

Enfermedades musculares de causa genética [EMCG]



PANEL GENERAL DE EMCG [264 genes]					
MIOPATÍAS ESTRUCTURALES		MIOPATÍAS METABÓLICAS	MIOTONÍA	MIASTENIA CONGÉNITA	ARTROGRIPOSIS
Panel general de EMCG estructurales [107 genes]		Panel general de miopatías metabólicas [113 genes]	Miotonías no distróficas [8 genes]	Panel ampliado de miastenia congénita [23 genes]	Panel ampliado de artrogriposis [51 genes]
EMCG estructurales de la infancia y edad adulta [56 genes]	EMCG estructurales congénitas [58 genes]	Miopatías relacionadas con el metabolismo del glucógeno [19 genes]	Distrofia miotónica tipo 1 [DMPK]	Panel básico de miastenia congénita [6 genes]	Pterigium múltiple/ Síndrome de Escobar y relacionados [15 genes]
Distrofias musculares de cinturas [34 genes]		Miopatías relacionadas con el metabolismo de lípidos [15 genes]			Artrogriposis distales [10 genes]
Miopatías distales [31 genes]		Miopatías mitocondriales de causa nuclear [79 genes]			
Miopatías miofibrilares [13 genes]					
Distrofias musculares tipo Emery-Dreifuss [7 genes]					
Estudio genético de distrofinopatías [DMD]					
Distrofia muscular oculofaríngea [PABPN1]					

El espectro de enfermedades musculares ha ido expandiéndose progresivamente en las últimas décadas gracias a los avances en el campo de la genética. Aunque existen causas adquiridas de enfermedad muscular (inmunológicas, infecciosas, tóxicas, endocrino-metabólicas), **las de causa genética constituyen el 80 % de los casos**, contando a día de hoy con más de 200 genes conocidos.

En su conjunto, son enfermedades raras, con una **prevalencia global de 1:3.500 nacidos vivos**. El aumento de la supervivencia y la aparición de nuevas dianas terapéuticas han contribuido a que este grupo de patologías tenga una creciente importancia. Conviene recordar que, aunque son enfermedades crónicas y habitualmente progresivas/degenerativas, más del 50 % tienen su debut en la infancia.

El panel general de EMCG incluye un **enfoque global de todos los genes relacionados con enfermedades musculares de causa genética**: miopatías estructurales y metabólicas, miastenia congénita, miotonía y artrogriposis.

Panel general de EMCG

[264 genes]

ABHD5	CNTNAP1	EARS2	HNRNPDL	MYF6	PGAM2	SGCA	TOR1AIP1
ACAD9	COL12A1	ECEL1	HRAS	MYH2	PGK1	SGCB	TPK1
ACADM	COL13A1	ECHS1	HSPG2	MYH3	PGM1	SGCD	TPM2
ACADS	COL6A1	EMD	IARS2	MYH7	PHKA1	SGCG	TPM3
ACADVL	COL6A2	ENO3	ISCU	MYH8	PHKA2	SIL1	TRAPPC11
ACTA1	COL6A3	ETFA	ISPD	MYOT	PHKB	SLC18A3	TRIM32
ADCY6	COLQ	ETFB	ITGA7	MYPN	PHKG2	SLC19A3	TRIM54
ADGRG6	COQ2	ETFDH	KBTBD13	NALCN	PIEZO2	SLC22A5	TRIM63
ADSSL1	COQ9	ETHE1	KCNJ18	NDUFA1	PLEC	SLC25A20	TRIP4
AGK	COX10	FARS2	KCNJ2	NDUFA10	PMM2	SLC25A3	TRMU
AGL	COX15	FBN1	KCNJ5	NDUFA12	PNPLA2	SLC25A4	TRPV4
AGRN	CPT2	FBN2	KLHL24	NDUFA2	PNPLA8	SLC5A7	TSMF
ALG14	CRYAB	FBXL4	KLHL40	NDUFA4	PNPT1	SNAP25	TTC19
ALG2	CHAT	FDX2*	KLHL41	NDUFA9	POGLUT1	SPEG	TTN
AMPD1	CHCHD10	FHL1	KLHL9	NDUFAF2	POLG	STAC3	TWNK*
ANO5	CHKB	FKRP	LAMA2	NDUFAF5	POLG2	STIM1	TYMP
ASCC1	CHRNA1	FKTN	LAMP2	NDUFAF6	POMGNT1	SUCLA2	UQCRCQ
ATP2A1	CHRNB1	FLAD1	LARGE1*	NDUFS1	POMGNT2	SUCLG1	VARS2
B3GALNT2	CHRND	FLNC	LDB3	NDUFS2	POMK	SURF1	VCP
B4GAT1	CHRNE	FOXRED1	LDHA	NDUFS3	POMT1	SYNE1	VIPAS39
BAG3	CHRNA1	GAA	LIMS2	NDUFS4	POMT2	SYNE2	VMA21
BCS1L	CHST14	GBE1	LIPT1	NDUFS7	PREPL	SYT2	VPS33B
BIN1	DAG1	GFER	LMNA	NDUFS8	PUS1	TACO1	XK
BVES	DES	GFM1	LMOD3	NDUFV1	PYGM	TAZ	YARS2
C12orf65	DMD	GFPT1	LPIN1	NEB	RAPSN	TCAP	ZBTB42
CACNA1S	DNAJB6	GLDN	LRP4	OPA1	RBCK1	TIA1	ZC4H2
CAPN3	DNM2	GLE1	LRPPRC	ORAI1	RYR1	TK2	
CASQ1	DOK7	GMPPB	MATR3	PABPN1	SCN4A	TMEM126B	
CAV3	DOLK	GNE	MEGF10	PDHA1	SCO1	TMEM43	
CAVIN1*	DPAGT1	GYG1	MICU1	PDHB	SCO2	TMEM5	
CCDC78	DPM1	GYS1	MTFMT	PDHX	SDHA	TNNI2	
CFL2	DPM2	HACD1	MTM1	PDSS2	SDHAF1	TNNT1	
CLCN1	DPM3	HADHA	MUSK	PET100	SELENON*	TNNT3	
CNTN1	DYSF	HADHB	MYBPC1	PFKM	SERAC1	TNPO3	

*CAVIN1 (PTRF); FDX2 (FDX1L); LARGE1 (LARGE); SELENON (SEPN1); TWNK (C10orf2)

Miopatías estructurales

Hemos denominado bajo el término “estructurales” aquellas formas de afectación muscular que alteran de forma primaria la estructura de las fibras musculares condicionando un mal funcionamiento de las mismas.

En un primer abordaje de estas enfermedades, hemos considerado dos principales grupos de estudio en función de la edad de aparición de los síntomas, considerando:

- Enfermedades musculares estructurales congénitas (presentes desde el nacimiento)
- Enfermedades musculares estructurales de la infancia y edad adulta

Para el abordaje amplio de las enfermedades musculares estructurales de causa genética, incluyendo las formas congénitas y las de inicio en la infancia y edad adulta, se ha elaborado un panel general que incluye 107 genes relacionados.

Panel general de EMCG estructurales

[107 genes]

ACTA1	COL12A1	DPM3	ISPD	MEGF10	POGLUT1	STAC3	TRIM32
ADSSL1	COL6A1	DYSF	ITGA7	MTM1	POMGNT1	STIM1	TRIM54
AGL	COL6A2	EMD	KBTBD13	MYF6	POMGNT2	SYNE1	TRIM63
ANO5	COL6A3	FHL1	KLHL40	MYH2	POMK	SYNE2	TRIP4
B3GALNT2	CRYAB	FKRP	KLHL41	MYH7	POMT1	TCAP	TRPV4
B4GAT1	CHKB	FKTN	KLHL9	MYOT	POMT2	TIA1	TTN
BAG3	DAG1	FLNC	LAMA2	MYPN	RYR1	TMEM43	VCP
BIN1	DES	GAA	LAMP2	NEB	SELENON*	TMEM5	VMA21
BVES	DMD	GBE1	LARGE1*	ORAI1	SGCA	TNNT1	XK
CAPN3	DNAJB6	GMPPB	LDB3	PABPN1	SGCB	TNPO3	
CAV3	DNM2	GNE	LIMS2	PHKA1	SGCD	TOR1AIP1	
CCDC78	DOLK	HACD1	LMNA	PLEC	SGCG	TPM2	
CFL2	DPM1	HNRNPDL	LMOD3	PMM2	SIL1	TPM3	
CNTN1	DPM2	HRAS	MATR3	PNPLA2	SPEG	TRAPPC11	

*LARGE1 (LARGE); SELENON (SEPN1) | En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Panel de EMCG estructurales congénitas

[58 genes]

ACTA1	COL6A1	DPM2	ITGA7	MEGF10	PMM2	SIL1	TRIP4
B3GALNT2	COL6A2	DPM3	KBTBD13	MTM1	POMGNT1	SPEG	TTN
B4GAT1	COL6A3	FKRP	KLHL40	MYF6	POMGNT2	STAC3	
BIN1	CHKB	FKTN	KLHL41	MYH2	POMK	STIM1	
CCDC78	DAG1	GMPPB	LAMA2	MYH7	POMT1	TMEM5	
CFL2	DNM2	HACD1	LARGE1*	MYPN	POMT2	TNNT1	
CNTN1	DOLK	HRAS	LMNA	NEB	RYR1	TPM2	
COL12A1	DPM1	ISPD	LMOD3	ORAI1	SELENON*	TPM3	

*LARGE1 (LARGE); SELENON (SEPN1) | En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

El grupo de enfermedades musculares estructurales congénitas incluye todos aquellos genes relacionados con formas de miopatía congénita y distrofia muscular congénita.

Las **miopatías congénitas** comprenden un grupo de trastornos caracterizados por anomalías morfológicas de tipo no distrófico en la biopsia muscular. Se calcula una prevalencia aproximada de 3,5-5:10.000 nacidos vivos (Sharma *et al.*, 2009). La mayoría de estas enfermedades se manifiestan al nacimiento o poco después en forma de hipotonía, retraso en las adquisiciones motoras y una debilidad estática o no progresiva. A menudo, aunque estos síntomas hayan estado presentes desde el nacimiento, el diagnóstico no se alcanza hasta bien avanzada la infancia o incluso la edad adulta, ya que muchos de estos signos pueden pasar desapercibidos.

Por otra parte, las **distrofias musculares congénitas**, aunque también presentan síntomas desde el nacimiento, suelen tener un curso más grave y progresivo y estar caracterizadas en biopsia por la presencia de distrofia muscular.

FENOTIPOS RELACIONADOS:

- Miopatía centronuclear
- Miopatía con *cores* centrales / *minicores* / *multiminicores*
- Desproporción congénita de tipos de fibras
- Miopatía nemalínica
- Enfermedades del colágeno tipo VI / miopatía de Bethlem / distrofia muscular congénita tipo Ulrich
- Distrofia muscular congénita con déficit de merosina / relacionada con *LAMA2*
- Distroglicanopatías (síndrome de Walker-Warburg, enfermedad músculo-ojo-cerebro, distrofia muscular congénita tipo Fukuyama, otras formas de distrofia muscular congénita con / sin afectación del SNC)
- Síndrome de espina rígida con fallo respiratorio

Panel de EMCG estructurales de la infancia y edad adulta

[56 genes]

<i>ADSSL1</i>	<i>DES</i>	<i>FKRP</i>	<i>LAMP2</i>	<i>MYOT</i>	<i>SELENON*</i>	<i>TCAP</i>	<i>TRIM54</i>
<i>ANO5</i>	<i>DMD</i>	<i>FKTN</i>	<i>LDB3</i>	<i>NEB</i>	<i>SGCA</i>	<i>TIA1</i>	<i>TRIM63</i>
<i>BAG3</i>	<i>DNAJB6</i>	<i>FLNC</i>	<i>LIMS2</i>	<i>PABPN1</i>	<i>SGCB</i>	<i>TMEM43</i>	<i>TRPV4</i>
<i>BVES</i>	<i>DNM2</i>	<i>GNE</i>	<i>LMNA</i>	<i>PLEC</i>	<i>SGCD</i>	<i>TNPO3</i>	<i>TTN</i>
<i>CAPN3</i>	<i>DYSF</i>	<i>HNRNPDL</i>	<i>MATR3</i>	<i>POMGNT1</i>	<i>SGCG</i>	<i>TOR1AIP1</i>	<i>VCP</i>
<i>CAV3</i>	<i>EMD</i>	<i>ISPD</i>	<i>MYH2</i>	<i>POMT1</i>	<i>SYNE1</i>	<i>TRAPPC11</i>	<i>VMA21</i>
<i>CRYAB</i>	<i>FHL1</i>	<i>KLHL9</i>	<i>MYH7</i>	<i>POMT2</i>	<i>SYNE2</i>	<i>TRIM32</i>	<i>XK</i>

SELENON (SEPN1)* | En **negrita, se señalan los genes más relevantes

El grupo de las **enfermedades estructurales de la infancia y edad adulta** comprende al resto de distrofias musculares: un grupo de enfermedades hereditarias que afectan al músculo esquelético con la característica de una degeneración progresiva de las fibras musculares que condiciona una pérdida de fuerza. Este grupo heterogéneo de enfermedades continúa siendo caracterizado desde el punto de vista clínico y molecular desde hace décadas, dando lugar a clasificaciones cada vez más complejas basadas en los intentos de una correlación genotipo-fenotipo.

De momento, una de las clasificaciones más útiles en la práctica clínica continúa siendo el patrón predominante de debilidad, que permite identificar fenotipos que guiarán los estudios genéticos. En ellos nos hemos basado para ayudar a la toma de decisiones clínicas para elegir el mejor panel de diagnóstico molecular:

- **Distrofinopatías (DMD)**
- **Distrofia muscular de cinturas** (tanto a nivel pélvico como de hombros)
- **Distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss** (caracterizada por una distribución escapulohumeral-peroneal y contracturas precoces, asociadas a cardiopatía)
- El grupo de **miopatías distales** (con patrón de afectación predominante a nivel distal)
- **Distrofia muscular orofaríngea***
- **Distrofia facio-escápulo-humeral****

Con la excepción de la distrofia muscular orofaríngea* (cuyo mecanismo patogénico principal es la expansión de triplete en el gen *PABPN1*, técnica realizada en nuestro laboratorio que requiere solicitud específica) y la distrofia facio-escápulo-humeral** (cuyo mecanismo patogénico principal es la contracción de una zona repetitiva en el gen *DUX4*, técnica no realizada en nuestro laboratorio), el resto de patologías cuentan con un panel específico para su estudio. Hemos incluido un panel adicional, seleccionado por las características peculiares en biopsia muscular, para estudio de las **miopatías miofibrilares**.

Panel de distrofias musculares de cinturas

[34 genes]

ANO5	DES	FKTN	LIMS2	POMGNT1	SGCB	TOR1AIP1	
BVES	DMD	GAA	LMNA	POMK	SGCD	TRAPPC11	
CAPN3	DNAJB6	GMPPB	MYOT	POMT1	SGCG	TRIM32	
CAV3	DYSF	HNRNPDL	PLEC	POMT2	TCAP	TTN	
DAG1	FKRP	ISPD	POGLUT1	SGCA	TNPO3		

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

- Anoctaminopatías
- Calpainopatías
- Caveolinopatías
- Desminopatías
- Disferlinopatías
- Fukutinopatías
- Laminopatías
- Miotilinopatías
- Sarcoglicanopatías
- Titinopatías

Panel de miopatías distales

[31 genes]

ADSSL1	CAV3	DYSF	GAA	LAMP2	MYH7	PNPLA2	TRPV4
AGL	CRYAB	EMD	GBE1	LDB3	MYOT	SELENON*	TTN
ANO5	DES	FHL1	GNE	LMNA	NEB	TCAP	VCP
BAG3	DNM2	FLNC	KLHL9	MATR3	PHKA1	TIA1	

SELENON (SEPN1) | En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS

- Miopatía distal tipo Laing
- Miopatía distal tipo Miyoshi
- Miopatía distal tipo Nonaka
- Miopatía distal tipo Udd
- Miopatía distal tipo Welander

Panel de miopatías miofibrilares

[13 genes]

ACTA1	CRYAB	DNAJB6	FLNC	MYOT	TRIM54	TTN	
BAG3	DES	FHL1	LDB3	PLEC	TRIM63		

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Panel de distrofias musculares tipo Emery-Dreifuss

[7 genes]

EMD	FHL1	LMNA	SYNE1	SYNE2	TMEM43	TTN	
------------	-------------	-------------	--------------	--------------	---------------	------------	--

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Estudio genético de distrofinopatías [*DMD*]

Para el estudio de *DMD*, se puede realizar:

- un estudio mediante técnica de **MLPA** (para detección de la delección/duplicación de uno o más exones)
- un estudio mediante **NGS** (capaz de detectar, además, mutaciones puntuales y pequeñas indels)

Fenotipos relacionados:

- Distrofia muscular de Duchenne
- Distrofia muscular de Becker
- Miocardiopatía dilatada ligada a X
- Otros fenotipos *DMD*-relacionados

Estudio de distrofia muscular oculofaríngea [*PABPN1*]

Estudio de expansión de tripletes.

REFERENCIAS

1. Darras BT, Menache-Stroninki CC, Hinton V, Kunkel LM. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence: A Clinician's Approach, 2nd ed, Darras BT, Jones HR Jr, Ryan MM, De Vivo DC (Eds), Academic Press, San Diego 2015.
2. Emery AE. The muscular dystrophies. Lancet 2002; 359:687-95.
3. Puckelwartz M, McNally EM. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Handb Clin Neurol 2011; 101:155-66.
4. Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. Handb Clin Neurol 2013; 113:1321-26.
5. Sewry CA, Jimenez-Mallebrera C, Muntoni F. Congenital myopathies. Curr Opin Neurol 2008; 21:569-75.
6. Selcen D. Myofibrillar myopathies. Neuromuscul Disord 2011; 21:161-71.
7. Sharma MC, Jain D, Sarkar C, Goebel HH. Congenital myopathies--a comprehensive update of recent advancements. Acta Neurol Scand. 2009 May;119(5):281-92.
8. Wicklund MP. The muscular dystrophies. Continuum (Minneapolis) 2013; 19:1535-70.

Miopatías metabólicas

Las miopatías metabólicas son un grupo de enfermedades musculares hereditarias secundarias a defectos enzimáticos que afectan al proceso metabólico y de obtención de energía del músculo. Algunos de ellos son considerados errores congénitos del metabolismo, y, aunque son causas raras de miopatía, su importancia diagnóstica radica en que algunos de ellos son potencialmente tratables.

La sintomatología puede simular otras formas de distrofia muscular o de miopatías inflamatorias, y a menudo se presentan con síntomas sutiles tales como elevación asintomática de CPK, calambres musculares, mialgias o mioglobinuria. Su prevalencia es desconocida: la enfermedad de Pompe (deficiencia de maltasa ácida) afecta a 1:40.000 individuos y la enfermedad de McArdle a 1:100.000 personas.

Su etiopatogenia se relaciona con problemas en el metabolismo de **glucógeno**, de **lípidos** o a nivel de la fosforilación oxidativa **mitocondrial**. Por ello, hemos diseñado tres paneles específicos para cada ruta metabólica y un panel general que contempla todos los genes implicados en su conjunto.

Panel general de miopatías metabólicas

[113 genes]

ABHD5	COX15	FOXRED1	LPIN1	NDUFS3	PHKA1	SDHAF1	TRMU
ACAD9	CPT2	GAA	LRPPRC	NDUFS4	PHKA2	SERAC1	TSFM
ACADM	CHCHD10	GBE1	MICU1	NDUFS7	PHKB	SLC19A3	TTC19
ACADS	CHKB	GFER	MTFMT	NDUFS8	PHKG2	SLC22A5	TWNK*
ACADVL	EARS2	GFM1	NDUFA1	NDUFV1	PNPLA2	SLC25A20	TYMP
AGK	ECHS1	GYG1	NDUFA10	OPA1	PNPLA8	SLC25A3	UQCRQ
AGL	ENO3	GYS1	NDUFA12	PDHA1	PNPT1	SLC25A4	VARS2
AMPD1	ETFA	HADHA	NDUFA2	PDHB	POLG	SUCLA2	YARS2
BCS1L	ETFB	HADHB	NDUFA4	PDHX	POLG2	SUCLG1	
C12orf65	ETFDH	IARS2	NDUFA9	PDSS2	PUS1	SURF1	
CASQ1	ETHE1	ISCU	NDUFAF2	PET100	PYGM	TACO1	
CAVIN1*	FARS2	KLHL24	NDUFAF5	PFKM	RBCK1	TAZ	
COQ2	FBXL4	LAMP2	NDUFAF6	PGAM2	SCO1	TK2	
COQ9	FDX2*	LDHA	NDUFS1	PGK1	SCO2	TMEM126B	
COX10	FLAD1	LIPT1	NDUFS2	PGM1	SDHA	TPK1	

*CAVIN1(PTRF); FDX2(FDX1L); TWNK(C10orf2) | En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Panel de miopatías relacionadas con el metabolismo de glucógeno

[19 genes]

AGL	GBE1	KLHL24	PFKM	PGM1	PHKB	RBCK1	
ENO3	GYG1	LAMP2	PGAM2	PHKA1	PHKG2		
GAA	GYS1	LDHA	PGK1	PHKA2	PYGM		

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

GAA	Enfermedad de Pompe (Glucogenosis tipo II)
PYGM	Enfermedad de McArdle (Glucogenosis tipo V)
LAMP2	Enfermedad de Danon
PFKM	Deficiencia de fosfofructoquinasa muscular (Glucogenosis tipo VII)
GYG1 / RBCK1	Miopatía con cuerpos de poliglucosano
AGL / GBE1	Deficiencia de enzima desramificadora / ramificadora del glucógeno
PGAM2	Deficiencia de fosfoglicerato mutasa (Glucogenosis tipo X)
PGK1	Deficiencia de fosfoglicerato quinasa
PGM1	Error congénito de glicosilación tipo It
PHKA1 / PHKA2 / PHKB / PHKG2	Deficiencia de fosforilasa quinasa (Glucogenosis tipo IX)
LDHA	Deficiencia de lactato deshidrogenasa (Glucogenosis tipo XI)
ENO3	Deficiencia de enolasa tipo III

Panel de miopatías relacionadas con el metabolismo de lípidos [15 genes]

ABHD5 ACADM	ACADS ACADVL	AMPD1 CAVIN1*	CPT2 ETFA	ETFB ETFDH	FLAD1 LPIN1	PNPLA2 SLC22A5	SLC25A20
-----------------------	------------------------	-------------------------	---------------------	----------------------	-----------------------	--------------------------	-----------------

*CAVIN1(PTRF) | En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

ACADS / ACADM / ACADVL	Déficit de acil-CoA de cadena corta / media / muy larga
AMPD1	Miopatía por deficiencia de mioadenilato deaminasa
CPT2	Déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo 2
ETFA / ETFB / ETFDH	Aciduria glutárica tipo 2
FLAD1	Miopatía por déficit de la sintasa del flavin-adenin-dinucleótido
LPIN1	Mioglobinuria recurrente
PNPLA2	Miopatía por acúmulo de lípidos neutros
CAVIN1 (PTRF)	Lipodistrofia congénita tipo 4
SLC22A5	Deficiencia primaria de carnitina
SLC25A20	Deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa
ABHD5	Síndrome de Chanarin-Dorfman

Panel de miopatías mitocondriales de causa nuclear [79 genes]

ACAD9	CHKB	HADHA	NDUFA12	NDUFS4	PNPLA8	SLC19A3	TPK1
AGK	EARS2	HADHB	NDUFA2	NDUFS7	PNPT1	SLC25A3	TRMU
BCS1L	ECHS1	IARS2	NDUFA4	NDUFS8	POLG	SLC25A4	TSMF
C12orf65	ETHE1	ISCU	NDUFA9	NDUFV1	POLG2	SUCLA2	TTC19
CASQ1	FARS2	LIPT1	NDUFAF2	OPA1	PUS1	SUCLG1	TWNK*
COQ2	FBXL4	LRPPRC	NDUFAF5	PDHA1	SCO1	SURF1	TYMP
COQ9	FDX2*	MICU1	NDUFAF6	PDHB	SCO2	TACO1	UQCRCQ
COX10	FOXRED1	MTFMT	NDUFS1	PDHX	SDHA	TAZ	VARS2
COX15	GFER	NDUFA1	NDUFS2	PDSS2	SDHAF1	TK2	YARS2
CHCHD10	GFM1	NDUFA10	NDUFS3	PET100	SERAC1	TMEM126B	

*FDX2(FDX1L); TWNK(C10orf2) | En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

- Deficiencia aislada de complejos de la cadena respiratoria mitocondrial
- Deficiencia combinada de la fosforilación oxidativa
- Deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa
- Deficiencia primaria de coenzima Q
- Deficiencia de proteína trifuncional
- Oftalmoplejia externa progresiva / Atrofia óptica hereditaria
- Encefalopatía etilmalónica / metilglutacónica
- Encefalopatía con respuesta a tiamina / biotina
- Miopatía con acidosis láctica
- Síndrome de Alpers-Huttenlocher
- Síndrome de depleción de ADNmt
- Síndrome de Leigh
- Síndrome de Barth
- Síndrome de Perrault
- Síndrome de Sengers

REFERENCIAS

- Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10:118-26.
- Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatr Neurol* 2000; 22:87-97.
- van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 10:97-121.

Miotonía

La miotonía hace referencia a un síntoma neurológico que describe la dificultad para la relajación muscular tras una contracción. Puede existir un patrón de afectación, aunque también se pueden afectar todos los grupos musculares.

Entre las causas heredadas, existen dos grupos fundamentalmente:

- La **miotonía distrófica** (o la distrofia muscular miotónica, cuya forma principal también es conocida como DM1 o enfermedad de Steinert): su prevalencia se calcula en 1: 8.000 individuos. Clínicamente es una enfermedad multisistémica, donde la miotonía se acompaña de debilidad muscular, problemas de conducción cardíaca, cataratas y problemas endocrinos y gastrointestinales. El mecanismo molecular consiste en una expansión de trinucleótidos en el gen *DMPK*, por lo que su diagnóstico requiere un test específico.
- Las **miotonías no distróficas** pertenecen al grupo de las canalopatías y su defecto genético condiciona la aparición de síntomas que incluyen miotonía, así como debilidad, mialgias, episodios de parálisis, etc.

Panel de miotonías no distróficas

[8 genes]

<i>ATP2A1</i>	<i>CACNA1S</i>	<i>CLCN1</i>	<i>HSPG2</i>	<i>KCNJ18</i>	<i>KCNJ2</i>	<i>KCNJ5</i>	<i>SCN4A</i>
---------------	----------------	--------------	--------------	---------------	--------------	--------------	--------------

En negrita, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

<i>CLCN1</i>	Miotonía congénita (Thomsen / Becker)
<i>SCN4A</i>	Miotonía congénita Paramiotonía congénita Parálisis periódica hiper / hipocaliémica
<i>CACNA1S</i>	Parálisis periódica hipocaliémica
<i>ATP2A1</i>	Miopatía de Brody
<i>KCNJ2, KCNJ18, KCNJ5</i>	Síndrome de Andersen-Tawil
<i>KCNJ18</i>	Parálisis periódica tirotóxica
<i>HSPG2</i>	Síndrome de Schwartz-Jampel

Estudio de distrofia miotónica tipo I [*DMPK*]

Estudio de expansión de tripletes.

REFERENCIAS

1. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11:891-905.
2. Miller TM. Differential diagnosis of myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2008; 37:293-9.

Miastenia congénita

La miastenia congénita es una enfermedad producida por un defecto bioquímico o una alteración estructural de la unión neuromuscular que condiciona una clínica de **debilidad y fatigabilidad muscular** desde el nacimiento o la infancia temprana. Conviene diferenciar estas formas de enfermedad de la miastenia gravis (de origen autoinmune) y de las formas neonatales (en hijos de madres con miastenia gravis).

La prevalencia de los síndromes miasténicos congénitos se ha estimado entre 1:500.000 (GeneReviews) y 9,2:1.000.000 (Parr *et al.*, 2014). Su etiología es en gran parte genética. A día de hoy, se conocen diversos genes implicados, permitiendo que **hasta 2/3 de los casos tengan un diagnóstico genético positivo** (Jacob *et al.*, 2009).

Los genes más frecuentemente implicados y su rendimiento son: *CHRNE* (50%), *RAPSN* (15-20%), *COLQ* (10-15%), *DOK7* (10-15%), *CHAT* (5%) y *GFPT1* (2%). Hemos incluido estos 6 genes como parte del estudio básico, contando con un panel ampliado de 23 genes relacionados que permitirán optimizar el rendimiento diagnóstico.

Panel ampliado de miastenia congénita

[23 genes]

<i>AGRN</i>	<i>COL13A1</i>	<i>CHRNA1</i>	<i>CHRNE</i>	<i>GFPT1</i>	<i>MUSK</i>	<i>SCN4A</i>	<i>SNAP25</i>
<i>ALG14</i>	<i>COLQ</i>	<i>CHRN1</i>	<i>DOK7</i>	<i>GMPPB</i>	<i>PREPL</i>	<i>SLC18A3</i>	<i>SYT2</i>
<i>ALG2</i>	<i>CHAT</i>	<i>CHRND</i>	<i>DPAGT1</i>	<i>LRP4</i>	<i>RAPSN</i>	<i>SLC5A7</i>	

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Panel básico de miastenia congénita

[6 genes]

<i>COLQ</i>	<i>CHAT</i>	<i>CHRNE</i>	<i>DOK7</i>	<i>GFPT1</i>	<i>RAPSN</i>		
-------------	-------------	--------------	-------------	--------------	--------------	--	--

REFERENCIAS

1. Abicht A, Müller J S, Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes. 2003 May 9 [updated 2016 Jul 14]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
2. Jacob S, Viegas S, Lashley D, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Pract Neurol*. 2009 Dec;9(6):364-71.
3. Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, Beeson D, Vincent A, Jayawant S. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child*. 2014 Jun;99(6):539-42.

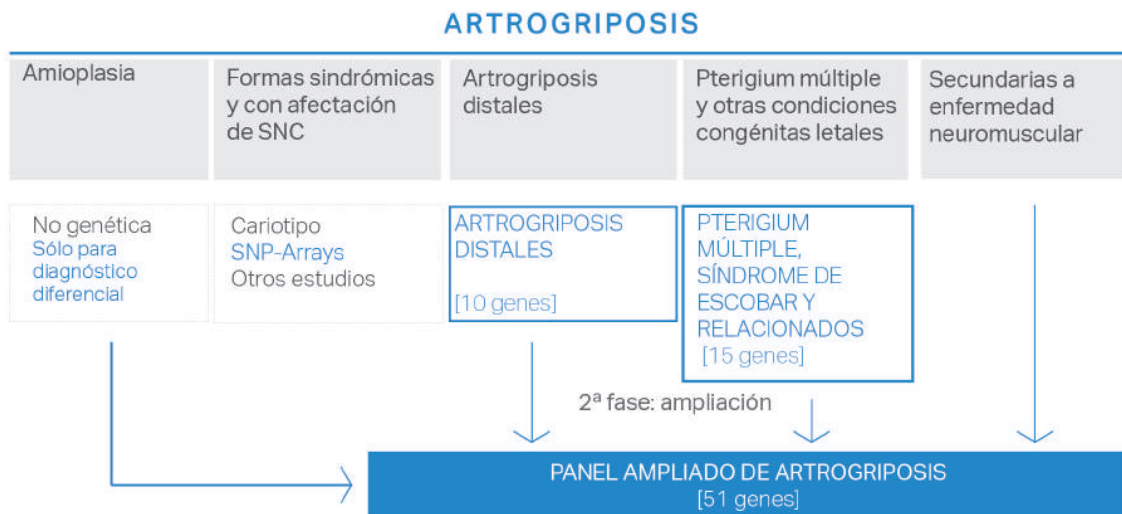
Artrogriposis

La artrogriposis o artrogriposis múltiple congénita (AMC) se caracteriza por la presencia de contracturas articulares múltiples a distintos niveles corporales presentes desde el nacimiento y con un carácter no progresivo.

Se calcula que hasta un 1% de los recién nacidos nace con algún tipo de contractura congénita, aunque la prevalencia del cuadro de artrogriposis múltiple congénita se estima en 1:3.000 nacidos vivos (Lowry *et al.*, 2010). Aproximadamente 2/3 de los individuos afectados pueden llegar a tener un diagnóstico a la edad de dos años y se está haciendo un gran progreso en la identificación de causas genéticas y no genéticas específicas de la artrogriposis (Hall *et al.*, 2014). Se ha calculado que aproximadamente en un 30% de los casos se puede identificar una causa genética (Dimitraki *et al.*, 2011).

Existen diversas formas que conviene diferenciar a la hora de seleccionar el estudio genético:

- La **amioplasia** ó "artrogriposis clásica" supone 1/3 de los casos, con una prevalencia de 1:10.000 nacidos vivos. Son casos esporádicos, con afectación de los cuatro miembros, respetando tronco y sin afectación multisistémica. Habitualmente, no tienen causa genética y su etiología es debida a factores materno-fetales durante el embarazo. De todos modos, clínicamente, algunas formas pueden recordar a las formas de artrogriposis distal, por lo que conviene seleccionar los casos cuidadosamente en función de la sospecha clínica y los antecedentes de cara a solicitar un estudio genético.
- Aquellos individuos que **asocian afectación del SNC** (malformaciones, discapacidad intelectual u otros trastornos del desarrollo) o **rasgos dismórficos** requerirán una evaluación que incluya estudios cromosómicos y de dosis genómica (cariotipo, SNP-arrays, etc).
- Los **estudios genéticos dirigidos** son más apropiados y tienen un mayor rendimiento para las artrogriposis distales y las condiciones letales asociadas a pterigium múltiple, para las cuales hemos diseñado paneles específicos.
- Conviene tener en cuenta además que hasta un 5% de las artrogriposis son **secundarias a miopatías y síndromes miasténicos congénitos** (Darras *et al.*, 2015), las cuales son abordadas desde un panel diagnóstico ampliado de artrogriposis.



Panel ampliado de artrogriposis

[51 genes]

ACTA1	COL6A2	CHRNA1	FKRP	LMNA	NEB	TNNI2	ZBTB42
ADCY6	COL6A3	CHST14	FKTN	MUSK	PIEZO2	TNNT3	ZC4H2
ADGRG6	CHAT	DNM2	GLDN	MYBPC1	POMGNT2	TPM2	
ASCC1	CHRNA1	DOK7	GLE1	MYH2	RAPSN	TPM3	
BIN1	CHRNA1	ECEL1	KLHL40	MYH3	RYR1	TRIP4	
CNTNAP1	CHRND	FBN1	KLHL41	MYH8	SELENON*	VIPAS39	
COL6A1	CHRNE	FBN2	LAMA2	NALCN	SYNE1	VPS33B	

*SELENON (SEPN1)

Panel de pterigium múltiple, síndrome de Escobar y relacionados

[15 genes]

ADCY6	CNTNAP1	CHRNA1	CHRNA1	CHRNA1	CHRNA1	CHRNA1	CHRNA1
ADGRG6	CHRND	CHRND	CHRND	CHRND	CHRND	CHRND	CHRND

Panel de artrogriposis distales

[10 genes]

ECEL1	MYBPC1	MYH3	PIEZO2	TNNT3			
FBN2	MYH2	MYH8	TNNI2	TPM2			

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

REFERENCIAS

1. Dimitraki M, Tsikouras P, Bouchlariotou S, Dafopoulos A, Konstantou E, Liberis V. Prenatal assessment of arthrogryposis. A review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Jan;24(1):32-6.
2. Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. Eur J Med Genet. 2014 Aug;57(8):464-72.
3. Lowry RB, Sibbald B, Bedard T, Hall JG. Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogryposis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Dec;88(12):1057-61.
4. Darras BT, Menache-Stroninki CC, Hinton V, Kunkel LM. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence: A Clinician's Approach, 2nd ed, Darras BT, Jones HR Jr, Ryan MM, De Vivo DC (Eds), Academic Press, San Diego 2015.