

Las Distrofias Musculares Congénitas (DMC) representan desde el punto de vista clínico y genético un grupo heterogéneo de enfermedades dentro **de la patología neuromuscular**.

Las DMC se pueden clasificar en función de las proteínas que están afectadas, como resultado de las mutaciones en los distintos genes implicados (los genes son los que codifican las proteínas) , su localización y su función.

El colágeno VI es una proteína estructural importante de la matriz extracelular del músculo esquelético y otros tejidos como la piel, tendones y ligamentos proporcionando la forma, dotando de fuerza y flexibilidad a los tejidos. Es importante porque las alteraciones en tendones y ligamentos están asociadas a las otras manifestaciones de la enfermedad como la hiperlaxitud, las retracciones y los problemas de cicatrización.

En la DMC por déficit de colágeno VI hay una alteración de la matriz extracelular de los tejidos donde se expresa, no solo en el músculo esquelético. Hay **tres genes implicados** en la síntesis de colágeno VI (**COL6A1, COL6A2 y COL6A3**), mutaciones patogénicas en cualquiera de los tres genes, se traducen en graves consecuencias degenerativas.

Clínicamente, en función de la fenología, **se han descrito 2 tipos de enfermedades**, y en ambas el responsable es una mutación en cualquiera de los 3 genes responsables de la síntesis de colágeno VI : **DMC de Ullrich, DMC de Bethlem y formas intermedias que se denominan miopatías asociadas a colágeno VI (COL6-RM por las siglas en Ingles)** .

Inicialmente estas patologías se describieron de forma separada y se diferenciaban por la gravedad de presentación y el modo de herencia:

- **La DMC de Ullrich**, más grave y con herencia autosómica recesiva o dominante. A menudo las mutaciones son **de novo**, es decir que ni los padres ni los abuelos presentan esa alteración genética y que es el resultado de una mutación nueva en una célula germinal de los padres (óvulo o espermatozoide) o en el cigoto.
- **La DMC de Bethlem**, principalmente son dominantes y clínica menos grave, aunque raramente, se ha encontrado un patrón de herencia autosómica recesiva.
- Actualmente se está viendo una **fase intermedia** según la evolución.

Clínicamente se presentan desde el nacimiento con hipotonía e hiperlaxitud distal asociada a contracturas proximales (rodillas, codos). Puede existir cifoescoliosis o tortícolis congénita, calcáneo protuyente y luxación de caderas. Las contracturas tienden a mejorar al inicio, para luego volver a progresar. Desde el punto de vista motor, la mayoría de los pacientes adquiere la marcha y la mantiene hasta finales de la primera década. Acompañando la pérdida de la marcha existe una insuficiencia respiratoria nocturna que se instala progresivamente, aunque puede preceder a la pérdida motriz. En la piel se describen características como hiperqueratosis folicular y queloides cicatrizales. El nivel intelectual es normal.

La distrofia muscular congénita de Ullrich

(UCMD, por sus siglas en inglés) se caracteriza por aparición temprana, debilidad muscular generalizada y de progresión lenta, múltiples contracturas articulares proximales, hipermovilidad acusada de las articulaciones distales e inteligencia normal. Entre los hallazgos neonatales pueden encontrarse

debilidad de los músculos faciales, paladar ojival, luxación de cadera congénita, calcáneo prominente, torticolis, deformidad cifótica transitoria, contracturas (que afectan particularmente a codos y rodillas) y laxitud distal (que afecta a manos, pies y dedos).

Existe un retraso en las diferentes etapas de desarrollo motor. Las articulaciones distales de las manos, tobillos, pies, dedos de los pies y dedos de las manos presentan hiperextensibilidad de por vida, pero con la edad, la hiperlaxitud distal puede ocasionar fuertes contracturas duraderas en la flexión de los dedos y tensión importante en el tendón de Aquiles. El retraso del desarrollo es frecuente.

En una fase temprana del curso de la enfermedad, la mayoría de contracturas se liberan espontáneamente, pero vuelven a aparecer con los años. A medida que progresa la enfermedad, normalmente se desarrolla rigidez espinal y escoliosis (en la primera o segunda década de la vida).

Los pacientes con UCMD normalmente tienen piel blanda y seca e hiperqueratosis folicular en las superficies extensoras de las extremidades.

El fallo respiratorio temprano es una complicación común y causa potencial de muerte.

El diagnóstico se basa en el historial del paciente, el reconocimiento de características clínicas típicas y por los hallazgos de reducción de colágeno VI en biopsia muscular y/o fibroblastos de piel. El diagnóstico debe confirmarse genéticamente. Es importante conocer la mutación y el modo de herencia. Si es de **novo** las probabilidades de tener otro hijo afecto son muy bajas. Existe la posibilidad de ofrecer un diagnóstico prenatal.

En la actualidad **no existe terapia curativa**, pero el tratamiento de apoyo puede mejorar de manera espectacular la calidad de vida de pacientes con UCMD.

Las principales **formas de tratamiento paliativo**: son fisioterapia, movilización temprana, extensión regular y entablillado. Normalmente, en la primera o segunda década de la vida se requiere soporte respiratorio con ventilación nocturna. Es necesaria la profilaxis de infecciones de tórax y el uso oportuno de antibióticos. Puede que se precise sonda nasogástrica para la alimentación, liberación quirúrgica de las contracturas y cirugía para evitar la progresión de la escoliosis.

La UCMD es una enfermedad progresiva grave. La mayoría de pacientes no puede caminar o sólo es capaz de hacerlo durante un corto periodo de tiempo, normalmente antes de la pubertad. Los niños pueden estar de pie y caminar con ayuda de férulas para piernas.

La DMC de Bethlem

Se trata de una distrofia muscular progresiva, principalmente son mutaciones dominantes, aunque raramente se ha encontrado un patrón de herencia recesiva. Suele manifestarse en la 1ª década con retracciones articulares importantes, de codos, aquileas e interfalángicas y que va progresando hacia debilidad muscular que afecta más a los músculos proximales que a los distales y a los extensores más que a los flexores.

Suele existir afectación respiratoria importante y la afectación funcional es variable.

Situación de la Investigación

En los últimos años se han hecho grandes progresos en el desarrollo de tratamientos para una serie de distrofias musculares y condiciones neuromusculares relacionadas entre sí, y como resultado, el número de ensayos clínicos está en constante crecimiento.

Las deficiencias de colágeno VI forman un grupo de enfermedades designadas como muy raras. Sin embargo, la inversión en investigación en esta materia está en decrecimiento respecto a otras áreas, y preocupa no poder dar continuidad a todos los trabajos hechos hasta la fecha.