

Actualización en distrofias musculares

R. Erazo-Torricelli

UPDATES IN MUSCULAR DYSTROPHIES

Summary. Introduction. Advances in molecular genetics on lasts 15 years had modified profoundly our knowledge about muscular dystrophies. The pathogenia, caused by defectives proteins which disrupt dystrophin-associated-protein complex in most of the dystrophies, has generate a new classification based in protein and genomic defects. Development. In this review, clinical, genetic, diagnostic and therapeutic aspects of the main muscular dystrophies are described. Limb girdle muscular dystrophies with Duchenne-like phenotipe (sarcoglycanopathies), are identified by immunohistochemistry, as X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy (emerin deficit), and classical congenital muscular dystrophy (merosine depletion). The others limb girdle muscular dystrophies, an heterogeneous phenotypical group, are detected by Western blot (mainly calpainopathies), or immunohistochemistry in muscle (caveolinopathies) and blood (dysferlinopathies). Congenital muscular dystrophies with brain malformations: Fukuyama, muscle-eye-brain, and Walker-Warburg syndrome; and fukutin-related protein dystrophy, only may be differentiated by genetic analysis. All them shows alpha-dystroglican depletion. Autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy are exclusively identified by DNA study. Finally, Duchenne/Becker muscular dystrophies are diagnosed by immunohistochemistry, Western blot and/or DNA analysis. Treatment of muscular dystrophies is based in physiotherapy, ventilatory support, surgery and drugs (mainly esteroids, effective in Duchenne/Becker muscular dystrophies). Conclusion. Genic and cellular therapy are yet on experimental field, and are matter of the future. Now, accurate diagnosis is important for therapeutic management, prognosis and genetic counseling. [REV NEUROL 2004; 39: 860-71]

Key words. Congenital muscular dystrophy. Duchenne/Becker muscular dystrophy. Dystrophin. Limb girdle muscular dystrophy. Merosine. Sarcoglycans.

INTRODUCCIÓN

Las distrofias musculares son enfermedades hereditarias, lenta o rápidamente progresivas, que afectan principalmente al músculo estriado y que tienen en común un patrón distrófico de necrosis-regeneración característico en la biopsia muscular [1].

A partir del descubrimiento del gen de la distrofia muscular de Duchenne [2] y, meses más tarde, su producto, la proteína subsarcolemal distrofina [3,4], en los últimos quince años se ha sucedido un verdadero torrente de descubrimientos relacionados con la estructura y función del sarcolema, una membrana vital para la integridad y la supervivencia de la fibra muscular: el complejo de glicoproteínas asociadas a la distrofina (DAP, *dystrophin associated proteins*) [5], las proteínas de la matriz extracelular, entre las que destacan la α_2 -laminina (merosina) y el colágeno VI, diversas proteínas sarcolemales y subsarcolemales como la disferlina, calpaína, caveolina, y proteínas de la membrana nuclear (emerina y lamina A/C), cuyos déficit han demostrado producir diferentes formas de distrofias musculares [6,7].

Las distrofias musculares se agrupan clínicamente en distrofinopatías (Duchenne y Becker), distrofia facioescapulohumeral (DFEH), distrofias de cinturas (LGMD, del inglés *limb girdle muscular dystrophy*), distrofia de Emery-Dreifuss (DMED), distrofias musculares congénitas (DMC), distrofia distal y distrofia

oculofaríngea –estas dos últimas de exclusiva presentación en la edad adulta– [8].

Dentro de cada grupo se han descrito nuevas entidades y diversos fenotipos para cada una de ellas, lo que hace al clínico cada vez más dependiente de estudios moleculares y genéticos complejos, que pueden reemplazar en algunos casos la electromiografía (EMG) e incluso la biopsia muscular, por su menor invasividad y alta certeza diagnóstica.

La mayoría de las distrofias DMC, DMD/B (distrofia muscular de Duchenne y Becker) y algunas LGMD, se producen por una disrupción del complejo distrofina-glicoproteínas (DAP). Este complejo transmembrana se subdivide en dos: sarcoglicano-sarcospano (CSS) y distroglicano (CD). Tiene varias funciones, que incluyen la de soporte estructural y de señalización a través de la membrana. Los componentes subsarcolemales son la distrofina, la sintrofina, la sintetasa del ácido nítrico neural (nNOS) y la distrobrevina. Los sarcoglicanos (α , β , γ y δ) y el β -distroglicano forman parte de la membrana. El α -distroglicano se conecta con α_2 -laminina (merosina) de la matriz extracelular, donde se ubica también el colágeno VI.

La ruptura del sarcolema por la alteración de cualquier proteína del complejo transmembrana lleva a la destrucción de la fibra muscular, lo que explica que en la mayoría de estas distrofias musculares se observe un gran aumento de enzimas musculares, especialmente de la creatinfosfoquinasa (CPK).

Hay otro grupo de distrofias en las cuales no hay una alteración del sarcolema, y cuya expresión clínica depende de trastornos moleculares complejos que alteran la función génica o la organización cromosómica. Son la DFEH, la distrofia oculofaríngea, la DMED y la distrofia miotónica, cuadros multisistémicos que, por razones todavía no comprendidas, afectan preferentemente al músculo. Se acompañan de escaso o nulo aumento de CPK, debido a la degeneración muy lenta y gradual del músculo [9].

Las distintas formas de distrofias musculares se diferencian clínicamente por su edad de aparición, la distribución de la de-

Recibido: 01.03.04. Aceptado: 12.07.04.

Servicio de Neuropediatría. Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago de Chile, Chile.

Correspondencia: Dr. Ricardo Erazo Torricelli. Servicio de Neuropediatría. Hospital Luis Calvo Mackenna. Avda. Antonio Varas, 360. Providencia, Santiago, Chile. Fax: 5 623 401 816. E-mail: ricardoerazo@yahoo.com

Este trabajo se presentó en el XVI Curso Iberoamericano de Posgrado de Neurología Pediátrica, celebrado del 12 al 14 de mayo de 2004 en Montevideo (Uruguay).

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

bilidad muscular, su asociación con cardiopatías y/o la afectación del sistema nervioso central (SNC) o periférico.

Un grupo mayoritario de distrofias se caracteriza por la debilidad predominante en los músculos de las cinturas escapular y pelviana: se trata de las DMD/B y LGMD. Cuando resulta afectada especialmente la musculatura de la cintura escapular y facial se denomina DFEH, y si existe afectación funcional por debilidad y/o contracturas de los codos y los tobillos se denomina DMED. Las formas congénitas se definen por su inicio neonatal o en los primeros meses de vida.

Los avances en genética han demostrado que el mismo genotipo puede expresarse en diversas formas clínicas y el mismo fenotipo corresponder a diversos defectos genéticos [10].

Por eso, la inmunohistoquímica muscular y la genética molecular son claves para determinar la proteína y el gen afectados en la mayoría de las distrofias musculares.

En esta revisión se realizará una descripción sucinta de las principales distrofias musculares de inicio en la infancia, señalando sus bases genéticas, sus características clínicas, sus claves diagnósticas, su tratamiento y el consejo genético.

DISTROFINOPATÍAS

Las distrofinopatías, las cuales incluyen fundamentalmente las DMD/B, se producen por defectos en el gen recesivo ubicado en Xp-21.

El gen puede sufrir deleciones, duplicaciones o mutaciones puntuales, lo que determina un fallo en la producción de distrofina. La gravedad del fenotipo depende, fundamentalmente, del sitio de la mutación más que de su tamaño [11].

Clínica

Duchenne

Tiene una frecuencia elevada, de 1:3.500 [11]. Comienza entre los 2 y los 4 años con retraso motor (40%), marcha anormal (30%), trastorno del lenguaje y el habla (8%). Ocasionalmente, pueden expresarse al principio como un trastorno de la comunicación. Excepcionalmente, el inicio de los síntomas es muy precoz, expresado por hipotonía desde la lactancia temprana. Los signos característicos son debilidad de cinturas, hipertrofia o pseudohipertrofia gemelar, debilidad de los flexores del cuello, CI límite y rápida progresión, con aparición de retracción aquiliana, escoliosis y pérdida de la ambulación antes de los 13 años. El signo de Gowers, o maniobra de pararse trepando sobre sí mismo es positivo en la DMD/B y la LGMD. La expectativa de vida no sobrepasa la mitad de la tercera década [12,13]. La muerte se debe a fallo respiratorio o cardíaco. La mayoría de los pacientes presenta miocardiopatía dilatada después de los 19 años [14].

Becker

Su frecuencia es de 1:18.450 varones. Su comienzo y su curso son variables. Incluye debilidad de cinturas, mialgias inducidas por el ejercicio e indemnidad de los flexores del cuello. La pérdida de la ambulación se produce después de los 16 años, y la expectativa de vida supera los 40 años. La muerte se debe a miocardiopatía.

Miocardiopatía dilatada

Existen casos de distrofia muscular de Becker que sólo muestran miocardiopatía, sin debilidad muscular significativa. Se expresan entre los 20 y los 40 años. Generalmente, se asocian a concentraciones elevadas de CPK [15].

Síndromes de mialgia-calambres (intolerancia al ejercicio)

Hay pacientes con distrofia muscular de Becker leve que se comportan como portadores de miopatía metabólica, con mialgias y mioglobinuria desencadenadas por el ejercicio. Tienen mínima o nula debilidad muscular, y suelen tener hipertrofia muscular pronunciada. En reposo mantienen niveles altos de CPK, lo cual orienta al diagnóstico [16].

Miopatía del cuádriceps

Es una forma leve de DMB, que sólo se manifiesta por debilidad del cuádriceps, con expectativa de vida normal.

Hiper-CPK-emia y acantocitosis

No se acompaña de signos musculares. Es una forma subclínica de distrofinopatía, denominada síndrome de McLeod.

Portadoras sintomáticas

Entre un 5 y 10% de las mujeres portadoras muestran algún grado de debilidad muscular proximal e hipertrofia de gemelos. La afectación, generalmente asimétrica, se evidencia más comúnmente en la adolescencia. Su diferenciación de las LGMD es fundamental para efectuar un consejo genético preciso [17].

Genética

El gen de la distrofina tiene 2,2 millones de pares de bases y 79 exones (0,6% del gen). El ARNm de la distrofina codifica una proteína de 427 kDa y 3.685 aminoácidos.

En la DMD/B se presentan deleciones, duplicaciones y mutaciones. Hay *hotspot* o puntos calientes mutacionales (que son los sitios más frecuentemente afectados) principalmente en dos ubicaciones: en la parte central (exones 45-55) donde se sitúa el intrón 44, y en la terminación 5' (exones 2-19) en los intrones 2 y 7. Los fenotipos graves se relacionan con deleciones de los dominios cisteína y C-terminal.

Existen siete distrofinas diferentes: muscular, cortical, cerebelar, retiniana, fetal (cerebro y riñón), de célula de Schwann y glial. Las distrofinas más pequeñas (117 kb) no tienen N-terminal. En cambio, todas tienen C-terminal [18].

La distrofina se ubica en posición subsarcolemal en el músculo esquelético y cardíaco. En el músculo liso se halla en forma discontinua. Contiene cuatro dominios o segmentos principales:

1. N-terminal o aminoterminal.
2. Dominio *rod* o vara, que constituye gran parte de la proteína.
3. Dominio rico en cisteína (que se une al β -dístroglicano, por lo que es clave para el mantenimiento del sarcolema).
4. C-terminal o carboxiterminal [19].

El 2 y el 4 se unen a la F-actina (Figura).

Las funciones de la distrofina son fundamentalmente mecánicas, al ser parte de la unión entre el citoesqueleto y la matriz extracelular, y probablemente ayuda en la estabilización de la membrana durante la contracción-relajación muscular [20]. Existe una proteína similar a la distrofina, la utrofina, que se ubica preferentemente en la unión neuromuscular y la mielina, pero se distribuye ampliamente en todos los tejidos [20].

DISTROFIAS DE CINTURAS

Es en este grupo de enfermedades donde se ha observado uno de los mayores progresos en el conocimiento en los últimos 10 años. Así, después de la descripción de la primera sarcoglicano-

Tabla I. Clasificación de las distrofias musculares de cintura.

Abreviatura	Herencia	Locus	Proteína	Afectación cardíaca	Trastorno alélico
DMD/B	Recesiva ligada al X	Xp21.2	Distrofina	+++	Miocardiopatía aislada Mialgias postejercicio HiperCPKemia
LGMD 1A	AD	5q31	Miotilina	-	-
LGMD 1B	AD	1q11-21	Lamina A/C	++	DMED AD Lipodistrofia parcial CHMT 2B Miocardiopatía dilatada Displasia ósea
LGMD 1C	AD	3p25	Caveolina-3	-	Síndrome del músculo ondulante HiperCPKemia Miopatía distal
LGMD 1D	AD	6q23	?	+	-
LGMD 1E	AD	7q	?	-	-
LGMD 2A	AR	15q15	Calpaina-3	-	-
LGMD 2B	AR	2p13	Disferlina	-	Miopatía de Miyoshi Miopatía distal
LGMD 2C	AR	13q12	γ -sarcoglicano	+	-
LGMD 2D	AR	17q21	α -sarcoglicano	+/-	-
LGMD 2E	AR	4q12	β -sarcoglicano	+++	-
LGMD 2F	AR	5q33-34	δ -sarcoglicano	+++	-
LGMD 2G	AR	17q11-12	Teletonina	++	-
LGMD 2H	AR	9q31-34	TRIM 32	-	-
LGMD 2I	AR	19q13.4	FKRP	-	DMC 1C
LGMD 2J	AR	2q31	Titina	-	DM tibial

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva. Modificado de Mathews [9].

dad mayor en los glúteos y los aductores. La edad de inicio es entre los 2 y los 40 años. Varias poblaciones tienen alta incidencia de calpainopatías: la isla Reunión, poblaciones amish de Indiana (EE.UU.) y el País Vasco, en España [40-43].

No hay puntos calientes mutacionales en el gen de la calpaina 3, lo que hace más difícil el diagnóstico genético. La calpaina 3 es una proteasa del citosol, por lo cual no puede detectarse por inmunohistoquímica [32,43]. Se ha postulado que intervendría en la apoptosis, la maduración muscular o la señalización [44,45].

Otras

Varias LGMD, como la LGMD 2G (teletonina) o la LGMD 2H, 2J (titina), no se describirán en esta revisión por su poca frecuencia o insuficiente caracterización clínica y genética. La LGMD 2I (FKRP), por ser alélica con un tipo de DMC, se describirá en ese grupo de distrofias.

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS (DMED)

Hay dos formas genéticas de DMED: ligada al cromosoma X y AD. La forma ligada al X es más frecuente.

Clínica

El fenotipo Emery-Dreifuss se inicia en la niñez, con debilidad de la cintura escapular y distal de las extremidades inferiores, acompañada de contracturas precoces de codos, tendón de Aquiles y cuello. Las contracturas no se correlacionan con el grado de debilidad (de distribución humeroperonea). La miocardiopatía con defectos de conducción es la regla en la edad adulta [46-48].

La DMED-AD se asocia a otros fenotipos: miocardiopatía exclusiva con defectos de conducción, lipodistrofia familiar, displasia ósea y Charcot-Marie-Tooth tipo 2B, que pueden incluso superponerse [47,49].

Genética

La DMED ligada al X se produce por una mutación en el gen de la emerina (STA) en Xq-28 [46]. La emerina, una proteína integral de la membrana nuclear, es deficiente en la EDMD ligada al X [50]. Su función estaría relacionada con la estabilización del núcleo durante la mitosis. La DMED-AD se debe a una mutación del gen de la lamina A/C (LMNA) en 1q-21 [51].

Las proteínas lamina A/C y B constituyen el componente principal de la lamina nuclear, una malla que rodea internamente la membrana nuclear. Sólo las laminas A y C se relacionan con distrofias musculares [46-49]. La variación en la cantidad de estas proteínas es difícil de detectar por inmunohistoquímica o *Western blot* [46,47].

Existe una infrecuente forma recesiva de DMED producida también por mutación del gen LMNA [52].

DISTROFIA FACIOESCAPULOHUMERAL (DFEH)

Clínica

El nombre de esta distrofia describe la distribución de la debilidad: facial, de la cintura escapular y de la musculatura proximal de las extremidades superiores. Más avanzada la enfermedad, aparece afectación de la cintura pélvica y los músculos extensores del pie. Generalmente no hay afectación cardíaca, pero pueden observarse arritmias.

La DFEH puede producir retinopatía y pérdida auditiva, asociadas a los casos infantiles más graves, y, más raramente, crisis y retraso mental [53,54]. Hay casos atípicos sin afectación facial [55].

Genética

La DFEH se transmite por herencia autosómica dominante producida por una microdeleción subtelomérica del cromosoma 4q [56,57], dentro de una serie de repeticiones de 3,3 kb.

Nuevos estudios han demostrado que cada una de estas repeticiones contiene un sitio de unión para un represor de la transcripción del gen. Es probable que cuando el número de repeticiones disminuye bajo un intervalo crítico (10 repeticiones), genes o pseudogenes habitualmente silentes logran expre-

Tabla II. Clasificación de las distrofias musculares congénitas (DMC) sin retraso mental (sin malformaciones cerebrales).

	Locus	Proteína	RM cerebral	CPK	Síntomas clínicos	Trastornos alélicos
DMC merosina deficiente	6q2	Merosina (α_2 -laminina)	Sustancia blanca anormal	Elevada ocasional	Cardiopatía	–
DMC	19q13.3	<i>Fukutin-related protein</i>	Normal	Elevada	Espina rígida	LGMD2I
DMC con enfermedad de espina rígida (DMCER1)	1p35-36	Selenoproteína N	Normal	Normal	Espina rígida Enfermedad pulmonar	–
DMC Ullrich	21q22.3 (COL6A1,A2)	Colágeno VI	Normal	Elevada	Hiperlaxitud distal	Miopatía de Bethlem
	2q37 (COL6A3)				Contracturas	–

Modificado de Mathews [9].

Tabla III. Clasificación de las distrofias musculares congénitas (DMC) con retraso mental (con malformaciones cerebrales).

	Locus	Proteína	RM cerebral	CPK	Síntomas clínicos	Trastornos alélicos
DMC Fukuyama	9q31-33	Fukutina	Corteza en empedrado Hipoplasia del cerebelo	Elevada	Miopía Cataratas	–
Enfermedad músculo-ojo-cerebro	1p32	POMGnT1	Corteza en empedrado Hipoplasia del cerebelo Hidrocefalia leve	Elevada	Miopía Cataratas	–
Síndrome de Walker-Warburg	9q34	POMT1, otras	Lisencefalia (empedrado) Hidrocefalia grave	Elevada	Alteraciones de retina Miopía Atrofia óptica	–

Modificado de [9].

sarse y provocan la síntesis de proteínas anormales que dañan el músculo y otros tejidos [58]. Eso explica la relación inversamente proporcional entre el número de repeticiones y la gravedad clínica.

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS (DMC)

Es un grupo muy heterogéneo de enfermedades de herencia autosómica recesiva, que se presentan con hipotonía y debilidad muscular desde el nacimiento o los primeros meses de vida [59,60].

Actualmente se clasifican en dos grupos: las que se acompañan de retraso mental y las que no se asocian a un retraso mental significativo (Tablas II y III). También se dividen en formas puras (con y sin déficit de merosina), y asociadas a afectación cerebral.

Distrofias musculares congénitas (DMC) sin retraso mental

El curso clínico de las DMC sin afectación cerebral es muy variable. En los casos con merosina normal, puede esperarse una expresión clínica más leve y progresión más lenta. Dentro de este grupo hay formas específicas, como la asociada a espina rígida y la DMC de Ullrich. Más del 90% de los niños con DMC merosina + logran la marcha independiente alrededor de los 4 años.

Deficiencia total de α_2 -laminina (merosina)

Los niños con esta forma de distrofia tienen debilidad muscular grave no progresiva. Presentan hipotonía, debilidad, problemas respiratorios y trastornos alimentarios desde los prime-

ros meses de vida. La mayoría no logra la marcha independiente. La enfermedad no avanza con el tiempo, por lo cual no se observa fallecimiento precoz. La resonancia magnética (RM) muestra una importante hiperintensidad de la sustancia blanca en secuencia T₂. Esta alteración de la sustancia blanca no se presenta siempre en los primeros meses de vida, pero es clara después de los 6 meses [61]. La enfermedad no se asocia a retraso mental, pero los tests neuropsicológicos muestran pequeños déficit perceptivomotores [62], y los potenciales evocados visuales y somatosensitivos son anormales [63]. Un 5% de los casos presenta agria occipital [64,65], que puede asociarse a retraso mental. El 10% de los niños presenta crisis epilépticas. Puede asociarse neuropatía periférica y, raramente, cardiopatía [66].

La merosina o cadena α_2 de la laminina es un componente de la matriz extracelular que se conecta con el α -dístroglicano y la α_7 -integrina. Se halla también en la dermis. Los pacientes deficientes en merosina muestran ausencia de lamininas 2 y 4 [59]. Las lamininas intervienen en la adhesión, la diferenciación, el crecimiento, la forma y la migración celular. El gen de la merosina (6q22-23) es muy largo, y no contiene puntos calientes (*hot spots*) de mutaciones, por lo cual el estudio de ADN es difícil [8]. Esta forma de distrofia muscular ligada al cromosoma 6q es frecuente, y representa el 40% de todas las distrofias congénitas en Francia e Inglaterra [59].

Deficiencia parcial de α_2 -laminina (merosina)

Es un grupo heterogéneo formado por pacientes con deficiencia parcial primaria de merosina por defecto del cromosoma 6q, que tienen una expresión clínica más leve, y casos con defi-

ciencia secundaria de laminina, entre los que destacan los causados por defectos del gen de la fukutina y la *fukutin-related-protein* (FKRP). Recientemente, se han descrito casos de deficiencia parcial primaria de merosina no asociados a un defecto del gen 6q [67]. La deficiencia de α_7 -integrina, una causa infrecuente de DMC, produce también un déficit secundario de merosina [8,59].

Distrofia muscular congénita con FKRP

La mutación FKRP produce varios fenotipos. La descripción original corresponde a una forma de inicio congénito, con grave afectación muscular, que en la mayoría de los casos imposibilita la marcha independiente [59]. El nivel intelectual es normal, excepto cuando la distrofia se asocia a quistes cerebelosos [68]. Otra forma menos frecuente es la LGMD2 I, una distrofia de cinturas de inicio en la adolescencia o la edad adulta [69,70].

El gen *FKRP* [68,69] es relativamente pequeño y, por eso, fácil de secuenciar [8]. La función de la proteína FKRP se desconoce, pero está emparentada con la fukutina. Ambas son homólogos con glicosiltransferasas [8,59].

Distrofia muscular congénita con espina rígida (DMER1)

Esta forma infrecuente de distrofia muscular se caracteriza por afectar a la musculatura del tronco más que a la de las extremidades, con la consiguiente debilidad axial. Se inicia con hipotonía y debilidad en la lactancia temprana o la niñez. La mayoría logra marcha independiente. Precocemente se produce espina rígida, expresada por la incapacidad de flexionar el cuello, y escoliosis. La debilidad facial es común, y destaca especialmente la afectación respiratoria grave [71].

El gen de la *DMER1* se localiza en 1p35-36 [72], con mutaciones en la selenoproteína N (*SEPN1*). No se conoce el papel de la *SEPN1*, pero recientemente se ha postulado que ayudaría a mantener el estado oxidativo normal en el músculo [73].

Distrofia muscular de Ullrich

La distrofia muscular hipotonicoesclerótica, descrita por Ullrich en 1930 [74], se caracteriza por contracturas precoces asociadas a debilidad lentamente progresiva e hiperlaxitud articular distal. Se asocia a espina rígida. Una proporción significativa de pacientes logra la marcha independiente, y el resto camina con asistencia. La afectación respiratoria es invariablemente precoz y grave [75].

Recientemente, se ha demostrado reducción o ausencia de colágeno VI en el músculo de los pacientes con DMC de Ullrich [76,77]. El colágeno VI interactúa extensamente con la matriz extracelular. Su función sería ayudar a la cohesión celular [78]. Dos genes participan en la síntesis de colágeno VI: 21q22.3 (*COL6A1-A2*) y 2q37 (*COL6A3*), y sus mutaciones producen la distrofia muscular. Sin embargo, hay pacientes con fenotipo Ullrich que no presentan déficit de colágeno VI. La miopatía de Bethlem es alélica con DMC de Ullrich. Produce un cuadro de inicio más tardío y curso más benigno. Destacan tortícolis precoz y contracturas de los flexores de los dedos en la edad adulta [79,80].

Distrofias musculares congénitas con retraso mental

Este grupo se caracteriza por presentar malformaciones cerebrales, especialmente trastorno de la migración neuronal con corteza en empedrado, cuya máxima expresión, en los casos más graves, es la lisencefalia de tipo II. También tienen en

común presentar un fallo en la glicosilación del α -dístroglicano [81], lo cual produce trastornos en la interacción entre el sarcolema y la matriz extracelular en el músculo y el cerebro.

Distrofia muscular congénita de Fukuyama (DMCF)

Esta distrofia, descrita por Fukuyama en 1960 [82], es la más leve de este grupo. Es común en Japón, donde ocupa el segundo lugar en frecuencia, después de la distrofia muscular de Duchenne [83], pero excepcional en otros países. Los niños muestran debilidad muscular global, trastornos de succión y pseudohipertrofia de las mejillas (maseteros). La mayoría no logra la marcha, sólo sedestación independiente. A los 10 años la mayoría pierde la movilidad. Todos presentan retraso mental, con un CI entre 30 y 50 y, con frecuencia, se observa epilepsia. Las malformaciones cerebrales son polimicrogiria, macrogiria y agiria. Puede haber trastorno de mielinización asociado [83]. Las alteraciones oculares son frecuentes, pero leves, generalmente miopía. Raramente, se observa atrofia óptica, retinopatía o cataratas. La sobrevida no supera la adolescencia [9,59,83].

El gen de la *DMCF* se localiza en 9q31-33. El producto es la fukutina, una proteína que probablemente influye en la modificación de proteínas de la superficie celular [59]. El defecto más común es la inserción de una secuencia repetitiva en el sitio 3' UTR de la fukutina, una mutación fundadora presente en Japón [84]. El déficit de fukutina disminuye la glicosilación del α -dístroglicano [85].

Enfermedad músculo-ojo-cerebro (EMOC)

Esta enfermedad es más frecuente en Finlandia, pero hay varios casos comunicados en otros países [9,81]. Los signos se presentan en los primeros meses de vida, con hipotonía, debilidad y trastorno de succión. Es frecuente la macrocefalia, con frente prominente y nariz corta. Pocos niños logran la marcha. La afectación del SNC se hace evidente más adelante, con espasticidad de las extremidades inferiores. El retraso mental suele ser grave, y la epilepsia es muy común. Las malformaciones cerebrales más frecuentes son paquigiria frontal y temporal y poli-microgiria occipital. Puede observarse dilatación ventricular e hipoplasia del tronco cerebral y el cerebelo [86]. Las alteraciones oculares más comunes son la miopía y la hipoplasia retiniana, pero pueden aparecer glaucoma y cataratas. La sobrevida alcanza generalmente la edad adulta, incluso la cuarta o quinta década.

El gen *MOC* se cartografió en el cromosoma 1p32-34, mediante estudios de ligamiento en familias de Turquía y Finlandia [87]. Recientemente, se identificó el gen específico de *MOC* que codifica la proteína-O-manosa- β 1-2-N-acetilglucosamiltransferasa (*POMGnT1*) [88], una glicosiltransferasa que participa en la síntesis de proteína-O-manosil glicano, cuyo déficit probablemente influye en la expresión anormal del α -dístroglicano que presentan los pacientes.

Síndrome de Walker-Warburg (SWW)

El *SWW* es una rara enfermedad descrita en diferentes países y etnias, que conjuga malformaciones cerebrales con anomalías oculares y distrofia muscular. Es la más grave de todas las DMC con retraso mental. Muchos casos fallecen en el período perinatal. Sólo el 5% sobrevive más de cinco años [86]. El retraso mental es siempre profundo. La epilepsia es común y, generalmente, grave. Las malformaciones cerebrales consisten princi-

palmente en agiria con paquigiria agregada (lisencefalia en empedrado) y agenesia del cuerpo caloso. La dilatación ventricular es muy común. Otras malformaciones, como la hipoplasia cerebelosa, Dandy-Walker y meningocele o encefalocele, no son raras [9,86]. Las alteraciones oculares son la regla, e incluyen microftalmía, displasia retiniana, hipoplasia del disco óptico y defectos de la cámara anterior.

El *locus* responsable del SWW no se ha identificado en la mayoría de los casos, pero hay recientes comunicados de mutaciones en el gen *POMT1* en cierta proporción de pacientes, lo que apuntaría a la heterogeneidad de esta distrofia [89].

Otras

Hay DMC asociadas a hipoplasia cerebelosa, quistes cerebelosos, microcefalia e hipertrofia muscular, pulgares aductos y oftalmoplejía, que no forman parte de las distrofias musculares descritas anteriormente. Recientemente se han descrito DMC por defecto de sintrofina y distrobrevina [90]. Esto revela la heterogeneidad de cuadros clínicos y genéticos relacionados con las DMC.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de las diferentes distrofias musculares se basa en el estudio de las enzimas musculares, electromiografía (EMG), imágenes musculares (TAC y RM), análisis histopatológico e inmunohistoquímico muscular y, especialmente, estudios de ADN, para determinar la mutación causal.

Enzimas musculares

La CPK está muy elevada (más de 5-10 veces su valor normal -VN-) en la mayoría de las distrofias: Duchenne, Becker, LGMD, y DMC por déficit de merosina, Fukuyama, FKR y SWW. En cambio, en la DFEH, Emery-Dreifuss, Ullrich, DME-RI y MOC (en los primeros meses de vida) puede haber un aumento escaso o nulo de CPK [8,9,32,59].

Electromiografía

La EMG es útil para diferenciar las distrofias musculares de los cuadros neurogénicos que pueden mostrar un fenotipo similar, como la atrofia muscular espinal leve [8,9,32].

TAC y RM muscular

Este estudio es un método no invasivo que permite observar varios músculos y determinar el grado de afectación de cada uno. Así, se han determinado diferentes patrones de atrofia y fibrosis muscular en varias distrofias (LGMD y DMED) [32, 59]. De especial interés son dos recientes trabajos de Mercuri et al (con TAC y RM), uno en la DMC de Ullrich que demuestra indemnidad de los músculos sartorio y grácil, y afectación periférica del vasto lateral en forma de anillo que permite identificar fenotípicamente esta entidad [91], y otro en la DMERI que muestra grave afectación de los músculos sartorio, aductores, bíceps femoral y gastrocnemios, con recto anterior y grácil indemnes, lo que permite también establecer un patrón de afectación muscular que ayuda al diagnóstico de este tipo de distrofia [92].

Biopsia muscular

La biopsia muscular muestra las clásicas alteraciones distróficas comunes a todas estas entidades: atrofia e hipertrofia de fibras, pérdida de la forma poligonal en corte transversal, ne-

crois y regeneración de fibras y reemplazo por tejido conectivo y adiposo. En los estadios precoces de algunas distrofias congénitas (Ullrich, MOC) y en la DFEH, puede no encontrarse un patrón distrófico. Por tanto, la ausencia de alteraciones distróficas no siempre descarta la existencia de una distrofia muscular [1,8,9,17].

Estudio inmunohistoquímico e inmunotransferencia (Western blot)

El estudio inmunohistoquímico permite detectar la ausencia de proteínas del sarcolema o ligadas a esta membrana. Mediante *Western blot* se puede diagnosticar la DMD al detectar menos del 3% de distrofina en el músculo, y la DMB si existe entre un 3 y un 20% de esta proteína por *Western blot* [13]. En inmunohistoquímica se observa la ausencia de distrofina en la DMD y su disminución en la DMB. Paralelamente, hay una disminución de α -sarcoglicano, que es mucho más significativa en la DMD [10].

Varias LGMD se diagnostican por inmunohistoquímica al detectar la deficiencia de una proteína específica: ausencia de disferlina, caveolina y sarcoglicanos. En la sarcoglicanopatías ocurre que, si hay déficit de uno de los sarcoglicanos (α , β , γ o δ), los demás también disminuyen. Sin embargo, en los casos de γ -sarcoglicanopatías la expresión del α -sarcoglicano puede ser normal [34]. Las calpainopatías sólo pueden estudiarse mediante inmunotransferencia, que detecta la ausencia o la disminución de calpaína, aunque no es un método infalible [9,43]. La DMED ligada al cromosoma X se detecta por la ausencia de emerina en la inmunotinción nuclear del músculo y la epidermis. Las laminopatías no pueden identificarse mediante este método. Entre las distrofias congénitas clásicas puede identificarse el déficit total o parcial de merosina por inmunohistoquímica en el músculo y la dermis. Las distrofias congénitas con malformaciones cerebrales (Fukuyama, MOC, SWW) y la distrofia FKR, muestran fundamentalmente disminución o ausencia de α -distroglicano [93] y, secundariamente, en especial en Fukuyama y FKR, disminución de merosina. Recientemente se ha descrito un nuevo método diagnóstico de disferlinopatías basado en detección de disferlina en la sangre (monocitos), que ha mostrado una correlación total con la inmunohistoquímica muscular [94].

Se recomienda realizar el panel completo de inmunohistoquímica aun en los casos supuestamente congénitos, ya que se han comunicado casos de DMD y LGMD de inicio en los primeros meses de vida [9,95].

Diagnóstico genético

Éste es el examen clave en la mayoría de las distrofias musculares, y permite identificarlas de forma precisa.

En la DMD se detectan deleciones en el 60% de los casos y duplicaciones en el 6%. El estudio de PCR dirigida a los dos puntos calientes principales permite detectar el 98% de las deleciones [96]. El restante 30% corresponde a mutaciones nuevas del gen. En estos pacientes el diagnóstico se apoya fundamentalmente en el estudio de la distrofina. Sin embargo, en la actualidad es posible detectar mutaciones puntuales mediante un test de fragmentación de proteínas con ARN muscular, disponible en Inglaterra [96,97].

El 96% de los casos de DMD corresponde a mutaciones fuera del marco de lectura, lo que determina la gravedad del fenotipo.

El 70% de los casos de Becker se deben a deleciones del gen distrofina, generalmente dentro del marco de lectura. Las mutaciones nuevas son raras. Hay pacientes con mutaciones fuera del marco de lectura que, por un fenómeno de *skipping* o salto de exones –con preservación del dominio carboxiterminal–, muestran fenotipo Becker. El diagnóstico genético de estos casos especiales es difícil, ya que el tipo de deleción no puede predecir si el fenotipo será DMD o DMB (es decir, si habrá o no *skipping*). Aquí, nuevamente, adquiere la mayor importancia el estudio de la distrofina en el músculo [96].

En algunos tipos de LGMD es posible realizar un estudio genético, pero generalmente el estudio inmunohistoquímico es suficiente para el diagnóstico. Sólo en la miopatía de Bethlem el diagnóstico genético es obligatorio, ya que no hay una disminución de colágeno VI detectable en el músculo.

El diagnóstico genético resulta vital en la forma AD de la DMED, ya que el estudio inmunohistoquímico no es posible. La variedad más frecuente ligada al cromosoma X también se puede confirmar por estudio genético, pero el estudio inmunohistoquímico en el músculo y la epidermis es suficiente prueba diagnóstica.

En la DFEH no hay alteración demostrada de proteínas ligadas al sarcolema, por lo que la detección de la mutación en 4q es crucial para el diagnóstico.

En la DMC, el diagnóstico genético resulta fundamental en MOC, Fukuyama, FKR y, en menor grado, en el déficit de merosina, Ullrich y DMER, donde hay otros elementos que pueden llevar al diagnóstico. De especial importancia ha sido el estudio genético de los casos Fukuyama-like diagnosticados en pacientes occidentales, que han demostrado generalmente no tener la mutación 9q31-33 [59].

TRATAMIENTO

El tratamiento de las distrofias musculares puede establecerse en diversos ámbitos: genético, bioquímico, celular, tisular, funcional y clínico [98].

Casi todos los tratamientos se circunscriben fundamentalmente a la distrofia muscular de Duchenne, por ser la más grave.

Los tratamientos paliativos, que son los que en la práctica se usan, apuntan a los niveles 5, relacionados con pérdida progresiva de la función muscular, y 6, focalizados en los efectos clínicos de la DMD (parálisis, escoliosis e insuficiencia cardiopulmonar). La fisioterapia y los corticoides ayudan a enlentecer la progresión de la enfermedad durante un lapso de tiempo y la cirugía traumatólogica corrige la escoliosis y las contracturas. Los tratamientos experimentales, en cambio, apuntan a los niveles 1 y 2, relacionados con la terapia génica (modificación del gen) y bioquímica, por inducción de la síntesis de la proteína deficitaria o la sobreexpresión de otra proteína similar. Esta terapia se ha utilizado estimulando la sobreexpresión (*up-regulation*) de la utrofina y la agrina [8,98].

Terapia génica y celular

La terapia génica consiste en la manipulación del genoma con objetivos terapéuticos. Puede realizarse *in vivo* (directamente en el cuerpo) o *ex vivo* (por inoculación de células previamente cultivadas).

En la DMD se han utilizado diversos tratamientos experimentales: vectores virales (adenovirus y virus asociados o no asociados a los adenovirus), vectores no virales de ADN y

transgenes alternativos. Los adenovirus tienen poca adhesividad a la fibra muscular (excepto el tipo 5); en cambio, los vectores asociados a adenovirus sí la tienen, pero sólo pueden transportar microdistrofinas (3,8 kDa), obtenidas por ingeniería genética a través de deleciones en el dominio *rod* (barra) de la distrofina, que mantienen su función. Por este método se ha logrado restituir el complejo proteico asociado a la distrofina [98].

En los estudios con vectores no virales se ha descrito el uso de oligonucleótidos que contienen exones clave (45 y 46) con los que se ha logrado la síntesis de una distrofina corta en el 75% de los miotúbulos. La inyección del ADN de la distrofina ha mostrado una efectividad parcial [98].

La terapia transgénica alternativa utiliza otros genes para restablecer la proteína deficitaria. Un minigén de agrina logró curar la distrofia por déficit de merosina a través de la síntesis de miniagrina, que, al unir la laminina 8 al α -distribligando, restableció la conexión entre la membrana basal y el complejo DAP [98].

La terapia celular emplea células satélites musculares o células madres totipotentes. Mediante la inoculación de células satélites (transplante de mioblastos) se logró obtener fibras distrofina+, merosina+ y disferlina+ en ratones con distrofias por déficit de una de estas proteínas [98].

Todavía se deben esperar mayores progresos para lograr una terapia génica, bioquímica o celular efectiva en el ser humano.

Terapia farmacológica

Los corticoides prednisona y deflazacort se utilizan actualmente en la DMD por sus propiedades antiinflamatorias y anabólicas. Logran retardar la pérdida de la función muscular al menos dos años. Los esquemas utilizados son: 0,75 mg/kg/día de prednisona, 3-5 mg/kg dos días por semana, o 5-10 mg/kg siete días de cada mes. Todos los esquemas han mostrado resultados [98, 99], pero el tratamiento intermitente produce menos efectos colaterales [99,100].

El deflazacort en dosis de 0,9-1,2 mg/kg/día ha mostrado resultados similares [101,102].

Los corticoides pueden tener efecto en otras distrofias, especialmente la DFEH.

El aporte de creatina ha mostrado utilidad en la reducción de la necrosis muscular en la DM experimental en ratón [98]. Por eso, su uso en la DMD y otras distrofias parece adecuado.

La terapia farmacológica para inhibir el gen afectado (mutaciones sin sentido en la DMD y la DMB) se ha usado con aminoglicósidos (gentamicina) en ratones con MDX (*experimental muscular dystrophy*) con bastante éxito, al inducir el salto de los codones de terminación (*stop*); pero esto no lo han reproducido otros investigadores, y los estudios clínicos no han mostrado una respuesta positiva [98,103].

Otra terapia farmacológica potencial que probablemente sería de ayuda es la sobreexpresión de utrofina, por las evidencias existentes con relación a la ausencia de efectos deletéreos de esta sobreexpresión en otros tejidos [8,98,104].

Terapia física

Sin duda, el pilar del manejo de las distrofias musculares es la fisioterapia, con el objeto de mantener la función muscular el mayor tiempo posible y evitar o retrasar la aparición de contracturas y escoliosis [8,9,32]. Especial importancia tiene la cine-sioterapia respiratoria, que ha demostrado retrasar la aparición de insuficiencia pulmonar en los pacientes con DMD [98].

Terapia respiratoria

De gran influencia en la prolongación de la supervivencia de los pacientes con distrofias musculares ha sido la implementación de ventilación no invasiva, como el BiPAP (presión positiva bifásica), que actualmente se utiliza con creciente frecuencia. Se aplica ventilación nocturna a los pacientes con hipoventilación –demostrada por oximetría de 12 horas durante la noche–, lo que produce un efecto positivo en la actividad diurna del niño [8,32,59,105].

Cirugía

La regla de oro con relación a la cirugía en las distrofias musculares es su objetivo funcional. No es recomendable tratar quirúrgicamente una luxación de caderas, tan común en las distrofias congénitas, si el niño no va a lograr nunca la marcha. Tampoco es recomendable intervenir la escoliosis en pacientes con una DMD muy avanzada, que llevan años en silla de ruedas y tienen una baja expectativa de vida. La corrección precoz de la escoliosis (técnica de Luke) en los pacientes con DMD permite mejorar su calidad de vida en el período no ambulatorio, y preserva la capacidad respiratoria durante un período mayor [8,9]. La intervención de las contracturas puede retrasarse con ortosis nocturnas combinadas con elongación diurna [9,98]. La fijación escapular de los pacientes con LGMD o DFEH ha mostrado ser beneficiosa [106].

Las cardiopatías –generalmente miocardiopatías dilatadas–, comunes en los pacientes con distrofias musculares, se tratan farmacológicamente, pero en algunos casos, como en la DMED, debe recurrirse a la cirugía con instalación de marcapasos, para evitar la muerte súbita secundaria a un bloqueo cardíaco completo [46,48]. La gastrostomía es de gran utilidad cuando existen trastornos de deglución, ya que permite una nutrición adecuada y evita la aspiración pulmonar, que, especialmente en los casos congénitos, puede ser fatal.

CONSEJO GENÉTICO (PREVENCIÓN)

La única forma de prevenir las distrofias musculares es mediante el consejo genético certero. Para lograr este objetivo se deben conocer las probabilidades de recurrencia de la enfermedad en la familia afectada. Las DMC y las LGMD AR tienen un riesgo conocido, propio de todas las enfermedades autosómicas recesivas (25%). Las LGMD AD y la DFEH tienen un riesgo mayor, del 50%. Este mismo porcentaje de riesgo lo tienen los hijos varones de madres portadoras de DMD, DMB y Emery-Dreifuss ligada al cromosoma X.

Por este motivo, es clave definir si la madre de pacientes DMD/B es portadora y, para ello, la concentración de la CPK ayuda, ya que está aumentada en el 53% de las portadoras de

DMD y en el 30% de las portadoras de DMB. El análisis de la distrofina, que permite ver algunas fibras sin distrofina en las portadoras de Duchenne y disminución en las portadoras de DMB, es útil. La biopsia muscular es normal en la gran mayoría de las portadoras asintomáticas, por lo cual este examen no permite descartar esta condición.

En los casos de DMD/B sin deleciones ni duplicaciones, es posible ahora buscar mutaciones puntuales para ayudar al consejo genético [96].

La dificultad en establecer el consejo genético se presenta cuando las DMD/DMB son producto de mutaciones nuevas (30% en la DMD y 10% en la DMB). El problema es mayor en la DMD, ya que se sabe que un 10-20% de las mutaciones nuevas son producto de mosaicismo gonadal, por lo cual la enfermedad podría repetirse en otros hijos. El riesgo de recurrencia en estos casos es del 7% [18].

Es de especial importancia detectar la condición de portadoras en hermanas de niños con DMD/B; para ello, son valiosos los estudios precoces de CPK, especialmente si el diagnóstico genético es difícil (mutaciones puntuales). Se debe tener precaución en el manejo de la información, que debe entregarse a la hermana portadora cuando tenga la edad para tomar decisiones. Además del consejo genético, en los casos de DMD o DMC con diagnóstico prenatal, existe la posibilidad del aborto para evitar la expresión de la enfermedad, pero esta alternativa no es universalmente aceptada.

CONCLUSIONES

El gran número de distrofias musculares descritas en la actualidad y la complejidad de los estudios necesarios para llegar al diagnóstico de muchas de ellas no debe restar importancia a la clínica, entendida como la conjugación de la anamnesis y la signología del paciente, ya que estos elementos son generalmente vitales para la orientación diagnóstica. Además, los estudios antes mencionados no son infalibles, y requieren el análisis de profesionales altamente especializados en el tema, para disminuir al máximo los fallos técnicos o de interpretación [8,107].

Paralelamente, los conocimientos actuales nos han demostrado que existe una gran heterogeneidad fenotípica intrafamiliar e interfamiliar en muchos tipos de distrofia, especialmente la LGMD, lo que complica el trabajo del clínico. Esto nos obliga a ser rigurosos en el estudio de los pacientes y a realizar análisis completos de inmunohistoquímica en la medida de las posibilidades, y estudios genéticos cuando corresponda.

Nuestro esfuerzo para clarificar el diagnóstico específico de distrofia muscular en cada paciente tiene por objeto definir el plan terapéutico, establecer el pronóstico en la mayoría de los casos, y brindar un consejo genético adecuado a la familia.

BIBLIOGRAFÍA

- Dubowitz V. Histological and histochemical stains and reactions. In Dubowitz V, ed. *Muscle biopsy: a practical approach*. 2 ed. London: Bailliere Tindall; 1985. p. 19-40.
- Koenig M, Hoffmann EP, Bretelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and individuals. *Cell* 1987; 50: 509-17.
- Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919-28.
- Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predict a rod shaped cytoskeletal protein. *Cell* 1988; 53: 219-28.
- Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature* 1989; 338: 259-62.
- Bonilla E, Samitt CE, Miranda AF, Hays AP, Salviati G, DiMauro S, et al. Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. *Cell* 1988; 54: 447-52.
- Campbell KP. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 1995; 80: 675-9.
- Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002; 2: 687-95.
- Mathews DK. Muscular dystrophy overview. *Neurol Clin* 2003; 21: 795-816.
- Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1456-71.

11. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. *Neuromusc Dis* 1991; 1: 19-29.
12. Fenichel GM. Flaccid limb weakness in childhood. In Fenichel GM, ed. *Clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 181-2.
13. Hoffman EP, Wang J. Duchenne-Becker muscular dystrophies and the non dystrophic myotonias: paradigms for loss of function and change of function of gene products. *Arch Neurol* 1993; 50: 1227-37.
14. Nigro G, Comi L, Politano L, Nigro V. Dilated cardiomyopathy of muscular dystrophy: a multifaceted approach to management. *Semin Neurol* 1995; 15: 90-2.
15. Ferlini A, Sewry C, Melis MA, Mateddu A, Muntoni F. X-linked dilated cardiomyopathy and the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 339-46.
16. Gospe SM Jr, Lazaro RP, Lava NS, Grootsholten PM, Scott MO, Fischbeck KH. Familial X-linked myalgia and cramps: a nonprogressive myopathy associated with a deletion in the dystrophin gene. *Neurology* 1989; 39: 1277-80.
17. Bieber FR, Hoffman EP. Duchenne and Becker muscular dystrophies: genetics, prenatal diagnosis, and future prospects. *Clin Perinatol* 1990; 17: 856-7.
18. Engel AG, Yamamoto M, Fischbeck KH. Dystrophinopathies. In Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1134-5.
19. Bies RD, Caskey CT, Fenwick R. An intact cysteine-rich domain is required for dystrophin function. *J Clin Invest* 1992; 90: 666-71.
20. Michalak M, Opas M. Functions of dystrophin and dystrophin associated proteins. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 436-42.
21. Ben Hamida M, Fardeau M, Attia N. Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia. *Muscle Nerve* 1983; 6: 469-80.
22. Merlini L, Kaplan JC, Navarro C, Barois A, Bonneau D, Brasa J, et al. Homogeneous phenotype of the gypsy limb-girdle MD with γ -sarcoglycan C283Y mutation. *Neurology* 2000; 54: 1075-9.
23. Hauser MA, Conde CB, Kowaljow V, Zeppa G, Taratuto AL, Torian UM, et al. Myotilin mutation found in second pedigree with LGMD1A. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1428-32.
24. Salmikangas P, van der Ven PF, Lalowsky M, Taivainen A, Zhao F, Suila H, et al. Myotilin, the limb-girdle muscular dystrophy 1 A (LGMD1A) protein, cross-links actin filaments and controls sarcomere assembly. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 189-203.
25. Carbone I, Bruno C, Sotgia F, Bado M, Broda P, Masetti E, et al. Mutations in caveolin-3 gene causes a peculiar form of distal myopathy. *Neurology* 2002; 58: 323-5.
26. Betz RC, Schoser BG, Kasper D, Ricker K, Ramírez A, Stein V, et al. Mutations in CAV 3 cause mechanical hyperirritability of skeletal muscle in rippling muscle disease. *Nat Genet* 2001; 28: 218-9.
27. Vorgerd M, Ricker K, Ziemssen F, Kress W, Goebel HH, Nix WA, et al. A sporadic case of rippling muscle disease caused by a de novo caveolin-3 mutation. *Neurology* 2001; 57: 2273-7.
28. Colomer J. Sarcoglycanopathías. *Rev Neurol* 1999; 28: 150-3.
29. Angelini C, Fanin M, Freda MP, Duggan DJ, Siciliano G, Hoffman EP. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. *Neurology* 1999; 52: 176-9.
30. Politano L, Nigro V, Pasamano L, Petretta V, Comi LI, Papparella S, et al. Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 178-85.
31. Urtasun M, Poza JJ, Gallano P, Lasa A, Sáez A, Cobo AM, et al. Distrofia muscular por déficit de la sub unidad α -sarcoglicano del complejo de proteínas relacionadas con la distrofina. *Med Clin* 1998; 110: 538-42.
32. Bonnemann CG, Finkel RS. Sarcoplasmic proteins and the spectrum of limb-girdle muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9: 81-99.
33. Moreira ES, Vainzof M, Suzuki OT, Pavanello RCM, Zatz M, Passos-Bueno MR. Genotype-phenotype correlations in 35 Brazilian families with sarcoglycanopathies including the description of three novel mutations. *J Med Genet* 2003; 40: 12.
34. Eirís-Puñal J, Pintos-Martínez E, Lasa A, Gallana P, Castro-Gago M. Distrofia muscular por déficit de γ sarcoglicano. Aportación de 3 pacientes con la mutación Δ 521T. *Rev Neurol* 2002; 34: 486-9.
35. Moreira ES, Vainzof M, Marie SK, Nigro V, Zatz M, Passos-Bueno MR. A first missense mutation in the delta sarcoglycan gene associated with severe phenotype and frequency of limb-girdle muscular dystrophy type 2F. (LGMD2F) in Brazilian sarcoglycanopathies. *J Med Genet* 1998; 35: 951-3.
36. Weiler T, Bashir R, Anderson LV, Davison K, Moss JA, Britton S, et al. Identical mutation in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B or Miyoshi myopathy suggests a role for modifier gene (s). *Hum Mol Genet* 1999; 8: 871-7.
37. Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Greenberg CR, Nylen E, Sukhorukov VS, Poleschuk VV, et al. Identical dysferlin mutation in limb-girdle muscular dystrophy type 2B and distal myopathy. *Neurology* 2000; 55: 1931-3.
38. Bushby KM. Dysferlin and muscular dystrophy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100: 142-5.
39. Piccolo F, Moore SA, Ford GC, Campbell KP. Intracellular accumulation and reduced sarcolemmal expression of dysferlin in limb-girdle muscular dystrophies. *Ann Neurol* 2000; 48: 902-12.
40. Fardeau M, Eymard B, Mignard C, Tome FM, Richard I, Beckmann JS. Chromosome 15-linked limb-girdle muscular dystrophy: clinical phenotypes in Reunion Island and French metropolitan communities. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 447-53.
41. Fardeau M, Hillary D, Mignard C, Feingold N, Feingold J, Mignard D, et al. Juvenile limb-girdle muscular dystrophy: clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain* 1996; 119: 295-308.
42. Richard I, Breuguier L, Dincer P, Roudaut C, Bady B, Burgunder JM, et al. Multiple independent molecular etiology for LGMD2A patients from various geographical origins. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1128-38.
43. López de Munain A, Urtasun A, Poza JJ, Ruiz J, Sáenz A, Cobo AM, et al. Alteraciones en las proteínas funcionales. Déficit de calpaina 3. *Rev Neurol* 1999; 28: 154-8.
44. Spencer MJ, Guyon JR, Sorimachi H, Potts A, Richard I, Herasse M, et al. Stable expression of calpain 3 from a muscle transgene in vivo: immature muscle in transgenic mice suggest a role for calpain 3 in muscle maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8874-9.
45. Sorimachi H, Ono Y, Suzuki K. Skeletal muscle-specific calpain p94, and connectin/titin: their physiological functions and relationship to limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Adv Exp Med Biol* 2000; 481: 383-95.
46. Wehnert MS, Bonne G. The nuclear muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9: 100-7.
47. Bonne G. La saga de las laminopatías. *Rev Neurol* 2003; 37: 772-4.
48. Emery AEH. Emery-Dreifuss muscular dystrophy – a 40 year retrospective. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 228-32.
49. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, Urtizberea A, Becane HM, Recan D, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamina/C gene. *Ann Neurol* 2000; 48: 170-80.
50. Fairley EA, Kendrick-Jones J, Ellis JA. The Emery-Dreifuss muscular dystrophy phenotype arises from aberrant targeting and binding of emerin at the inner nuclear membrane. *J Cell Sci* 1999; 112: 3571-82.
51. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamina A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genet* 1999; 21: 285-8.
52. Raffaele-Di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Morandi L, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1407-12.
53. Brouwer OF, Padberg GW, Wijmenga C, Frants RR. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood. *Arch Neurol* 1994; 51: 387-94.
54. Funakoshi M, Goto K, Arahata K. Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998; 50: 1791-4.
55. Krasnianski M, Eger K, Neudecker S, Jakubiczka S, Zierz S. Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. *Arch Neurol* 2003; 60: 1421-5.
56. Van Deutekom JC. FSHD associated DNA rearrangements are due to deletions of integral copies of a 3.2 kb tandemly repeated unit. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1791-4.
57. Deidda G, Caccuri S, Piazzo N, Felicetti L. Direct detection of 4q35 rearrangements implicated in facioscapulohumeral dystrophy (FSHD). *J Med Genet* 1996; 33: 361-5.
58. Gabellini D, Green MR, Tupler R. Inappropriate gene activation in FSHD: a repressor complex binds a chromosomal repeat deleted in dystrophic muscle. *Cell* 2003; 110: 339-48.
59. Mercuri E, Sewry C, Brown S, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9: 120-31.
60. Smeyers P. Distrofias musculares por alteración en el espacio extracelular: distrofia muscular congénita por déficit de merosina. *Rev Neurol* 1999; 28: 141-9.
61. Van der Knaap MS, Valk J. Congenital muscular dystrophy. In: *Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders*. 2 ed. New York: Springer; 1995. p. 267-76.
62. Mercuri E, Dubowitz L, Berardinelli A, Pennock J, Jongmans M, Henderson S, et al. Minor neurological and perceptuo-motor deficits in children with congenital muscular dystrophy: correlation with brain MRI changes 1995; 26: 156-62.
63. Mercuri E, Muntoni F, Berardinelli A, Pennock J, Sewry C, Philpot J, et al. Somatosensory and visual evoked potentials in congenital mus-

- cular dystrophy: correlations with MRI changes and muscle merosin status. *Neuropediatrics* 1995; 26: 3-7.
64. Sunada Y, Edgar TS, Lotz BP, Rust RS, Campbell KP. Laminin alpha 2 chain negative congenital muscular dystrophy associated with extensive brain abnormalities. *Neurology* 1995; 45: 2084-9.
 65. Taratuto AL, Lubieniec D, Díaz D, Schultz M, Ruggieri V, Saccoliti M, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with abnormal cerebral cortical gyration: an autopsy study. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 86-94.
 66. Gilhuis HJ, Ten Donkelaar HJ, Tanke RB, Bingerot DM, Zwarts MJ, Verrips A, et al. Nonmuscular involvement in merosin-negative congenital muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 30-6.
 67. Jones KJ, Morgan G, Johnston H, Tobias V, Ouvrier RA, Wilkinson I, et al. The expanding phenotype of laminin alpha 2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J Med Genet* 2001; 38: 649-57.
 68. Topaloglu H, Brockington M, Yuva Y, Talim B, Haliloglu G, Blake D, et al. FKRP gene mutations cause congenital muscular dystrophy, mental retardation, and cerebellar cysts. *Neurology* 2003; 25: 988-92.
 69. Poppe M, Cree L, Bourke J, Eagle M, Anderson LVB, Birchall D, et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 2003; 60: 1246-51.
 70. Bushby KMD, Beckmann JS. The 105th ENM sponsored workshop: pathogenesis in the non-sarcoglycan limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2002; 13: 80-90.
 71. Flanigan KM, Kerr L, Bromberg MB, Leonard C, Tsuruda J, Zhang P, et al. Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome: a clinical, pathological, radiological, and genetic study. *Ann Neurol* 2000; 47: 152-61.
 72. Moghadaszadeh B, Desguerre I, Topaloglu H, Muntoni F, Pavek S, Sewry C, et al. Identification of a new locus for a peculiar form of congenital muscular dystrophy with early rigidity of the spine, on chromosome 1p35-36. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1439-45.
 73. Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, Brockington M, Roy SQ, Merlini L, et al. Mutation in SEPNI cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity restrictive respiratory syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 17-8.
 74. Ullrich O. Kongenitale atonisch-sklerotische Muskeldystrophie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1930; 47: 502-10.
 75. Mercuri E, Yuva Y, Brown SC, Brockington M, Kinali M, Jungbluth H, et al. Collagen VI involvement in Ullrich syndrome: a clinical, genetic and immunohistochemical study. *Neurology* 2002; 58: 1354-9.
 76. Camacho-Vanegas O, Bertini E, Zhang RZ, Petrini S, Minosse C, Sabatelli P, et al. Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutations in the collagen type VI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 7516-21.
 77. Higuchi I, Shiraiishi T, Hashiguchi T, Suehara M, Niiyama T, Nakagawa M, et al. Frameshift mutation in the collagen VI gene cause Ullrich's disease. *Ann Neurol* 2001; 50: 261-5.
 78. Hu J, Higuchi I, Shiraiishi T, Suehara M, Niiyama T, Horikiri T, et al. Fibronectin receptor reduction in skin and fibroblasts of patients with Ullrich's disease. *Muscle Nerve* 2002; 26: 696-701.
 79. Merlini L, Morandi L, Granata C, Ballestrazzi A. Bethlem myopathy: early-onset benign autosomal dominant myopathy with contractures. Description of two new families. *Neuromuscul Disord* 1994; 4: 503-11.
 80. Pepe G, De Visser M, Bertini E, Bushby K, Camacho-Vanegas O, Chu ML, et al. Bethlem myopathy (BETHLEM) 86th ENMC international workshop, 10-11 November 2000, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 296-305.
 81. Michele DE, Barrresi R, Kanagawa M, Saito F, Cohn RD, Satz JS, et al. Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. *Nature* 2002; 418: 417-22.
 82. Fukuyama Y, Kawasura M, Haruna H. A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. *Paediatr Univ Tokyo* 1960; 4: 5-8.
 83. Fukuyama Y, Osawa M, Saito K. Congenital muscular dystrophies: an overview. In Arzimanoglou A, Goutieres F, eds. *Trends in child neurology*. Paris: John Libbey Eurotext; 1996. p. 107-35.
 84. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, et al. An ancient retrotranspositional insertion cause Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998; 394: 388-92.
 85. Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, Noguchi S, Ishihara T, Nonaka I, et al. Selective deficiency of alpha-dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2001; 57: 115-21.
 86. Cormand B, Pihko H, Bayes M, Valanne L, Santavouri P, Talim B, et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease. *Neurology* 2001; 56: 1059-69.
 87. Cormand B, Avela K, Pihko H, Santavouri P, Talim B, Topaloglu H, et al. Assignment of the muscle-eye-brain disease gene to 1p32-p34 by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 126-35.
 88. Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001; 1: 717-24.
 89. Beltrán-Valero de Bernabé D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, van Beusekom E, van der Zwaag B, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1033-43.
 90. Jones KJ, Compton AG, Yang N, Mills MA, Peters MF, Mowat, et al. Deficiency of the syntrophins and α dystrobrevin in patients with inherited myopathy. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 457-67.
 91. Mercuri E, Cini C, Pichiecchio A, Allsop J, Counsell S, Zolkipli Z, et al. Muscle magnetic resonance imaging in patients with congenital muscular dystrophy and Ullrich phenotype. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 554-8.
 92. Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B, Petit N, Brockington M, Counsell S, et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSMD1). *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 631-8.
 93. Jiménez-Mallebrera C, Torelli S, Brown SC, Feng L, Brockington M, Sewry CA, et al. Profound skeletal muscle depletion of α -dystroglycan in Walker-Warburg syndrome. *Eur J Pediatr Neurol* 2003; 7: 129-37.
 94. Ho M, Gallardo E, McKenna-Yasek D, De Luna N, Illa I, Brown R. A novel, blood-based diagnostic assay for limb girdle muscular dystrophy 2B and Miyoshi myopathy. *Ann Neurol* 2002; 51: 129-33.
 95. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E, Gallano P, Eiris-Puñal J. Adhaliopatía primaria (LGMD2D) de inicio en los primeros meses de vida que simula una distrofia muscular congénita. *Rev Neurol* 2001; 32: 631-5.
 96. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003; 2: 731-40.
 97. Whittock NV, Roberts RG, Mathew CG, Abbs SJ. Dystrophin point mutation screening using a multiplexed protein truncation test. *Genet Test* 1997; 1: 115-23.
 98. Skuk D, Vilquin JT, Tremblay JP. Experimental and therapeutic approaches to muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 563-9.
 99. Connolly AM, Schierbecker J, Renna R, Florence H. High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 917-25.
 100. Kinali M, Mercuri E, Main M, Muntoni F, Dubowitz V. An effective, low dosage, intermittent schedule of prednisolone in the long-term treatment of early cases of Duchenne dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002; 12 (Suppl 1): S169-74.
 101. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1344-7.
 102. Campbell C, Jacob P. Deflazacort for treatment of Duchenne dystrophy: a systematic review. *BMC Neurology* 2003; 3: 7-16.
 103. Karpati G, Lochmuller H. When running a stop sign may be a good thing. *Ann Neurol* 2001; 49: 693-4.
 104. Perkins KJ, Burton EA, Davies KE. The role of basal and myogenic factors in the transcriptional activation of utrophin promoter A: implications for therapeutic up-regulation in Duchenne muscular dystrophy. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 4843-50.
 105. Eagle M, Baudoin V, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 926-9.
 106. Mummery CJ, Copeland SA, Rose MR. Scapular fixation in muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2003. p. 3.
 107. Dubowitz V. What is muscular dystrophy? Forty years of progressive ignorance. *J R Coll Physicians Lond* 2000; 34: 464-8.

ACTUALIZACIÓN EN DISTROFIAS MUSCULARES

Resumen. Introducción. Los avances en genética molecular de los últimos quince años han modificado profundamente nuestros conocimientos con relación a las distrofias musculares. La clarificación de la patogenia, debida a déficit de una proteína específica que altera el complejo de proteínas asociadas a la distrofina en la mayoría de las distrofias, ha generado una nueva clasificación basada en el defecto proteico y genómico. Desarrollo. En esta revisión se describe la clínica, la genética, el diagnóstico y el tratamiento de las principales distrofias musculares. Las distrofias de cinturas con fenotipo similar a Duchenne (sarcoglicanopatías) se detectan por inmunohistoquímica, igual que la distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada al cromosoma X (déficit de emerina) y la distrofia muscular congénita clásica (déficit de merosina). Las demás distrofias de cinturas, de fenotipo heterogéneo, se confirman por inmunotinción en el músculo (disferlinopatías, caveolinopatías) y por Western blot (especialmente calpainopatías). Las distrofias musculares congénitas con malformaciones cerebrales (Fukuyama, músculo-ojo-cerebro y síndrome Walker-Warburg), y la distrofia por defecto de FKR (del inglés fukutin related protein), sólo pueden diferenciarse mediante un estudio genético. Todas ellas muestran depleción de α -dístroglicano en el músculo. La distrofia muscular de Emery-Dreifuss autosómica dominante y la distrofia facioescapulohumeral se confirman mediante el estudio del ADN. La distrofia muscular de Duchenne/Becker, finalmente, se detecta por inmunohistoquímica, Western blot y/o análisis de ADN. El tratamiento de las distrofias musculares se basa en fisioterapia, apoyo ventilatorio, cirugía, y fármacos (especialmente corticoides, beneficiosos en la distrofia muscular de Duchenne/Becker). Conclusión. La terapia génicocelular se mantiene en un plano experimental y todavía es una posibilidad futura. Por ahora, el diagnóstico preciso de la distrofia muscular permite efectuar un plan de manejo, un pronóstico y un consejo genético adecuado. [REV NEUROL 2004; 39: 860-71]

Palabras clave. Distrofia muscular congénita. Distrofia muscular de cinturas. Distrofia muscular de Duchenne/Becker. Distrofina. Merosina. Sarcoglicanos.

ACTUALIZAÇÃO EM DISTROFIAS MUSCULARES

Resumo. Introdução. Os avanços na genética molecular dos últimos 15 anos modificaram profundamente os nossos conhecimentos em relação às distrofias musculares. A clarificação da patogenia, devida ao défice de uma proteína específica que altera o complexo de proteínas associadas à distrofina na maioria das distrofias, gerou uma nova classificação baseada no defeito proteico e genómico. Desenvolvimento. Nesta revisão descreve-se a clínica, genética, diagnóstico e tratamento das principais distrofias musculares. As distrofias de cinturas com fenótipo similar a Duchenne (sarcoglicanopatias) são detectáveis por imuno-histoquímica, do mesmo modo que a distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada ao X (défice de emerina) e a distrofia muscular congénita clássica (défice de merosina). As restantes distrofias de cinturas, de fenótipo heterogéneo, confirmam-se por imuno-marcação no músculo (disferlinopatias, caveolinopatias) e por Western blot (especialmente calpainopatias). As distrofias musculares congénitas com malformações cerebrais (Fukuyama, músculo-olho-cérebro e síndrome Walker-Warburg), e a distrofia por defeito de FKR (do inglês, fukutin related protein), só podem diferenciar-se mediante estudo genético. Todas elas mostram depleção de alfa-dístroglicano no músculo. A distrofia muscular de Emery-Dreifuss, autossómica dominante e a distrofia facio-escapulo-umeral confirmam-se por estudo de ADN. A distrofia muscular de Duchenne/Becker é finalmente detectável por imuno-histoquímica, Western blot e/ou análises de ADN. O tratamento das distrofias musculares é baseado na fisioterapia, apoio ventilatório, cirurgia, e fármacos (especialmente corticóides, benéficos na distrofia muscular de Duchenne/Becker). Conclusão. A terapia génético-celular ainda se mantém num plano experimental e todavía é um assunto do futuro. Por agora, o diagnóstico preciso da distrofia muscular permite efectuar um plano de actuação, prognóstico e conselho genético adequado. [REV NEUROL 2004; 39: 860-71]

Palavras chave. Distrofia muscular congénita. Distrofia muscular de cinturas. Distrofia muscular de Duchenne/Becker. Distrofina. Merosina. Sarcoglicanos.