

# REPORTE DE CASO

## Distrofia muscular congénita: reporte de caso y revisión de la literatura

JOHANNA ACOSTA GUÍO<sup>1</sup>, IGNACIO ZARANTE MONTOYA<sup>2</sup>

### Resumen

Las distrofias musculares congénitas son entidades con herencia autosómica recesiva. Se clasifican en las que comprometen el sistema nervioso central y las que no lo hacen (forma clásica). Este último grupo se subdivide en distrofias sin déficit de merosina y con déficit de merosina.

Se reporta el caso de un paciente con hipotonía grave, contracturas articulares y compromiso de la sustancia blanca del sistema nervioso central. Se considera el diagnóstico de distrofia muscular congénita con posible déficit de merosina.

**Palabras clave:** distrofia muscular, hipotonía, merosina.

### Title

Congenital muscular dystrophy: case report and review of the literature

### Abstract

Congenital muscular dystrophies are autosomal recessive inherited disorders. There are two categories depending on the structural involvement of the central nervous system. The classic form of congenital muscular dystrophy can be subdivided into two groups the merosin-negative and merosin-positive.

We describe the case of a patient with severe hypotonia, joint contractures and white matter changes in the central nervous system, the authors considered to be a case of merosin-deficient congenital muscular dystrophy.

**Key words:** muscular dystrophy, hypotonia, merosin.

---

1 Residente de III año, Genética Médica, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Médico genetista; profesor asociado, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 25-02-2010

Revisado: 13-08-2010

Aceptado: 01-11-2010

### Introducción

Las distrofias musculares son alteraciones miogénicas heredadas que se caracterizan por debilidad muscular progresiva, que presentan distribución y gravedad variables[1]. La característica histopatológica principal es la distrofia, definida como un incremento en la variabilidad del tamaño de las fibras musculares, incremento en el tejido conjuntivo y presencia de degeneración y regeneración de fibras[2].

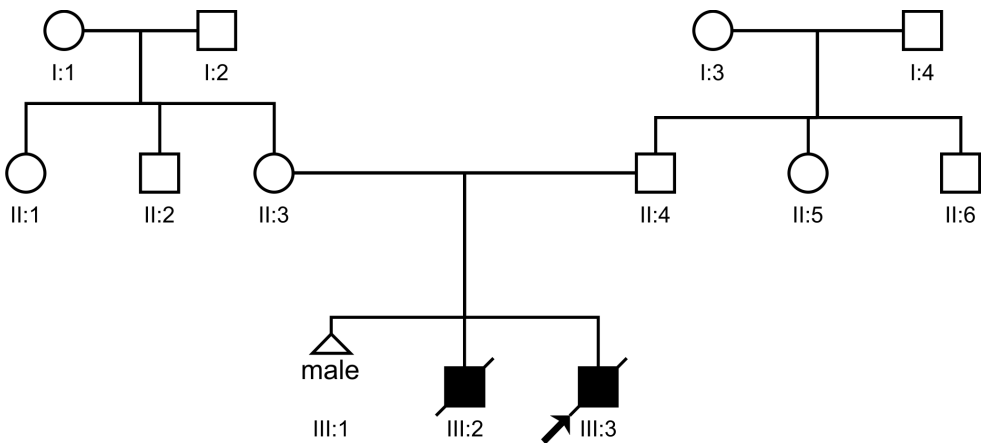
Se reconocen varios grupos que incluyen las formas congénitas, de acuerdo con la distribución del grupo muscular comprometido; así, se encuentran, de esta manera, la distrofia muscular de Duchenne/Beker, la de Emery Dreifuss, las distrofias musculares distales, las facio-escapulo-

humerales y las óculo-faríngeas, entre otras[1].

Las distrofias musculares congénitas son un grupo heterogéneo de alteraciones heredadas en forma autosómica recesiva. Se presentan con hipotonía y debilidad musculares desde el nacimiento o desde los primeros meses de vida. Se han reconocido varias formas que se dividen en dos grupos: las que se asocian con retardo mental y las que no lo hacen[1].

### Reporte de caso

Se presenta un paciente de sexo masculino, de 2 años y 4 meses de edad, producto del tercer embarazo, nacido por cesárea (iterativa), con peso y talla adecuados para la edad de gestación.



**Figura 1.** Árbol genealógico de una familia con distrofia muscular congénita con déficit merosina.

El primer embarazo de la madre terminó en un aborto espontáneo no estudiado y el hijo del segundo embarazo falleció a los seis meses de edad por un cuadro clínico similar. No existe historia de consanguinidad parental (figura 1).

El paciente presentaba hipotonía generalizada desde el tercer día de vida, llanto débil y disminución progresiva de los movimientos espontáneos desde los 20 días de vida. Además, presentaba infecciones respiratorias a repetición, retardo importante del desarrollo psicomotor,

lograba sentarse con ayuda, no gateaba ni caminaba, no presentaba déficit cognitivo y el lenguaje era adecuado para la edad.

En el examen físico se observó: facies inexpresivas (figura 2), cifoescoliosis toracolumbar, hipotrofia muscular e hipotonía generalizada, movimientos oculares lentos, lograba sentarse con ayuda, hipotonía de los músculos cervicales posteriores, hemiparesia izquierda, hiporreflexia de las cuatro extremidades, escasos movimientos espontáneos, contracturas articulares de miembros inferiores



**Figura 2.** Facies hipotónicas.

y manos, y disminución de la sensibilidad.

En los exámenes paraclínicos se encontraron normales la función tiroidea, la creatinfosfocinasa (CPK) y la arilsulfatasa A. La cromatografía en sangre y orina para aminoácidos mostró aminoaciduria generalizada. El ecocardiograma fue normal. La electromiografía reportó enfermedad primaria de fibra muscular. En la Resonancia Magnética Cerebral se observaron extensas zonas hiperintensas periventriculares, simétricas, en la sustancia blanca supratentorial (figuras 3 y 4). Las velocidades de neuroconducción fueron normales.

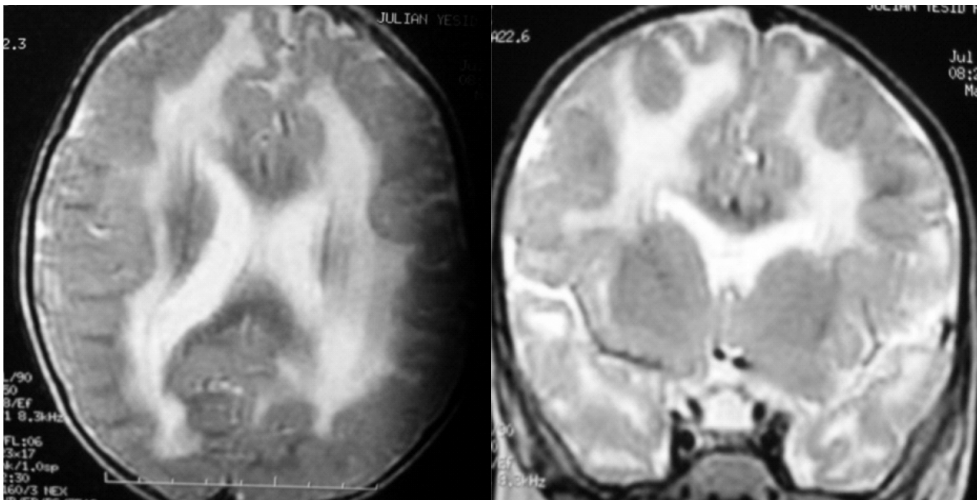
El paciente falleció a la edad de 2 años y 6 meses por insuficiencia res-

piratoria aguda. No se practicó autopsia. Por las características clínicas y hallazgos paraclínicos e imaginológicos se considera que el paciente presentaba una distrofia muscular congénita con posible déficit de merosina.

## Discusión

La distrofia muscular congénita es una rara alteración que se manifiesta al nacimiento o en la infancia temprana, y clásicamente se caracteriza por debilidad muscular, hipotonía y contracturas articulares generalizadas[3].

Existen dos categorías de distrofias musculares congénitas según el compromiso estructural de sistema nervioso central. La distrofia muscular de



**Figuras 3 y 4.** Zonas hiperintensas periventriculares extensas y simétricas, en la sustancia blanca supratentorial.

Fukuyama, el síndrome de Walker-Warburg y la enfermedad músculo-ojo-cerebro, las cuales están asociados con anomalías estructurales del cerebro, profundo retardo mental y convulsiones[3].

En Japón, la distrofia muscular de Fukuyama es la segunda más frecuente luego de la distrofia muscular de Duchenne. Esta condición fue descrita recientemente, en 1960; se inicia en la infancia con hipotonía y debilidad muscular, muchos pacientes no logran caminar y en muchos casos está asociada a retardo mental, epilepsia y anomalías estructurales cerebrales[1, 3]. La proteína comprometida en esta enfermedad ha sido llamada fukutina, pero aún no es muy clara su función. Podría funcionar como una glucosiltransferasa, cuando existe una anomalía de la fukutina[1], se altera la glucosilación del  $\alpha$ -dístroglicano; este último es una glucoproteína de membrana y un componente fundamental en el complejo distrofina-glicoproteína de la fibra muscular. Por lo tanto, esta anomalía resulta en la disrupción de la membrana basal[4].

La forma pura o clásica de distrofia muscular congénita se subdivide en dos grupos según la presencia o ausencia de merosina. La forma con déficit de merosina presenta mayor severidad. Fue descrita inicialmente por Tomé y colaboradores en 1994[5]. Produce un cuadro clínico homogé-

neo, con importante hipotonía homogénea, múltiples contracturas, profundo retardo del desarrollo motor y, característicamente, se preservan las funciones cognitivas. Además, se presentan anomalías difusas de la sustancia blanca, que consisten en hipomielinización central secundaria a un proceso de dismielinización progresiva, demostrada en neuroimágenes[1, 3]. Estos cambios en la sustancia blanca no son aparentes antes de los seis meses de vida[6]. El compromiso cerebral se manifiesta como señales hiperintensas en T2, simétricas, en la sustancia blanca supratentorial y la cápsula externa. El compromiso extenso de la sustancia blanca no se correlaciona con el fenotipo clínico ni con el grado de expresión de la merosina[6].

En cuanto a la clínica de las distrofias musculares congénitas con déficit de merosina, es característica una progresión estática o lenta de la debilidad muscular[1, 3]; se desarrollan contracturas articulares secundarias a la inmovilidad de las extremidades. Muchos pacientes logran sentarse con ayuda, pero muy pocos logran caminar. La función cardíaca es normal. Los pacientes desarrollan serios problemas de alimentación y respiratorios, los cuales son las principales causas de morbilidad[1]. El compromiso cardíaco es una característica importante en las distrofias musculares de tipo Duchenne-Beker,

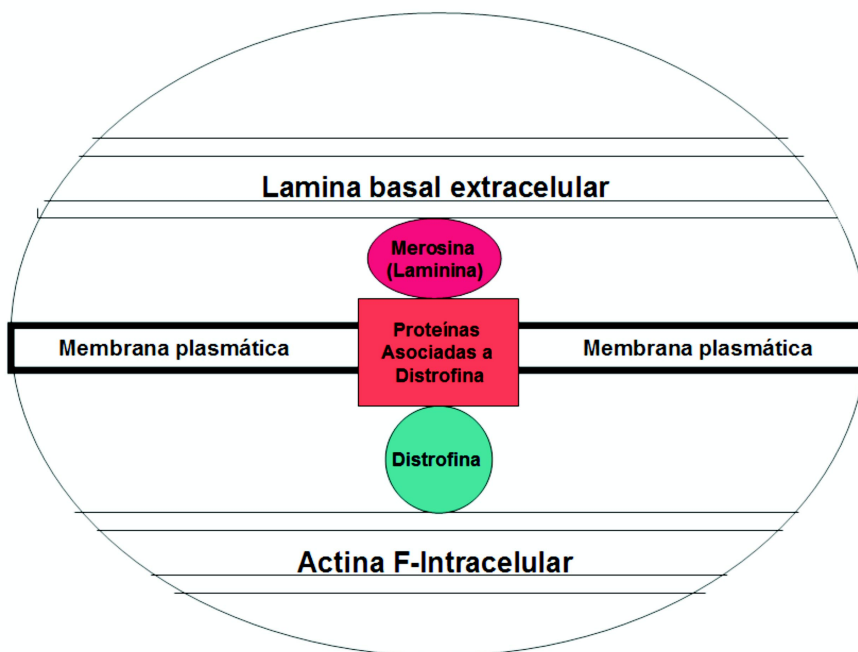
pero en las congénitas, se presenta sólo en algunos casos de manera tardía, como en la distrofia muscular congénita de Fukuyama[4].

En la forma sin déficit de merosina, generalmente, los niños presentan un fenotipo menos grave, sin anomalías en las imágenes de resonancia magnética cerebral[6]. Algunos pacientes con distrofia muscular congénita con déficit de merosina pueden desarrollar cardiomiopatía dilatada y polineuropatía[6, 7]; las dificultades para la alimentación progresan con la edad y muchos pacientes requieren BiPAP (*Bi-level Positive Airway Pressure*), traqueotomía o respiradores domiciliarios durante la infancia, por el compromiso respiratorio progresivo[3].

La merosina, también llamada laminina  $\alpha 2$ , pertenece a la familia de las lamininas, que son grandes moléculas de glucoproteína, heterotriméricas[5]. Cada molécula de laminina consiste en tres cadenas polipeptídicas  $\alpha$  (pesada),  $\beta$  (liviana) y  $\gamma$  [5]. Existen diferentes isoformas de laminina según la combinación de estas cadenas de polipéptidos. Así, la merosina es la cadena  $\alpha 2$  pesada de la molécula de laminina 2 (previamente llamada cadena M,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\delta 1$ ), que se expresa predominantemente en el músculo y en otros tejidos, como las células de

Schwann, los trofoblastos, la piel, los nervios periféricos, el timo, la tiroides, el intestino y los testículos[5, 8]. La función y la importancia de la merosina en los tejidos diferentes al músculo y al sistema nervioso, aún no son claras. El gen de la merosina (LAMA2) se encuentra en el *locus* 6q22[8].

La estabilidad de la membrana muscular depende en gran parte de la integridad del complejo distrofina-glucoproteína, que mantiene la relación entre el citoplasma muscular y la matriz extracelular. Este complejo se encuentra formado por merosina (laminina  $\alpha 2$ ), proteínas asociadas a la distrofina y distrofina[9, 10]. La porción intracelular es la distrofina, la cual se encuentra anclada a los filamentos F-actina intracelulares; la porción transmembrana corresponde a las proteínas asociadas a la distrofina, y la parte del complejo que se encuentra anclada a la lámina basal de la matriz extracelular es la merosina (laminina  $\alpha 2$ ) (figura 5). Por lo tanto, una deficiencia en cualquier parte del complejo distrofina-glucoproteína altera la integridad de la membrana muscular exponiéndola a la ruptura. Al romperse la membrana, causa un exceso de calcio intracelular en la fibra muscular y, de esta manera, se inicia la cascada de eventos que finalmente llevan a necrosis de la fibra muscular[3, 9].



**Figura 5.** Complejo distrofina-glicoproteína, porción extracelular de merosina, porción transmembrana de proteínas asociadas a distrofina y porción intracelular de distrofina.

Philpot *et al.* postulan que los cambios en la sustancia blanca son específicos para el tipo de distrofia muscular congénita con déficit de merosina. La merosina se expresa en el cerebro fetal, lo que explica el compromiso temprano de la sustancia blanca por dismielinización[11]. Villanova *et al.* describen que la merosina es un componente mayor de la lámina basal de la pared de los vasos sanguíneos intraparenquimatosos. La lámina basal constituye parte de la barrera hematoencefálica, donde se lleva a cabo una selección activa del paso de moléculas hacia el cerebro.

Así, un déficit en la merosina lleva a un deterioro en la filtración selectiva (hiperpermeabilidad vascular), lo que permite que tanto sustancias normales como tóxicas lleguen al sistema nervioso central[6, 12, 13]. Caro *et al.* proponen la hipótesis de que las zonas hiperintensas en la sustancia blanca en T2 se deben al incremento de agua causado por el defecto en la barrera hematoencefálica, lo que lleva a una dismielinización o mielinización anormal[6].

En contraste con la idea de que el déficit de merosina es exclusivo de la

distrofia muscular congénita pura con fenotipo grave, Jones[2] reportó pacientes con inicio tardío en la infancia o la adultez, con leve sintomatología, debilidad muscular lentamente progresiva, que alcanzaban la deambulación independiente y en quienes los niveles de creatincinasa eran normales; algunos se han asociado a defectos de migración neuronal y otros no presentan cambios en la sustancia blanca y el compromiso del sistema nervioso central se manifiesta por retardo mental y convulsiones[2].

El diagnóstico de la distrofia muscular congénita con déficit de merosina clásica se basa en los hallazgos clínicos de hipotonía grave, debilidad muscular, elevación de la creatinfosfocinasa (CPK) en sangre y zonas hiperintensas en la sustancia blanca en la resonancia magnética cerebral, y se confirma con la biopsia muscular y el estudio de inmunohistoquímica para merosina[6].

Un diagnóstico temprano es muy importante para el tratamiento de la distrofia muscular congénita, ya que el curso clínico puede predecirse con mayor precisión, manejarse adecuadamente y se pueden anticipar las complicaciones comunes.

Es muy importante brindar asesoría genética a la familia, teniendo en cuenta el mecanismo de herencia autosómico recesivo. En la actualidad,

se hace el diagnóstico prenatal por medio de la biopsia de las vellosidades coriónicas o por amniocentesis, ya que la merosina se expresa también en el trofoblasto.

La importancia de la rehabilitación pulmonar como parte del programa de manejo es clara, porque la mortalidad en la distrofia muscular congénita está relacionada con la función respiratoria[3].

Se espera que en el futuro se cuente con terapia génica para la distrofia muscular congénita con déficit de merosina y otras distrofias musculares, y se logre restaurar el producto génico defectuoso en el músculo y demás tejidos comprometidos[8].

## Bibliografía

1. Emery A. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687-95.
2. Nakanishi T, Sakauchi M, Kaneda Y, Tomimatsu H, Saito K, Nakazawa M, Osawa M. Cardiac involvement in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2006;117:1187-92.
3. Tsao CY, Mendell JR. The childhood muscular dystrophies: Making order out of chaos. *Semin Neurol*. 1999;19:9-23.
4. Sunada Y, Edgar TS, Lotz BP, Rust RS, Campbell KP. Merosin negative congenital muscular dystrophy associated with extensive brain abnormalities. *Neurology*. 1995;45:2084-9.



5. Hui CM, Kwong I, Lam SY, Loo KT. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy in two siblings. *Hong Kong Med J*. 2004;10:423-6.
6. Philpot J, Sewry C, Pennock J, Dubowitz V. Clinical phenotype in congenital muscular dystrophy: correlation with expression of merosin in skeletal muscle. *Neuromuscul Disord*. 1995;5:301-5.
7. Spyrou N, Philpot J, Foale R, Camici PG, Muntoni F. Evidence of left ventricular dysfunction in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1998;136:474-6.
8. Villanova M, Malandrini A, Sabatelli P, Sewry CA, Toti P, Torrelli S, Six J, Scarfó G, Palma L, Muntoni F, Squarzoni S, Tosi P, Maraldi NM, Guazzi GC. Localization of laminin alpha 2 chain in normal human central nervous system: An immunofluorescence and ultrastructural study. *Acta Neuropathol*. (Berlin) 1997;94:567-71.
9. Villanova M, Malandrini A, Toti P, Salvestroni R, Six J, Martin JJ, Guazzi GC. Localization of merosin in the normal human brain: implications for congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1996;28:1-4.
10. Leite C, Reed U, Otaduy M, Lacerda M, Costa MO, Ferreira L, Carvalho M, Resende M, Marie S, Cerri G. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: 1H RM spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005;235:190-6.
11. Morandi L, Di Blasi C, Farina L, Sorokin L, Uziel G, Azan G, Pini A, Toscano A, Lanfossi M, Galbiati S, Cornelio F, Mora M. Clinical correlations in 16 patients with total or partial laminin a2 deficiency characterized using antibodies against 2 fragments of the protein. *Arch Neurol*. 1999; 56:209-15.
12. Jones K, Morgan G, Johnston H, Tobias V, Ouvrier R, Wilkinson I, North K. The expanding phenotype of laminin a2 chain (merosin) abnormalities: Case series and review. *J Med Genet*. 2001; 38:649-57.
13. Kuang W, Xu H, Vachon P, Liu L, Loechel F, Wewer U, Engvall E. Merosin/deficient congenital muscular dystrophy, partial genetic correction in two mouse models. *J Clin Invest*. 1998;102:844-52.