la LRP4 y la agrina activa la MuSK. • Anomalía de la transmisión neuromuscular, que se inicia a cualquier edad pero con mayor frecuencia entre los 20 y los 30 años de edad en las mujeres y entre los 40 y los 60 en los hombres • Debilidad y fatigabilidad musculares de intensidad y duración variables, que pueden afectar a cualquier músculo • Agravamiento con el esfuerzo y/o la repetición del movimiento • Generalmente, debilidad muscular poco importante por la mañana, que aumenta durante el día y mejora con el reposo • La ptosis fluctuante (o diplopia, incluso oftalmoplejia), es indicativa del diagnóstico • Riesgo de timoma • Evolución variable por brotes de gravedad variable, con recuperaciones más o menos completas o

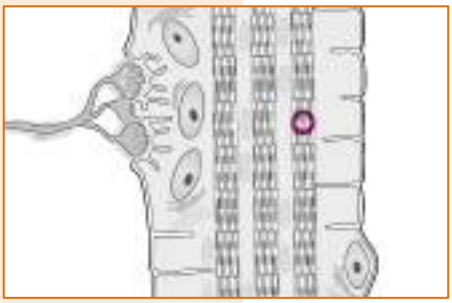
recrudecimientos imprevisibles, que desembocan en una discapacidad extremadamente variable entre distintos individuos • Riesgo de descompensación de la miastenia durante el embarazo, el parto o el posparto • Diagnóstico confirmado por diferentes métodos: pruebas farmacológicas que producen una mejora significativa de la fuerza muscular; presencia en el suero de anticuerpos contra receptores de acetilcolina (anti-AChR) o contra la tirosina-cinasa muscular (anti-MuSK) o anti-LPR4 • Estudios electrofisiológicos con estimulación repetitiva de los nervios y/o electromiografía de fibra única (EMG-FU) • Los síntomas de alarma pueden anunciar una crisis miasténica: dificultad respiratoria, disfagia importante, agravamiento rápido de los síntomas de la enfermedad.

Tratamiento

• Escáner torácico inicial en busca de un timoma tras la identificación de una miastenia • Pensar en la asociación con otra enfermedad autoinmune a lo largo de todo el seguimiento • Anticolinesterásicos • Corticoterapia • Inmunosupresores • Receptores anti-Fc neonatales (anti-FcRN) • Timectomía • En caso de ataques agudos: ventilación asistida • Precauciones anestésicas • Algunos medicamentos están contraindicados (ver recuadro) • Las vacunas vivas atenuadas (polio bucal, rubeola, etc.) están contraindicadas con el tratamiento inmunosupresor.

Miopatías congénitas

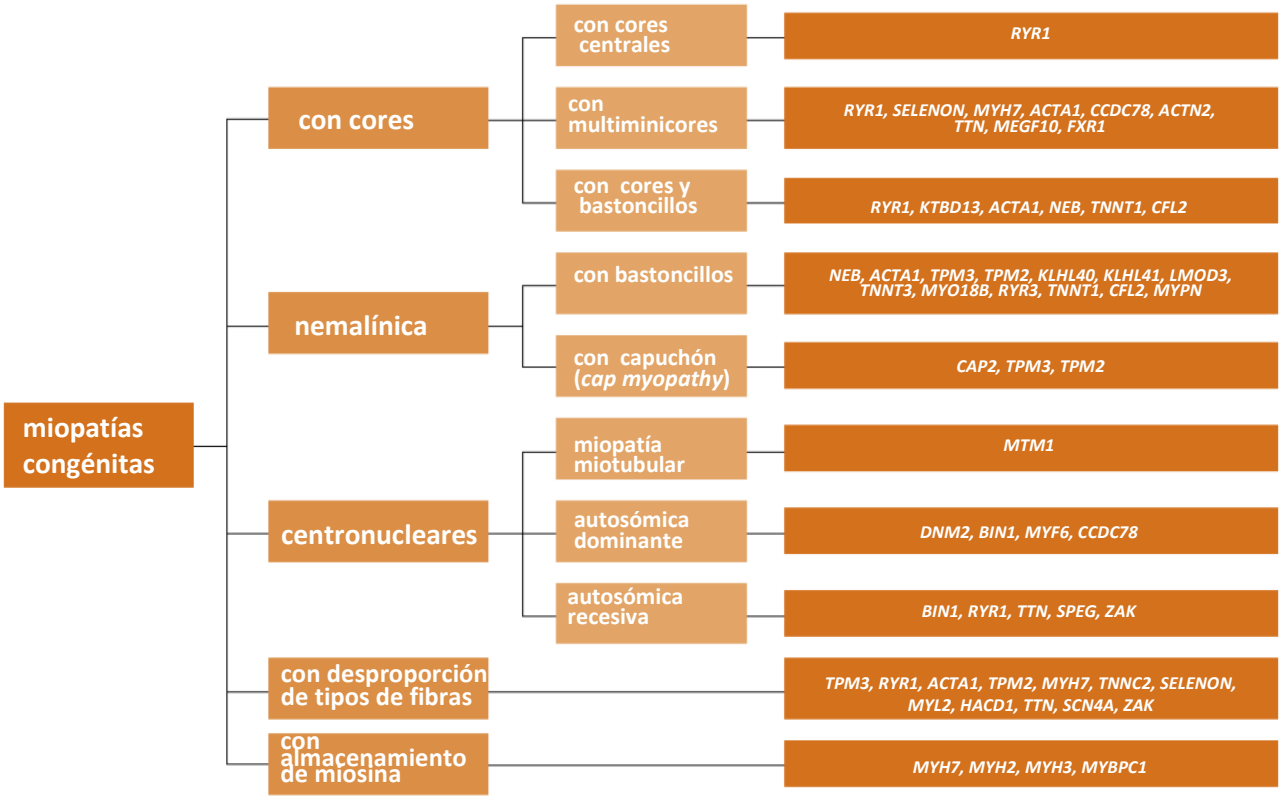
ORPHA 97245



Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas poco frecuentes, autosómicas dominantes, autosómicas recesivas o recesivas ligadas al X. Comienzan en general de forma temprana. Se estima una prevalencia de 1,5/100 000 en la población general y de 2,73/100 000 en la población pediátrica.

• Generalmente de aparición temprana (desde el nacimiento hasta los 6 meses/1 año, a veces más tiempo) • Posibilidad de inicio más tardío según la forma de la enfermedad • En principio no evolutivas • Afecciones constitucionales que afectan a la estructura de la fibra muscular sin proceso degenerativo • En general, cuanto antes aparece la enfermedad, el pronóstico vital se puede comprometer en mayor medida, sobre todo en caso de afectación de los músculos respiratorios • Sin embargo, una mejoría no puede ser excluida • En los niños de más edad y en los adultos, son en general mucho menos invalidantes y con frecuencia compatibles con una marcha autónoma • Las miopatías asociadas a una disfunción de tipo 1 (RyR1) están entre las miopatías congénitas más frecuentes • Presenta diferentes formas según las anomalías histológicas.

Principales formas de miopatías congénitas



Miopatía congénita con cores centrales

ORPHA 597 - MIM 117000

• Enfermedad genética autosómica dominante o recesiva • Causada por un defecto del receptor de la rianodina (RyR1), canal de calcio que desempeña un papel fundamental en la contracción muscular al intervenir en el acoplamiento excitación-contracción de la fibra muscular (**gen *RYR1*** localizado en el cromosoma 19) • Este gen es también uno

de los genes implicados en la hipertermia maligna (MIM 145600) • Manifestaciones diferentes según la edad de comienzo de la enfermedad • Niveles de gravedad muy diferentes en los individuos afectados que pertenecen a una misma familia y tienen la misma anomalía genética • A menudo detectada durante la infancia y en ocasiones al nacer • Puede aparecer más tardíamente, incluso en la edad adulta • Puede descubrirse con motivo de una crisis de hipertermia maligna después de una anestesia (contractura muscular generalizada asociada a un aumento de la temperatura del cuerpo sobrevenida por una anestesia general con determinados productos).

• **En el niño:** hipotonía generalizada (niño flácido), retraso en la adquisición de la marcha • Deformidades ortopédicas (luxación de cadera, tórax y/o pies deformados) • Insuficiencia respiratoria.

• **En el adulto:** debilidad muscular difusa con deformidades ortopédicas ocasionales • Afectación no progresiva, habitualmente moderadamente invalidante • Afectación general compatible con una escolarización y una vida social normales • En algunas formas graves: restricciones de la marcha, en ocasiones ventilación asistida • La variabilidad de la expresión clínica y el espectro de las anomalías morfológicas asociadas a las aproximadamente 250 mutaciones del gen *RYR1* descritas hasta la actualidad sugieren la existencia de un *continuum* clínico e histológico.

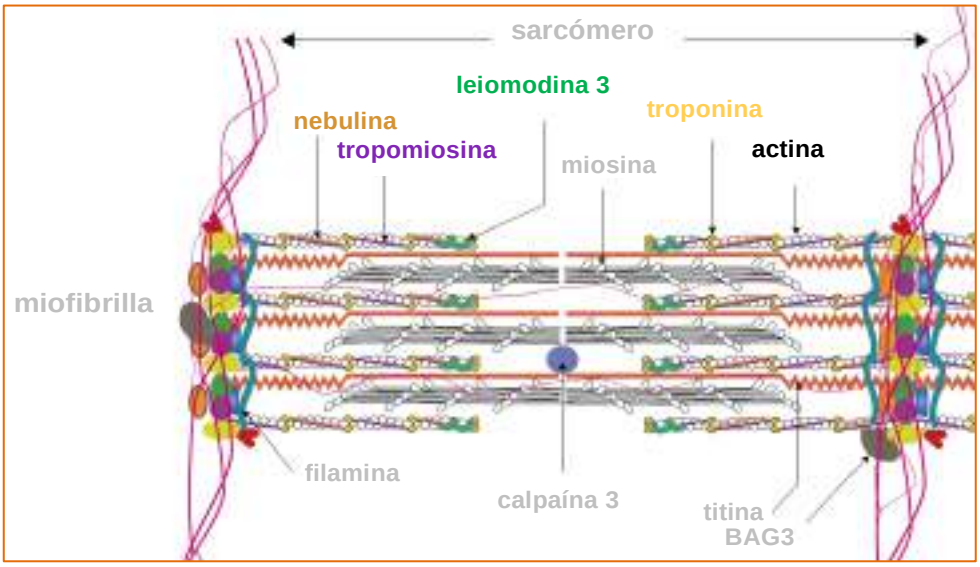
Miopatías con cores, las más frecuentes

La prevalencia de miopatías congénitas con cores alcanza 0,37/100 000. Al microscopio, se caracterizan por las zonas de la célula muscular que no fijan ciertos colorantes, los «cores». Se trata de áreas desorganizadas, sin mitocondrias, donde se acumulan de forma anómala proteínas como la desmina, la alfa-B cristalina, la lámina C, la miotilina, RyR1, la triadina o el receptor de la dihidropiridina (DHPR). Se distinguen diferentes formas de estas miopatías según el tamaño y la localización de los cores: centrales, pequeños y diseminados, etc.

Miopatía congénita con multiminicores

ORPHA 324604 - MIM 602771

• Enfermedad genética, autosómica dominante o recesiva, debida, más frecuentemente, a mutaciones del **gen *SELENON*** (localizado en el cromosoma 1), que codifica la selenoproteína de tipo N1 (SEPN1) • Localizada en la membrana del retículo endoplásmico, SEPN1 es sensible al nivel de calcio y ajusta, a través de un mecanismo de oxidorreducción, las reservas de calcio en las cisternas del retículo endoplásmico. • Hipotonía neonatal • Trastornos de la deglución, parálisis de los músculos del rostro (inmovilidad facial) • Afectaciones diafragmática y cardíaca frecuentemente asociadas • Retraso en la adquisición de la marcha, debilidad muscular difusa • Retracciones marcadas en la columna vertebral (*rigid spine*) • CPK normal • El gen *RYR1* también puede estar implicado (ORPHA 598 - MIM 255320) dando lugar habitualmente a una forma grave con oftalmoplejia • Evolución muy variable.



Miopatía congénita con bastoncillos o miopatía nemalínica

ORPHA 607

• Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas del músculo esquelético caracterizadas por la presencia de pequeñas inclusiones en forma de bastoncillos en la fibra muscular (miopatías con bastoncillos) o estructuras en

forma de capuchón en la periferia de las fibras musculares (miopatía con «capuchón», *cap myopathy*) • Presentes desde el nacimiento o pueden aparecer de modo más tardío, incluso en la edad adulta • Las formas más graves se manifiestan desde el nacimiento por una hipotonía generalizada difusa (niño flácido) con afectación de las manos, los pies, el tronco y el rostro, retracciones, importantes deformidades articulares, trastornos de la deglución y afectación de la función respiratoria • En las formas con aparición más tardía: deformidades en los pies y la columna vertebral (cifoescoliosis), rendimiento deportivo reducido • En los niños mayores y los adultos; déficit no evolutivo y en general moderadamente invalidante • Varias formas en función del modo de transmisión y la edad de inicio de la enfermedad. • Se han identificado quince genes que codifican proteínas de filamentos finos o proteínas que regulan la estabilidad o renovación de los filamentos finos • Prevalencia: 0,20/100 000.

NEM 1 (ORPHA 171439 – MIM 609284): **déficit de tropomiosina 3** (**gen *TPM3*** localizado en el cromosoma 1, que codifica la α-tropomiosina lenta), autosómica dominante (formas moderadas intermedias y con inicio durante la infancia) o autosómica recesiva (forma congénita grave);

NEM 2 (ORPHA 171436 / 171439 / 171430 – MIM 256030): **déficit de nebulina** (**gen *NEB*** localizado en el cromosoma 2), autosómica recesiva (formas congénitas típicas moderadas y forma congénita grave), es la miopatía nemalínica más común;

NEM 3 (ORPHA 171430 / 171436 – MIM 161800) y miopatía con «capuchón»: **déficit de α-actina esquelética (gen *ACTA1*** localizado en el cromosoma 1), autosómica dominante (formas moderadas y graves), autosómica dominante *de novo* (formas moderadas y graves), autosómica recesiva (forma congénita grave, o forma con exceso de miofilamentos finos), mosaico germinal (formas moderadas y graves), es la segunda miopatía nemalínica más común;

- **NEM 4** (ORPHA 171436 / 171439 – MIM 609285): **déficit de beta-tropomiosina** (**gen *TPM2*** localizado en el cromosoma 9), autosómica dominante (forma congénita característica);
- **NEM 5** (ORPHA 98902 MIM 605355): **déficit de troponina T lenta** (**gen *TNNT1*** localizado en el cromosoma 19), autosómica recesiva (forma congénita descrita exclusivamente en la comunidad amish);
- **NEM 6** (ORPHA 171439 - MIM 609273): **déficit de BTB/Kelch** (**gen *KBTBD13*** localizado en el cromosoma 15, que codifica una proteína de la familia BTB/Kelch), autosómica dominante (forma benigna con relajación muscular enlentecida);
- **NEM 7** (ORPHA 171436 – MIM 610687): **déficit de cofilina-2** (**gen *CFL2*** localizado en el cromosoma 14), autosómica recesiva (forma congénita característica);
- **NEM 8** (ORPHA 171430 – MIM 615348): **déficit de la proteína KLHL40 (en referencia al denominado en inglés *kelch- like family member 4*) (gen *KLHL40*** localizado en el cromosoma 3), autosómica recesiva (forma congénita grave);
- **NEM 9** (ORPHA 171436 / 171439 / 171430 – MIM 615731): **déficit de la proteína KLHL41 (en referencia al denominado en inglés *kelch- like family member 4* (gen *KLHL41*** localizado en el cromosoma 2), autosómica recesiva (forma congénita grave con manifestaciones distales en la infancia);
- **NEM 10** (ORPHA 171436 / 171430 – MIM 616165): **déficit de leiomodina 3 (gen *LMOD3*** localizado en el cromosoma 3), autosómica recesiva (forma congénita grave, forma estable más moderada con conservación de la marcha en la edad adulta temprana);
- **Síndrome de Klippel-Feil tipo 4** (ORPHA 447974 – MIM 616549): **déficit de miosina 18B (gen *MYO18B*** localizado en el cromosoma 22), autosómico recesivo, se asocia a una miopatía nemalínica grave y dismorfia facial;
- **NEM 11** (ORPHA 171439 – MIM 617336) y miopatía con capuchón: **déficit de miopaladina (gen *MYPN*** localizado en el cromosoma 10), autosómica recesiva (debilidad muscular proximal y atrofia de las extremidades inferiores y el cuello que aparecen en la primera década de vida, de progresión lenta);
- **Miopatía nemalínica asociada a CAP2: déficit de proteína de unión a la ciclasa 2 (gen *CAP2*** localizado en el cromosoma 6), esporádica (hipotonía neonatal, miocardiopatía dilatada muy grave);
- **Miopatía con capuchón-1** (OMIM 171881 - MIM 609284): **déficit de tropomiosina 3 (gen *TPM3*** localizado en el cromosoma 1 que codifica la alfa-tropomiosina lenta),

autosómica dominante;

- **Miopatía con capuchón-2** (OMIM 171881 - MIM 609285): **déficit de beta-tropomiosina (gen *TPM2*** localizado en el cromosoma 9), autosómica dominante.

Miopatía congénita miotubular

ORPHA 596 – MIM 310400

• Enfermedad genética, recesiva ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el **gen *MTM1*** (localizado en el cromosoma X), que codifica la miotubularina, una enzima que regula la selección y el transporte de vesículas intracelulares • Frecuente reducción de los movimientos fetales, asociada a la presencia de hidramnios • En el nacimiento: hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria grave, trastornos de la deglución, parálisis de los músculos del rostro (diplejia facial), ptosis, oftalmoplejia, deformidades del tórax y de los pies asociadas frecuentemente • Evolución con gran frecuencia rápidamente fatal • Riesgo incrementado de colestasis hepática y/o de peliosis hepática (del 10 al 17 % de los casos) • Aunque una reanimación respiratoria permite al niño superar la etapa neonatal, tiene riesgo de adquirir con bastante retraso la sedestación, la bipedestación e incluso la marcha • Debilidad muscular muy marcada • Oftalmoplejia • Desarrollo intelectual normal.

• Más de la mitad de las mujeres transmisoras (ORPHA 604680) presentan debilidad muscular, generalmente leve (marcha autónoma) o moderada (marcha con ayuda) • Debilidad muscular grave con pérdida de la marcha en el 3 % de los casos • Fatiga (70 % de los casos) • Intolerancia al ejercicio (casi el 50 % de los casos) • Dolor, limitación de las actividades diarias, disminución de la calidad de vida.

Genética de las miopatías centronucleares

- Los genes más frecuentes implicados son *MTM1, DNM2, BIN1, RYR1* y *TTN*. Codifican respectivamente la miotubularina, la dinamina 2 y la anfifisina 2, que interactúan entre ellas y están implicadas en la remodelación y ;ráfico de membranas; el receptor de la rianodina RyR1, que participa en el acoplamiento excitación-contracción, y la titina, en el ensamblaje del sarcómero.

- Más raramente, las mutaciones afectan los genes *SPEG1, MYF6, ZAK* (*MAP3K20*).

- Las anomalías genéticas siguen siendo desconocidas en el entorno 16 % de los casos.

Miopatía congénita centronuclear

• Núcleos localizados en cadena en el centro de la célula muscular • Enfermedad genética autosómica dominante (ORPHA 169189) o recesiva (ORPHA 169186) • Clínicamente similar a la miopatía miotubular con la que se ha confundido durante mucho tiempo • La forma clásica se transmite de manera autosómica dominante • Muchos casos son esporádicos • Prevalencia: 0,08/100 000.

• La mitad de las formas autosómicas dominantes están causadas por mutaciones en el **gen *DNM2*** (localizado en el cromosoma 19), que codifica la dinamina 2 (MIM 160150), las demás se deben a anomalías en el gen *BIN1* (localizado en el cromosoma 2) que codifica la anfifisina 2 y *CCDC78* (localizado en el cromosoma 16) que codifica la proteína CCDC78 (MIM 614807).

• Las formas autosómicas recesivas están causadas por mutaciones del **gen *BIN1*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la anfifisina 2 (MIM 255200), del **gen *SPEG*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la proteína SPEG (MIM 615959), del **gen *RYR1*** (localizado en el cromosoma 19) que codifica la RyR1 (síndrome de King-Denborough, MIM 619542) o del **gen *TTN*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la titina (miopatía de Salih, MIM 611705).

• Comienza generalmente en los primeros años de la infancia con un retraso en la adquisición de la marcha o más tarde, incluso en la edad adulta, con caídas o dificultad para caminar • Debilidad muscular de los miembros inferiores • Afectación de los músculos del rostro • Afectación de la musculatura ocular con limitación de los movimientos de los globos oculares (oftalmoplejia) y caída del párpado superior (ptosis) • Posible dificultad de masticación y/o deglución • Evolución variable, más o menos invalidante (en función de la debilidad muscular y de las deformidades ortopédicas) • A menudo lentamente evolutiva • Pérdida en ocasiones de la marcha autónoma.

Miopatías congénitas con desproporción de tipos de fibras

ORPHA 2020 – MIM 255310

• Enfermedad genética, autosómica dominante o recesiva • Hipotonía neonatal • Debilidad muscular que afecta predominantemente a las raíces nerviosas • Afectación bulbar • Poca o ninguna progresión, excepto en las formas graves (25 %

de los casos, con retracciones, escoliosis e insuficiencia respiratoria) • Hipotrofia de las fibras musculares tipo 1 en comparación con las fibras tipo 2 • Prevalencia: 0,23/100 000 • Causadas por:

- alteraciones dominantes del **gen *TPM3*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la alfa-tropomiosina lenta o tropomiosina 3 (MIM 255310) • Las más frecuentes;

- alteraciones recesivas del gen *RYR1* (localizado en el cromosoma 19), que codifica el receptor de rianodina 1 • Responsable del 20 % de los casos;

- alteraciones dominantes del **gen *ACTA1*** (localizado en el cromosoma 1), que codifica la α-actina esquelética (MIM 255310) • Responsables del 5 % de los casos;

- alteraciones dominantes del **gen *TPM2*** (localizado en el cromosoma 9), que codifica la ß-tropomiosina; del **gen *MYH7*** (localizado en el cromosoma 14), que codifica una proteína sarcomérica, la cadena pesada beta de la miosina -7; y del **gen *TNNC2*** (localizado en el cromosoma 20), que codifica la troponina C (troponina esquelética rápida);

- alteraciones recesivas de los **genes *SELENON*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la selenoproteína de tipo N1 (SEPN1) (MIM 255310), ***MYL2*** (localizado en el cromosoma 12) que codifica una cadena ligera de miosina cardíaca, ***HACD1*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica una enzima de la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga, ***TTN*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la titina, ***SCN4A*** (localizado en el cromosoma 17) que codifica la subunidad alfa del canal de sodio muscular Nav1.4 o ***ZAK*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica una enzima de la familia MAPkinasa.

Miopatías congénitas con almacenamiento de miosina

ORPHA 53698 – MIM 608358

• Enfermedades genéticas autosómicas con presencia dentro de las fibras musculares de acúmulos de proteínas que contienen miosina anormal • Causada por mutaciones:

- dominantes, en el **gen *MYH7*** (ORPHA 79091, MIM 605637) localizado en el cromosoma 14), que codifica la cadena pesada beta de la miosina 7, proteína sarcomérica • Inicio en la infancia o la edad adulta • Debilidad y atrofia escapuloperoneal • Agregados de la cadena pesada beta de la miosina 7 • Progresión lenta • Alta variabilidad clínica;

- dominantes, en el **gen *MYH2*** (ORPHA 2053, MIM 618436), localizado en el cromosoma 17 y que codifica la cadena pesada de la miosina de las fibras IIa • Inicio a edad variable • Debilidad proximal en las cuatro extremidades • Afectación facial • Oftalmoplejia externa, ptosis • Paladar ojival • Poca o ninguna progresión;

- dominantes, en el **gen *MYH3*** (MIM 618524), localizado en el cromosoma 17 y que codifica la cadena pesada de la miosina embrionaria • Artrogriposis distal con debilidad muscular moderada.

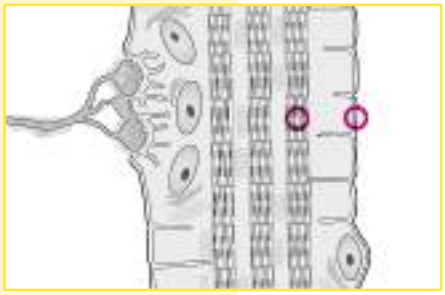
- dominantes o recesivas en el **gen *MYBPC1*** (localizado en el cromosoma 12), que codifica la proteína de unión a la miosina C • Hipotonía neonatal • Temblor de labios y/o lengua • Debilidad muscular predominantemente proximal • Escoliosis, hiperlordosis, rigidez espinal • Temblor de reposo y de intención rápida • Sin deterioro cognitivo • Progresión lenta durante la infancia, luego estabilización.

Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia adaptada (movilización articular, relajadores de presión, etc.) y productos ortopédicos para luchar contra las retracciones musculotendinosas y las deformidades de las extremidades, de la columna y de la caja torácica • Cirugía de la escoliosis • Tratamiento respiratorio intensivo (ventilación nasal, traqueotomía, etc.) en las formas graves • Apoyo nutricional (ajustes dietéticos, nutrición enteral, etc.) • Control cardíaco • Productos de apoyo (silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) para asegurar la mayor autonomía posible.

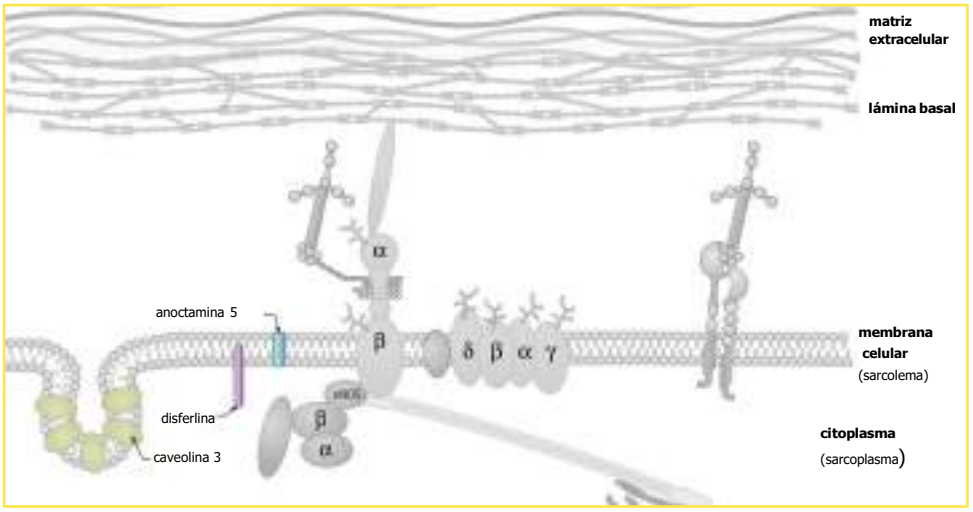
Miopatías distales

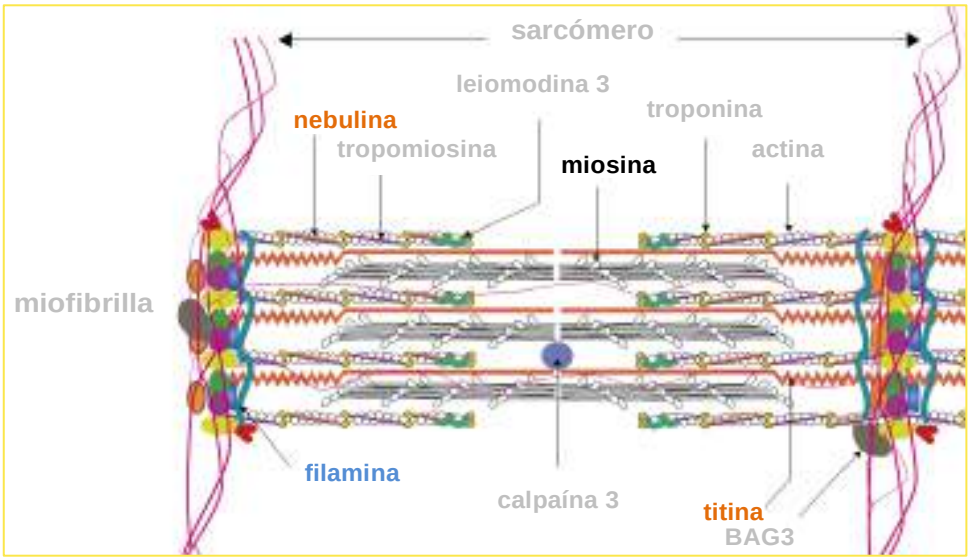
ORPHA 599



Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, autosómicas dominantes o recesivas, cuya principal característica es que afectan a los músculos distales de las extremidades (piernas, pies, antebrazos y manos).

• Déficit y atrofia de los músculos distales de las extremidades (piernas, pies, antebrazos y manos) que aparecen en la adolescencia o en la edad adulta • Progresión ascendente de la afectación muscular que no excluye una extensión proximal del déficit y una evolución moderada según el tipo.





Miopatías distales de transmisión recesiva

- miopatía GNE (miopatía de tipo Nonaka)
- miopatía de Miyoshi (déficit de disferlina)
- miopatía por mutaciones del gen *ANO5*
- miopatía distal por mutaciones del gen *NEB* (nebulina))

Miopatía distal de tipo Miyoshi

ORPHA 45448

• Enfermedad autosómica recesiva • Inicio en el adulto joven (entre los 15 y los 30 años) • Incapacidad para estar de pie, correr y saltar • Debilidad y atrofia de las pantorrillas (compartimento posterior de las piernas), en ocasiones asimétrica al comienzo • No afecta a los músculos intrínsecos de los pies • La CPK es casi siempre muy alta • Evolución a menudo rápida, marcada por una

afectación de los músculos de la cintura pelviana, que comporta una incapacidad para andar (en un tercio de los casos, al cabo de 10 o 15 años de evolución como promedio) • Más tardíamente se ven afectados los músculos de las extremidades superiores y de los hombros • En ocasiones formas graves y formas de evolución muy rápida • Ausencia de afectación cardiorrespiratoria • Representa aproximadamente un tercio de las miopatías distales • Prevalencia 0,26/100 000.

Déficit de disferlina

ORPHA 45448 – MIM 254130

• La disferlina (**gen *DYSF*** localizado en el cromosoma 2) se encuentra en la membrana de la fibra muscular • Participa en la fusión y reparación de la membrana • La disferlina interactúa con proteínas ligadas a la membrana como las anexinas A1 y A2 • El mismo gen *DYSF* está también implicado en una de las formas recesivas de distrofia muscular de cinturas (LGMDR2, antes LGMD2B) y en la miopatía distal del compartimento anterior de la pierna (MDAT): ahora se denominan «disferlinopatías» • Diferentes formas de disferlinopatías (la miopatía de Miyoshi, la LGMDR2, MDAT) pueden estar presentes en una misma familia.

Déficit de anoctamina 5

ORPHA 45448 – MIM 613319

• La anoctamina 5 (**gen *ANO5*** localizado en el cromosoma 11) es una proteína transmembrana que participa en la reparación de la membrana (formación del parche de reparación, regulación de la entrada de calcio en el retículo endoplásmico) • Además de la miopatía distal de tipo Miyoshi, las anomalías en el gen *ANO5* también son responsables de las formas proximales (LGMDR12, antes LGMD2L), de formas pseudometabólicas o de una elevación aislada de CPK.

Miopatía GNE (miopatía distal de tipo Nonaka, miopatía con cuerpos de inclusión tipo 2, miopatía con vacuolas ribeteadas que respeta el cuádriceps)

ORPHA 602 – MIM 605820

• Enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *GNE* (localizado en el cromosoma 9), que codifica una enzima, la UDP-N-acetilglucosamina α2-epimerasa, la cual desempeña un papel esencial en la sialilación de proteínas • Poco frecuente, principalmente descrita en Oriente Medio y en Asia (Japón, China) • Comienza en el adulto joven (en el transcurso de la segunda o tercera década de vida) con una afectación de los músculos del compartimento anterior de la pierna (pies caídos y marcha equina) • Afectación más tardía del compartimento posterior de las piernas y de los músculos proximales • Más tarde, afectación de las extremidades superiores (hombros, extensores de la muñeca, manos) • El cuádriceps durante mucho tiempo no se ve afectado • Uso de silla de ruedas después de 10 a 15 años de evolución media • Deformidades articulares • Prevalencia: 0,1/100 000.

Miopatía distal por déficit de nebulina

• Enfermedad autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *NEB*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la nebulina, una proteína asociada a los filamentos finos del músculo estriado • Afectación preferente de los dorsiflexores del pie, extensores de los dedos y flexores del cuello • Evolución tardía hacia una afectación proximal • Afectación facial ocasional • Posible afectación asimétrica (50 % de los casos) • Insuficiencia respiratoria poco frecuente • No se ha reportado afectación cardíaca.

Miopatía distal de tipo Welander

ORPHA 603 – MIM 604454

• Enfermedad autosómica dominante, descrita principalmente en Suecia • Causada por mutaciones en el gen *TIA1* (localizado en el cromosoma 2) que codifica la proteína TIA1, una proteína de unión al ARN implicada en la regulación del empalme (*splicing*) y la regulación negativa de la traducción, constituyendo un componente clave de los gránulos de estrés • Se inicia de forma tardía (después de los 40) con una debilidad

- Miopatías distales de transmisión dominante

- miopatía de tipo Welander (*TIA1*)
- miopatía de tipo Udd (titine)
- miopatía de Laing (myosine, *MYH7*)
- miopatías miofibrilares:
  - Desminopatía (*DES*).
  - Miotilinopatía (*MYOT*).
  - Zaspopatía (*LDB3*).
  - Filamina C (*FLNC*).

de los músculos extensores del pulgar y del índice que se extiende a los otros dedos: torpeza de los movimientos finos de los dedos (abotonar, hacer nudos, enhebrar una aguja, utilizar un teclado, etc.), y también dificultad para extender los dedos • Evolución lenta • Afectación muscular limitada por debajo de los codos en casi la mitad de los casos • Afectación distal de las extremidades inferiores más tardía (músculos del compartimento anterior de las piernas) que comporta una marcha equina con tendencia a tropezar y a torcer los tobillos • Reflejos tendinosos (del tendón de Aquiles) disminuidos • Trastornos vasomotores que pueden conllevar un enfriamiento de las manos y de los pies • Prevalencia: 10 /100 000 en Escandinavia.

Distrofia muscular tibial de tipo Udd o titinopatía

ORPHA 609 – MIM 600334

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones del **gen *TTN*** (localizado en el cromosoma 2) que codifica la titina, proteína gigante del sarcómero que mantiene los filamentos de miosina y contribuye a la elasticidad del músculo • Inicio tardío después de los 40, habitualmente entre los 45 y los 55 • Debilidad muscular (al principio asimétrica) de los músculos elevadores del pie (músculo tibial anterior) con marcha equina • Pies «caídos» al cabo de 10 o 20 años de evolución • Ligera afectación de los músculos del muslo en aproximadamente 10 % de los casos • Afectación cardíaca excepcional • CPK normal o moderadamente elevada • Evolución generalmente lenta y poco invalidante • Afectación muscular habitualmente limitada a las piernas • Pérdida de la marcha de modo excepcional • Los homocigotos presentan un cuadro más grave que se parece a las miopatías de cinturas (LGMDR10, antes LGMD2J).

Miopatía distal de Laing

ORPHA 59135 – MIM 160500

• Enfermedad autosómica dominante • Extremadamente poco frecuente, descrita hasta la actualidad en cuatro familias de todo el mundo (Australia, Alemania y Austria) • Causada por mutaciones en el **gen *MYH7*** (localizado en el cromosoma 14), que codifica la cadena pesada de la beta miosina cardíaca • Inicio infantil con una afectación selectiva del tibial anterior: debilidad de los extensores de los dedos del pie (signo característico de «dedo gordo del pie caído») y de los tobillos que comporta trastornos de la marcha (tendencia a tropezar) • Retracciones del tendón de Aquiles • Niveles de CPK normales o ligeramente elevados • Evolución lenta desde los pies hacia la cabeza, de los extremos de los miembros (afectación distal) hacia su raíz (afectación proximal) • El déficit que se extiende a los extensores de los dedos (sobre todo del meñique) y las muñecas a lo largo de la tercera década • Calambres • Debilidad proximal después de los 40 (músculos flexores de la nuca, de las caderas y de los hombros), además de debilidad de los músculos abdominales • Posible cardiomiopatía • Muy poco invalidante, incluso a edad avanzada • Posible temblor de las manos en algunos pacientes.

Miopatía distal de aparición tardía de tipo Markesbery-Griggs

ORPHA 98912– MIM 609452

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *LDB3*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica la proteína ZASP, una proteína del disco Z que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad estructural del disco Z del músculo esquelético • Clasificada entre las miopatías miofibrilares.

Miopatía distal por déficit de filamina C

ORPHA 63273 – MIM 614065

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el gen *FLNC* (localizado en el cromosoma 7), que codifica la filamina C, una proteína capaz de unirse a la actina • Clasificada entre las miopatías miofibrilares.

Miopatía distal por déficit de miotilina

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *MYOT*** (localizado en el cromosoma 5), que codifica la miotilina, una proteína del disco Z que estabiliza y ancla los filamentos finos a la línea Z • Se clasifica como miopatía miofibrilar.

Miopatía distal por déficit de αB-cristalina

ORPHA 98910 – MIM 608810

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *CRYAB*** (localizado en el cromosoma 11), que codifica la αB-cristalina, una proteína chaperona necesaria para la estabilización de la desmina • Se clasifica también como miopatía miofibrilar.

Miopatía distal de aparición temprana

ORPHA 399081

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *KLHL9*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica la proteína Kelch-like homologue 9, implicada en el ensamblaje del citoesqueleto • Inicio temprano • Debilidad y atrofia lentamente progresivas de los tibiales anteriores, luego de los músculos intrínsecos de la mano • Pérdida de sensibilidad distal en guante y calcetín • Marcha equina • Retracciones durante la primera o la segunda década • Afectación tardía y moderada de los músculos proximales • Conservación de la marcha •Publicada una gran familia alemana.

Miopatía distal por déficit de caveolina 3 (miopatía distal de tipo Tateyama)

ORFA 488650 - MIM 614321

• Enfermedad autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *CAV3*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica la caveolina, proteína del sarcolema • Inicio en la edad adulta • Debilidad distal que afecta a los músculos pequeños de los pies y, en particular, de las manos • Pies cavos • Hipertrofia de las pantorrillas • Presencia variable del fenómeno de músculos ondulantes (*rippling*).

Miopatía distal por déficit de *VCP*

ORPHA 52430 / MIM 167320

• Autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *VCP*** (localizado en el cromosoma 9) que codifica una proteína que contiene la valosina, implicada en el sistema de degradación proteosoma-ubicuitina • Inicio alrededor de los 40 años • Afectación distal inicial que evoluciona hacia un síndrome escapuloperoneal • Asociación en el paciente y/o la familia con la enfermedad de Paget (40 % de los casos) y demencia frontal temprana (30 % de los casos).

Miopatía distal ligada a X

MIM 301075

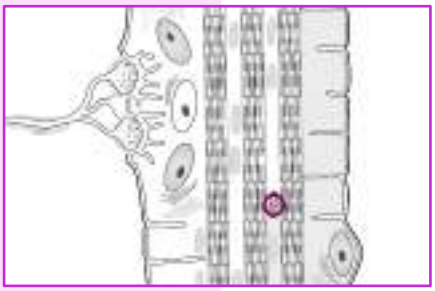
• Recesiva ligada al cromosoma X • Causada por mutaciones en el **gen *SMPX*** (localizado en el cromosoma 22), que codifica una pequeña proteína muscular que protege al sarcolema del estrés mecánico • Inicio: edad adulta • Debilidad muscular más distal que proximal • Progresión lenta sin pérdida de la marcha • Diez casos publicados.

Tratamiento

• Consejo genético • Fisioterapia para mantener lo mejor posible la flexibilidad de las articulaciones • Productos ortopédicos, sobre todo elevador del pie • En su caso, productos de apoyo para asegurar la mejor autonomía posible.

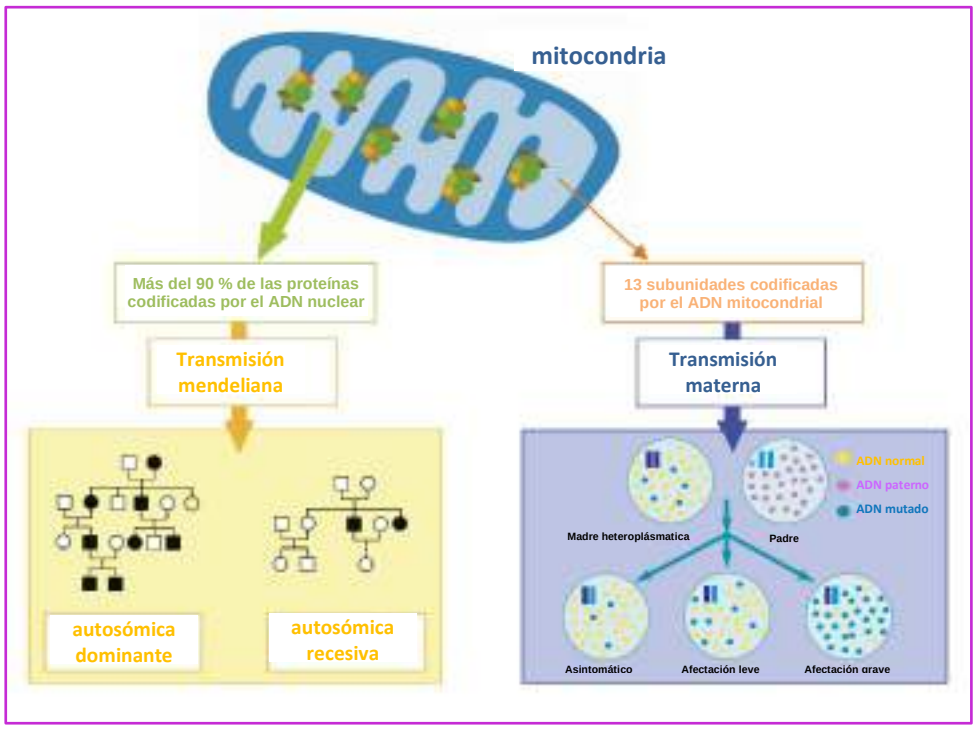
Miopatías mitocondriales

ORPHA 254854



Enfermedades genéticas causadas por una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial. Causa frecuente de retraso diagnóstico. Patología rara, que debe ser tenida en cuenta. Importante conocer los principales síndromes.

• Las mitocondrias son las «centrales de energía» de la célula, que contiene varios cientos e incluso varios miles de mitocondrias • Cualquier célula del organismo o cualquier órgano puede estar afectado • Los tejidos con mayor necesidad de energía para funcionar, como el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el sistema nervioso central son los primeros y los más gravemente afectados en las disfunciones de la cadena respiratoria • La transmisión de las miopatías mitocondriales es compleja: generalmente mendeliana (genes localizados en el núcleo/ADN nuclear), autosómico recesivo o autosómico dominante, según el caso • Sin embargo, para algunas formas, la transmisión es por vía materna (genes localizados en las mitocondrias/ADN mitocondrial) las mitocondrias solo se transmiten por vía materna • Numerosas formas clínicas en función de la zona más afectada • Miopatías que comienzan desde los primeros años de la infancia o en la edad adulta • Evolución progresiva sin fluctuaciones: oftalmoplejia, retinosis pigmentaria, hipoacusia neurosensorial, bloqueo cardíaco, neuropatía, síndrome cerebeloso • Manifestaciones clínicas muy variables para la misma mutación dentro de la misma familia (variación en la tasa de heteroplasmia (ADNmt) y expresividad variable de ciertas mutaciones) • Una misma entidad clínica puede estar asociada a diferentes mutaciones • Esto representa una dificultad importante para el asesoramiento genético en casos de mutación del ADN mitocondrial • Evolución variable según la gravedad de la enfermedad • En ellas se incluyen particularmente los síndromes de MELAS, de MERFF y de Kearns-Sayre.



• **El síndrome de MELAS** (ORPHA 550 – MIM 540000), de *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*, asocia miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y cuadros neurológicos agudos que se asemejan a accidentes isquémicos cerebrales • Causado en el 80 % de los casos por la mutación m.3243A>G en el **gen *MT-TL1*** del ADN mitocondrial (ADNmt) • Inicio generalmente entre los 2 y los 40 años de edad • Posibles casos de epilepsia, deterioro cognitivo, intolerancia al esfuerzo, migrañas, vómitos recurrentes, sordera, neuropatía periférica o baja estatura • El desarrollo psicomotor temprano generalmente es normal • Prevalencia de la mutación 3243: 0,95 a 236/100 000.

Diferentes formas clínicas asociadas a la mutación 3243 en el gen *MT-TL1*

- MELAS es la forma clínica más grave y afecta aproximadamente al 15 % de los pacientes sintomáticos;
- MIDD (*maternally inherited diabetes and deafness* o diabetes y sordera de herencia materna) es la forma más leve y representa el 30 % de los casos con diabetes mellitus y/o sordera de herencia materna;
- Formas intermedias, enfermedades multisistémicas que combinan diversas afectaciones (neurológicas, musculares, cardíacas, oftalmológicas, gastrointestinales, renales);
- Formas asintomáticas frecuentes.

• **El síndrome de MERRF** (ORPHA 551 – MIM 545000), de *myoclonic epilepsy with ragged red fibers* o epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, asocia miopatía, epilepsia mioclónica progresiva, ataxia y sordera.

• **El síndrome de Kearns-Sayre** (ORPHA 480 – MIM 530000) asocia trastornos de la oculomotricidad, trastornos del equilibrio, afectación en la retina y trastornos de conducción cardíaca que exigen la implantación de un marcapasos.

• **En el niño:** afectación de los músculos (hipotonía, acidosis láctica) • Muy frecuentemente, síntomas agrupados en síndromes con afectación del cerebro, del hígado, de los riñones y del corazón • Posible evolución grave: afectación cerebral (trastornos del equilibrio, epilepsia, parálisis) • Dificultad para alimentarse y trastornos de deglución.

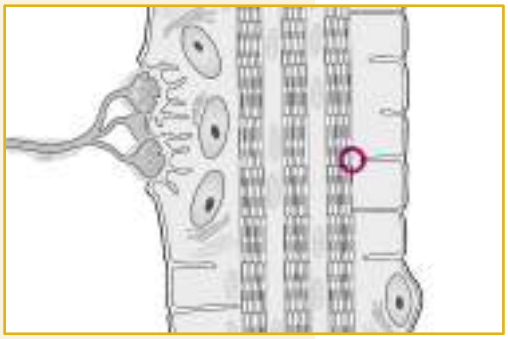
• **En el adulto:** con mucha frecuencia, mialgias, intolerancia al esfuerzo • Oftalmoplejia externa progresiva y ptosis con o sin afectación muscular de las extremidades • Evolución habitualmente lenta.

Tratamiento

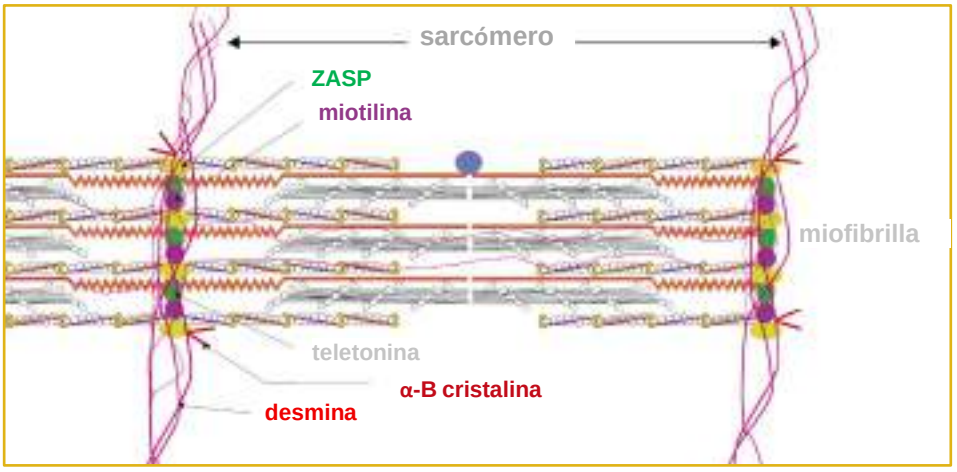
• Un diagnóstico suficientemente temprano permite poner en marcha tratamientos con coenzima Q o con algunas vitaminas, pero los resultados son variables • Control y tratamiento sintomático según la afectación • Fisioterapia adaptada • Dispositivo antiptosis • Productos ortopédicos • Productos de apoyo para compensar las discapacidades funcionales • Reentrenamiento para el esfuerzo • Planificar períodos de reposo.

Miopatías miofibrilares

ORPHA 593



Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas poco frecuentes, autosómicas dominantes o autosómicas recesivas. Caracterizadas por una desorganización de la red de miofibrillas, que permite la contracción de las células musculares, y por una acumulación intracelular anormal de proteínas.



• El término «miopatía miofibrilar» es un concepto histológico que agrupa varias miopatías caracterizadas por una alteración estructural de las miofibrillas, asociada a una acumulación anormal de proteínas procedentes de su degradación • Hasta el momento se ha identificado una docena de genes • La miofibrilla, formada por miofilamentos, es el soporte de la contracción muscular; está conectada con la membrana plasmática por los filamentos intermedios que permiten a la célula muscular tener una cierta elasticidad sin romperse • Los filamentos intermedios están formados por complejos proteicos con un papel fundamental en la resistencia celular y contribuyen a la integridad celular • Los filamentos más importantes están compuestos por desmina • Otras filamentos, como la vimentina, la nestina o la sinemina pueden también expresarse en algunos músculos • Inicio, con mayor frecuencia, al fin de la adolescencia o en la edad adulta • Debilidad muscular proximal (hombros y muslos) o distal (manos y pies) • Frecuente afectación cardíaca, en ocasiones inicial, con o sin afectación de los músculos esqueléticos y/o de los músculos respiratorios, y/o de los músculos de la faringe • Posible neuropatía periférica asociada.

Desminopatía (MFM1)

ORPHA 98909 - MIM 601419

• Autosómica dominante o recesiva • Causada por mutaciones del **gen *DES*** (localizado en el cromosoma 2), que codifica la desmina, proteína constitutiva de una red de filamentos intermedios que protegen la integridad estructural y funcional de las miofibrillas durante los esfuerzos mecánicos • Las mutaciones del gen *DES* conllevan un cambio de estructura que puede dar lugar a la desorganización y la agregación de los filamentos • En ausencia de mutaciones,

los filamentos de desmina también pueden estar desorganizados, por interacciones con otras proteínas mutadas, como la alfa-B-cristalina o la plectina • Signos clínicos variables en función del tipo y de la localización de la mutación • Suele comenzar en el adulto joven con una debilidad progresiva de los músculos esqueléticos proximales y distales • Frecuentemente asociada a una cardiomiopatía con insuficiencia respiratoria • Importancia de un diagnóstico temprano por la frecuencia y gravedad de la afectación cardíaca.

Cristalinopatía αB (MFM2)

ORPHA 98910 – MIM 608810

• Herencia autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *CRYAB*** (localizado en el cromosoma 11) que codifica la proteína alfa-B-cristalina, una proteína chaperona necesaria para la estabilización de la desmina • Inicio en la edad adulta • Debilidad distal inicial • Luego afectación proximal y axial • Insuficiencia respiratoria • Cardiomiopatía • Cataratas tempranas • Progresión lenta • Gran variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar.

Miopatía miofibrilar asociada a la miotilina (MFM3)

ORPHA 98911 – MIM 609200

• Herencia autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *MYOT*** (localizado en el cromosoma 5), que codifica la miotilina, una proteína del disco Z que estabiliza y ancla los filamentos finos a la línea Z • Implicada en el 10 % de las miopatías miofibrilares • Inicio en la edad adulta • Debilidad y atrofia muscular distal • Retracciones del tendón de Aquiles • Mialgias • Progresión lenta.

Zaspopatía (MFM4)

ORPHA 98912 – MIM 605906

• Causada por mutaciones en el **gen *LDB3*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica la proteína ZASP, que es una proteína del citoesqueleto que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad estructural del disco Z del músculo esquelético • Alélica de la miopatía distal autosómica dominante de tipo Markesbery-Griggs, descrita en algunas familias en Finlandia, Francia y España • Inicio a partir de los 40 años de edad • Debilidad progresiva y variable distal y/o proximal • CPK elevada • Menos de 50 pacientes publicados en Francia, Alemania, Estados Unidos y Reino Unido.

Miopatía miofibrilar asociada a la filamina C (MFM5)

ORPHA 171445 – MIM 609524

• Herencia autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *FLNC*** (localizado en el cromosoma 7) que codifica la filamina C, una proteína del citoesqueleto • Inicio después de los 35 años • Debilidad muscular proximal de progresión lenta que afecta predominantemente a las extremidades inferiores • Dificultad para subir escaleras, marcha miopática • Escápula alada • Niveles elevados de CPK • Insuficiencia respiratoria • Posible afectación cardíaca.

Miopatía miofibrilar asociada al *BAG3* (MFM6)

ORPHA 199340 – MIM 612954

• Herencia autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *BAG3*** (localizado en el cromosoma 10) que codifica una proteína antiapoptótica • Mutaciones *de novo* frecuentes • Inicio en la infancia o la adolescencia • Debilidad y atrofia muscular generalizadas • Marcado aumento de CPK • Cardiomiopatía • Insuficiencia respiratoria • Escoliosis • Contracturas • Pérdida de la marcha • Progresión rápida y grave.

Miopatía miofibrilar tipo 7 (MFM7)

ORPHA 496686 / MIM 617114

• Herencia autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *KY*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica una proteína del sarcolema del músculo esquelético • Inicio en la primera infancia • Debilidad muscular que afecta inicialmente a las extremidades inferiores • Dificultad para caminar • Atrofia muscular • Afectación facial • Cifoescoliosis, rigidez espinal • Contracturas del codo y del tendón de Aquiles • Aumento de CPK • Cuatro casos publicados.

Miopatía miofibrilar tipo 8 (MFM8)
MIM 617258
• Herencia autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *PYROXD1*** (localizado en el cromosoma 12) • Inicio en la infancia • Dificultad para caminar, correr y subir escaleras • Debilidad y atrofia muscular proximal • Afectación facial • Paladar ojival • Deformidades en los pies (pies planos o cavos) • Aumento de CPK • Progresión lenta.

Miopatía de Edström (MFM-titinopatía, MFM9)
ORPHA 178464 - MIM 603689
• Herencia autosómica dominante • Causada por mutaciones en el **gen *TTN*** (localizado en el cromosoma 2) • Inicio en la edad adulta • Debilidad muscular que afecta predominantemente a las extremidades inferiores • Insuficiencia respiratoria temprana • Afectación diafragmática.

Miopatía miofibrilar tipo 10 (MFM10)
MIM 619040
• Herencia autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *SVIL*** (localizado en el cromosoma 10), que codifica la supervilina, una proteína que une la actina del citoesqueleto a la membrana celular • Inicio en la infancia o la adolescencia • Dolor y calambres musculares • Fatiga muscular • Cifosis • Retracciones de rodillas, codos y dedos • Niveles moderadamente elevados de CPK • Afectación cardíaca leve e inconstante • Progresión lenta • Se han publicado dos familias consanguíneas no relacionadas.

Miopatía miofibrilar tipo 11 (MFM11)
MIM 619178
• Herencia autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *UNC45B*** (localizado en el cromosoma 17), que codifica una proteína chaperona de la miosina implicada en el ensamblaje de la miosina en las fibras musculares esqueléticas y cardíacas • Inicio en el nacimiento o en la infancia • Hipotonía • Retraso moderado en el desarrollo motor • Debilidad muscular proximal • Hipertrofia de las pantorrillas • Niveles normales de CPK • Progresión lenta • Once casos publicados.

Miopatía miofibrilar de inicio infantil con miocardiopatía (MFM12)
MIM 619424
• Herencia autosómica recesiva • Causada por mutaciones en el **gen *MYL2*** (localizado en el cromosoma 12), que codifica la cadena ligera reguladora de la miosina 2, la cual regula la actividad de la ATPasa de la miosina • Inicio en las primeras semanas de vida • Debilidad muscular generalizada • Cardiomiopatía • Aumento de CPK • Rápida progresión • Muerte durante el primer año de vida.

Tratamiento
• Consejo genético • Fisioterapia adaptada • Control de la función cardíaca • Implantación de un marcapasos • Control de la función respiratoria • Compensación de las discapacidades motoras con productos de apoyo (dispositivos elevadores del pie, bastón, silla de ruedas eléctrica, informática, etc.) para permitir la mayor autonomía posible.

Miopatía oculofaringodistal (MOPD)

ORPHA 98897



Enfermedad genética autosómica dominante debida a una expansión de entre 50 y 200-300 repeticiones de tripletes de nucleótidos CGG en cuatro genes distintos. Se han registrado alrededor de 300 casos en el mundo, principalmente en Asia, pero también en Europa y Estados Unidos.

• Cuatro formas que clínica e histológicamente se superponen:
- **MOPD1 (MIM 164310)** — asociado al **gen *LRP12*** (cromosoma 8), que **codifica el receptor de lipoproteínas de baja densidad 12**, que participa en la **transducción de señales** y/o en la **endocitosis**;
- MOPD2 (MIM 618940) asociado al **gen *GIPC1*** (cromosoma 19), que **codifica una proteína reguladora de la expresión de receptores de superficie celular**;
- MOPD3 (MIM 619473) asociado al **gen *NOTCH2NLC*** (cromosoma 1), que **codifica una proteína de la vía de señalización NOTCH**, con un papel relevante en la **neurogénesis cortical**;
- MOPD4 (MIM 619790) asociado al **gen *RILPL1*** (cromosoma 12), que **codifica una proteína con función neuroprotectora.**

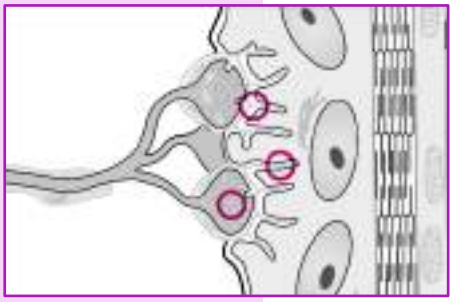
• Inicio clínico en la edad adulta, generalmente alrededor de los 30 años• Ptosis • Oftalmoplejia• Disfagia • Disartria • Debilidad de los músculos faciales, faríngeos y de los segmentos distales de las extremidades • Aumento moderado de CPK • Insuficiencia respiratoria • Mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares • Evolución lenta, con agravamiento progresivo del déficit muscular.

Tratamiento

• Consejo genético • Adaptación de la alimentación • Rehabilitación y logopedia• **Gastrostomía o yeyunostomía de alimentación** en caso de **trastornos graves de la deglución** • Control de la función respiratoria • Control cardiológico periódico • **Uso de gafas antiptosis** para elevar los párpados, o **cirugía de la ptosis** si procede • **Compensación de las funciones deficitarias** para garantizar la mayor autonomía posible (bastón, elevadores de los pies, silla de ruedas, etc.)

Síndromes miasténicos congénitos (SMC)

ORPHA 590



Enfermedades genéticas, causadas por anomalías de las proteínas de la unión neuromuscular, caracterizadas por un defecto congénito de la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular. Prevalencia en Europa: 0,30 /100 000.

• Inicio habitual desde el nacimiento o en los dos primeros años de vida • Hipotonía • Dificultad para succionar y tragar, llanto débil • Debilidad muscular fluctuante en las cinturas pelviana y escapular: empeora al final del día o con el esfuerzo, variable de un día a otro • Fatiga muscular tras un esfuerzo repetido o sostenido • Trastornos oculares (ptosis uni o bilateral con frecuencia asimétrica, parálisis oculomotora, diplopia) y trastornos «bulbares» (falsas vías, voz nasal, fatigabilidad de la mandíbula durante las comidas) • Posible forma prenatal (excepto para mutaciones *CHRNE* o *COLQ*) debida a mutaciones con pérdida de función casi total: acinesia fetal y artrogriposis • Formas de inicio tardío (adolescencia o adulto joven,) que evocan una miopatía proximal.” • Respuesta positiva a la piridostigmina en el 65 % de los casos de SMC • No hay anticuerpos específicos de miastenia autoinmune. (anti-AChR y anti-MuSK) • Caso esporádico sin antecedentes familiares • A veces hay antecedentes familiares, con mayor frecuencia autosómico recesivo • Evolución variable según el síndrome: por brotes, progresiva, poco evolutiva o incluso mejora con el tiempo • Posible recuperación con un tratamiento adaptado • Se distinguen tres tipos de SMC dependiendo de si el defecto está localizado antes de la unión neuromuscular, en la unión neuromuscular o después de ella (sinapsis), conllevando respectivamente trastornos presinápticos, sinápticos y postsinápticos.

Síndromes miasténicos congénitos presinápticos

ORPHA 98914

• Representan el 6 % de los SMC.

Déficit de colina acetiltransferasa (Síndrome miasténico congénito con apnea episódica o miastenia infantil familiar)

ORPHA 98914 – MIM 254210

• Herencia autosómica recesiva • Debido a una anomalía en el **gen *CHAT*** (localizado en el cromosoma 10), que codifica la colina acetiltransferasa (ChAT) • Implicada en aproximadamente el 5 % de los casos de SMC • Defecto en la producción de acetilcolina, que transmite la orden motora del nervio al músculo • Inicio: período neonatal o primera infancia • Crisis de apnea desencadenadas por fiebre, fatiga o ejercicio muy repentinas y breve (unos minutos): el niño se agita, con movimientos amplios y desorganizados en plena asfixia, cianosis y, a veces, pierde el conocimiento. • No confundir con una convulsión. • Riesgo de muerte súbita o anoxia cerebral debido a un tratamiento tardío. • Hipotonía. • Ptosis. • Trastornos bulbares. • Signos miasténicos leves o ausentes fuera de los brotes. • Generalmente, mejora con la edad. • A veces, desarrollo de debilidad muscular que puede llevar progresivamente al uso de silla de ruedas. • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®). • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Déficit del transportador de colina en la terminal axonal

ORPHA 98914 - MIM 617143

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una anomalía en el **gen *SLC5A7*** (localizado en el cromosoma 2), que codifica el transportador de colina SLC5A7 • Inicio en el nacimiento • Hipotonía grave • Episodios repentinos y breves de apnea, que mejoran con anticolinesterasas • Dificultad para succionar y tragar • Ptosis • Debilidad muscular en las extremidades inferiores • Retraso en la adquisición de la marcha • Deterioro cognitivo frecuente, secuela de episodios anóxicos • Tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa o salbutamol/efedrina.

Déficit del transportador de acetilcolina en la vesícula sináptica

ORPHA 98914 - MIM 617239

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una anomalía en el **gen *SLC18A3*** (localizado en el cromosoma 10), que codifica el transportador vesicular de acetilcolina SLC18A3 • Inicio en la infancia • Episodios repentinos y breves de apnea, que mejoran con anticolinesterasas • Hipotonía • Debilidad en las cuatro extremidades • Fatigabilidad • Deterioro cognitivo frecuente, secuela de episodios anóxicos • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®).

Déficit del transportador mitocondrial de citratos

ORPHA 98914- MIM 618197

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una anomalía en el **gen *SLC25A1*** (localizado en el cromosoma 22), que codifica el transportador mitocondrial de citrato • Inicio en la infancia • Hipotonía • Ptosis • Oftalmoparesia • Paladar ojival • Debilidad proximal en las cuatro extremidades • Fatigabilidad • Posible epilepsia asociada • Progresión lenta o nula • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

SMC presinápticos asociados a anomalías en la exocitosis de las vesículas sinápticas

Extremadamente raros. Afectan solo a algunas familias, o incluso a una sola.

ORPHA 98914 - MIM 616224

• Herencia autosómica recesiva • Causado por anomalías en el **gen *PREPL*** (localizado en el cromosoma 2), que codifica una serina peptidasa • Inicio en el nacimiento • Hipotonía • Debilidad muscular que afecta principalmente a los músculos proximales • La debilidad muscular puede mejorar con la edad • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

ORPHA 98914 - MIM 616330

• Herencia autosómica dominante • Causado por una anomalía en el **gen *SNAP25*** (localizado en el cromosoma 20), que codifica una proteína que permite la unión de la vesícula sináptica a la membrana presináptica • Retraso del desarrollo psicomotor • Ataxia • Frecuentemente asociado a un deterioro cognitivo • Tratamiento: amifampiridina (Firdapse®)

ORPHA 98914 - MIM 616040

• Herencia autosómica dominante o recesiva(más grave) • Causado por anomalías en el **gen *SYT2*** (localizado en el cromosoma 1), que codifica la sinaptotagmina 2, una proteína de membrana de las vesículas sinápticas que participa en su exocitosis • Inicio en la primera infancia • Afectación muscular distal, predominantemente en las extremidades inferiores • Progresión lenta • Tratamiento: amifampiridina (Firdapse®).

ORPHA 98914 - MIM 618323

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una anomalía en el **gen *VAMP1*** (localizado en el cromosoma 12), que codifica la sinaptobrevina 1, una pequeña proteína de membrana implicada en la exocitosis de las vesículas sinápticas en la terminación nerviosa • Inicio en el nacimiento • Hipotonía y debilidad generalizada • Retraso en el desarrollo motor • Dificultad para adquirir la marcha autónoma • Oftalmoparesia • Dificultad para tragar • Retracciones • Escoliosis.

Los genes de los SMC

Actualmente se conocen más de 30 genes que, cuando presentan una mutación, pueden provocar un síndrome miasténico congénito.

- Uno de ellos destaca claramente como el implicado,con más frecuencia en aproximadamente un tercio de los casos. Se trata del gen *CHRNE*, que codifica la subunidad épsilon del receptor de acetilcolina. Los SMC asociados al gen *CHRNE* son, en su gran mayoría, SMC postsinápticos con un déficit del receptor de acetilcolina por defecto de producción.
- Tres genes más están implicados con una frecuencia superior al 10 % de los casos. Se trata de **los genes *DOK7*** (10–15 % de los casos), ***COLQ*** **(11–13 % de los casos) y *RAPSN* (11–15 % de los casos).**
- Otros ocho genes —***CHRNA1*** (mutaciones con cambio de sentido responsables del síndrome del canal lento dominante), ***CHAT*** (especialmente en los SMC con apneas episódicas del recién nacido), ***GFPT1, SLC5A7, MuSK, AGRN, COL13A1*** y ***GMPPB***— se identifican como causa de SMC con una frecuencia menor, pero significativa.
- El resto de genes están implicados, por el momento, de manera convincente en una o en pocas familias.

En Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) "Syndromes myasthéniques congénitaux", Centre de Référence "Nord Est Ile de France", Hôpital Armand Trousseau APHP, Marzo 2021.

ORPHA 98914
• Debido a una anomalía del **gen *UNC13A*** (localizado en el cromosoma 19), que codifica una proteína presináptica esencial para el cebado de las vesículas sinápticas • Frecuentemente asociado a un deterioro cognitivo y/o a epilepsia • Amifampridina (Firdapse®).

SMC presinápticos asociados a anomalías del transporte axonal
ORPHA 98914 – MIM 618198
• Herencia autosómica recesiva • Causado por una anomalía en el **gen *MYO9A*** • (localizado en el cromosoma 15), Codifica una miosina "no convencional", implicada en el transporte axonal • Inicio neonatal • Hipotonía distal y proximal • Ptosis • Trastornos de succión y deglución • Episodios de apnea • Insuficiencia respiratoria • Retraso del desarrollo motor • Frecuentemente asociado a un déficit cognitivo, secuela de episodios anóxicos • Anticolinesterásicos (Prostigmina®, Mestinon®, Mytelase®) o amifampridina (Firdapse®).

Síndromes miasténicos congénitos sinápticos
ORPHA 98915

Déficit de acetilcolinesterasa
ORPHA 98915 – MIM 603034
• Herencia autosómica recesiva • causado por una mutación en el **gen *COLQ*** (localizado en el cromosoma 3), que codifica el colágeno Q, que permite el anclaje de la acetilcolinesterasa a la membrana basal de la hendidura sináptica • La acetilcolinesterasa es una enzima cuya función es degradar la acetilcolina liberada en la hendidura sináptica • En ausencia de esta proteína, se produce un defecto en la degradación de la acetilcolina que prolonga de manera excesiva la interacción de la acetilcolina con sus receptores (ganancia de función) • Representa aproximadamente el 10 % de los SMC • Inicio en el nacimiento o en la infancia • Respuesta pupilar lenta a la luz, específica pero inconsistente • Debilidad proximal (cinturas) • Oftalmoplejia en 1/3 de los casos • Afectación respiratoria y/o bulbar en aproximadamente 1/3 de los casos • Gravedad variable, más frecuentemente grave • Formas más leves que comienzan en la adolescencia • No responde a las anticolinesterasas • Salbutamol (Ventolin®) o efedrina.

Déficit de agrina
ORPHA 590 – MIM 615120
• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el **gen *AGRN*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica la agrina, componente de algunas láminas basales y que participa en la agregación del receptor de la acetilcolina • Inicio temprano con debilidad y amiotrofia de las extremidades inferiores • Formas posteriores: ptosis, oftalmoplejia • Afectación facial y bulbar mínima • Posible cabeza caída o afectación distal • Salbutamol (Ventolin®) o efedrina.

Agrina/Lrp4/MusK/Dok7: un complejo esencial para el desarrollo y mantenimiento de la unión neuromuscular

La agrina, liberada por la motoneurona en la hendidura sináptica, se une a su receptor Lrp4 y activa, mediante fosforilación, la tirosina cinasa MuSK (*muscle-specific kinase*), situada en la membrana postsináptica. Dok-7, una molécula postsináptica, es el segundo activador de MuSK. Presente en el músculo desde las primeras semanas de vida fetal, MuSK desempeña un papel fundamental en la diferenciación y funcionamiento de la sinapsis neuromuscular.

Síndromes miasténicos congénitos postsinápticos

ORPHA 98913

• Los más frecuentes • Causados por mutaciones que reducen el número de receptores de acetilcolina (AChR) (genes que codifican las subunidades de AChR o que codifican la rapsina) o que afectan su cinética: prolongación o acortamiento del tiempo de apertura del canal (genes que codifican las subunidades de AChR).

Déficit de la subunidad γ del receptor de acetilcolina

ORPHA 98913 - MIM 265000

• La subunidad γ del receptor de acetilcolina se expresa desde el inicio de la vida fetal hasta la semana 32. • Después de la semana 32, el receptor de acetilcolina adulto que contiene la subunidad épsilon se expresa normalmente • Inicio prenatal • Síndrome de inmovilidad fetal • Artrogriposis múltiple en el nacimiento (síndrome de Escobar) • Secuelas de la artrogriposis que requieren numerosas intervenciones correctivas • Fatigabilidad miasténica que puede mejorar con salbutamol.

Déficit del receptor de acetilcolina

ORPHA 98913 - MIM 608931 / 616314 / 616323

• Herencia autosómica recesiva • Causado por mutaciones en el **gen *CHRNE*** (localizado en el cromosoma 17), que codifica la subunidad ε del receptor de acetilcolina (AChR), responsable del 33 % de los SMC • Con menor frecuencia, mutaciones en los **genes *CHRNB1*** (localizado en el cromosoma 17), ***CHRND*** (localizado en el cromosoma 2) y ***CHRNA1*** (localizado en el cromosoma 2), que codifican respectivamente las subunidades β, δ y α del receptor de acetilcolina • Suele manifestarse en el nacimiento o durante la infancia • Síndrome miasténico típico con afectación oculofacial y bulbar • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Déficit de rapsina

ORPHA 98913 - MIM 616326

• Herencia autosómica recesiva • Causado por mutaciones en el **gen *RAPSN*** (localizado en el cromosoma 11), que codifica la rapsina, una proteína esencial para la agrupación de los receptores de acetilcolina en los pliegues sinápticos • Representa el 15 % de los casos de SMC • Forma neonatal, o incluso prenatal, con artrogriposis: afectación respiratoria grave, debilidad y trastornos oculofaciales y bulbares importantes • A menudo presenta una evolución favorable durante la infancia y adolescencia • Formas más leves de inicio tardío que comienzan en la infancia, la adolescencia o incluso la edad adulta • Posible afectación bulbar aguda, particularmente en un contexto infeccioso con insuficiencia respiratoria aguda • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Síndrome del canal lento

ORPHA 98913 - MIM 601462 / 616313 / 616321 / 605809

• Herencia autosómica dominante • Causado principalmente por mutaciones en el **gen *CHRNA1*** (localizado en el cromosoma 2), que codifica la subunidad α del receptor de acetilcolina (AChR), o en regiones de los genes ***CHRNB1***, ***CHRND*** y ***CHRNE*** (localizados en los cromosomas 17, 2 y 17, respectivamente), que codifican las porciones de las subunidades β, δ y ε que forman la región del poro • Del 5 al 10 % de los casos de SCM • Prolongación del tiempo de apertura del AChR • Inicio temprano con afectación grave • Inicio alrededor de los 20 años con afectación moderada • Debilidad y atrofia muscular que afectan predominantemente a los extensores de los dedos y a los músculos cervicales • Sin respuesta a los anticolinesterásicos, o incluso empeoramiento de los síntomas • Eficacia variable de la fluoxetina o del sulfato de quinidina.

Contraindicaciones farmacológicas

Contraindicaciones absolutas

- Aminoglucósidos, colistina, polimixina, telitromicina, tetraciclinas inyectables, macrólidos y fluoroquinolonas
- Quininas, quinidina (excepto en mutaciones del canal lento), hidroxicloroquina y procainamida
- Betabloqueantes (incluso en colirio).
- Fenitoína y trimetadiona.
- Dantroleno.
- D-penicilamina.
- Magnesio

Contraindicaciones* farmacológicas *relativas

- Curarizantes: es posible utilizar moléculas no despolarizantes de degradación rápida, como el atracurio, aunque es necesario un seguimiento estricto
- Benzodiacepinas, carbamazepina.
- Neurolépticos (fenotiazinas).
- Litio

• La inyección de yodo para un examen radiológico con contraste puede inducir una descompensación aguda. Está desaconsejada en caso de brote.

• El uso de parches de nicotina para dejar de fumar puede agravar la miastenia.

En Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) « Syndromes myasthéniques congénitaux », Centre de Référence Nord Est Ile de France, Hôpital Armand Trousseau APHP, marzo 2021.

Síndrome del canal rápido

ORPHA 98913 – MIM 608930 / 616322 / 616324

• Herencia autosómica recesiva • Más raro que el síndrome del canal lento • Acortamiento del tiempo de apertura del AChR • Debido a mutaciones (alrededor de diez) que afectan a las subunidades α, δ y ε • Inicio en el nacimiento, o incluso prenatal con reducción de los movimientos fetales y artrogriposis • Afectación oculofacial-bulbar • Afectación respiratoria con crisis apneicas • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Déficit de DOK-7

ORPHA 98913 – MIM 254300

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el **gen *DOK7*** (localizado en el cromosoma 4), que codifica la proteína citoplasmática DOK-7, que interviene en la maduración de las sinapsis neuromusculares • Responsable del 15 % de los SMC • Inicio en el nacimiento en 1/3 de los casos: hipotonía, dificultad para alimentarse, dificultad respiratoria • Inicio en la primera infancia o en la niñez intermedia (2/3 de los casos) • A veces, inicio en la adolescencia o incluso en el adulto joven • Debilidad/fatigabilidad de las cinturas, dificultad para caminar • Debilidad de los extensores de los dedos (75 % de los casos) • Oftalmoplejia (30 % de los casos) • Paresia facial • Dificultad para tragar (60 % de los casos) • Afectación respiratoria frecuente • Escoliosis progresiva • Fluctuaciones con recaídas que afectan las extremidades, la deglución y la respiración, que pueden durar varios meses o incluso años • Con mayor frecuencia evolución progresiva y grave con pérdida de la marcha y/o insuficiencia respiratoria que requiere ventilación asistida • Salbutamol (Ventolin ®) o efedrina.

Déficit de MuSK

ORPHA 98913 – MIM 616325

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el **gen *MUSK*** (localizado en el cromosoma 9), que codifica MuSK, receptor tirosina-cinasa específico del músculo, que tiene un papel importante en el desarrollo y la estabilidad de la membrana muscular • Inicio en el nacimiento • La afectación bulbar puede ser grave (parálisis de las cuerdas vocales que causa estridor o incluso requiere intubación) • Dificultad respiratoria • Ptosis • Oftalmoplejia • Es posible el inicio en la infancia o en la edad adulta: afectación de cinturas y posibles trastornos bulbares agudos (parálisis de las cuerdas vocales) • Tratamiento: Salbutamol (Ventolin®) o efedrina.

Déficit de LRP4

ORPHA 98913 – MIM 616304

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el **gen *LRP4*** (localizado en el cromosoma 11) que codifica la LRP4, el receptor de lipoproteínas de baja densidad, que desempeña un papel fundamental en el desarrollo y la estabilidad de la unión neuromuscular • Inicio en el nacimiento • Dificultad para respirar y alimentarse • Ptosis moderada • Oftalmoparesia • Debilidad muscular, predominantemente en los músculos proximales • Dificultad para caminar • Tratamiento con salbutamol (Ventolin®) o efedrina.

Déficit de LAP1

ORPHA 98913

• Herencia autosómica recesiva • Causada por una mutación con cambio del marco de lectura en el **gen *TOR1AIP1*** (localizado en el cromosoma 1) que codifica LAP1, una proteína de la envoltura nuclear asociada a las láminas • Inicio en la primera década de vida • Fatiga • Dificultad para caminar y correr • Debilidad y atrofia muscular moderadas, predominantemente proximales • Anticolinesterasas (Prostigmina®, Mestinon®, Mytelase®).

Síndromes misaténicos asociados a los genes de la glicosilación

ORPHA 353327

• Debido a mutaciones recesivas en genes que codifican enzimas implicadas en la N-glicosilación de proteínas • SMC pre y postsináptico • Afectación exclusiva de los músculos de las cinturas.

Déficit de GFPT1
ORPHA 353327 – MIM 610542
• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el gen *GFPT1* (localizado en el cromosoma 2), que codifica la glutamina fructosa-6-fosfato amidotransferasa, que interviene en la producción de glucosamina-6-fosfato para la síntesis de glicoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos • Representa entre el 2 % y el 4 % de los SMC • Debilidad muscular de inicio temprano en las cinturas escapular y pelviana • Mínima afectación bulbar • Frecuentes agregados tubulares en la biopsia muscular • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Déficit de DPAGT1
ORPHA 353327 – MIM 614750
• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el **gen *DPAGT1*** (localizado en el cromosoma 11), que codifica la dolicilfosfato-N-acetilglucosamina fosfotransferasa, una enzima implicada en la síntesis de glicoproteínas • Frecuentemente asociado a deterioro cognitivo • Es común la presencia de agregados tubulares en la biopsia muscular • Tratamiento con anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Déficit a de GMPPB
ORPHA 353327
• Herencia autosómica recesiva • Causado por mutaciones en el ***gen GMPPB*** (localizado en el cromosoma 3) que codifica la subunidad ß de la GDP-manosa pirofosforilasa • Inicio tardío • Mialgias frecuentes • Forma límite con la distrofia muscular de cinturas • Frecuentemente asociado con deterioro cognitivo moderado • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Déficit de ALG2
ORPHA 353327 – MIM 616228
•Herencia autosómica recesiva • Causado por mutaciones en el **gen *ALG2*** (localizado en el cromosoma 9), que codifica la α-1,3/1,6-manosiltransferasa, enzima implicada en la vía de glicosilación asociada a la asparagina • Inicio en la infancia • Hipotonía • Retraso en el desarrollo postural • Debilidad muscular proximal • Frecuentes agregados tubulares en la biopsia muscular • En ocasiones, dificultad para caminar • Posible afectación bulbar • Alta variabilidad clínica, incluso dentro de la misma familia • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Déficit de ALG14
ORPHA 353327 – MIM 616227
• Herencia autosómica recesiva • Causado por mutaciones en el **gen *ALG14*** (localizado en el cromosoma 1), que codifica la subunidad UDP-N-acetilglucosaminiltransferasa, implicada en la vía de glicosilación asociada a la asparagina • Forma temprana y grave con afectación del sistema nervioso central y epilepsia • Forma de inicio tardío con debilidad muscular moderada • Posible epilepsia asociada • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Otros síndromes miasténicos congénitos

Déficit de colágeno 13A1
MIM 616720
• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el **gen *COL13A1*** (localizado en el cromosoma 10), que codifica un colágeno transmembrana no fibrilar que participa en el desarrollo de la unión neuromuscular • Asociado a dismorfia facial y raquídea • Tratamiento: amifampiridina (Firdapse®).

Déficit de plectina

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el **gen *PLEC1*** (localizado en el cromosoma 8), que codifica la plectina, proteína de membrana de anclaje del citoesqueleto • Asociado a una dermatosis bullosa • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Déficit de laminina B2

ORPHA 98915

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el ***gen LAMB2*** (localizado en el cromosoma 3), que codifica la cadena B2 de la laminina • Asociado a una nefropatía grave (síndrome de Pierson) • Salbutamol (Ventolin®) o efedrina.

Déficit del canal de sodio muscular NaV1.4

ORPHA 98913 – MIM 614198

• Herencia autosómica recesiva • Causado por una mutación en el **gen *SCN4A*** (localizado en el cromosoma 17), que codifica la subunidad α del canal de sodio muscular, canal iónico de la membrana • Raramente causa de SMC • Anticolinesterasas (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridina (Firdapse®) como tratamiento de segunda línea.

Tratamiento

• Tratamientos farmacológicos según el gen implicado • Asesoramiento genético • Fisioterapia adaptada y personalizada • Soporte respiratorio en casos graves, especialmente en niños.

ÍNDICE de enfermedades

A
- Acetazolamida (miotonía sensible a la) 14
- Acetilcolinesterasa (déficit de) 67
- Acil-CoA deshidrogenasa (déficit de) 40
- Adinamia episódica de Gamstorp 13
- Alfa-B-cristalinopatía 62
- Alfa-distroglicanopatía 17
- Alfa-sarcoglicanopatía 24
- ALG14 (déficit de) 70
- ALG2 (déficit de) 70
- Amilopectinosis 38
- Amiotrofia espinal proximal (AME) 11
- Andersen (enfermedad de) 38
- Andersen-Tawil (síndrome de) 13
- Anoctamina 5 (déficit de) 56
- Anomalía de la envoltura nuclear (CMD asociada a) ... 19
- Anomalía de las proteínas del retículo endoplásmico (CMD asociada a) 19

B
- Bastoncillos (miopatía congénita con) 51
- Becker (distrofia muscular de) 35
- Becker (miotonía congénita de) 13
- Beta-sarcoglicanopatía 24
- Bethlem (miopatía de - LGMD D5 y R22) 27, 29

C
- Calpainopatía 23
- Canal lento (síndrome del) 68
- Canal rápido (síndrome del) 69
- Canalopatía muscular 12
- Carnitina (déficit de) 40
- Carnitina-palmitoiltransferasa tipo II (déficit de) ... 40
- Centronuclear (miopatía congénita) 53
- Charcot-Marie-Tooth (enfermedad de) 41
- CMT: véase Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth 41
- Colágeno 13A1 (déficit de) 70
- Cores centrales (miopatía congénita con) 50
- Cori (Enfermedad de) 38
- Cristalino62patía (Alfa-B) (MFM2) 62

D
- Dermatomiositis 46
- Desminopatía (MFM1) 61
- Disferlina (déficit de) 56
- Disferlinopatía: distrofia muscular de cinturas .. 23
- Distrofia miotónica 32
- Distrofia muscular congénita (DMC) 15
- Distrofia muscular de cinturas 22
- Distrofia muscular de Emery-Dreifuss 21
- Distrofia muscular facioescapulohumeral 30
- Distrofia muscular oculofaríngea 61
- Distrofinopatía en mujeres 35
- Distrofinopatía: véase Duchenne, Becker . 34, 35
- Distroglicanopatía 34
- Duchenne (distrofia muscular de) 34

E
- Edström (véase titinopatía) 63
- Emery-Dreifuss (distrofia muscular de) 22
- Enfermedad inflamatoria del musculo 46
- Enzima desramificante (déficit de) 38
- Enzima ramificante (déficit de) 38
- Eulenburg (paramiotonía de Von) 14

F
- Fibrodisplasia osificante progresiva 36
- FOP: véase fibrodisplasia osificante progresiva 36
- Forbes (enfermedad de) 38
- Fosfofructocinasa (déficit de) 39
- Fosforilasa (déficit de) 38
- FSHD: véase Distrofia facioescapulohumeral ... 30
- Fukuyama (distrofia muscular de) 18

G
- Gamma-sarcoglicanopatía 24
- Gamstorp (adinamia episódica de) 40
- Glucogenosis muscular 36
- GMPPB (LGMD R19 asociada a) 26

I
- Integrina alfa-7 (distrofia muscular con déficit de) 17

K
- Kearns-Sayre (síndrome de) 60
- Kugelberg-Welander (enfermedad de) 11

L
- Laing (miopatía distal de) 57
- Laminina ß2 (déficit de) 71
- Laminopatía 19
- LAP1 (déficit de) 69
- *LARGE* (distrofia muscular congénita por mutación en el gen) 19
- LGMD D1 a D5: véase LGMD 28, 29
- LGMD R1 a R27: véase LGMD ..... 23 a 28
- LGMD: véase Distrofia muscular de cinturas ..... 23 a 29
- Lipidosis muscular 39
- LRP4 (déficit de) 69

M
- Markesbery-Griggs (miopatía distal tipo) 57
- McArdle (enfermedad de) 38
- MEB: síndrome músculo-ojo-cerebro 19
- MELAS (síndrome de) 60
- Merosina (distrofia muscular con déficit de) 17
- MERRF (síndrome de) 60
- MFM 1 a MFM 12 (véase miopatía miofibrilar) 61a 63
- Miastenia autoinmune 48
- Miopatía centronuclear (miopatía congénita) 53
- Miopatía con cores centrales 50
- Miopatía congénita 50
- Miopatía congénita con acumulación de miosina 54
- Miopatía congénita con desproporción de tipos de fibras 53
- Miopatía distal 55
- Miopatía GNE (véase miopatía distal) 56
- Miopatía miofibrilar 61
- Miopatía miotubular 53
- Miopatía mitocondrial 59
- Miopatía nemalínica 51
- Miopatía oculofaringodistal (MOPD) 64
- Miopatía por cuerpos de inclusión tipo 2 56
- Miositis de solapamiento 47
- Miositis necrosante autoinmune 47
- Miositis por cuerpos de inclusión esporádica 46
- Miotonía congénita 13, 14
- Miotonía del canal de sodio 14
- Miotonía del canal de sodio 14
- Miotubular (véase miopatía congénita) 53
- Miyoshi (miopatía distal de tipo) 55
- MOPD: véase Miopatía oculofaringodistal 64
- Multiminicores (miopatía congénita con) 51
- Músculo-ojo-cerebro (síndrome) 19
- MuSK (déficit de) 69

N
- NEM 1 a NEM 11 (véase miopatía nemalínica) .. 52
- Neuropatía hereditaria sensitivomotora: véase CMT 41
- Nonaka (miopatía distal de tipo) 56

P
- Parálisis periódica hipocalémica 13
- Paramiotonía de Von Eulenburg 14
- Plectina 26
- Polimiositis 47
- Pompe (enfermedad de) 37
- PROMM: véase distrofia miotónica de tipo 2 33

R
- Rapsina (déficit de) 68
- Receptor de acetilcolina 48
- RYR1 (miopatías asociadas a) 50

S
- Sarcoglicanopatía 24
- Selenopatía 19
- Síndrome de canal lento 68
- Síndrome de canal rápido 69
- Síndrome de Kearns-Sayre 60
- Síndrome de MELAS 60
- Síndrome de MERRF 60
- Síndrome de Walker-Warburg 19
- Síndrome miasténico congénito 65
- Síndrome miotónico no distrófico: véase canalopatía muscular 13
- Síndrome músculo-ojo-cerebro o MEB (Muscle-Eye-Brain) 19
- SMA (atrofia muscular espinal) 11
- Steinert (distrofia miotónica de) 32

T
- Tarui (enfermedad de) 39
- Thomsen (miotonía congénita de) 14
- Titinopatía (distrofia muscular tibial) 57

U
- Udd (distrofia muscular tibial de tipo) 57
- Ullrich (síndrome de / distrofia muscular de) 16

V
- Von Eulenburg (paramiotonía de) 14

W
- Walker-Warburg (síndrome de) 19
- Welander (miopatía distal tipo) 56
- Werdnig-Hoffmann (enfermedad de) 11
- Westphal (enfermedad de) 13

Z
- Zaspopatía (miopatía miofibrilar) 62

ÍNDICE de genes

A
AARS1 44
ACADS 40
ACADVL 40
ACTA1 ..... 50, 52, 54
ACTN2 ..... *50*
ACVR1 36
AGL 38
AGRN 66, 67
AIFM1 45
ALG2 70
ALG14 70
ANO5 ..... 25, 55, 56
ATP1A1 45
B
B3GALNT2 ..... 18, 19
B4GAT1 19
B4GAT2 18
BAG3 62
BET1 15
BIN1 ..... 50, 53
BVES (POPDC1) 28
C
CACNL1A3 13
CADM3 44
CAP2 ..... 50, 52
CAPN3 ..... 23, 29
CAV3 58
CCDC78 ..... 50, 53
CFL2 ..... 50, 52
CHAT 65, 66
CHKB 15
CHRNA1 ..... 66, 68
CHRNB1 68
CHRND 68
CHRNE 65, 66, 68
CLCN1 ..... 13, 14
CNBP (ZNF9) 32, 33
COL6A1 ..... 15, 16, 27, 29
COL6A2 ..... 15, 16, 27, 29
COL6A3 ..... 15, 16, 27, 29
COL12A1 ..... 15, 16
COL13A1 ..... 66, 70
COLQ 65, 66, 67
COX6A1 46
CPT2 40
CRPPA 18, 19, 26
CRYAB 58, 62
D
DAG1 ..... 18, 19, 26
DES 56, 61
DHTKD1 44
DMD 34, 35
DMP2 18
DMP3 18
DMPK 32
DNAJB6 ..... 23, 28
DNM2 ..... 44, 45, 50, 53
DNMT3B 30
DOK7 ..... 66, 69
DOLK 18
DPAGT1 70
DPM1 ..... 18, 19
DPM2 19
DYNC1H1 44
DYSF 23, 56
E
EGR2 ..... 42, 43
EMD 21
F
FBLN5 42
FGD4 43
FHL1 21
FIG4 43
FKRP 7, 15, 18, 19, 20, 24, 29
FKTN 15, 18, 19, 25
FLNC 56, 57, 62
FXR1 50
G
GAA 37
GARS1 44
GBE1 38
GDAP1 ..... 42, 44
GFPT1 ..... 66, 70
GIPC1 64
GJB1 45
GJB3 42
GMPPB 18, 19, 26, 66, 70
GNE 55, 56
GOSR2 15
H
HACD1 ..... 50, 54
HARS1 45
HINT1 45
HK1 43
HNRNPA2B1 31
HNRPDL 29
HSPB1 44
HSPB8 44
I
IGHMBP2 44
INPP5K 15
ISPD 15, 18, 26
ITGA7 ..... 15, 17
J
JAG2 28
K
KARS1 46
KBTBD13 ..... 50, 52
KCNJ2 13
KIF1B 43
KLHL9 58
KLHL40 ..... 50, 52
KLHL41 ..... 50, 52
KY 62
L
LAMA2 ..... 15, 17, 20, 27
LAMB2 71
LARGE 7, 15, 18, 19
LDB3 ..... 56, 57, 62
LITAF 42
LMNA 15, 19, 20, 21, 43
LMOD3 ..... 50, 52
LRIF1 30
LRP4 69
LRP12 64
LRSAM1 44
M
MARS 44
MEGF10 50
MFN2 43
MME 44
MORC2 45
MPZ 42, 44, 45
MTM1 ..... 50, 53
MTMR2 42
MT-TL1 60
MUSK 66, 69
MYBPC1 ..... 50, 54
MYF6 ..... 50, 53
MYH2 ..... 50, 54
MYH3 ..... 50, 54
MYH7 ..... 50, 54, 56, 57
MYL2 ..... 50, 54, 63
MYO9A 67
MYO18B 50, 52
MYOT 56, 58, 62
MYPN 50, 52
N
NAGLU 45
NDRG1 43
NEB 50, 52, 55, 56
NEFH 45
NEFL 42, 44
NOTCH2NLC 64
P
PABPN1 31
PDK3 45
PFKM 39
PLEC1 ..... 26, 71
PLEKHG5 46
PMP22 42
PNKP 44
POGLUT1 26
POMGNT1 ..... 7, 15, 18, 19, 25
POMGNT2 ..... 18, 19, 27
POMK/SGK196 ..... 18, 19
POMT1 ..... 7, 15, 18, 19, 25
POMT2/GTDC2 ..... 7, 15, 18, 19, 25
POPDC3 28
PREPL 66
PRPS1 45
PRX 43
PYGM 38
PYROXD1 63
R
RAB7 43
RAPSN 66, 68
RILPL1 64
RXYLY1/TMEM5 18
RYR1 ..... 50, 51, 53, 54
RYR3 50
S
SBF1 43
SBF2 42
SCN4A 13, 14, 50, 54, 71
SELENON 15, 19, 50, 51, 54
SGCA 24
SGCB 24
SGCD 24
SGCG 24
SH3TC2 43
SLC5A7 66
SLC18A3 66
SLC25A1 66
SMCHD1 30
SMN1 ..... 6, 11, 12
SMN2 ..... 11, 12
SMPX 58
SNAP25 66
SORD 43
SPEG 50, 53
SPG11 45
SVIL 63
SYNE1 15
SYT2 66
T
TCAP 24
TIA1. 56
TMEM5 ..... 18, 19
TNNC2 ..... 50, 54
TNNT1 ..... 50, 52
TNNT3 50
TNPO3 28
TOR1AIP1 69
TPM2 ..... 50, 52, 53, 54
TPMP3 ..... 50, 52, 53, 54
TRAPPC11 ..... 15, 26
TRIM2 44
TRIM32 24
TRPV4 44
TTN 25, 50, 53, 54, 57, 63
U
UNC13A 67
UNC45B 63
V
VAMP1 66
VCP 45, 58
Y
YARS1 45
Z
ZAK 50, 53, 54

ÍNDICE de proteínas

A
- acetil-alfa-glucosaminidasa 45
- acetilcolina 48, 49, 65, 66, 67, 68
- acetilcolinesterasa 66, 67
- acetilglucosaminiltransferasa 19, 27
- acil-CoA deshidrogenasa 40
- actina 7, 8, 34, 55
- agrina 8, 17, 18, 48, 67
- alanil-ARNt sintetasa 44
- α-actina esquelética 52, 54
- α-1,3/1,6-manosiltransferasa 70
- αB-cristalina 58, 61, 62
- α-glucosidasa ácida 37
- anfifisina 2 53
- anoctamina 5. ..... 25, 56

B
- BTB/Kelch 52

C
- calpaína 3 ..... 23, 29
- canal de cloro 13, 14
- canal de potasio 13
- canal de sodio muscular 13, 14, 54, 71
- carnitina palmitoiltransferasa 40
- caveolina 7, 58
- CCDC78 ..... 50, 53
- ciclasa 2 52
- cinesina 1B 43
- citocromo c oxidasa 46
- cofilina-2 52
  colágeno 13A1 70
- colágeno Q 67
- colágeno VI 7, 8, 15, 16, 17, 27, 30
- colágeno XII 16, 17
- colina acetiltransferasa 65
- colina quinasa β 15
- conexina 42, 45

D
- deshidrogenasa E1 44
- desmina 7, 51, 58, 61, 62
- dinamina 2 ..... 44, 45, 53
- dineína citoplásmática 1 44
- disferlina 7, 8, 22, 23, 55, 56
- distroglicano 7, 15, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 27
- distrofina 7, 8, 17, 18, 24, 34
- Dok-7 ..... 66, 67, 70
- dolicilfosfato-N-acetilglucosamina fosfotransferasa 70

E
- emerina 7, 21
- enzima desramificante 37, 38
- enzima mitocondrial 45
- enzima ramificante 38

F
- FHL1 21
- fibulina 5 42
- filamina C 51, 56, 57 62
- frabina 43
- fukutina 7, 18, 23, 24, 25

G
- GDP-manosa pirofosforilasa 26, 70
- glicil-ARNt sintetasa 44
- glicoproteína P0 42
- glutamina fructosa-6-fosfato amidotransferasa 70

H
- histidil-ARNt sintetasa 45
- hnRNPA2 31

I
- integrina α7 ..... 8, 15, 16, 17

J
- Jagged2 28

K
- KLHL 52

L
- lamina A/C 7, 15, 19, 21, 43
- laminina α2 ..... 7, 17, 18, 24, 27, 34
- laminina β2 71
- LAP1 69
- LARGE 7
- leiomodina 51, 52
- Lrp4 ..... 48, 67, 69

M
- maltasa ácida 37
- merosina 8, 15, 16, 17, 18, 27
- metaloendopeptidasa 44
- metionil-ARNt sintetasa 44
- mielina PMP-22 42
- miopaladina 52
- miosina 7, 8, 25, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 63, 67
- miotilina 7, 58, 61, 62
- miotonina proteína cinasa 32
- miotubularina 42, 43, 53
- mitofusina 43
- MuSK 48, 49, 65, 66, 67, 69

N
- Na/K ATPasa 45
- nebulina 7, 51, 52, 55, 56
- nesprina 15, 21
- neurofilamentos 42, 44, 45

O
- O-glucosiltransferasa 27
- O-manosiltransferasa 19, 25

P
- periaxina 43
- fosfatasa 42, 43, 44
- fosfofructocinasa muscular 37, 39
- fosforilasa 37, 38
- pleckstrina 46
- plectina 26, 62, 71
- Popeye (dominio) 28
  proteína 2 de unión a inmunoglobulinas 44
- proteína antiapoptótica 62
- proteína chaperona 28, 58, 62, 63
- purina fosforamidasa 45

R
- AChR 48, 49, 65, 68, 69
- rapsina 68
- receptor de la dihidropiridina (DHPR) 51
  receptor de lipoproteínas de baja densidad 12 64
- rianodina (RyR1) 50, 53, 54

S
- sarcoglicano (α, β, δ, γ) 7, 8, 18, 22, 24, 29, 34
- selenoproteína 7, 15, 19, 51, 54
- serina peptidasa 66
- SMN 11, 12
- espatacsina 45
- supervilina 63
- sinaptobrevina 1 66
- sinaptotagmina 2 66

T
- teletonina 7, 8, 23, 24
- titine 7, 25, 51, 53, 54, 55, 57
- transportador de la carnitina 40
- transportador de colina 66
- transportador mitocondrial de citratos 66
- transportador de acetilcolina 66
- transportina 3 28
- TRAPP (complejo proteico) 26
- triadina 51
- tropomiosina 7, 8, 52, 53, 54
- troponina 7
- troponina C 54
- troponina T 52

U
- ubiquitina-ligasa 24
- UDP-N-acetilglucosamina 56
- UDP-N-acetilglucosaminiltransferasa 70

V
- valosina 45, 58

Z
- ZASP 57, 61, 62

Federación ASEM
https://www.asem-esp.org/

Myobase www.myobase.org
Base documental sobre enfermedades neuromusculares y discapacidad motora, editada por el servicio de documentación de AFM-Téléthon (en francés e inglés)

Avances en la investigación de una enfermedad o un grupo de enfermedades
Biblioteca - ASEM Galicia Explora Nuestras Publicaciones - Federación ASEM

Agradecimientos traducción:

Texto original: AFM-Téléthon
Traducción al español (2026):
Elena Sánchez Trigo (Universidade de Vigo) Vigo, España
Revisión experta: Dra. Carmen Navarro (Neuropatóloga)
Coordinación en España:
ASEM Galicia (Vigo-España) https://asemgalicia.com/
para la Federación ASEM (Barcelona) www.asem-esp.org/
Editada: en Barcelona por Federación ASEM 2026
ISSN: 2530-8483
Serie: Saber y entender. Ficha técnica.

Association reconnue d'utilité publique
1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Évry cedex
Tél. : 33 (0)1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0)1 60 77 12 16
Siège social : AFM - Institut de Myologie