

INFORME N.º 8
MAYO 2017 (Traducción 2018)

©AFM-Téléthon/Christophe Hargoes

SABER &
ENTENDER

INFORME

EL DIAGNÓSTICO de las enfermedades neuromusculares

El diagnóstico de una enfermedad neuromuscular se basa en el interrogatorio del paciente, el examen clínico y en otras pruebas complementarias (análisis biológicos, inmunológicos, electromiograma, diagnóstico por la imagen, estudio del músculo (biopsia), etc.). Los análisis genéticos, cuya finalidad es obtener un diagnóstico genético, se apoyan en esos datos. Conseguir un diagnóstico preciso puede llevar tiempo, ya que las enfermedades neuromusculares son, en ocasiones, difíciles de identificar. De hecho, una enfermedad se puede manifestar de manera distinta en cada persona. El avance del conocimiento y el desarrollo de las tecnologías relacionadas con el diagnóstico por la imagen, el descubrimiento de nuevos anticuerpos o la secuenciación de nueva generación para estudiar el ADN ayudan, afortunadamente, a reducir el tiempo de diagnóstico. La fase diagnóstica se ve facilitada por la colaboración de un gran número de especialistas reconocidos e involucrados en el ámbito de las enfermedades neuromusculares: miembros del equipo médico multidisciplinar (neurólogos, neuropediatras, genetistas...), investigadores, biólogos moleculares y también bioinformáticos y científicos capaces de analizar y validar los datos generados por las nuevas tecnologías de la secuenciación de genes.



UN DIAGNÓSTICO preciso

Diagnosticar una enfermedad neuromuscular significa poner fin a la incertidumbre que generan los síntomas que afectan a la función motora, respiratoria o cardíaca. Conocer cuál es la enfermedad neuromuscular que se tiene y cuál es su causa, genética o inmunitaria, permite optimizar la atención médica, obtener un mejor consejo genético y participar en ensayos clínicos.

¿Qué es una enfermedad neuromuscular?

Las enfermedades neuromusculares afectan al músculo o a su inervación. En este tipo de enfermedades, muchas de ellas progresivas, los músculos no se contraen o lo hacen débilmente, lo que provoca problemas motores, respiratorios, cardíacos... según el caso.

Existen más de 200 enfermedades neuromusculares que se diferencian por el momento de aparición (desde el nacimiento, en la infancia, en la adolescencia, en adultos jóvenes o más adelante), el alcance y gravedad de la afectación muscular y sus consecuencias en el organismo (ortopédicas, respiratorias, cardíacas, digestivas...) y por sus causas (la mayoría de origen genético, algunas son autoinmunes o inflamatorias, etc.).



©AFM-Téléthon/Julian Renard

Los síntomas que hacen que acudamos al médico

Habitualmente son los síntomas relacionados con la función motora (dificultad para ponerse en pie, desplazarse, levantar y manipular objetos, caídas) los que hacen que acudamos al médico, generalmente a nuestro médico de cabecera. Puede haber también otros síntomas: fatigabilidad, dificultad para tragar, problemas respiratorios, cardíacos o cognitivos. Cuando el médico de cabecera sospecha que se trata de una enfermedad neuromuscular deriva a la persona, niño o recién nacido y a sus padres a un neurólogo o neuropediatra especializados en este tipo de enfermedades (en Francia consultan en centros de referencia o en centros especializados en enfermedades neuromusculares).

Un diagnóstico preciso

El proceso diagnóstico que se realiza en la consulta especializada tiene por objeto confirmar que se trata, efectivamente, de una enfermedad neuromuscular e identificar de cuál de ellas se trata (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de cinturas, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, amiotrofia espinal proximal, miositis...). Asimismo, tiene por objeto identificar la anomalía genética (para las enfermedades de origen genético) o los autoanticuerpos implicados (para las enfermedades autoinmunes o inflamatorias). Dependiendo de cada caso, el obtener este «diagnóstico preciso» puede llevar más o menos tiempo. Incluso en ausencia del mismo se pondrá a disposición del paciente atención médica especializada de acuerdo con sus necesidades.

ÍNDICE

Un diagnóstico preciso.....	2
El interrogatorio y el examen clínico.....	3
Las pruebas complementarias.....	4
El proceso diagnóstico.....	7
Hacia el diagnóstico genético.....	8
El momento del diagnóstico.....	10

EL INTERROGATORIO y el examen clínico

En la primera toma de contacto entre el paciente y el médico especialista se realiza el interrogatorio y un examen clínico para determinar las características de la enfermedad. El objetivo es confirmar que se trata realmente de una enfermedad neuromuscular y elaborar hipótesis sobre el tipo de enfermedad neuromuscular en cuestión.

Reconstruir la historia de la enfermedad

En la consulta neuromuscular el adulto o el niño y su familia se reúnen con el médico especialista, normalmente un neurólogo o un neuropediatra. Este médico les hace preguntas para identificar los aspectos más destacados relacionados con la enfermedad (en medicina se denomina 'interrogatorio'): edad de aparición y naturaleza de los síntomas, etapas del desarrollo psicomotor, dificultad para caminar, frecuencia de las caídas, edad a la que se pierde la capacidad para caminar, dificultades en brazos y manos, dolores en los músculos de las extremidades (mialgia), intolerancia al esfuerzo, rapidez de evolución de los síntomas... El médico preguntará también si existen antecedentes de la enfermedad en su familia.

Las enfermedades neuromusculares son, en su mayoría, hereditarias. El médico busca identificar el modo de transmisión (autosómico dominante o recesivo, o recesivo ligado al cromosoma X). Para ello, realiza un árbol genealógico de las personas emparentadas con el paciente (padre, madre, hermanos, hermanas, tíos, tías...), indica los posibles lazos de consanguinidad y la existencia de síntomas y problemas padecidos en estos casos (problemas musculares, cardíacos, oculares o casos de muerte súbita, entre otros).

Identificar los signos clínicos evocadores de la enfermedad

El médico identifica los signos asociados a una enfermedad neuromuscular: fatiga excesiva, caídas frecuentes, déficit motor asociado o no a una disminución del volumen muscular (atrofia muscular), deformidades ortopédicas, problemas respiratorios o cardíacos, disminución del tono muscular en el nacimiento... En determinadas enfermedades la afectación puede originar problemas de visión, de audición, trastornos digestivos, de la sensibilidad, o incluso problemas cognitivos que afectan al comportamiento y ralentizan el aprendizaje.

El examen clínico informa sobre el estado de las articulaciones: si están rígidas o, por el contrario, demasiado flexibles (hiperlaxas). Se evalúa, asimismo, la capacidad de contracción y relajación de los músculos y el dolor muscular (localización, frecuencia e intensidad). Un examen neurológico completo permite veri-

EN LA PRÁCTICA

Explicar con precisión lo que se siente

En la primera consulta el médico planteará numerosas preguntas con el objetivo de orientar un diagnóstico. Describa con precisión los problemas que tiene; tanto habitualmente como en momentos puntuales. Ya sean motores o estén en relación con otros aspectos como la respiración, la digestión, el comportamiento, el sueño, el bienestar o la vida diaria. Sea preciso. Para no olvidar ningún detalle haga una lista diaria de las cuestiones que le gustaría hablar con su médico. Indíquelo, además, si otros miembros de la familia tienen síntomas similares.

ficar si existe o no una afectación asociada al sistema nervioso central.

Precisar dónde se sitúa la afectación muscular

En el examen clínico, el médico estudia la distribución de la debilidad en determinados músculos: raíces de los miembros (denomi-

Localización de la debilidad muscular



La debilidad proximal concierne a los músculos más cercanos al tronco (músculos proximales), situados en la raíz de los miembros: músculos de los hombros y brazos (en las extremidades superiores) y músculos de la cadera y del muslo (en las extremidades inferiores).



La debilidad distal concierne a los músculos más alejados del tronco, situados en los extremos de los miembros: los músculos de manos y antebrazos, en los miembros superiores, y de los pies y las piernas, en los inferiores.



nada 'afección proximal') o sus extremos (denominada 'afección distal'); afectación simétrica a derecha e izquierda (distrofia muscular de Duchenne, miopatía de cinturas y amiotrofia espinal proximal) o asimétrica (distrofia facioescapulohumeral o miopatía por cuerpos de inclusión, etc.); afectación del tronco (distrofia muscular congénita de tipo selenopatía, o enfermedad de Pompe, entre otras). En muchos casos este examen clínico no basta para identificar las zonas afectadas y se emplean técnicas de imagen (resonancia magnética, TAC o ecografía) que permiten visualizar mejor las zonas afectadas.

Evaluación del déficit de la función motora

Se evalúa la importancia de la afectación muscular y su impacto en

la función motora a través de numerosas pruebas analíticas y funcionales. El examen manual muscular mide la capacidad de contracción del músculo y prueba la amplitud de movimiento con o sin resistencia. El déficit de la función motora se puntúa de 0 (ausencia total de contracción) a 5 (movimiento normal).

Para analizar el impacto funcional de la afectación motora en diferentes situaciones de la vida cotidiana se emplean otras escalas. Entre ellas destaca la MFM (Medición de la Función Motora) que evalúa diferentes posiciones: bipedestación y transferencias, sedestación, motricidad de los músculos proximales, motricidad distal, así como la capacidad para llevar a cabo movimientos como caminar, levantarse del suelo, elevar los brazos, subir escaleras, peinarse...

La prueba de «seis minutos de marcha» mide la distancia que recorre el paciente en 6 minutos.

Asimismo, se puede medir cuantitativamente la fuerza que realiza el músculo gracias a aparatos como el dinamómetro. El Instituto de Miología en París ha desarrollado una serie de herramientas, llamadas Myotools, que evalúan especialmente la fuerza muscular (también la función muscular en el la vida cotidiana). Por ejemplo: MyoGrip es un dinamómetro que calcula la fuerza de prensión; MyoPinch mide la fuerza de la pinza pulgar-índice; y MoviPlate evalúa la motricidad distal de las extremidades superiores. Todas estas herramientas se utilizan también en los ensayos clínicos.

LAS PRUEBAS complementarias

Las pruebas complementarias sirven para esclarecer la situación inicial o para afianzar las primeras hipótesis médicas. Las primeras evidencias clínicas orientan al médico hacia las pruebas necesarias para diferenciar la enfermedad.

Buscar los marcadores biológicos

Los análisis biológicos se realizan a partir de una muestra de sangre. Permiten detectar ciertas enzimas expulsadas por el músculo a la sangre cuando existe una lesión muscular importante: la creatina-cinasa (CK o CPK de creatina-fosfoquinasa), la aldolasa o la lactato deshidrogenasa. En la distrofia muscular de Duchenne en especial, los niveles de CPK en sangre pueden aumentar al comienzo de la enfermedad y, con el paso de tiempo, disminuir

progresivamente. En general, unos niveles de CPK normales no excluyen la posibilidad de una enfermedad neuromuscular.

Cuando existe sospecha de miastenia *gravis*, es primordial conocer el número de autoanticuerpos, de anti-RACH o anti-MuSk (dirigidos respectivamente contra el receptor de acetilcolina o el receptor de tirosina-cinasa). Ante una posible miopatía inflamatoria (miositis) también se buscará la presencia de autoanticuerpos específicos en la sangre (anti-SRP, anti-MDA-5...). Ante la sospecha de una miopatía

se propone analizar la presencia de mioglobina en la orina o de otros marcadores metabólicos (lactatos, piruvatos...) en la sangre o en otros fluidos biológicos (orina y líquido cefalorraquídeo).

Identificar el origen de la afectación: ¿músculo o nervio motor?

La electroneuromiografía (ENMG) es un examen que registra, gracias a unas finas agujas que se insertan en el músculo (similar a la acupuntura), la actividad eléctrica de dicho músculo en diferentes condiciones: en

reposo, después de una contracción voluntaria o tras una estimulación eléctrica. La ENMG permite, además, medir la velocidad a la que circula la señal eléctrica en las fibras nerviosas.

- Si los problemas proceden del músculo, el origen es miopático (o miógeno) como ocurre en las distrofias musculares progresivas (distrofia de Duchenne, de cinturas...) o también en otras miopatías.
- Si los problemas proceden del nervio motor que inerva el músculo, el origen es neuropático (o neurógeno), como en la amiotrofia espinal proximal (AME) o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). En esta última, medir la velocidad de circulación del nervio permite precisar el tipo de CMT (desmielinizante, axonal o intermedio).

La electromiografía también puede indicar la naturaleza del problema:

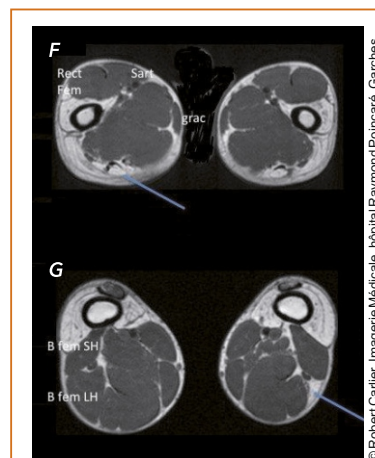
- Dificultad de estimulación de la fibra muscular que impide la relajación del músculo después de contraerse (miotonía), como ocurre en la distrofia miotónica de Steinert;
- Anomalía en la transmisión del impulso nervioso entre el nervio y el músculo que impide la contracción de este último como en la miastenia.

Visualizar el músculo: la imagen muscular

En algunas enfermedades neuromusculares el tejido muscular puede haber sido reemplazado por tejido fibroso o adiposo, mientras que en otras habrá una inflamación. El volumen y la «composición» del músculo pueden visualizarse a

través de técnicas de imagen que tienen como objetivo la obtención de imágenes más informativas mediante un sistema lo menos invasivo posible. Las tres técnicas más utilizadas son las siguientes:

- **Imagen por resonancia magnética (IRM muscular).** Puede ser de cuerpo entero o de alguna parte concreta. La IRM muscular está siendo una de las técnicas más empleadas debido a la calidad de las imágenes. Además es muy útil si se sospecha la existencia de una inflamación asociada a la miopatía, ya que permite diferenciar las señales vinculadas a la inflamación de las vinculadas a los cambios adiposos presentes en la degeneración muscular.



IRM muscular de un joven de 19 años con una miopatía no clasificada. Parte superior (F) y región media (G) del muslo. El músculo conservado se muestra en gris oscuro y la transformación adiposa en blanco.

- **TAC.** Esta técnica es más adecuada para las extremidades inferiores que para las superiores. Permite visualizar el volumen y la densidad de los músculos, la simetría de la afectación o la selectividad de las

zonas afectadas. Puede mostrar ciertas anomalías no detectadas en el examen clínico. La desventaja de esta técnica reside en la exposición a las radiaciones ionizantes, como en cualquier radiografía, y por eso el número de pruebas se limitan a las estrictamente necesarias.

- **Ecografía.** Todavía es una técnica poco empleada en Francia. Sin embargo, puede aportar informaciones diagnósticas útiles de una manera rápida y no invasiva. Muestra, por ejemplo, la desorganización en la estructura muscular. Es una técnica es difícil aplicar al conjunto de los músculos.

Otras pruebas posibles

Existen otro tipo de pruebas o exploraciones que permiten saber si hay otros órganos afectados por la enfermedad, lo que ayuda a afinar el diagnóstico. Pueden ser cardiológicas, respiratorias, oftalmológicas o auditivas. Ante la sospecha de una enfermedad metabólica (glucogenosis...) se realizarán pruebas específicas. Por ejemplo, una prueba de esfuerzo en una bicicleta ergonómica o una prueba de fuerza de prensión a nivel del antebrazo para evaluar la fuerza máxima de agarre, la resistencia a la fatiga y el metabolismo muscular ante el esfuerzo. Estas pruebas pueden completarse con otros análisis (lactato o piruvato) antes, durante y después de las mismas.

El análisis de las estructuras de las células musculares y sus proteínas

La biopsia muscular consiste en la extracción de un pequeño fragmento muscular, de alrededor de unos 0,5 cm² de una zona preservada (muslo, hombro). Esta intervención quirúrgica la realiza el



médico con anestesia local o general. Parte del fragmento recogido permite estudiar la estructura de las células musculares y su contenido proteico.

- Observar la estructura de las fibras musculares en el microscopio óptico con técnicas histológicas como la coloración o el marcaje permite comprobar si las fibras están dañadas, en proceso de reparación, desestructuradas, etc.

La microscopia electrónica es una técnica compleja que se reserva a casos muy concretos. Proporciona imágenes muy detalladas de la estructura interna de las células (filamentos, bastoncillos, inclusiones...).

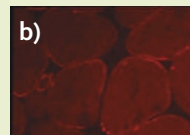
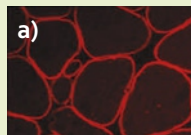
- Los cortes de tejido muscular tratados con anticuerpos fluorescentes se unen a ciertas proteínas de las fibras musculares y muestran su presencia (marcaje) o su ausencia (no hay marcaje). Ver fotos a) y b).

- La extracción de proteínas de las células musculares, su separación por electroforesis y su identificación por marcaje (*Western blot*) (foto c) permiten detectar la ausencia o una anomalía en el tamaño de ciertas proteínas.

MÁS INFORMACIÓN



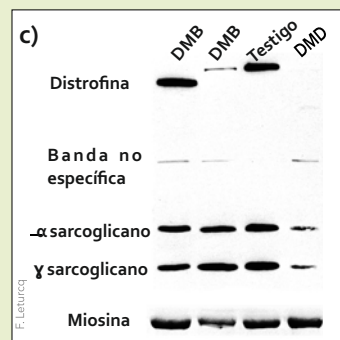
Localización de las proteínas de las células musculares



N.B. Romero

Detección de α -dístroglicano por inmunocitoquímica, en un fragmento muscular de una persona sana a) y de una persona con una enfermedad neuromuscular b).

En a), la proteína aparece en rojo en la periferia celular, mientras que en b) está ausente.



Resultado de la técnica *Western blot* en la que se observa la distrofina y otras proteínas (bandas negras) de individuos no enfermos y pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) o de Becker (DMB).

En los pacientes con DMD la distrofina está ausente (no hay una banda correspondiente) y α y γ sarcoglicano son menos abundantes.

En los pacientes con DMB, la distrofina es escasa o está truncada, ya que la banda se ve más pequeña.

Estos métodos son útiles antes del diagnóstico genético.

Sirven para determinar el gen o panel de genes que se estudiarán por secuenciación. Por ejemplo, si se constata la ausencia de una determinada proteína, se puede buscar la anomalía en el gen correspondiente. Asimismo, si la clínica orienta hacia distintas enfermedades similares, se puede estudiar el conjunto de genes (panel de genes)

ligados a esas enfermedades. Estos métodos **también son útiles tras un análisis genético con un resultado incierto o negativo** para pasar al análisis del contenido proteico del músculo. Después de la biopsia, una parte de la muestra muscular se congela para futuros estudios a medida que se mejore el conocimiento sobre estas enfermedades.

LA OBTENCIÓN DE DATOS CLÍNICOS

- A** En la consulta multidisciplinar neuromuscular el paciente es atendido por el médico especialista (neuropediatra o neurólogo) que elabora hipótesis diagnósticas basándose en los síntomas.
- B** El médico determina las pruebas complementarias que servirán para afinar el diagnóstico.
- C** Una vez obtenidos los datos clínicos y los resultados de las pruebas, generalmente se puede plantear un diagnóstico neuromuscular. El médico debe comunicárselo al paciente en la consulta.

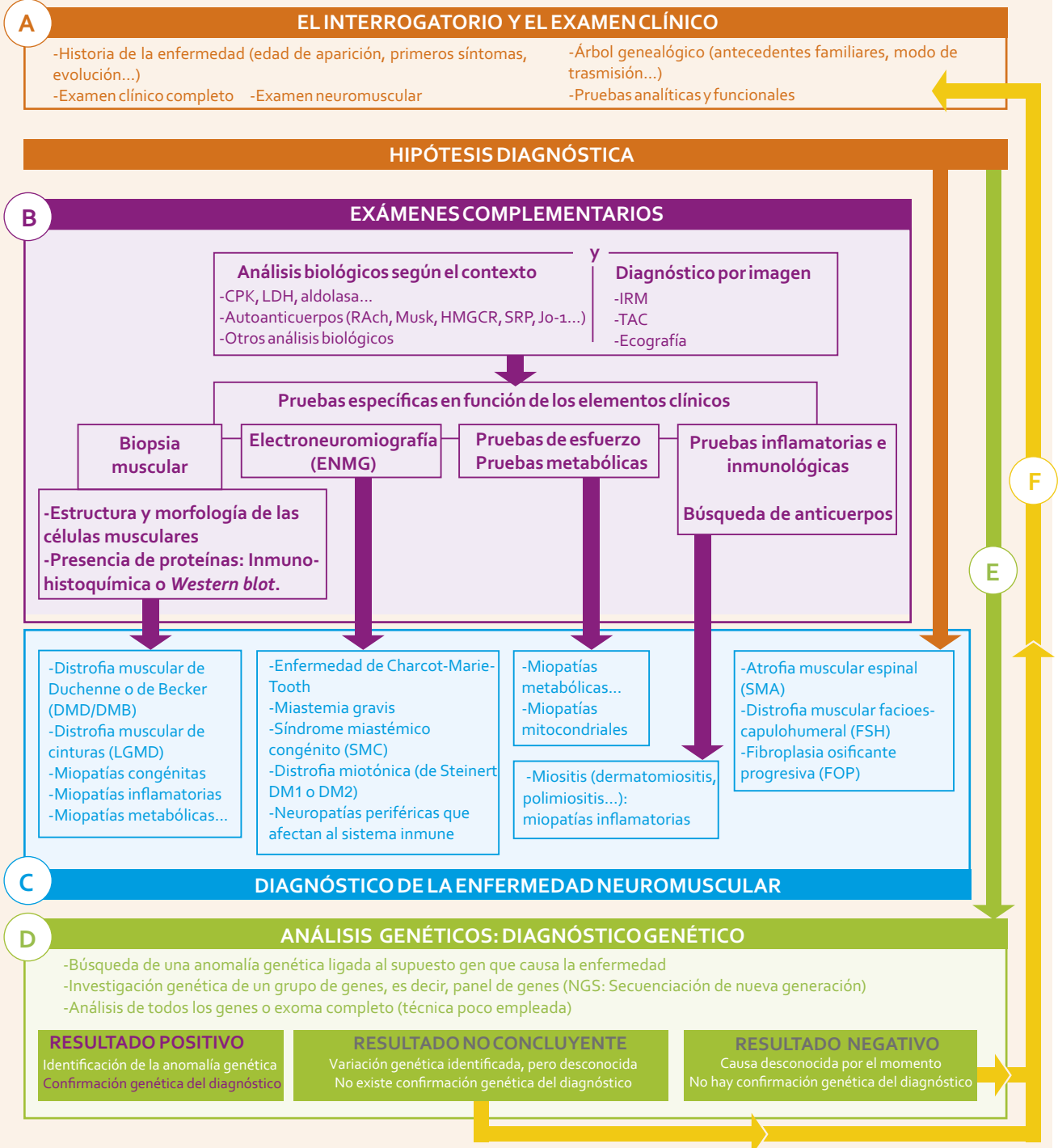
LA OBTENCIÓN DE DATOS GENÉTICOS

- D** Un laboratorio de diagnóstico lleva a cabo los análisis genéticos para buscar anomalías genéticas que causan la enfermedad. Este proceso puede durar varios meses.
- E** En algunos casos los análisis se hacen una vez planteada la hipótesis diagnóstica. Para las enfermedades neuromusculares, en Francia existe una red de laboratorios de diagnóstico por todo el país que permite analizar los diferentes grupos de genes (paneles genéticos). El médico envía al laboratorio *ad hoc* la muestra de sangre del paciente y selecciona la región específica para su estudio. Si los resultados genéticos confirman el diagnóstico, el médico indica al paciente la anomalía genética que causa la enfermedad.
- F** En caso de que los resultados no sean concluyentes o negativos, se pueden llevar a cabo otras investigaciones clínicas o genéticas más adelante ya que los conocimientos no paran de avanzar. El médico informa de esto al paciente que, de todas formas, continuará con el seguimiento médico en la consulta neuromuscular y con la atención médica.

Leyenda del cuadro en la página siguiente

EL PROCESO DIAGNÓSTICO

Es un proceso que se basa en la clínica, las pruebas complementarias y los análisis genéticos. Requiere de la colaboración de numerosos profesionales: médicos especialistas, radiólogos, biólogos, genetistas, etc.





HACIA EL DIAGNÓSTICO genético

El análisis de ADN y, en particular, la lectura de su secuencia tiene como finalidad identificar la anomalía genética que causa la enfermedad. Se pueden emplear distintas técnicas como la secuenciación de nueva generación y, en concreto, el análisis de ciertos genes a la vez, lo que aumenta las posibilidades de encontrar la anomalía genética.

Analizar el ADN para identificar la anomalía genética

El diagnóstico genético se basa en el estudio del ADN, molécula que constituye los genes.

El análisis del ADN del paciente se realiza a partir de una muestra de sus células sanguíneas obtenidas a través de una extracción de sangre. Este procedimiento permite buscar la anomalía genética que causa la enfermedad. Puede tratarse de:

- «Pequeñas» mutaciones. Son anomalías localizadas en un gen, por ejemplo, la sustitución de un nucleótido por otro, inserción o supresión de uno o varios nucleótidos...
- «Grandes» reorganizaciones. Cubren gran parte del gen. Por ejemplo la supresión (delección)

o adición de regiones enteras de ADN en un gen (duplicación de uno o más exones, expansión de tripletes...).

La secuenciación del ADN

La secuenciación del ADN es una técnica que permite leer el orden de los nucleótidos de ADN, su secuencia, para detectar una anomalía.

Las técnicas clásicas de secuenciación (método de Sanger o la técnica MLPA) u otras técnicas para otras anomalías genéticas como la reorganización de ADN (Chip de ADN/CGH) se emplean siempre en función de la información clínica y molecular ligada al paciente.

Las técnicas de secuenciación de ADN de nueva generación son más sensibles y eficaces. La secuenciación de nueva generación o NGS

por sus siglas en inglés (New Generation Sequencing) permite leer de forma paralela cientos de fragmentos de ADN obtenidos del genoma del individuo. Se trata de secuenciación masiva en paralelo. Es posible la secuenciación de varios centenares de genes implicados en un grupo de enfermedades (panel de genes). También el conjunto de secuencias codificantes del genoma de un individuo, el exoma, que alberga el 85 % de las mutaciones responsables de las enfermedades genéticas. Existen tres tipos de secuenciaciones:

- El análisis de un gen concreto o de una región de ese gen. Se realiza cuando se conoce el gen que causa la posible enfermedad. Los resultados se obtienen con rapidez.
- El análisis de un panel de genes, es decir, de varios centenares de genes.
- El análisis de todo el exoma, o lo que es lo mismo, el conjunto de regiones codificantes de los genes.

Detectar las variaciones del genoma

Sea cual sea la técnica utilizada, la secuenciación tiene por objetivo detectar las variantes genéticas del ADN en las regiones codificantes de los genes. Un minucioso análisis de los datos y de caracterización de las variantes encontradas en el paciente permitirá saber si alguna se corresponde con la enfermedad sospechada o con otra no diagnosticada, o bien si es patógena o no.

MÁS INFORMACIÓN

ADN, nucleótido, gen, secuenciación...

Genoma. El genoma humano está formado por el conjunto de genes, estimado en unos 23 000. Los genes contienen las instrucciones moleculares necesarias para la fabricación de proteínas, moléculas indispensables para el funcionamiento y la estructura de nuestras células.

Secuencia de ADN, nucleótidos. Los genes están compuestos de ADN, una secuencia de nucleótidos que se diferencian por las bases que los constituyen: A, T, C y G. En cada gen, estos nucleótidos se encadenan de una forma particular dando lugar a la fabricación de la proteína correspondiente. A esta cadena se llama «secuencia».

Exones, exomas e intrones. Cada gen contiene regiones de ADN denominadas «codificantes», los exones. Las células los utilizan para fabricar las proteínas (un gen «codifica» una proteína). El conjunto de secuencias codificantes de nuestro genoma se denomina **exoma** y representa del 1 % al 2 % de nuestro genoma. Entre estas regiones codificantes, se encuentran regiones no codificantes llamadas intrones.

Variaciones en el ADN. Alrededor de un 0,5 % del genoma difiere de un individuo a otro, lo que corresponde a millones de variaciones posibles. • Algunas de ellas son comunes en la población y no son patógenas. Son los **polimorfismos** los que hacen que cada individuo sea único. • Otras variaciones son las denominadas «**anomalías genéticas**» o «**mutaciones**» y provocan enfermedades. • Existen también otras variaciones de ADN de las que se desconoce si son o no responsables de una enfermedad, se habla de **variantes genéticas**.





EN LA PRÁCTICA

Diagnóstico genético de las enfermedades neuromusculares: ¿en qué consiste?

En la era de la secuenciación de nueva generación, el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares sigue siendo un procedimiento razonado y basado en la experiencia clínica. La hipótesis diagnóstica se basa en un examen clínico y en exámenes complementarios de ser necesario.

Los exámenes genéticos que hay que realizar están indicados por el médico que atiende en la consulta neuromuscular, junto con el equipo multidisciplinar donde se encuentra el genetista. Estos exámenes se realizan en función de los elementos clínicos y paraclínicos, así como de los conocimientos actuales sobre las enfermedades neuromusculares.

- El médico prescribe el perímetro del análisis genético, es decir, de los genes o panel de genes que hay que analizar para buscar la anomalía genética. Cuando no existen indicios clínicos específicos, es decir, cuando los exámenes clínicos y complementarios no permiten identificar ninguna enfermedad, el médico puede prescribir un análisis genético por secuenciación de una lista de genes única, que comprende, normalmente, genes implicados en las enfermedades neuromusculares.

- La muestra de sangre del paciente obtenida en la consulta y la prescripción médica indicando la búsqueda genética que hay que realizar (gen, panel de genes...), se envían al laboratorio genético para examinarlas. En Francia hay 27 laboratorios de genética molecular implicados en el diagnóstico de enfermedades neuromusculares y de esos, 18 realizan la secuenciación de nueva generación. Cada laboratorio está especializado en la búsqueda de ciertos genes o panel de genes y entre ellos se complementan.

- Si los resultados de esta primera búsqueda son negativos o no concluyentes, el médico puede considerar otro panel de genes para ampliar la búsqueda genética en el exoma del paciente.

El diagnóstico genético exige que el paciente firme un consentimiento informado y se basa en el diálogo con el médico. Cuando se dispone de los resultados, el médico se los comunica al paciente y se debe responder a todas las preguntas.

- Un resultado negativo no implica el fin del seguimiento médico, sino todo lo contrario. El paciente sigue siendo tratado en la consulta multidisciplinar neuromuscular y se seguirá beneficiando de avances en el conocimiento para diagnósticos posteriores. Además pueden realizarse otros análisis.

[N. de T.: Se recoge el sistema de actuación en Francia]

EL MOMENTO del diagnóstico

Los avances en el conocimiento de las enfermedades neuromusculares tanto en el plano clínico, como genético y la evolución de las tecnologías, aumentan las posibilidades de conseguir un diagnóstico preciso. Si bien algunos diagnósticos son difíciles de lograr, la incertidumbre tiende a reducirse, en especial, gracias a la colaboración de profesionales implicados en la búsqueda del mismo.

Poner nombre a la enfermedad

Los ensayos clínicos en las enfermedades neuromusculares son una realidad actualmente. Estos ensayos, en un buen número de enfermedades, se centran en una anomalía genética concreta. Conocer el diagnóstico genético representa una esperanza para un tratamiento adecuado. La falta de un diagnóstico preciso no impide tener una atención adaptada en la consulta neuromuscular, saber qué enfermedad se tiene contribuye a adaptar de forma eficiente los tratamientos y permite saber a lo que nos enfrentamos. El diagnóstico preciso también da acceso a un consejo genético y permite informar a nuestros familiares. De este modo,

los parientes pueden realizar exámenes genéticos para conocer su propio estatus genético. Saber si se es o no portador de una anomalía genética y cuál es el riesgo de transmisión de la enfermedad abre nuevas perspectivas para uno mismo. Conocer el nombre de la enfermedad que se padece es generalmente un alivio. En Francia, el acceso al diagnóstico genético depende de la prescripción médica, independientemente del lugar de residencia. El médico de la consulta neuromuscular es el que prescribe las pruebas diagnósticas de las que se hace cargo el seguro médico, con alguna excepción (estudios del exoma, aún no se incluyen, pero debería cambiar en unos años).

MÁS INFORMACIÓN

Un grupo de estudio sobre miología para resolver situaciones clínicas difíciles

En Francia, el grupo de estudio sobre miología (GEM) reúne a clínicos, investigadores, anatomopatólogos, biólogos moleculares... Este grupo se reúne 3 o 4 veces al año para reflexionar de forma conjunta sobre situaciones clínicas complejas, sobre todo las de pacientes que se encuentran en un impás diagnóstico. Cada médico de cabecera puede aportar su punto de vista y confrontarlo con el de los expertos en miología. Los expedientes no resueltos pueden someterse de nuevo a discusión más adelante y beneficiarse de los conocimientos obtenidos en el ámbito. Un grupo dedicado a las enfermedades del nervio periférico (GEN) persigue los mismos objetivos.



© AFM-Téléthon / Christophe Hargoues

Conocer el diagnóstico ayuda a planificar el futuro.

La obtención de un diagnóstico se basa en un trabajo de colaboración entre profesionales

Si el diagnóstico clínico se basa en los clínicos especializados en enfermedades neuromusculares, en Francia, el diagnóstico genético lo apoya una red de biólogos moleculares que pertenecen a laboratorios nacionales y de otras partes del mundo. Lograr un diagnóstico genético preciso se basa en la interacción entre el médico encargado del diagnóstico clínico, el genetista clínico y el biólogo molecular. Con el desarrollo de la secuenciación de nueva generación, también en biogenetistas y bioinformáticos capaces de analizar los numerosos datos generados por esta técnica.

Existen bases de datos que recogen las anomalías genéticas conocidas en las enfermedades neuromusculares. La estructura actual de esas bases de datos debería permitir optimizar la búsqueda de un diagnóstico y el registro de pacientes para ensayos clínicos. Los investigadores y profesionales clínicos las completan periódicamente. Muchas enfermedades neuromusculares ya tienen su base de datos: las distrofias musculares de Duchenne y Becker, las laminopatías, disferlinopatías o la distrofia miotónica de Steiner, entre otras.

Reducir la falta de diagnóstico

Se puede tardar varios meses desde la primera consulta hasta la obtención de un diagnóstico preciso. A veces, incluso años en casos de signos clínicos atípicos. Las enfermedades neuromusculares son poco frecuentes, por lo que los profesionales sanitarios no especializados no siempre las conocen todas. Esto puede retrasar el acceso a una consulta neuromuscular especializada o dar lugar a orientaciones inadecuadas. Este periodo de búsqueda a veces largo, provoca una gran incertidumbre especialmente difícil de llevar. Por este motivo se busca la difusión de la información entre los profesionales de la sanidad y el público general. Así, en Francia se creó la organización Filnemus dedicada a las enfermedades raras neuromusculares. Esta organización fue creada en 2014, en el marco del 2.º plan francés de enfermedades raras. AFM-Téléthon forma parte de la misma. Filnemus, especialmente a través de la comisión «Herramientas diagnósticas», contribuye a acelerar el

acceso a un diagnóstico gracias al desarrollo de herramientas técnicas y organizativas a disposición de los profesionales implicados en el diagnóstico (clínicos, genetistas, bioinformáticos...).

Asimismo, el Plan Genómico 2025 impulsado por el Ministerio de Sanidad francés en 2017, debería permitir a los pacientes sin diagnóstico el acceso a las plataformas de secuenciación de nueva generación, a través de su médico. Así se aumentarían las posibilidades de caracterizar la anomalía genética que causa su enfermedad y obtener un diagnóstico preciso.

La revisión del diagnóstico

Algunos antiguos diagnósticos pueden llegar a cuestionarse por los avances de la investigación en biología molecular y por los conocimientos clínicos en el ámbito de las enfermedades neuromusculares.

La revisión de un diagnóstico puede dar lugar a un diagnóstico más preciso. Esto permite el acceso a una aten-

ción más focalizada, recurrir al consejo genético, la posibilidad de informar al entorno y organizar la vida de otra manera.

Revisar el diagnóstico no es un proceso sencillo, ya que a menudo no sabemos a dónde nos dirigimos. Un cambio de diagnóstico podría cambiar el sistema de vida. Nos creamos nuestro mundo con el nombre de una enfermedad y nos hacemos una idea de su evolución, organizándonos y haciendo proyectos de acuerdo con esos criterios. Las decisiones clínicas anteriores y las referencias pueden ponerse en cuestión... Un nuevo diagnóstico puede no ser bien recibido, incluso si su pronóstico es más favorable.

A pesar de la existencia nuevas investigaciones, el resultado de algunos casos sigue siendo incierto. Esto puede dar lugar a una gran decepción. Por todo esto, la revisión del diagnóstico requiere un buen apoyo con la asistencia de un equipo médico y, si el paciente lo desea, de un psicólogo.

EN LA PRÁCTICA

Desde la búsqueda del diagnóstico hasta su comunicación

Si el periodo de espera del diagnóstico puede ser lento y fuente de estrés, la comunicación del mismo es, generalmente, un momento traumático. Causa un *shock* muy importante; las palabras pronunciadas por el médico en la consulta tienen un impacto muy fuerte en el paciente y sus familiares. No obstante, este momento también puede conllevar cierto alivio: «por fin lo sé». Ya es posible apoyarse en el diagnóstico para planear el futuro.

Durante la consulta puede ser difícil asimilar las explicaciones del médico, ya que posiblemente estemos impactados. No hay que dudar en volver a pedir otra cita para tener información complementaria. Es posible tener, asimismo, ayuda psicológica que puede continuar en el tiempo y ayudar tanto a la persona con la enfermedad como a su entorno.

En Francia, los servicios regionales de AFM-Téléthon pueden proporcionar una persona que acompañe en el proceso de la búsqueda del diagnóstico, tanto durante como después de su comunicación. Los datos de contacto están disponibles en el Servicio de Asistencia a las Familias de AFM-Téléthon en el número 0800 35 36 37 (teléfono gratuito) o en la página web de la asociación <http://www.afm-telethon.fr>.



PARA SABER +

<http://www.afm-telathon.fr>

AFM-Téléthon – Asociación francesa contra las miopatías autora de este documento

www.myobase.org

Base de données bibliographique sur les maladies neuromusculaires

"Organisation des soins et maladies neuromusculaires",

Repères Savoir & Comprendre, AFM, 2008

"L'annonce du diagnostic... et après",

Repères Savoir & Comprendre, AFM, 2005

"Conseil génétique et maladies neuromusculaires",

Repères Savoir & Comprendre, AFM, 2008

<https://www.maladiesraresinfo.org>

<https://www.genetique-medicale.fr>

Agradecimientos traducción:

Texto original: AFM-Téléthon

Traducción al español (2018): Sonia Daponte Freire - Elena Sánchez Trigo (Universidade de Vigo) Vigo, España.

Revisión experta: Carmen Navarro Fernández-Balbuena. Neuropatóloga

Coordinación en España: Jean Louis Bouvy

ASEM Galicia (Vigo-España) www.asemgalicia.com

para la Federación ASEM (Barcelona) <http://asem-esp.org/>

Editada: en Barcelona por Federación ASEM 2018

ISSN: 2340-7824

Serie: Saberyentender. Informe



Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Évry cedex

Tél. : 33 (0) 1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0) 1 60 77 12 16

Siège social : AFM - Institut de Myologie

47-83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13

www.afm-telathon.fr



Declarada de Utilidad Pública

www.asem-esp.org

info@asem-esp.org

Teléf. 934 516 544