

Distrofia muscular congénita por déficit de merosina: presentación de un caso evaluado en etapa prenatal

Bárbara Lawlor Sclavo¹, Alejandra Tapié Nicolini²,
Soledad Rodríguez Masobrio³, Soledad Bottaro⁴,
Verónica Fiol⁵, Ana Bianchi⁶, Víctor Raggio Risso⁷

Resumen

Las distrofias musculares congénitas (DMC) son enfermedades hereditarias muy heterogéneas. El diagnóstico se basa en criterios clínicos: inicio neonatal o infantil precoz, predominando la hipotonía, movilidad reducida y contracturas, histológicos: signos distróficos en músculo y de genética molecular.

Son entidades de herencia autosómica recesiva. Se clasifican en las que comprometen el sistema nervioso central y las que no (forma clásica).

Este último grupo se subdivide en distrofias sin déficit de merosina y con déficit de merosina, ya que esto marca una diferencia pronóstica sustancial.

El gen responsable de la DMC por déficit de merosina: LAMA2, se encuentra en el cromosoma 6 (6q22.33). Este gen es el responsable de la producción de laminina alfa 2, parte del complejo merosina, proteína que actúa en la estabilidad de la membrana muscular y de la cual depende la integridad del complejo distrofina-glicoproteína. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de esta afección. La pareja consultante ya tenía una hija con diagnóstico clínico y por biopsia muscular e inmunohistoquímica de DMC por déficit de merosina, pero sin confirmación a nivel del gen. Se realizó el diagnóstico molecular a la niña y se confirmó el estado de portador en ambos padres, habiéndose determinado la no afectación del feto.

Palabras claves: Genética, Genética Clínica, Diagnóstico prenatal, Distrofias musculares, Mutaciones, Enfermedades raras.

- 1 Doctora en Medicina. Diploma en Genética Médica. Orcid: 0000-0002-8256-2394
- 2 Prof. Adj. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0002-3069-925X
- 3 Asistente. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0002-9823-0108
- 4 Docente asociado, Unidad de Medicina Prenatal, Clínica Ginecotocológica A, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0003-2550-9148
- 5 Ex-profesora Adjunta de Clínica Ginecotocológica A, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0002-4808-9302
- 6 Directora, Unidad de Medicina Prenatal CHPR. Orcid: 0000-0003-1045-1190
- 7 Prof. Agdo. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0001-5389-5002.

Correo electrónico: vraggio@fmed.edu.uy

Recibido: 13/12/2022 Aceptado: 15/02/2022

Abstract

Congenital muscular dystrophies (CMD) are highly heterogeneous inherited diseases. The diagnosis is based on clinical criteria: neonatal or early infantile onset, predominating hypotonia, reduced mobility and contractures, histological: dystrophic signs in muscle and molecular genetics.

They are entities of autosomal recessive inheritance. They are classified into those that involve the central nervous system and those that do not (classical form). The latter group is subdivided into non-merosin-deficient and merosin-deficient dystrophies, since this makes a substantial prognostic difference.

The gene responsible for merosin deficiency CMD: LAMA2, is located on chromosome 6 (6q22.33). This gene is responsible for the production of alpha 2 laminin, part of the merosin complex, a protein that acts on the stability of the muscle membrane and on which the integrity of the dystrophin-glycoprotein complex depends.

A case of prenatal diagnosis of this condition is presented. The consulting couple already had a daughter with a CMD clinical and histological diagnosis made by muscle biopsy and immunohistochemistry of CMD due to merosin deficiency, but without confirmation at the genetic level. It was possible to carry out the molecular diagnosis on the girl and confirm the carrier status in both parents, with which it was possible to determine the non-involvement of the fetus.

Key words: Clinical Genetics, Prenatal Diagnosis, Muscular Dystrophies, Mutations, Rare Diseases.

presentación clínica y en su etiología genética. La mayoría son monogénicas con herencia autosómica recesiva¹.

La distrofia muscular relacionada con gen LAMA2 (DRLAMA-2) es una enfermedad autosómica recesiva que representa el 30% de las DMC. Está causada por mutaciones en el gen LAMA2 (6q22-q23) que codifica para la subunidad alfa-2 de la laminina-2 o merosina, una proteína de la matriz extracelular que participa en la estabilidad del citoesqueleto y en la apoptosis².

La forma clásica de presentación se caracteriza por hipotonía severa, de instalación antes de los 6 meses de vida y creatinofosfoquinasa (CPK) elevada³. Si bien muchos pacientes adquieren la sedestación y algunos consiguen la bipedestación, la marcha independiente se logra excepcionalmente. La expectativa de vida es de 30 años pero algunos pacientes mueren en la primera década de vida principalmente por complicaciones respiratorias. No existe un tratamiento efectivo hasta la fecha⁴. Característicamente la CPK se encuentra por encima de 1000 UI/L y la biopsia muscular muestra cambios distróficos con déficit de merosina.

El diagnóstico molecular se realiza mediante la identificación de dos variantes patogénicas en el gen LAMA2.

Se presenta y analiza, desde el punto de vista clínico y molecular, un caso ilustrativo, tanto en el contexto del diagnóstico específico de una enfermedad genética como en el del diagnóstico prenatal.

INTRODUCCIÓN

Las distrofias musculares congénitas (DMC) son un grupo de enfermedades hereditarias poco frecuentes, muy heterogéneas en su

CASP CLÍNICO

Consulta una pareja, no consanguínea, para asesoramiento genético prenatal dado el antecedente de una hija de 6 años con diagnóstico de distrofia muscular congénita. Habían

consultado previamente al equipo de interrupción voluntaria del embarazo, pensando en la posibilidad de este procedimiento frente al temor a la posible afectación del feto. Cursando tercera gestación, de 7 semanas de edad gestacional al momento de la consulta.

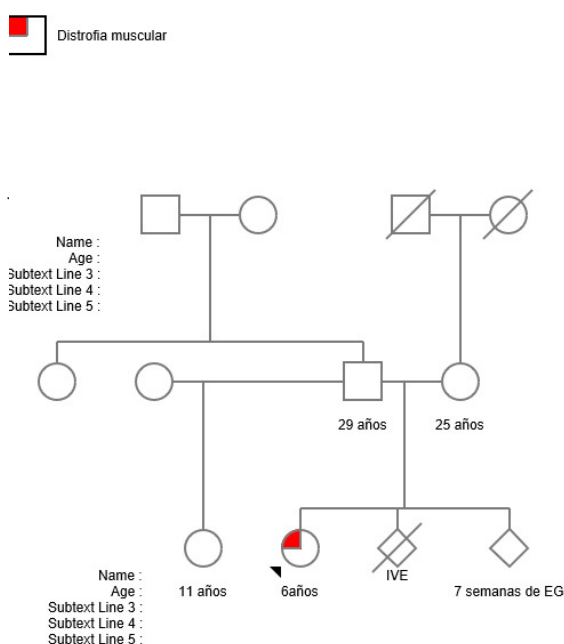
La hija de 6 años presentó hipotonía desde el nacimiento acompañada de pie bot bilateral. Tuvo un retraso marcado en las conductas motoras, no logró la marcha liberada. Crecimiento y desarrollo cognitivo adecuados. Presentó CPK elevada (4081UI/L) y biopsia muscular con cambios miopáticos crónicos compatibles con DMC por déficit de merosina. No se realizó el diagnóstico genético.

En la Figura 1 se muestra la genealogía de la familia. La pareja tuvo un segundo embarazo que interrumpió por riesgo de recurrencia de la enfermedad, sin tener un diagnóstico prenatal. Si el feto de la gestación en

lo que se confirma que las mutaciones están en trans (heterocigosis compuesta) y se establece el diagnóstico de DRLAMA2.

Se realiza biopsia vellosidades coriales, para realizar la búsqueda de las mutaciones familiares en el feto. El resultado informa que el feto es heterocigota para una de las mutaciones (c.3123T>A) en el gen LAMA2, por lo que se espera que no sea afectado. La ecografía realizada en este momento fue normal. Frente a estos resultados la familia decide continuar con la gestación, la cual llegó a término, por parto vaginal a las 38 semanas. Fue un recién nacido, de sexo femenino, adecuado peso para edad gestacional, vigoroso, sin dismorfias clínicas evidentes y que no presentó debilidad muscular, hipotonía o contracturas articulares. Alta conjunta a las 48 horas de vida.

Figura 1.
Genealogía de la familia. En rojo se muestra el caso problema



DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una pareja que tiene una hija de 6 años con una enfermedad genética sin diagnóstico molecular, y la problemática e incertidumbre que esto implica frente a la nueva gestación en curso.

La hipotonía de inicio temprano, la debilidad axial y la incapacidad de alcanzar la deambulación aún con 24 meses, junto con la CPK marcadamente elevada son muy orientadores de una DRLAMA2, patología causada por mutaciones en el gen LAMA2 que provocan un déficit de merosina.⁵ Este déficit puede demostrarse mediante la biopsia muscular e inmunohistoquímica. La biopsia realizada en la paciente era compatible con el planteo.

Por esta razón se solicitó la secuenciación⁶ del gen LAMA2 que informa dos variantes. Una de las variantes detectada, c.2450+2T>G, genera una pérdida de un si-

tio de splicing, con un probable efecto deletéreo a nivel de la proteína, al alterar el procesamiento del ARNm.⁷ No había sido descrita previamente. No aparece en bases de datos de variantes en individuos sanos lo que permite clasificarla como “probablemente patogénica”⁸. La otra variante (c.3123T>A (p.C1041*)) genera un codón de STOP prematuro dando producto a una proteína trunca. El Stop se produce en la posición 1041 de una proteína de más de 3000 AA, por lo que provoca la pérdida de aproximadamente los dos tercios finales de la proteína. Se espera una severa afectación de la función proteica y probablemente una anulación de este alelo por el mecanismo de degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras (*Nonsense Mediated Decay*). Tampoco ha sido descrita previamente y no aparece en bases de datos poblacionales de individuos sanos. Esta variante se clasifica como probablemente patogénica. Se encontró, por tanto, un genotipo compatible con DRLAMA2, la que se sospechaba fuertemente por la clínica y los hallazgos de la biopsia.

Contar con el diagnóstico genético permite realizar una asociación entre el genotipo y la severidad de la enfermedad. Las mutaciones que provocan pérdida de función llevan a deficiencia completa de merosina y fenotipos severos, mientras que las variantes con cambio de sentido particularmente en las regiones terminales se asocian a un déficit parcial de merosina y una presentación clínica más leve. En la paciente se detectaron dos variantes de pérdida de función, lo cual se correlaciona con su fenotipo severo.

El uso del NGS ha mejorado en gran medida las capacidades de diagnóstico para RD LAMA2, y la mayoría de los pacientes con deficiencia de merosina portan variantes patogénicas recesivas en el gen LAMA2⁹ como vi-

mos en esta familia. La predicción de la gravedad clínica se basa no solo en el conocimiento de la cantidad residual de merosina sino también en la ubicación y mecanismo mutacional de las variantes LAMA2.

Más relevante para la situación clínica presentada es que el diagnóstico genético posibilita la búsqueda de las mutaciones en el feto. El estudio prenatal es posible sólo cuando las mutaciones familiares son conocidas ya que el estudio fetal directo puede llevar a errores diagnósticos debido a una mayor dificultad en la interpretación de las variantes. En el caso de las familias en las que no se han detectado dos variantes patogénicas pero la biopsia muscular es compatible, se puede ofrecer el análisis inmunohistoquímico en muestras de vellosidades coriales debido a que la laminina se expresa en el trofoblasto desde la semana 9.¹⁰ Sin embargo la interpretación es desafiante si el déficit es parcial y solo se recomienda en los casos en que el paciente índice tiene un déficit severo.¹¹

Las muestras para el diagnóstico genético prenatal pueden obtenerse de biopsia de vellosidades coriales a partir de las 11 semanas, de la amniocentesis a partir de las 15 semanas o de la cordocentesis. Las muestras de vellosidades coriales son preferibles en estos casos de potencial interrupción de la gestación ya que cuanto antes se realice el procedimiento, menor es el riesgo para la embarazada. Dado que la pareja consultó de forma precoz, se logró obtener el diagnóstico molecular de la niña rápidamente y realizar la búsqueda de las mutaciones en una biopsia de vellosidad corial a las 11 semanas de edad gestacional. Se evidenció que el feto era heterocigota para la mutación c.3123T>A (p.C1041*) en el gen LAMA2, por lo que no estaría afectado. La evaluación al nacimiento

no mostró alteraciones en consonancia con el diagnóstico molecular (estado de portador para una mutación de una enfermedad autosómica recesiva), estando planeado el seguimiento en su etapa de lactante.

El riesgo de recurrencia de esta pareja en la que ambos son heterocigotos es de 25%. El diagnóstico preimplantacional, si bien no se pudo realizar en este caso puede plantearse para futuros embarazos de la pareja. El mismo implica una fertilización in vitro, búsqueda de las mutaciones familiares en los embriones, selección e implantación de embriones sin las dos mutaciones. Cuando es posible, la evaluación de la pareja durante el período preconcepcional es la mejor manera de abordar el asesoramiento genético y la planificación para el diagnóstico prenatal. Igualmente la derivación durante el embarazo temprano también permite la opción de pruebas prenatales¹² como ocurrió en este caso.

CONCLUSIÓN

Los esfuerzos por lograr el diagnóstico específico en los pacientes que padecen una distrofia muscular tiene como objetivos definir planes terapéuticos, establecer pronósticos y brindar asesoramiento genético a la familia.

Se presenta un caso en el que se descarta la presencia de una enfermedad genética de manera prenatal, durante el curso del primer trimestre del embarazo, cuya dificultad radica en que no se contaba con el diagnóstico molecular específico de la enfermedad al momento de la gestación. Lograr rápidamente este diagnóstico en la niña afectada permitió estudiar al feto y descartar el diagnóstico de DRLAMA2.

Es fundamental destacar que el asesora-

miento interdisciplinario en esta pareja permitió tomar una decisión reproductiva estando adecuadamente informados y contenidos frente a la eventual posibilidad de afectación fetal.

Bibliografía

1. Emery A. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687-95.
2. Gawlik, K.I., Durbeej, M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skeletal Muscle* 1, 9 (2011). <https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-9>
3. Mathews DK. Muscular dystrophy overview. *Neurol Clin* 2003;21:795-816.
4. Bonnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreiro A, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular Disord*. 2014;24(4):289-311.
5. Hui CM; Kwong I, Lam SY, Loo KT. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy in two siblings. *Hong Kong Med J*. 2004;10:423-6.
6. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*. 2018;19(5):253-268. doi:10.1038/nrg.2017.116.
7. Amanda J. Ward and Thomas A. Cooper, The Pathobiology of Splicing. *J Pathol*. 2010; 220(2): 152-163. doi: 10.1002/path.2649.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30.
9. Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, Bönnemann CG, Muntoni F. LAMA2-Related Dystrophies: Clinical Phenotypes, Disease Biomarkers, and Clinical Trial Readiness. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:123. doi:10.3389/fnmol.2020.00123.
10. Fadiloglu E, Ozten G, Unal C, Talim B, Topaloglu H, Sinan Beksac M. "Prenatal diagnosis of merosin-deficient muscular dystrophy." *Fetal and Pediatric Pathology* 37.6 (2018): 418-423.
11. Vainzof M, Richard P, Herrmann R, Jimenez-Mallebrera C, Talim B, Yamamoto L, et al. Prenatal diagnosis in laminin alpha2 chain (merosin)-deficient congenital muscular dystrophy: a collective experience of five international centers. *Neuromuscul Disord*. 2005;15(9-10):588-94. doi: 10.1016/j.nmd.2005.04.009.
12. Thakur, Seema, et al. Next-Generation Sequencing-Based Testing

of Mendelian Disorders in Families Seeking Prenatal Diagnosis: An
Analysis of 25 Cases. Genetic Clinics 2021;14(4). Disponible en: [http://
iavg.in/genetic_clinics/adm/articlepdf/genevista_01_October_
December_2021.pdf](http://iavg.in/genetic_clinics/adm/articlepdf/genevista_01_October_December_2021.pdf).