

Miopatía de Bethlem: cuando el fenotipo confunde

Rocío Caldú-Agud^a, Jorge Alfaro-Torres^b, Ana Rodríguez-Valle^c, José L. Capablo-Liesa^a

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Anatomía Patológica. ^c Servicio de Genética. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dra. Rocío Caldú Agud. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo de Isabel la Católica, 1-3. E-50009 Zaragoza.

E-mail: rociocaldu@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 22.04.20.

Cómo citar este artículo: Caldú-Agud R, Alfaro-Torres J, Rodríguez-Valle A, Capablo-Liesa JL. Miopatía de Bethlem: cuando el fenotipo confunde. Rev Neurol 2020; 71: 234-5. doi: 10.33588/rn.7106.2020128.

© 2020 Revista de Neurología

El colágeno de tipo VI es un importante componente de la matriz extracelular muscular, involucrado en el mantenimiento de la integridad tisular. La proteína está compuesta por tres cadenas peptídicas diferentes, A1, A2 y A3, codificadas por los genes *COL6A1*, *COL6A2* y *COL6A3*, respectivamente [1]. Los genes *COL6A1* y *COL6A2* se ubican en el cromosoma 21q22.3, mientras que *COL6A3* está en el cromosoma 2q37 [2].

Mutaciones en los genes codificadores del colágeno de tipo VI tienen como resultado la síntesis de colágeno de tipo VI anormal o en pequeñas cantidades, lo que produce degradación de la matriz extracelular que rodea las células musculares. Dichas mutaciones son las causantes de las miopatías del colágeno de tipo VI: miopatía de Bethlem y distrofia muscular congénita de Ullrich.

La miopatía de Bethlem tiene una baja prevalencia (< 1/1.000.000 habitantes). Se han descrito patrones de herencia tanto dominantes como recesivos para el desarrollo de la enfermedad. Se caracteriza por debilidad proximal y contracturas distales (dedos, muñeca, codo y tobillo). Con frecuencia asocian alteraciones cutáneas, como hiperqueratosis folicular y cicatrices hipertróficas o queloides. La hiperlaxitud y la insuficiencia respiratoria son poco frecuentes. Los síntomas suelen aparecer sobre la primera o la segunda décadas de la vida.

La evolución es lenta en las primeras fases, y la mayoría de los pacientes mantiene la deambulación hasta la quinta década de la vida, cuando se observa una clara progresión, con agravamiento de la debilidad. A esta edad, un 50% de

los pacientes, aproximadamente, precisa apoyo para caminar o silla de ruedas [2].

Se presenta un paciente de 42 años con miopatía de Bethlem, con inicio tardío de debilidad muscular distal.

Varón de 42 años, con antecedentes familiares de madre y hermana con pies cavos. Hijo de padres no consanguíneos. Desde niño corría con dificultad y saltaba mal, aunque ha hecho deporte con regularidad. Consultó por dificultad para la marcha rápida, progresiva, de seis años de evolución, y calambres en las extremidades inferiores ante pequeños esfuerzos.

En la exploración física presentó un fenotipo normosómico. Pies cavos con tendencia a varo bilateral. Destacó debilidad para la flexión plantar (balance muscular 4+/5) con amiotrofia de ambos gemelos internos, y el resto de exploración de fuerza, por grupos musculares, incluyendo ambos músculos pedios, fue normal (balance muscular 5/5). No hubo alteraciones sensitivas, los pares craneales fueron normales, no hubo disimetrías y los reflejos de estiramiento muscular 2/4 fueron globales y simétricos. Ambos reflejos cutaneoplantares fueron flexores. No se observaron fasciculaciones, miotonía, anquilosis ni alteraciones cutáneas.

En la analítica sanguínea destacó hiperCKemia de 1.089 U/L, y el resto de los parámetros fue normal.

En el electromiograma encontramos fibrilaciones, ondas positivas y fasciculaciones en los gemelos, con normalidad de potenciales de unidad motora. El electroneurograma resultó normal.

Se objetivó, en la resonancia magnética muscular (Figura), atrofia e infiltración grasa en la periferia de los vastos laterales e internos del cuádriceps, los gemelos, los sóleos y los músculos peroneos, sin patrón inflamatorio.

Se realizó una biopsia muscular del músculo gemelo derecho, con atrofia muscular, fibrosis endomérica, centralización nuclear, infiltración adiposa, fibras regenerativas y necrosis focal.

El estudio genético fue negativo para miopatías distales (*DYSF*, *ANO5*, *MYOT*, *ZASP*, *FLNC*, *DNM2*, *ADSSL1*, *MYH7*, *NEB*, *GNE*, *Titin*, *MATR3*, *VCP*, *DES* y *CRYAB*). Se encontró una mutación c.74474A>G (p.Lys2483Glu) en el gen *COL6A3* en homocigosis.

Posteriormente, se realizó un estudio genético a los padres del paciente, y ambos resultaron heterocigotos para la mutación c.74474A>G (p.Lys2483Glu) en el gen *COL6A3*.

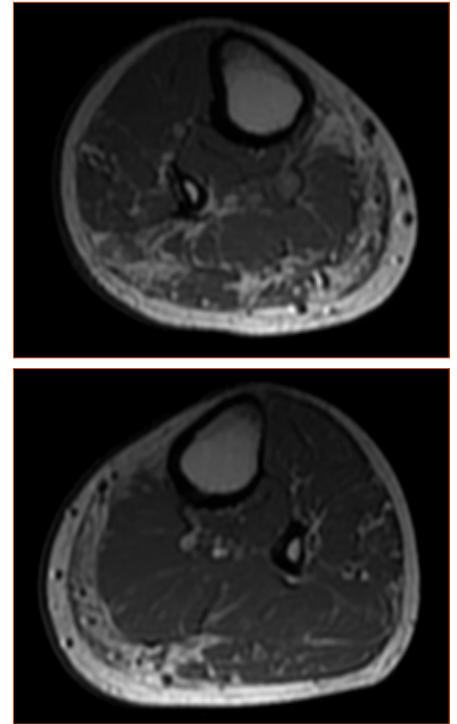


Figura. Resonancia magnética muscular: anillo de infiltración grasa en la periferia de ambos gemelos. Patrón de resonancia típico de miopatía de Bethlem.

La enfermedad ha ido progresando lentamente y se ha añadido, con el paso del tiempo, debilidad de la musculatura proximal. Mantiene la deambulación de manera autónoma, aunque precisa apoyo para subir y bajar escaleras.

El cambio nucleotídico c.74474A>G (p.Lys2483-Glu) en el gen *COL6A3* se ha descrito previamente como una mutación asociada al desarrollo de miopatía relacionada con colágeno de tipo VI, de herencia recesiva, tanto en heterocigosis compuesta como en homocigosis [3].

Recientemente, se han descrito dos variantes fenotípicas de la miopatía de Bethlem: distrofia muscular de cinturas, en la cual predomina la debilidad y las contracturas son mínimas o ausentes, y el fenotipo mioesclerosis, con contracturas graves y sin debilidad muscular [4].

En nuestro caso, la presentación fue atípica por el comienzo clínico (inicio en la 3.^a-4.^a década y en la musculatura distal) y la ausencia de contracturas y alteraciones cutáneas.

Las diferentes presentaciones clínicas confirman las descripciones previas de la alta variabilidad fenotípica en las miopatías asociadas al colágeno de tipo VI.

En la actualidad, el estudio sistemático del exoma va a permitir ampliar las descripciones fenotípicas clásicas, ajustando mejor el pronóstico y la capacidad de su manejo.

Bibliografía

1. Caria F, Cescon M, Gualandi F, Pichiecchio A, Rossi R, Rimessi P, et al. Autosomal recessive Bethlem myopathy: a clinical, genetic and functional study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: 657-63.
2. Cruz S, Figueroa-Bonaparte S, Gallardo E, De Becdelièvre A, Gartioux C, Allamand, V, et al. Bethlem myopathy phenotypes and follow up: description of eight patients at the mildest end of the spectrum. *J Neuromuscul Dis* 2016; 3: 267-74.
3. Panadés-De Oliveira L, Rodríguez-López C, Cantero Montenegro D, Marcos-Toledano MDM, Fernández-Marmiesse A, Esteban-Pérez J, et al. Bethlem myopathy: a series of 16 patients and description of seven new associated mutations. *J Neurol* 2019; 266: 934-41.
4. Paradas-López C, Camacho-Salas A, Rivas-Infante E. Distrofias relacionadas con proteínas de la matriz extracelular. In Gutiérrez-Rivas E, ed. *Manual de enfermedades neuromusculares*. Madrid: Ergon; 2017. p. 443-51.