

**Editorial:** Hospital Metropolitano  
**ISSN (impreso)** 1390-2989 - **ISSN (electrónico)** 2737-6303  
**Edición:** Vol. 28 N° 3 (2020) Julio - Septiembre  
**DOI:** <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol28/3/2020/8-13>  
**URL:** <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/80>  
**Pág:** 8-13

# Distrofia muscular de cinturas 2J, revisión bibliográfica y reporte de un caso pediátrico en Ecuador

## *2J girdle muscular dystrophy, bibliographic review and report of a pediatric case in Ecuador*

Liliana Reyes<sup>1</sup> , Pablo Villamar<sup>2</sup> , Nicolás Espinosa<sup>3</sup> ,

*Médico Residente del Posgrado de Pediatría Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Hospital Metropolitano Quito, Ecuador*<sup>1</sup>  
*Neurólogo Pediatra, Hospital Metropolitano Quito, Ecuador*<sup>2</sup>  
*Neurólogo Pediatra, Hospital Metropolitano Quito, Ecuador*<sup>3</sup>

Recibido: 11/05/2020 Aceptado: 25/06/2019 Publicado: 01/09/2020

### RESUMEN

La distrofia muscular de cinturas de las extremidades (LGMD, por sus siglas en inglés) incluye varios trastornos con etiologías heterogéneas. Se heredan en patrón autosómico recesivo o autosómico dominante y constituyen la cuarta causa genética más común de debilidad muscular, reportando una prevalencia de 1 en 20,000. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pueden presentarse desde la primera infancia hasta la edad adulta, dependiendo del subtipo de la enfermedad y de la proteína afectada. El diagnóstico inicial se realiza mediante pruebas genéticas antes de obtener una biopsia muscular. Hasta la actualidad no hay tratamientos que modifiquen la evolución de la enfermedad. El propósito de la terapia es conservar la independencia funcional y tratar las complicaciones asociadas, manteniendo al máximo la calidad de vida.

A continuación se reporta el caso de un paciente pediátrico, residente en Quito, Ecuador sin antecedentes patológicos ni familiares previos, con alteración de la motricidad fina progresiva dado por trastorno motor en manos, dedos en flexión, hipotrofia de eminencias tenar e hipotenar y atrofia de interóseos de manos, se realizan estudios en relación a neuropatía periférica distal con afectación de sensibilidad bilateral y simétrica, encontrando como única variante, cambios electromiográficos: polineuropatía crónica, sensitiva y motora de predominio axonal, (desmielinizante en menor grado), de grado marcado presumiblemente de etiología hereditaria. El diagnóstico final lo determinó estudio genético con mutación del gen TTN en relación con: Distrofia muscular de cinturas, tipo 2J (CINTURA ESCAPULAR DE PREDOMINIO DISTAL).

**Palabras claves:** Distrofia Muscular Limb-Girdle, músculo esquelético, calidad de vida.

### ABSTRACT

Limb girdle muscular dystrophy (LGMD) includes several disorders with heterogeneous etiologies. They are inherited in an autosomal recessive or autosomal dominant pattern and constitute the fourth most common genetic cause of muscle weakness, reporting a prevalence of 1 in 20,000. The clinical manifestations are nonspecific, can begin from early childhood to adulthood depending on the subtype of the disease and the protein affected. The initial diagnosis is made by genetic testing before obtaining a muscle biopsy. To date there are no treatments that modify the evolution of the disease. The purpose of therapy is to preserve functional independence and treat associated complications, maintaining quality of life as much as possible.

The following is the case of a pediatric patient, resident in Quito, Ecuador with no prior family or pathological history, with progressive fine motor disorder due to motor disorder in the hands, flexed fingers, hypotrophy of tenar and hypothenar eminences, and atrophy of interosseous hands, studies are performed in relation to distal peripheral neuropathy with bilateral and symmetrical sensitivity involvement, finding electromyographic changes as the only variant: chronic, sensitive and motor polyneuropathy with axonal predominance (demyelinating to a lesser degree), of marked degree presumably of hereditary etiology. The final diagnosis was determined by a genetic study with a mutation of the TTN gene in relation to: Girdle Muscular dystrophy, type 2J (DISTAL PREDOMINANT SCAPULAR GIRDLE).

**Keywords:** Limb-Girdle Muscular Dystrophy, skeletal muscle, quality of life.

**Liliana Reyes:**  
**Pablo Villamar:**  
**Nicolás Espinosa:**

**IDs Orcid**  
<https://orcid.org/0000-0002-6722-184X>  
<https://orcid.org/0000-0003-4563-7796>  
<https://orcid.org/0000-0001-9825-0136>

**Correspondencia:** Diego Pérez Gallegos  
**Teléfonos:** +593987137700  
**e-mail:** yego24@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de cinturas (LGMD, siglas en inglés) es un grupo de miopatías hereditarias genéticas, progresivas, altamente heterogéneas, que resultan de defectos en genes necesarios para la función muscular normal, el síntoma principal es la debilidad muscular predominantemente proximal de extremidades superiores e inferiores<sup>1,2</sup>. Puede afectar a personas desde la infancia hasta edad adulta.

Edad de inicio, modo de herencia, patrón de debilidad muscular, extensión de las contracturas, afectación cardiopulmonar, nivel de CK y la biopsia muscular ayudan a distinguir una LGMD de otra<sup>3</sup>. El patrón de herencia general puede ser autosómico recesivo (LGMD2) o autosómico dominante (LGMD1)<sup>4</sup>, cuya nomenclatura varía dependiendo el orden de descubrimiento para cada locus cromosómico<sup>1,5,6</sup>. Debido a la heterogeneidad y la falta de especificidad diagnóstica, existen pocos informes sobre la prevalencia de LGMD<sup>7</sup>, sin embargo ocupan la cuarta posición en frecuencia de debilidad muscular de etiología genética detrás de patologías como la distrofia muscular de Duchenne y Becker, la distrofia miotónica y la distrofia muscular facio escapulo humeral<sup>8</sup>.

Las características generales de las LGMD son debilidad progresiva y atrofia muscular que afecta principalmente a la cintura escapular (tipo escápulo humeral), la cintura pélvica (tipo pelvi femoral) o ambas. Sin embargo el curso clínico y la expresividad pueden ser variables incluso en un mismo genotipo.

La fuerza muscular distal generalmente se conserva, incluso en la etapa tardía de la enfermedad, muy a menudo otros músculos son afectados, como el corazón y los músculos respiratorios<sup>4,7</sup>.

Estudios de laboratorio: muestran que la concentración de creatina quinasa sérica suele estar moderadamente elevada. La electromiografía muestra cambios miopáticos con pequeños potenciales polifásicos.

La biopsia muscular revela cambios distróficos con degeneración y regeneración de las fibras musculares, división de las fibras, núcleos internos y fibrosis<sup>9,10</sup>.

Presentamos el estudio clínico, electromiográfico y genético de un caso de distrofia muscular de cinturas en un paciente sin otros antecedentes familiares previos.

## CASO CLINICO

Paciente masculino de 10 años de edad, prenatal sin complicaciones, nace por cesárea a las 38 semanas de edad gestacional, sin complicaciones.

Presenta cuadro progresivo desde los 6 años de edad, caracterizado por problemas de motricidad fina, parestesias en piernas y brazos y atrofia muscular distal en miembros superiores.

Exploración física: medidas antropométricas de acuerdo a edad de paciente, funciones mentales y lenguaje comprensivo y expresivo sin alteración, pares craneales sin alteración. Motilidad gruesa, control postural, marcha, subir y bajar gradas no demuestran déficit.

Tono muscular y fuerza normales en cinturas cervico axial, escapular y pélvica sin alteraciones.

Signos de Gowers negativo, funciones cerebelosas normales. Reflejos osteotendinosos bicipital, tricipital y estilradial bilateral abolidos.

Se evidencia trastorno distal en manos que se presentan en garra con motricidad fina torpe, escritura y actividades de su vida diaria se realizan con extrema dificultad, dedos en flexión, atrofia de eminencias tenar e hipotenar y atrofia de interóseos de las manos (*Figura 1, 2 y 3*), signos que se encuentran en relación con neuropatía periférica distal con afectación de sensibilidad bilateral y simétrica.



**Figura 1.** Se observa manos en garra con dedos en flexión.

**Fuente:** Los autores



**Figura 2.** Atrofia de interóseos de las manos.

**Fuente:** Los autores



**Figura 3.** Atrofia de eminencias tenar e hipotenar.

**Fuente:** Los autores

Dada la sospecha clínica se solicita complemento de estudios que puedan determinar la naturaleza de la lesión. Se realiza resonancia magnética de cerebro y medula espinal sin demostrar afectación del sistema nervioso central ni de sustancia blanca.

Electromiografía: relación con poli neuropatía crónica, sensitiva y motora de predominio axonal, (desmielinizante en menor grado), de grado marcado presumiblemente de etiología hereditaria.

Estudios de autoinmunidad: normales. Dosificación de niveles de plomo en sangre: dentro de la normalidad

Impresión diagnóstico: POLINEUROPATIA CRÓNICA, SENSITIVA – MOTORA, de predominio axonal, de grado marcado y presumiblemente de etiología hereditaria.

Se solicita estudio genético en relación a descartar de patología que involucre tejido conectivo, la valoración clínica genética es vital ya que estos cuadros pueden responder a miopatías distales, atrofas musculares distales o neuropatías periféricas y el abordaje genético es distinto. El estudio genético: Secuenciación WES (Whole exome sequencing): reporta la detección de variantes potencialmente relevantes (Figura 4), las variables mutacionales encontradas en el gen TTN son nuevas mutaciones y se encuentran en heterocigosis. El gen TTN se encuentra ubicado en 2q31.2 (brazo largo del cromosoma 2, región 31.2). Controles sistemáticos en el paciente tanto neumológicos y cardiológicos no muestran alteración y por las características fenotípicas del paciente finalmente se define como: Distrofia muscular de cinturas, tipo 2J (CINTURA ESCAPULAR PREDOMINIO DISTAL).

**Tabla 1.** Las variables potencialmente relevantes

Variante	Proteína
1. NM_133378.4(TTN):c 13492C>T	p.(Leu4498Phe)
2. NM_133378.4(TTN):c 31361A>C	p.(Lys10454thr)
3. NM_133378.4(TTN):c 90056G>C	p.(Arg30019Pro)
4. NM_133378.4(TTN):c 92197G>A	p.(Glu30733Lys)
5. NM_133378.4(TTN):c 95984T>C	p.(Val31995A/a)

**Fuente:** Los autores

## Discusion

subtipos de Distrofia muscular de cinturas pueden presentar varios fenotipos e igualmente un solo fenotipo puede pertenecer a varios genotipos<sup>10</sup>.

A continuación, se discuten los subtipos según el patrón de herencia: (Tabla 2). Hace diez años la lista incluía 16 loci, mientras que hoy los loci de LGMD identificados hasta el día de hoy son treinta y uno, ocho autosómicos dominantes y 23 autosómicos recesivos<sup>11</sup>.

Subtipos autosómicos recesivos: generalmente se asocian con una edad más temprana de inicio, una progresión más rápida y valores de creatina quinasa relativamente altos.

Dentro de estos el subtipo con afectación del gen titin (TTN) (Distrofia muscular de cinturas, tipo 2J) es uno de los menos frecuentes. El gen TTN codifica para la proteína TITIN o CONNECTIN, que es una proteína muscular gigante expresada en los músculos cardiacos y esqueléticos que abarca la mitad del sarcómero de la línea Z a la línea M<sup>4,12,13</sup>. Titin desempeña un papel clave en el ensamblaje muscular, la transmisión de fuerza en la línea Z y el mantenimiento de la tensión en reposo en la región de la banda I.

TTN cuenta con 364 exones, siendo el gen más exones en el genoma humano, estos axones se expresan constitutivamente tanto en el musculo esquelético como en el cardiaco<sup>4,12</sup>.

Clínicamente las mutaciones del gen TTN dependen de los exones afectados, pueden causar varios fenotipos como:

- Miocardiopatía dilatada, 1G<sup>14</sup>
- Distrofia muscular de cinturas, tipo 2J<sup>15</sup>
- Distrofia muscular tibial<sup>16</sup>
- Cardiomiopatía familiar hipertrófica tipo 9<sup>17</sup>

Alteraciones en el gen TTN ocasionan un aproximado del 20% de los casos familiares de cardiomiopatía dilatada, caracterizada por disfunción sistólica

por dilatación del ventrículo izquierdo con reducción del inotropismo por lo que estudios cardíacos y controles periódicos son necesarios<sup>12</sup>.

La distrofia muscular de la cintura y extremidad tipo 2J (LGMD2J) es la severa expresión homocigota de mutaciones en el gen de la titina, cuyo estado heterocigótico causa una leve miopatía distal (TMD). La afectación cardíaca no se describe en LGMD2J<sup>18</sup>.

Los pacientes con sospecha de distrofia muscular deben ser referidos a un especialista o centro con experiencia en trastornos neuromusculares para evaluación y diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe realizarse con afecciones neuromusculares con debilidad muscular predominante proximal, que son más prevalentes que la LGMD y deben excluirse al principio de la evaluación incluyendo: distrofinopatías, trastornos musculares adquiridos como miopatías tóxicas, endocrinas y autoinmunes, y alteraciones sin origen muscular como la miastenia grave y atrofia muscular espinal. La enfermedad de Pompe también debe ser excluida porque es tratable<sup>3</sup>.

Considerando la amplia variabilidad clínica y genética de LGMD, la evaluación clínica continúa siendo el primer paso para dirigir más investigaciones<sup>18</sup>.

Si bien la biopsia muscular puede ayudar en el diagnóstico, las pruebas genéticas se están convirtiendo en el método principal para confirmar el diagnóstico.

Una biopsia muscular es considerada si las pruebas genéticas y de proteínas no son definitivas o no están disponibles. En este caso se puede lograr un diagnóstico específico mediante pruebas inmunohistoquímicas con anticuerpos dirigidos contra proteínas relacionadas con Distrofia muscular de cinturas<sup>19,20</sup>.

No existen tratamientos farmacológicos específicos establecidos para LGMD<sup>21</sup>. Los objetivos de la terapia incluyen mantener la movilidad y la independencia funcional, manejar las complicaciones asociadas y maximizar la calidad de vida<sup>22</sup>. Se recomienda el tratamiento multidisciplinario que incluya terapia física y ocupacional, terapia respiratoria, terapia del habla y deglución con complemento de valoración por cardiología, neumología, ortopedia y genética en centros con experiencia en trastornos neuromusculares<sup>1</sup>. El pronóstico es variable. En la mayor parte de los casos autosómicos recesivos, la debilidad ocurre temprano y conduce a una discapacidad significativa durante la infancia<sup>7,18</sup>.

**Tabla 2.** Subtipos genéticos de Distrofia Muscular de cinturas y patrones de herencia

Type	Locus	Gene	Protein	Inheritance
LGMD1A	5q31	MYOT	Myotilin	AD
LGMD1B	1q21.2	LMNA	Lamin A/C	AD
LGMD1C	3p25	CAV3	Caveolin-3	AD
LGMD1D	7q36	DNAJB6	DnaJ homolog subfamily B member 6	AD
LGMD1E	2q35	DES	Desmin	AD
LGMD1F	7q32.1	TNPO3	Transportin 3	AD
LGMD1G	4q21.21	HNRNPDL	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like protein	AD
LGMD1H	3p25.1-p23	Unknown	Unknown	AD
LGMD2A	15q15.1-q21.1	CAPN3	Calpain-3	AR
LGMD2B	2p13.3-p13.1	DYSF	Dysferlin	AR
LGMD2C	13p12	SGCG	Gamma-sarcoglycan	AR
LGMD2D	17q12-q21.33	SGCA	Alpha-sarcoglycan	AR
LGMD2E	4q12	SGCB	Beta-sarcoglycan	AR
LGMD2F	5q33-q34	SGCD	Delta-sarcoglycan	AR
LGMD2G	17q12	TCAP	Telethonin	AR
LGMD2H	pq32-9q34.11	TRIM32	Tripartite motif containing 32	AR
LGMD2I	19q13.3	FKRP	Fukutin related protein	AR
LGMD2J	2q24.3	TTN	Titin	AR

LGMD2K	9q34.1	POMT1	Protein-O-mannosyl transferase 1	AR
LGMD2L	11p14.3	ANO5	Anoctamin 5	AR
LGMD2M	9q31	FKTN	Fukitin	AR
LGMD2N	14q24.3	POMT2	Protein-O-mannosyl transferase 2	AR
LGMD2O	1q34-p33	POMGnT1	Protein O-linked mannose beta 1, 2-N-acetylglucosaminyltransferase	AR
LGMD2P	3p21	DAG1	Dystroglycan	AR
LGMD2Q	8p24	PLEC1	Plectin	AR
LGMD2R	2q35	DES	Desmin	AR
LGMD2S	4q35	TRAPPC11	Transport protein particle complex 11	AR
LGMD2T	3p21	GMPPB	GDP-mannosepyrophosphorylaseB	AR
LGMD2U	7p21	ISPD	Isoprenoid synthase domain containing	AR
LGMD2V	17p25.3	GAA	Alpha-1,4-glucosidase	AR
LGMD2W	2p14	LIMS2	Lim and senescent cell antigen-like domains 2	AR

**Fuente:** Limb-girdle muscular dystrophy Uptodate 2018.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Liliana Reyes:** Concepción y diseño del trabajo; recolección y obtención de resultados; análisis e interpretación de datos; redacción del manuscrito.

**Pablo Villamar:** Concepción y diseño del trabajo; recolección y obtención de resultados; análisis e interpretación de datos; redacción del manuscrito.

**Nicolás Espinosa:** Concepción y diseño del trabajo; recolección y obtención de resultados; análisis e interpretación de datos; redacción del manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararon no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, et al. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2014; 83:1453.
- Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 1954; 77: 169–231.
- Wicklund MP. The muscular dystrophies. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19:1535.
- Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol* 2014; 33:1.
- Bushby KM. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on LimbGirdle Dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1995;5:71–74. 3.
- Bushby KM, Beckmann JS. The limb-girdle muscular dystrophies: proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord* 1995;5:337–343.
- Pegoraro E, Hoffman EP. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJJ, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 1993-2015 [updated 2012 Aug 30; cited 2015 Dec 29]. Available from: <http://goo.gl/36pH26>.
- Wicklund MP, Kissel JT. Las distrofias musculares de la cintura escapular. *Neurol Clin* 2014; 32: 729.
- Pogue R, Anderson LV, Pyle A, Sewry C, Pollitt C, Johnson MA, Davison K, Moss JA, Mercuri E, Muntoni F, Bushby KM. Estrategia para el análisis de mutaciones en las distrofias musculares de la cintura y la extremidad autosómica recesiva. *Trastorno neuromuscular*. 2001; 11 : 80–7.
- Albahaca T Darras, MD. Limb-girdle muscular dystrophy Uptodate 2018.
- Nigro V, Piluso G. Next generation sequencing (NGS) strategies for the genetic testing of myopathies. *Acta Myol* 2012;31:196-200.
- Roberts, A. M., Ware, J. S., Herman, D. S., Schafer, S., Baksi, J., Bick, A. G. Cook, S. A. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(270), 270ra6–270ra6. doi:10.1126/scitranslmed.3010134
- Penisson-Besnier I, Hackman P, Suominen T, et al. Myopathies caused by homozygous titin mutations: limb-girdle muscular dystrophy 2J and variations of phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1200-2.
- Gerull B, Gramlich M, Atherton J, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet* 2002;30:201-4.
- Udd B, Vihola A, Sarpanta J, et al. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. *Neurology* 2005;64:636-42.
- Udd B, Partanen J, Halonen P, et al. Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Arch Neurol* 1993;50:604-8.
- Carmignac V, Salih MA, Quijano-Roy S, et al. C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol* 2007;61:340-51.
- Guglieri, M., Straub, V., Bushby, K., & Lochmüller, H. Limb-girdle muscular dystrophies. *Current Opinion in Neurology*, 2008, 21(5), 576–584. doi:10.1097/wco.0b013e32830efdc2.
- Norwood F, de Visser M, Eymard B, et al. EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies [Review]. *Eur J Neurol* 2007; 14:1305–1312.

20. **Mitsuhashi, S., & Kang, P. B.** Update on the Genetics of Limb Girdle Muscular Dystrophy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2012, 19(4), 211–218. doi:10.1016/j.spen.2012.09.008.
21. **Bushby K, Straub V.** Nonmolecular treatment for muscular dystrophies [Review]. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:511–518.
22. **Danie'le N, Richard I, Bartoli M.** Ins and outs of therapy in limb girdle muscular dystrophies [Review]. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:1608–1624.

**Como citar este artículo:** Reyes L, Villamar P, Espinosa N. Distrofia muscular de cinturas 2J, revisión bibliográfica y reporte de un caso pediátrico en Ecuador. *MC* [Internet]. 1 de septiembre de 2020;28(3):8-13  
<https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol28/3/2020/8-13>