UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA MANUEL VELASCO SUAREZ

Miopatías genéticas: fenotipos clínicos y principales genes implicados. Experiencia de un centro neuromuscular.

TRABAJO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN EL CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

PRESENTA

Dra. Eunice Martínez Jiménez

TUTOR DE TRABAJO

Dr. Edwin Steven Vargas Cañas

Ciudad de México, enero 2022.

INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS

TUTOR DE TRABAJO

DEDICATORIA

A mi mamá que siempre me ha apoyado en todos mis sueños, que nunca me dejó de alentar para conseguirlos y quien es mi más grande motivo de admiración y respeto.

Al amor de mi vida, Ricardo, que con su paciencia y amor, me agarro de la mano en cada tropiezo y me ayudo a superar cada obstáculo juntos.

A mis maestros y compañeros del curso, al doctor Steven Vargas que me enseño el significado de ser excelente médico pero también gran ser humano y un ejemplo a seguir, al doctor Juan Carlos Lopez que me apoyo desde mi R2 de Neurología a conseguir mi sueño de ser Neuromuscular, a mis compañeros Adib y Liss de los que aprendí bastante este año y cultivamos una bonita amistad.

Pero sobre todas las cosas, a Dios, que nunca me ha dejado sola y que a pesar de lo sinuoso del camino siempre me enciende una luz para seguir.

ÍNDICE

1.- RESUMEN……6

2.- ANTECEDENTES……...7

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA……11

4.- HIPÓTESIS……..11

5.- OBJETIVOS……12

6.- JUSTIFICACIÓN……12

7.- METODOLOGÍA……..13

8.- RESULTADOS……18

9.- DISCUSIÓN……..21

10.- CONCLUSIONES……..23

11.- REFERENCIAS……..24

1) RESUMEN

Antecedentes: las miopatías genéticas en el adulto son infrecuentes y representan un reto diagnóstico. En México existe poca información sobre la prevalencia de los fenotipos clínicos y genes asociados.

Objetivo: describir la frecuencia de los principales fenotipos clínicos de miopatía de origen genético en adultos.

Metodología: estudio transversal, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico clínico de miopatía genética de una clínica de enfermedades neuromusculares de enero 2017 a julio 2021. Se recabaron características clínicas y paraclínicas al momento del diagnóstico, reporte de biopsia muscular y estudio genético.

Resultados: 85 pacientes incluídos, género femenino 53%, la edad de inicio de síntomas fue a los 27.6 ± 17.9 años, con un retraso en el diagnóstico de 7 (RIQ 4-13.5). La puntuación MRC y la escala de Rankin en el momento del diagnóstico fueron 45.9 ± 8.3 y 1.7 ± 0.7, respectivamente, los niveles de CPK al diagnóstico fueron de 1189.1 ± 2625 UI / dL. La frecuencia de los principales síntomas o signos musculares: debilidad 100%, escapula alada 34%, Mialgias 33%, intolerancia al ejercicio 29%, psuedohipertrofia 11%, rippling 9%. Los principales fenotipos clínicos: distrofia de cinturas (DC) 28%, distrofia miotónica (DM1) 26.8%, miopatía congénita 17.1%, miopatía metabólica 9.8%, oculofaringea 7.3% y facioescapulohumeral 6.1%. 45 pacientes contaron con diagnóstico genético molecular, 17 estudios DM1 positivos >100 CTG en el gen DMPK,12 estudios de DC, 7 con mutación en el gen de la calpaína3 y 5 con mutación en el gen de la disferlina; 5 estudios con mutación en el gen PABPN1, y 2 estudios con mutación en el gen de la Rianodina. 40 pacientes contaron con biopsia muscular.

Conclusión: las principales miopatías de origen genético en nuestra población son la distrofia miotónica y distrofia de cinturas; existe un retraso importante en el diagnostico.

2) ANTECEDENTES

El término “miopatías genéticas” ha tomado importancia en la actualidad gracias a una mejor comprensión de la genética subyacente de la enfermedad muscular. La lista de síndromes genéticos asociados con la enfermedad muscular se ha expandido dramáticamente y la clasificación de las diversas miopatías se ha revisado para incorporar pruebas genéticas (1).
Hasta la fecha, más de 250 genes están asociados con diversos trastornos neuromusculares hereditarios. Sin embargo, un número significativo de pacientes afectados permanece sin un diagnóstico molecular definitivo debido a nuevas asociaciones de genes con la enfermedad (2).

En 2009, un estudio del norte de Inglaterra sobre “prevalencias de la enfermedad muscular genética” demostró que la distrofia miotónica es la más común en su población en un 28.6% , seguido de distrofinopatía en 22.9% ,distrofia fascioescapulohumeral en 10.7%, distrofia de cinturas en 6.2% y atrofia muscular espinal en 5.1%. En relación a las LGMD, por sus siglas en inglés limb-girdle-muscular-dystrophies, la LGMD2A (calpainopatía) fue la más común, seguida de LGMD2I (fukutina).
De las miopatías congénitas, la enfermedad del núcleo central fue la forma más común con una prevalencia de 1.09% o 0.40 de 100 000 habitantes (3).

En 2017 Afagh et.al público que LGMD2E es el tipo más común de sarcoglicanopatías en la población iraní (4). Xie Z et.al (2019) hablaron sobre el espectro clínico y genético de sarcoglicanopatías en una gran cohorte de pacientes chinos encontrando que LGMD2D es el tipo más común de sarcoglicanopatías en este país (5) y en 2020 Liang et.al publicaron que LGMD 2B y 2I fueron las formas más frecuentes en Taiwan (6).

En Latinoamérica han sido pocos los trabajos publicados recientemente en relación con estas patologías. En 2017 Ana Cotta et.al publicaron un estudio de frecuencia de diagnosticos neuromusculares en un centro de referencia en Brasil reportando como más frecuentes: distrofinopatía 28.70%, mitocondriopatía 20.59%, atrofia muscular espinal 9.86%, distrofia muscular de cinturas 9.79%, distrofia miotónica de Steinert 8.61% y distrofia facioescapulohumeral en 6.17% (7).

Un estudio multicéntrico del 2020 para hablar de la experiencia de Next Generation Sequencing (NGS) en Latinoamérica (Brasil, México, Argentina, Ecuador, Chile y Perú) nos muestra las variantes genéticas patogénicas encontradas principalmente en esta población sin porcentaje o número especifico de cada una que son: DYSF (disferlinopatía LGMD R2), SGCA (alfa- sarcoglicanopatía LGMD R3), GAA (triplete para Enfermedad de Pompe), CAPN3 (calpainopatía -3 LGMDR1) y TCAP (teletinopatia LGMDR7) (8).

En México no se tienen estudios epidemiológicos o descriptivos actuales de las enfermedades neuromusculares. El estudio más grande publicado en nuestro país es del año 2012, es un estudio multicéntrico del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) donde se revisaron 290 biopsias musculares de manera retrospectiva con inmunofluorescencia (para 12 proteínas diferentes) detectando las distrofias musculares más comunes en población mexicana que fueron: 52. 36% distrofinopatías, 18.40% de disferlinopatías, 14.15% de sarcoglicanopatías, 11.32% de calpainopatías, 1.89% de merosinopatías, 1.42% de caveolinopatías; y 0.47% de emerinopatías (9).

FISIOPATOLOGÍA

Las principales clases de proteínas implicadas en la fisiopatología de las miopatías genéticas son proteínas de la matriz extracelular y de la membrana basal, proteínas asociadas al sarcolema, enzimas o proteínas con función enzimática putativa, proteínas de la membrana nuclear, proteínas sarcoméricas y proteínas del retículo endoplásmico (10).

CUADRO CLÍNICO

Clínicamente las distrofias musculares se caracterizan por debilidad progresiva debido a sustitución del músculo por tejido fibro-adiposo. La distribución y gravedad de la afectación muscular en estas condiciones, así como su edad de aparición, es muy variable.
La insuficiencia respiratoria es común en pacientes con distrofia muscular. Aunque el grado y la aparición son variables, la alteración respiratoria generalmente se desarrolla después de la pérdida de la deambulación, relacionada con debilidad inspiratoria generalizada o debilidad diafragmática selectiva (11). Por otro lado la afectación cardiaca depende de la fisiopatología de cada miopatía genética.

CLASIFICACIÓN

Según su localización, las distrofias musculares pueden clasificarse en: distrofia de cinturas (LGMD), distrofias o miopatías distales, distrofia oculofaríngea, distrofia facioescapulohumeral y otras con contextos distintos como la distrofia miotonica (12).

En los adultos, la distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es la forma más común, que afecta aproximadamente de 5 a 20 por cada 100 000 personas; seguida de la distrofia facioescapulohumeral (13). La DM1 es una condición autosómica dominante, caracterizada por debilidad muscular, miotonía, deterioro cognitivo, anomalías endocrinas, cataratas, anomalías de la conducción cardíaca y miocardiopatía; está asociada con una repetición de trinucleótidos CTG en la región no traducida 30 del gen DMPK en el cromosoma 19q. Los pacientes afectados tienen más de 100 repeticiones, aunque se pueden observar síntomas sutiles o leves con 51 a 99 repeticiones (1).

La distrofia muscular facioescapulohumeral es una entidad autosómica dominante, causado por una deleción de copias integrales de una unidad de 32 kb repetida en tándem (repetición D4Z4) en la región subtelomérica 4q35 (1). Su prevalencia se estima en 7 a 13 por 100 000 habitantes (13).
Clínicamente presentan debilidad progresiva, con frecuencia asimétrica, que afecta a la cara, los músculos escapulares y los músculos proximales de las extremidades y peroneos, a menudo con pie caído (10).

Las LGMD son un grupo de trastornos que afectan principalmente a los músculos proximales de la cadera y la cintura escapular (12). De acuerdo con el 2º consenso del Centro Neuromuscular Europeo en el año 2017, se clasificaron dependiendo de su patrón de herencia en autosómicas dominantes como D (numerándolos del 1 al 5) y las formas recesivas como R con números del 1 al 23. Epidemiológicamente las formas autosómicas dominantes son más raras y representan menos del 10%, mientras que las formas autosómicas recesivas son mucho más frecuentes con una prevalencia acumulada de 1: 15 000, pero con diferencias entre los grupos étnicos según la distribución de portadores y el grado de consanguinidad. De manera genera LGMD2A parece ser el tipo más frecuente de LGMD en todo el mundo y las formas más comunes de LGMD R son los tipos LGMD R1 relacionado con calpaína3, LGMD R2 relacionado con disferlina y LGMD R5 relacionado con γ-sarcoglicano (14).

Los genes de la proteína relacionada con fukutina (FKRP) y las anoctaminopatías (ANO5) tienen altas tasas de prevalencia en el norte de Europa. La mayoría de los informes de titinopatías provienen de Finlandia, mientras que las teletoninopatías son raras fuera de la población canadiense(13).

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss es poco común. La prevalencia de casos confirmados genéticamente en el norte de Inglaterra fue de 0.33 por 100 000 (3). Sin embargo, la verdadera prevalencia de todos los subtipos genéticos probablemente se encuentre cerca de 1 por 100 000(13). Generalmente aparece durante la primera década de la vida. Las características clínicas son las contracturas del músculo extensor del cuello, la columna vertebral, los tendones de aquiles y los codos, asi como debilidad humeroperoneal. Las complicaciones cardíacas comienzan al final de la segunda década y es común la muerte súbita debido a arritmia ventricular (15).

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y Becker representan 2 extremos del espectro clínico asociado con mutaciones en el gen DMD que es responsable de codificar a la proteína distrofina y se encuentra en el locus Xp21. La DMD afecta hasta 1 de cada 3600 niños, por lo que esta distrofia muscular es la más común por incidencia; sin embargo, debido a la menor esperanza de vida, la DMD ocupa el segundo lugar en prevalencia entre las distrofias musculares (1,15).

La distrofia muscular oculofaríngea es un trastorno autosómico dominante de inicio en la edad adulta definido por blefaroptosis, disfagia y debilidad muscular proximal.
El inicio de los síntomas ocurre durante la cuarta o quinta década de la vida, perteneciendo al grupo de enfermedades de expansión de tripletes y es el resultado de expansiones cortas de una repetición de GCN en el extremo 50 de la proteína de unión de ARN poliadenilato 1 (PABPN1), un gen situado en el cromosoma 14q11. Los individuos normales tienen 10 repeticiones de GCN. La incidencia de la distrofia oculofaringea entre diferentes poblaciones, fluctúa de 1 en 1000 en Quebec a 1 en 200,000 en Francia y Norte de Europa (16).

La presentación de miopatía distal es infrecuente, sin embargo, puede resultar útil dividirlas para su estudio en: aparición temprana (antes de los 40 años) y aparición tardía (después de los 40 años). Las miopatías distales clásicas son: Miyoshi, Nonaka, Laing, Welander y Udd (1). La prevalencia de algunos trastornos, como la distrofia muscular tibial, varía geográficamente, con una prevalencia en Finlandia de 8 en 100 000 habitantes y en Inglaterra de 0.9%(3).

Las miopatías congénitas son un grupo de trastornos musculares genéticos caracterizados clínicamente por hipotonía y debilidad, generalmente desde el nacimiento con un curso clínico estático o de progresión lenta. Su clasificación está en constante revisión a medida que se identifican más genes y se asocian con sus diversas expresiones fenotípicas e histológicas; actualmente se divide en: miopatía nemalínica, miopatía del núcleo (central y multiminicore); miopatía centronuclear (miopatía miotubular y miopatía centronuclear autosómica); miopatía por desproporción de tipo de fibra congénita y miopatía por almacenamiento de miosina. La miopatía congénita, tiene una incidencia estimada de alrededor de 1: 25 000 y se ha informado que representa el 14% de todos los casos de hipotonía neonatal (17).

Las miopatías metabólicas se pueden dividir en trastornos metabólicos de lípidos, glucógeno y trastornos mitocondriales. Los síntomas generalmente son provocados por el ejercicio o cualquier factor que induzca estrés metabólico y pueden superponerse a un curso clínico estático-progresivo de la debilidad (1). Los trastornos del metabolismo mitocondrial pueden resultar en un fenotipo amplio de trastornos que involucran tanto síndromes neurológicos como enfermedades que involucran sistemas extraneurológicos, donde la afectación muscular es común.
Las tres miopatías lipídicas más comunes son la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (incidencia de 1 en 250 000), la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (incidencia estimada de 1 en 40 000 a 1 en 120 000) y la deficiencia de proteínas trifuncionales (extremadamente rara) . La característica más común de estos trastornos es la debilidad o el dolor inducidos por el ejercicio junto con la rabdomiólisis.

Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno que afectan a los músculos se presentan con intolerancia al ejercicio y rabdomiólisis, como se observa con la enfermedad de McArdle (GSD5) y la enfermedad de Tarui (GSD7); o con miopatía sin rabdomiólisis, como en la enfermedad de Pompe (GSD2) (18).

DIAGNÓSTICO

Para el abordaje correcto de las miopatías genéticas necesitamos un adecuado enfoque diagnóstico que requiere no nada más la realización del panel genético sino la integración del historial médico completo (signos clínicos, edad de aparición, distribución del patrón de debilidad, antecedentes familiares y características específicas como contracturas tendinosas, fenómeno miotónico etc.). Estos hallazgos, junto con investigaciones como la creatininfosfoquinasa sérica (CPK), la electromiografía (EMG), la biopsia muscular y la resonancia magnetica pueden orientar las pruebas hacia un diagnóstico genético específico (19). Las técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS), como los paneles de genes dirigidos y la secuenciación del exoma completo (WES) por sus siglas en ingles whole exome sequencing así como el MLPA por sus siglas en ingles multiplex ligation-dependent probe amplification, han revolucionado el proceso de diagnóstico de las miopatías hereditarias (20).

Este tema es de gran relevancia debido a que actualmente existen muchos fármacos aprobados por la FDA así como múltiples ensayos fase 3 para el tratamiento de estas patologías musculares que anteriormente no existían; así mismo su detección oportuna es pilar para su adecuado tratamiento y mejor pronóstico ya que al ser patologías poco conocidas, el retraso en el diagnóstico suele ser de hasta 13 años (21).

.

3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las miopatías genéticas son consideradas a nivel mundial como “enfermedades huérfanas” debido a la baja incidencia reportada; por ello hay pocos estudios a nivel internacional en relación con prevalencias, incidencias y descripciones fenotípicas de cohortes de pacientes acerca de estas patologías.

Las miopatías de causa genética presentan un importante reto diagnóstico. Aunque en países de primer mundo cuentan con la disposición de estudios genéticos como NGS, MLPA y WES, en países como México desde hace pocos años se ha visto que los pacientes están teniendo acceso a la realización de estudios genéticos, lo cual es importante para el establecimiento de nuevas terapias farmacológicas.

Por lo anteriormente descrito surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los fenotipos clínicos y genes implicados más frecuentes en las miopatías de sospecha de causa genética en una clínica de enfermedades neuromusculares?

4) HIPÓTESIS

Al ser un estudio meramente descriptivo no se requiere de hipótesis.

5) OBJETIVOS

Objetivo Principal

Describir la frecuencia de los principales fenotipos clínicos y alteraciones genéticas de pacientes con sospecha de miopatía de causa genética, en un centro neuromuscular.

Objetivos secundarios.

- Describir la frecuencia de los diferentes tipos de miopatías genéticas en los estados de la república mexicana, de la población atendida en el Instituto Nacional de Neurología (INNN)
- Describir los resultados de los principales genes implicados en los diferentes fenotipos clínicos de miopatías genéticas.
- Determinar el retraso en el diagnóstico de los pacientes con miopatías genéticas.
- Describir las características clínicas y paraclínicas en los diferentes fenotipos clínicos de miopatías de causa genética.

6) JUSTIFICACIÓN

Las miopatías genéticas son patologías poco estudiadas a nivel mundial y sobre todo en nuestro país donde solo se cuenta con reportes de casos. El único estudio donde se habla de la prevalencia de las principales distrofias musculares en México es del año 2012; sin embargo no hay publicaciones donde se hable de las miopatías genéticas en general.

El presente trabajo pretende determinar cuáles son los principales fenotipos clínicos y genes asociados de las miopatías genéticas que se atienden en el INNN al ser un centro neuromuscular de referencia en todo el país, lo cual ayudará ampliamente a generar conocimiento para poder establecer un adecuado diagnóstico y con ello evitar el retraso en el mismo que se ha reportado muy alto en países de primer mundo, mejorando la calidad de vida de los pacientes y tratando las complicaciones asociadas a cada afección antes de que aparezcan.

La importancia de este proyecto es alta, ya que no existen estudios a nivel nacional con este enfoque, debido a la baja incidencia de estas patologías musculares.

7) METODOLOGÍA

A. Diseño de estudio:

Estudio observacional , transversal y descriptivo

B. Población y muestra:

Todos los pacientes con diagnóstico de sospecha de miopatía de causa genética atendidos en la clínica de enfermedades neuromusculares del INNN en el periodo comprendido de enero 2017 a julio 2021. Muestreo no probabilístico por conveniencia del investigador.

C. Criterios de selección del estudio:

Criterios de inclusión:

- Pacientes 18 años.
- Género indistinto.
- Con diagnóstico de sospecha de miopatía de causa genética clínicamente atendidos en la Clínica de Enfermedades Neuromusculares del INNN, con los siguientes fenotipos:
  a) Distrofia miotónica
  b) Distrofia de cinturas
  c) Miopatías distales
  d) Distrofia Fascioescapulohumeral
  e) Miopatías metabólicas
  f) Miopatías congénitas
  g) Distrofia oculofaríngea
  h) Emery-Dreifuss
  i) Miopatías axiales.

Criterios de exclusión:

- Edad menor a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de miopatías inflamatorias.
- Pacientes con enfermedades de motoneurona probables.
- Pacientes con miopatías infecciosas.

Criterios de eliminación:

- Falta de consentimiento informado.
- Paciente que desee retirarse del estudio.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

D. Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Por el diseño del estudio no se requiere variable dependiente				
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen el aspecto de humanos como mujer u hombre.	Hombre o mujer.	Nominal	Frecuencias
Edad	Edad cronológica del paciente del inicio de los signos y síntomas al momento de diagnóstico.	Años	Continua	Media, DE
Tiempo del inicio de los síntomas al diagnostico	Periodo de tiempo transcurrido del inicio de signos y síntomas al diagnóstico.	Años	Continua	Mediana (RIQ)
Antecedente familiar con diagnóstico de miopatía genética	Paciente con familiar de primera o segunda línea con diagnostico confirmado de miopatía genética.	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia
Puntuación en escala Rankin modificada al diagnostico	Escala que valora funcionalidad del paciente. puntuación de 1 a 6 puntos.	Puntaje	Continua	Mediana (DE)
Puntuación en la escala MRC score al diagnostico	Escala 0 a 60 puntos que se realiza en varios grupos musculares de extremidades superiores e inferiores	Puntaje	Continua	Mediana (DE)
Primer síntoma de inicio de cuadro clínico	Primer síntoma que nota el paciente en el inicio de su padecimiento: 1) Debilidad en extremidades superiores 2) Debilidad en extremidades		Nominal	Frecuencia (%)

	inferiores 3) Fatiga 4) Intolerancia al ejercicio 5) Síntomas bulbares (disartria, disfagia y/o disnea).			
Fenotipo clínico distrofia de cinturas	Paciente con sospecha clínica de miopatía genética con inicio y afección principal de músculos de cintura escapular y pélvica.	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Fenotipo clínico de distrofia miotónica	Paciente con sospecha clínica de miopatía clínica, con fenómeno miotónico clínica y/o electrofisiológicamente.	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Fenotipo facio-escapulo-humeral.	Paciente con diagnóstico clínico de miopatía genética que presenta afección facial bilateral y afectación de musculatura de cintura escapular (principalmente bíceps)	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Fenotipo clínico oculofaringea	Paciente con diagnóstico clínico de miopatía genética que presenta ptosis y afección de musculatura bulbar (disartria, disfagia y/o disnea)	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Fenotipo clínico Emery-Dreifuss	Paciente con diagnóstico clínico de miopatía genética, con afectación facial, contracturas tendinosas (talones, codos), debilidad en musculatura escapular y distal en extremidades inferiores.	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Fenotipo clínico de miopatía congénita	Paciente con diagnóstico clínico de miopatía congénita,	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)

	con afectación clínica desde el nacimiento, síntomas estables y hallazgos en biopsia muscular característicos (central core, multminicore)			
Fenotipo citopatia mitocondrial	Paciente con diagnóstico clínico de miopatía genética, hallazgos característicos en biopsia muscular (fibras rojas rasgadas, fibras COX fantasmas).	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Escapula alada	Presencia de escapula alada a la maniobra de extender los brazos	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Fenómeno de rippling muscular	Presencia de contracción de grupo muscular sostenida con silencio electrico.	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Niveles séricos de CPK al diagnostico	Medición sérica de CPK al momento del diagnostico.	UI/ml	Continua	Mediana (RIQ)
Perdida de la marcha independiente	Edad cronológica (años) al momento de requerir de apoyo (bastón o silla de ruedas) para la deambulación	años	Nominal	Media (DE)
Afección cardiaca	Paciente con alteración cardiaca, a través de electrocardiograma (trastorno del ritmo) o ecocardiográfica (insuficiencia cardiaca)	Dicotómico (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Afección pulmonar	Paciente con alteración pulmonar de manera clínica (somnolencia diurna, ronquido), por laboratorio gasometría (hipoxia y/o hipercapnia), o por espirometría (patrón restrictivo)	Dicotómico (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Reacción inflamatoria en biopsia muscular	Presencia de reacción inflamatoria en biopsia muscular en tinción de Hematoxilina y Eosina	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)

Inestabilidad de membrana en electromiografía	Presencia de fasciculaciones, ondas positivas y/o fibrilaciones en la electromiografía al momento del diagnostico	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Frecuencia (%)
Tiempo de seguimiento en la clínica	Tiempo (años) de seguimiento en la clínica de enfermedades neuromuscular desde el diagnostico hasta la última cita al momento del estudio	años	Continua	Mediana (RIQ)

E. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se determinó la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov; si la distribución es normal las variables continuas se describen en media, ± desviación estándar; y si la distribución no es normal las variables continuas se describen en mediana y rango intercuartilico. Las variables categóricas se describen en frecuencias y porcentajes.

El análisis estadístico será realizado a través del programa estadístico SPSS versión 22.

8) RESULTADOS

Se reclutaron 85 pacientes con miopatías genéticas. La prevalencia femenina fue del 53%. Los estados de la república con mayor número de casos fueron: Ciudad de México con 42.35%, Estado de México con 15.29%, Hidalgo con 10.58% y Guanajuato con 4.7%.

El inicio de síntomas fue a los 27.6 ± 17.9 años y el diagnóstico establecido a los 36.8 ± 16.6 años, con un retraso del mismo de 7 (RIQ 4-13.5). La puntuación MRC y la escala de Rankin en el momento del diagnóstico fueron 45.9 ± 8.3 y 1.7 ± 0.7, respectivamente.

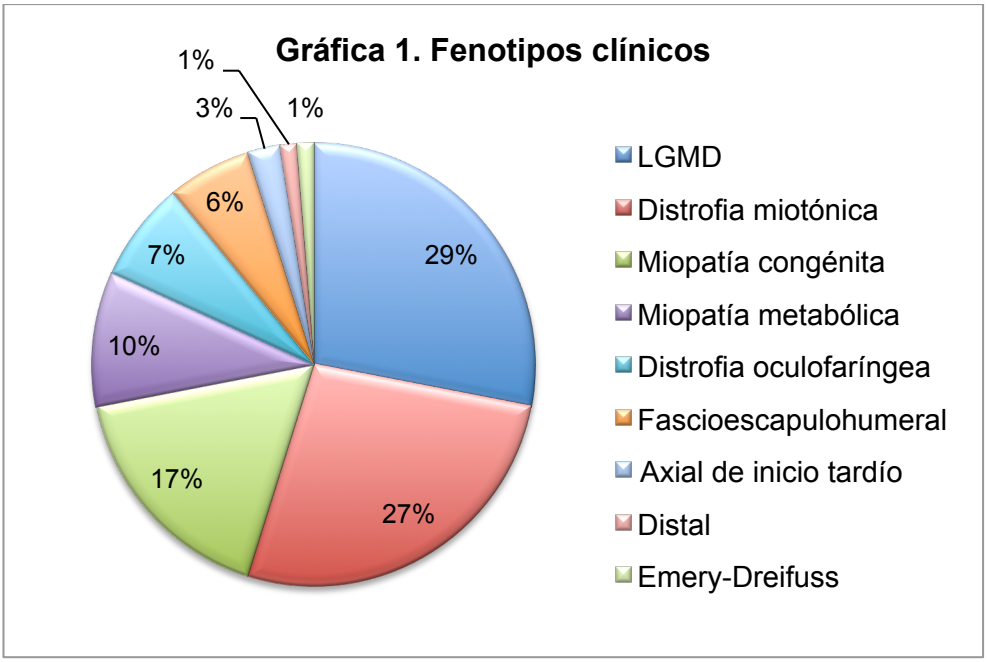
La prevalencia de síntomas neuromusculares fue la siguiente: debilidad muscular 100%, escápula alada 34%, mialgia 33%, intolerancia al ejercicio 29%, pseudohipertrofia de gastrocnemios 11% y rippling 9%. Solo 8 (9.4%) pacientes perdieron la marcha independiente, con una edad media de 32.8 ± 17.7 años (ver tabla 1). Los niveles de CK al diagnóstico fueron 1189.1 ± 2625 UI / dL. El patrón de electromiografía encontrado en 71 pacientes (83.52%) fue miopático y 9 (10.58%) neurogénico, de los cuales 5 pacientes contaban con diagnóstico de LGMD sin características clínicas compatibles con afección neuropática.

Los fenotipos clínicos encontrados en los 85 pacientes fueron los siguientes: 23 con distrofia muscular de cinturas (28%), 22 con distrofia miotónica (26.8%), 14 con miopatía congénita (17.1%), 8 con miopatía metabólica (9.8%), 6 con distrofia muscular oculofaríngea (7.3%), 5 con distrofia facioescapulohumeral (6.1%), 2 con miopatia axial de inicio tardío (2.4%) y solo 1 paciente con miopatia distal y otro con Emery-Dreifuss (1.2%) respectivamente. Se observan en la grafica 1.

Se documentó que solo 14 pacientes (16.47%), presentaron afección cardiaca, de los cuales 9 tenian diagnostico de DM1, 3 de LGMD, 2 de miopatía congénita y 1 de Emery-Dreifuss. Por otro lado 22 pacientes (25.88%) presentaban afección pulmonar siendo su diagnóstico más frecuente DM1 con 14 afectados, miopatia congenita con 3 y LGMD con solo 2 pacientes.

Cuarenta y cinco pacientes (52.9%) se sometieron a estudio genético; 17 tenían DM1 con > 100 repeticiones CTG en el gen DMPK, 12 eran positivas para LGMD (7 calpaína-3 y 5 disferlina), 5 eran positivas para la mutación del gen PABPN1 y 2 para la mutación de rianodina. Se realizó biopsia muscular en 40 pacientes (47%), con patrones miopáticos específicos en 37 pacientes (92.5%). Ver figura 1.

Tabla 1.Características clínicas en pacientes con miopatías genéticas	
	N (%)
Género femenino	45 (53)
Edad (años) inicio de los síntomas ±DS	27.6±17.9
Tiempo retraso del diagnóstico (IQR)	7 (4-13.5)
MRC al diagnóstico ±DS	45.9 ± 8.3
Escala de Rankin al diagnóstico ±DS	1.7 ± 0.7
Prevalencia de síntomas neuromusculares	
Debilidad muscular Escapula alada Mialgia Intolerancia al ejercicio Pseudohipertrofia Rippling	85 (100) 29 (34.2) 28 (33.7) 24 (29.1) 9 (11.6) 7 (9.2)
Perdida de la marcha independiente	8 (9.4)
Edad (años) de perdida de marcha ±DS	32.8± 17.7



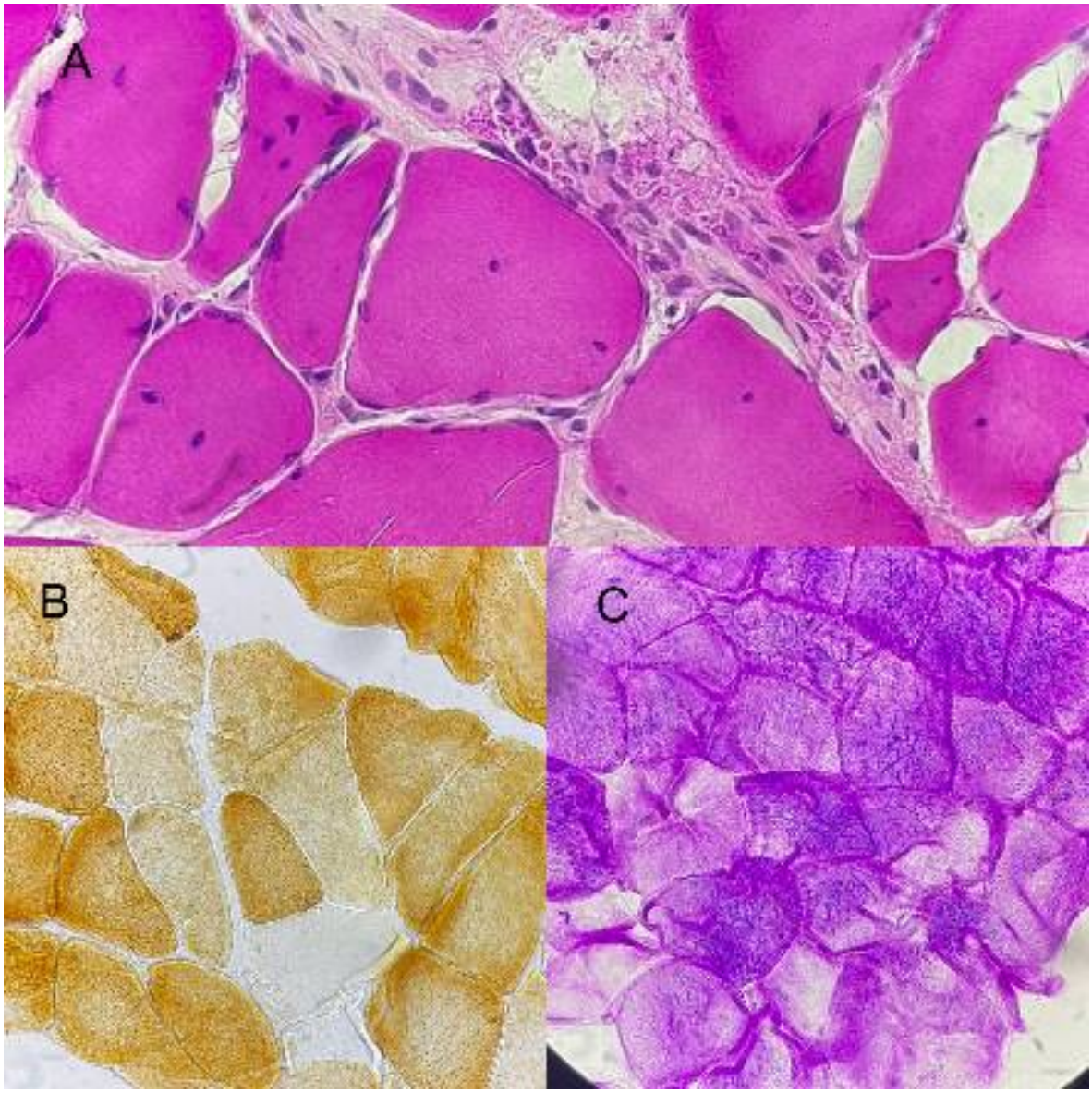


Figura 1. Cambios histológicos en miopatías genéticas. (A) Tincion H&E paciente con DM1, se observa variabilidad de la forma y tamaño de las fibras musculares, con proliferacion e internalización nuclear e importante aumento de tejido conectivo con visualización de saccus nucleares. (B). Tinción COX, paciente con fibras pálidas y fantasmas sugestivas de mitocondriopatía. (C). Tincion PAS +, patron moteado por la presencia de algunas fibras con ausencia de reacción.

9) DISCUSIÓN

Nuestro estudio proporciona un panorama amplio de la enfermedad muscular genética en adultos en México, debido a que existen muy pocos estudios que aborden este tema y solamente contamos con series de casos de distrofias o miopatías de manera aislada.

Al ser el Instituo Nacional de Neurología y Neurocirugía un centro de referencia con especialización en enfermedades neuromusculares, de los 85 pacientes que reclutamos, observamos que las mujeres estuvieron más afectadas con una prevalencia del 53%, lo cual difiere de estudios reportados en España, donde observaron que la prevalencia de enfermedades musculares geneticas en hombres fue mayor con un 67.33 de 100 000 habitantes en comparación con las mujeres 50.80 de 100 000 (22).

Los principales estados de la república de los que venían nuestros pacientes fueron Ciudad de México (CDMX) con 42.35%, Estado de México con 15.29%, Hidalgo con 10.58% y Guanajuato con 4.7%. Si bien nuestra Institución se encuentra en CDMX, una de las explicaciones a esta alta prevalencia en éstas zonas son la endogamia y consanguineidad que aun existe en algunos poblados del valle de México , sin embargo hasta la fecha no existe un estudio que explique cuales son los estados de la república más afectados por enfermedades neuromusculares. En 2016 pantoja et.al publicaron que en una población aislada de Tlaxcala existía una variante fundadora de LGMD2A con una frecuencia de portador de 1 por cada 11 habitantes (12) aunque en nuestro estudio no tuvimos ningun individo afectado de este estado.

En relación a los principales fenotipos clínicos reportados en nuestra población que fueron 28% con distrofia muscular de cinturas, 26.8% con distrofia miotónica, 17.1% con miopatía congénita, 9.8% con miopatía metabólica, 7.3% con distrofia muscular oculofaríngea y 6.1% con distrofia facioescapulohumeral, no encontramos un estudio mexicano que pudieramos comparar con el nuestro ya que la mayoría abordan las miopatías genéticas y adquiridas en adultos y niños en general, sin embargo en 2009 un estudio de prevalencias de enfermedad muscular en Inglaterra reporta que los diagnósticos más frecuentes en su poblacion fueron: 28.6% distrofia miotonica, 22.9% distrofinoptia y 10.7% fascioescapulohumera(3).En 2014, en Nueva Zelanda se encuentra esta misma frecuencia en su población(19).

Pagola et.al en 2019 publicó la prevalencia de las enfermedades musculares geneticas en España encontrando que la distrofia miotónica tipo 1 fue la condición más común con 35.90 / 100 000, seguida de la distrofia muscular facioescapulohumeral con 5.15 / 100 000 y la distrofia muscular de cinturas tipo 2A con 2.5 / 100 000 (22); lo cual coincide con muchos estudios de Europa como el publicado por Husebye SA et.al en 2020 informando que en el norte de Noruega la distrofia miotónica fue el trastorno muscular más común en adultos con una prevalencia mínima de 11.84 / 100 000 seguida de distrofia muscular facioescapulohumeral con 6.42 / 100 000 y distrofias musculares de cinturas con 4.2 / 100.000, siendo las mutaciones CAPN3 (calpaina) las más frecuentes, seguidas de las mutaciones en ANO5 (anoctamina5) y FKRP (fukutina) (23).

Nostros reportamos 12 casos de LGMD de las cuales , CAPN3 ocupo el 58.3% y DYSF 41.6%, lo cual es muy similar a lo reportado en 2018 por Nallamilli et.al en una cohorte de pacientes en Estados Unidos de América encontrando como causas prinicpales: *CAPN3* (17%), *DYSF* (16%), *FKRP* (9%) y *ANO5* (7%) (24). Por otro lado en las pobaciones de medio oriente las causas más comunes son las sarcoglicanopatías, como lo publicado en 2019 por Xie Z et.al sobre una cohorte de pacientes chinos con LGMD2D (alfa-sarcoglicaopatia) como causa más comun(5). En 2017 Afagh et.al en Irán con LGMD2E (beta-sarcoglicanopatia) como causa principal (4) y en 2020 Liang et.al en Taiwan con LGMD2I (por deficiencia de fukutina) (6).

El estudio más grande realizado en nuestro país en relación a las patologías musculares fue un estudio multicentrico realizado en 2012 donde mediante biopsia muscular e inmunofluorescencia (sin estudio genetico molecular), se obtuvieron las causas más comunes de distrofias musculares encontrando 52.36% distrofinopatías, 18.40% de disferlinopatías, 14.15% de sarcoglicanopatías, 11.32% de calpainopatías, 1.89% de merosinopatías, 1.42% de caveolinopatías y 0.47% de emerinopatías(9). Sin embargo en este estudio únicamente se estudiaron 12 proteinas específicas en relación a los reactivos e insumos que había en ese momento y fue basado únicamente en histopatología por lo cual no podemos comparar adecuadamente nuestros resultados.

Otros estudios en relacion a las LGMD publicados en nuestro país es el de Navarro Cobos et.al en 2017 quien publicó que 1 de cada 64 individuos de ascendencia mexicana son portadores de la variante patógena europea más común de *FKRP de* p. (Leu276Ile) lo que sugiere un infradiagnóstico en nuestra poblacion debido a que se ha encontrado que en México, el 3.3% de los pacientes con diagnósticos presuntivos de distrofinopatía demostraron mutaciones en FKRP que conducen a LGMD2I, siendo junto Brasil hasta esa fecha, los únicos dos países latinoamericanos con presencia de esta mutación(25).

Una serie de casos del INR publicada en 2016 por Alexandra B Luna-Angulo et.al señaló la experiencia por 3 años de las enfermedades neuromusculares evaluadas en ese instituto mediante detección de alteraciones en la expresión de diferentes proteínas por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en músculo, reportando: disferlina en 50 pacientes (31.8%), sarcoglicanos en 45 (28.6%), calpaína-3 en 3 (1.91%) y caveolina en 3 (1.91%) (26). Estos datos no se parecen a los encontrados por nuestro estudio, aunque hay que aclarar que ninguno de estos casos fue corroborado mediante algun estudio genético y por ese motivo no se puede correlacionar directamente con nuestros resultados debido a que hay causas secundarias que pudieran alterar la expresividad por IFI de algunas proteínas musculares.

Ana Cotta et.al en 2017 publicó en Brasil que los diagnosticos más frecuentes de enfermedades neuromusculares encontrados en su población fueron: distrofinopatía 28.70%, mitocondriopatía 20.59%, atrofia muscular espinal 9.86%, distrofia muscular de cinturas 9.79%, distrofia miotónica tipo 18.61% y distrofia facioescapulohumeral en 6.17%(7). Llama la atención que en la mayoría de las poblaciones de Europa y Asia la distrofia fascioescapulohumeral es más común que en los pocos estudios encontrados en latinoamerica, por lo cual observamos que nuestra población se comporta como estos últimos.

Por otro lado la distrofia miotónica de steinert es la distrofia mas comun en adultos sobre todo en Europa Occidental y América del norte (1 en 8000 habitantes) así como en Japón (1 en 20 000 habitantes), lo cual coincide con nuestra población donde también obtuvo el segundo lugar, en comparación con Brasil que cayó hasta el 5º lugar, creemos que esto se puede deber a que como lo informó Murillo Melo et.al la incidencia de DM1 es alta en méxico por nuestro origen mestizo donde se fusiona la mezcla entre los habitantes nativos americanos (56.4%), migrantes europeos que llegaron desde España y el sur de Europa (41.8%) y africanos occidentales traídos a México a través de la trata transatlántica de esclavos (1.8%) (27).

En cuanto a la distrofia oculofaringea, nuestros pacientes venian de la ciudad de mexico o sus alrededores como Hidalgo, lo cual coincide con lo reportado por Cruz–Aguilar en 2017 en la cohorte de pacientes mexicanos con mencionada patología(16).

El patrón de electromiografía encontrado en 71 pacientes (83.52%) fue miopático y 9 (10.58%) neurogénico, de los cuales 5 pacientes contaban con diagnóstico de LGMD sin características clínicas compatibles con afección neuropática, lo cual concuerda con lo reportado por Magri et.al en la cohorte de pacientes italianos con LGMD donde evidenciaron un patrón miopático en 77.4% y neurogénico en 10.99% , generalmente en los pacientes con fenotipo LGMD1B, LGMD1C y LGMD2A (28).

En nuestro estudio, 52.9% de los pacientes se sometieron a estudio genético, llegando a un diagnóstico molecular y a 47% se les realizó biopsia muscular, lo cual es muy similar a lo reportado por Ana Cotta en Brasil donde obtuvieron de una cohorte de 1603 pacientes, el diagnostico molecular en 48.8% y por biopsia muscular en un 51.2%(7). Sin embargo en Estados Unidos (24) de una cohorte de 4656 pacientes se obtuvo un diagnostico molecular en solo 27% (1259 casos), aunque el número de pacientes entre estos estudios es muy diferente para compararlos.

Por último detectamos que el diagnóstico neuromuscular específico se realizó a los 36.8 ± 16.6 años, con un retraso del mismo de 7 (RIQ 4-13.5), lo cual es menor que el reportado en poblaciones Europeas donde mencionan hasta 13 años de retraso (21), esto se puede deber a que somos un centro neurológico con especialistas en enfermedades neuromusculares y hoy en día contamos con mayor infraestructura donde se sospecha la enfermedad neuromuscular y se llega a un diagnóstico certero.

10) CONCLUSIONES

1. Las principales miopatías genéticas en el adulto en nuestra población fueron la distrofia muscular de cinturas y la distrofia mitónica tipo 1.

2. El diagnóstico genético se obtuvo en un 52.9% y se realizó biopsia muscular en 47% de los pacientes, ésta última en ocasiones como diagnóstico (miopatias metabólicas) y en otras como apoyo a descartar patologías alternas en casos donde no se contó con panel genético, lo cual es importante porque hemos notado que en los últimos años en México se cuenta cada vez más con accesibilidad genética.

3. Existe un retraso importante en el diagnostico de estas patologías por considerarlas enfermedades huerfanas, lo cual influye gravamente en su pronóstico al no detectar complicaciones cardiacas y respiratorias y al no incidir de manera temprana en rehabilitacion y en muchas ocasiones en nuevos fármacos que pudieran cambiar el curso de la enfermedad.

11) REFERENCIAS

1. Shieh PB. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. Neurol Clin. 2013 Nov.
2. Chakravorty S, Nallamilli BRR, Khadilkar SV, et al. Clinical and Genomic Evaluation of 207 Genetic Myopathies in the Indian Subcontinent. Front Neurol. 2020.
3. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain. 2009 Nov.
4. Alavi A, Esmaeili S, Nilipour Y, Nafissi S, Tonekaboni SH, Zamani G, Ashrafi MR, Kahrizi K, Najmabadi H, Jazayeri F. LGMD2E is the most common type of sarcoglycanopathies in the Iranian population. J Neurogenet. 2017 Sep.
5. Xie Z, Hou Y, Yu M, Liu Y, Fan Y, Zhang W, Wang Z, Xiong H, Yuan Y. Clinical and genetic spectrum of sarcoglycanopathies in a large cohort of Chinese patients. Orphanet J Rare Dis. 2019.
6. Liang WC, Jong YJ, Wang CH, et al. Clinical, pathological, imaging, and genetic characterization in a Taiwanese cohort with limb-girdle muscular dystrophy. Orphanet J Rare Dis. 2020.
7. Cotta A, Paim JF, Carvalho E, da-Cunha-Júnior AL, Navarro MM, Valicek J, Menezes MM, Nunes SV, Xavier-Neto R, Baptista S Junior, Lima LR, Takata RI, Vargas AP. The relative frequency of common neuromuscular diagnoses in a reference center. Arq Neuropsiquiatr. 2017.
8. Bevilacqua JA, Guecaimburu Ehuletche MDR, Perna A, Dubrovsky A, Franca MC Jr, Vargas S, Hegde M, Claeys KG, Straub V, Daba N, Faria R, Periquet M, Sparks S, Thibault N, Araujo R. The Latin American experience with a next generation sequencing genetic panel for recessive limb-girdle muscular weakness and Pompe disease. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jan.
9. Gómez-Díaz B, Rosas-Vargas H, Roque-Ramírez B, Meza-Espinoza P, Ruano-Calderón LA, Fernández-Valverde F, Escalante-Bautista D, Escobar-Cedillo RE, Sánchez-Chapul L, Vargas-Cañas S, López-Hernández LB, Bahena-Martínez E, Luna-Angulo AB, Canto P, Coral-Vázquez RM. Immunodetection analysis of muscular dystrophies in Mexico. Muscle Nerve. 2012.
10. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2019 Nov.
11. Carter JC, Sheehan DW, Prochoroff A, Birnkrant DJ. Muscular Dystrophies. Clin Chest Med. 2018 Jun.
12. Pantoja-Melendez CA, Miranda-Duarte A, Roque-Ramirez B, Zenteno JC. Epidemiological and Molecular Characterization of a Mexican Population Isolate with High Prevalence of Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2A Due to a Novel Calpain-3 Mutation. PLoS One. 2017.
13. Wicklund MP. The muscular dystrophies. Continuum (Minneap Minn). 2013 Dec;19(6 Muscle Disease):1535-70.
14. Angelini C. LGMD. Identification, description and classification. Acta Myol. 2020 Dec
15. Cruz Guzmán Odel R, Chávez García AL, Rodríguez-Cruz M. Muscular dystrophies at different ages: metabolic and endocrine alterations. Int J Endocrinol. 2012.

16. Cruz-Aguilar M, Guerrero-de Ferran C, Tovilla-Canales JL, Nava-Castañeda A, Zenteno JC. Characterization of PABPN1 expansion mutations in a large cohort of Mexican patients with oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD). J Investig Med. 2017.
17. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo C, Baldacci J, Minetti C, Astrea G, Bruno C, Santorelli FM; Italian Network on Congenital Myopathies. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. Ital J Pediatr. 2017 .
18. Cohen BH. Mitochondrial and Metabolic Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1732-1766.
19. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. Neuroepidemiology. 2014.
20. Ioannis Zaganas, Vasilios Mastorodemos, Martha Spilioti et.al. Genetic cause of heterogeneous inherited myopathies in a cohort of Greek patients. Molecular Genetics and Metabolism Reports, Volume 25,2020.
21. Fanin M, Nascimbeni AC, Aurino S, Tasca E, Pegoraro E, Nigro V, Angelini C. Frequency of LGMD gene mutations in Italian patients with distinct clinical phenotypes. Neurology. 2009.
22. Pagola-Lorz I, Vicente E, Ibáñez B, et al. Epidemiological study and genetic characterization of inherited muscle diseases in a northern Spanish region. Orphanet J Rare Dis. 2019.
23. Husebye SA, Rebne CB, Stokland AE, Sanaker PS, Bindoff LA. A hospital based epidemiological study of genetically determined muscle disease in south western Norway. Neuromuscul Disord. 2020.
24. Nallamilli BRR, Chakravorty S, Kesari A, et al. Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. Ann Clin Transl Neurol. 2018;5(12):1574-1587.
25. Navarro-Cobos MJ, González-Del Angel A, Estandia-Ortega B, Ruiz-Herrera A, Becerra A, Vargas-Ramírez G, Bermúdez-López C, Alcántara-Ortigoza MA. Molecular analysis confirms that FKRP-related disorders are underdiagnosed in mexican patients with neuromuscular diseases. Neuropediatrics 2017
26. Luna-Angulo AB, Suárez-Sánchez R, Cortés-Callejas H, et al. Diagnóstico molecular de enfermedades neuromusculares en el Instituto Nacional de Rehabilitación, situación actual y perspectivas. Investigación en Discapacidad. 2016;5(1):9-26.
27. Murillo-Melo NM, Márquez-Quiróz LC, Gómez R, et al. Origin of the myotonic dystrophy type 1 mutation in Mexican population and influence of Amerindian ancestry on CTG repeat allelic distribution. Neuromuscul Disord. 2017;27(12):1106-1114.
28. Magri F, Nigro V, Angelini C, et al. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. Muscle Nerve. 2017.