

I. Rouco Axpe^{a,*}, B. Mateos Goñi^b,
L. Zaldumbide Dueñas^c
y E. Fernández-Lomana Idiondo^c

^a Consulta de Ataxias, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^b Servicio de Neurorradiología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: idoia.roucoaxpe@osakidetza.eus (I. Rouco Axpe).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.016>

Debilidad muscular, laxitud articular y queloides.

Una asociación más que sugerente

Muscle weakness, joint laxity and keloids. A more than suggestive association



Sr. Editor:

Las miopatías relacionadas con el colágeno tipo VI (MCOVI) representan un conjunto de entidades que incluyen formas más leves, como la miopatía de Bethlem (BM), y formas más graves, como la distrofia muscular congénita de Ullrich¹⁻⁴. A nivel fenotípico lo que caracteriza a estas miopatías es la presencia junto a la debilidad muscular de contracturas articulares en flexión, hiperlaxitud articular de predominio distal y trastornos cutáneos (hiperqueratosis folicular, piel «aterciopelada» y cicatrices queloides). El colágeno tipo VI es una proteína estructural de la matriz extracelular constituida por 3 subunidades α , codificadas por los genes *COL6A1*, *COL6A2* y *COL6A3*. A pesar de que se están describiendo constantemente nuevas mutaciones en estos genes⁵, establecer una correlación fenotipo-genotipo no resulta sencillo debido a la heterogeneidad clínica y al solapamiento genético^{6,7}.

Presentamos el caso de un varón de 58 años, con diagnóstico previo de distrofia muscular de cinturas de inicio precoz, curso lentamente progresivo y con afectación respiratoria, sin defecto genético conocido. El paciente fue diagnosticado a los 2 años de edad por retraso en la adquisición en los hitos motores, describiéndose debilidad de predominio proximal y siendo la biopsia muscular compatible con distrofia muscular. El paciente mantenía debilidad proximal pero sin requerir apoyo para la marcha en el momento actual. En la exploración, junto con la debilidad 4/5 a nivel de cintura escapular y pelviana, destacaba hiperlaxitud articular de predominio en manos (fig. 1, imagen B), contracturas de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas (fig. 1, imagen A), así como cicatrices queloides en la zona de la biopsia (fig. 1, imagen C). Desde el punto de vista respiratorio, el paciente presentaba un patrón respiratorio restrictivo moderado⁸, sin afectación cardiológica en las pruebas complementarias. Se objetivó una elevación discreta de creatinquinasa (x2). Ante este cuadro clínico se solicitó una RM muscular que apoyase la posibilidad de MCOVI y de esta forma dirigir en el estudio genético. La RM (ver fig. 1, imagen D) evidenció un patrón de afectación compatible con la sospecha de MCOVI, solicitándose

un estudio genético donde se identificó que el paciente era portador heterocigoto de la variante p.Gly289Val en el gen *COL6A2* (secuencia de referencia del nucleótido: NM_001849.3:c.866G>T NC_000021.8:g.47535933G>T), compatible con el diagnóstico de BM. Esta variante condiciona un cambio aminoacídico, que implica a la glicina 289 de la cadena α_2 del colágeno tipo VI , la cual forma parte del motivo repetitivo Gly-X-Y de la porción N-terminal del dominio triple helicoidal de la proteína, que es sustituida por el aminoácido valina. Se trataba de una mutación de tipo *missense*, que únicamente estaba registrada en el catálogo de variantes EmVClass como probablemente patogénica, sin que estuviese presente en otras bases de datos genéticas ni hubiera sido descrita en ninguna publicación. No obstante, las características clínicas así como las imágenes de RM muscular apoyaban el carácter patogénico de la mutación. Se realizó un estudio de segregación en los progenitores del paciente, resultando negativo lo que implicaba que la mutación se había producido *de novo*.

Se presenta un caso de BM secundaria a una novedosa mutación del gen *COL6A2*, previamente no descrita como patogénica en la literatura científica (c.866G>T, p.Gly289Val). Como se ha comentado, es necesario sospechar la presencia de una MCOVI en pacientes con debilidad muscular de predominio proximal que asocien hiperlaxitud articular distal, contracturas musculares distales y afectación cutánea (típicamente queloides). La RM muscular muestra un patrón característico⁹ siendo posible confirmar el diagnóstico mediante análisis genético, si bien no puede establecerse claramente una relación genotipo-fenotipo. Desde el punto genético, clásicamente se ha descrito que la distrofia muscular congénita de Ullrich se heredaba de forma AR y la BM de forma AD, si bien ambos patrones de herencia se han sido descritos para todo el espectro de patologías relacionadas con el colágeno tipo VI ^{5,10-13}. Mediante secuenciación genética es posible realizar un análisis mutacional de los exones de los genes *COL6A1*, *COL6A2* y *COL6A3*. Las variantes de tipo *missense*, como la hallada en nuestro paciente, suelen aparecer *de novo* en heterocigosis, con un efecto dominante-negativo. En concreto, las variantes de tipo *missense* que afectan a los dominios repetitivos Gly-X-Y de la porción N-terminal del dominio triple helicoidal del colágeno tipo VI son la causa más frecuente de las patologías relacionadas con dicho colágeno¹¹. Por último, cabe destacar que se han descrito otras 3 variantes patogénicas que afectan al mismo residuo aminoacídico, c.865G>T, p.Gly289Arg¹⁴; c.865G>T, p.Gly289Cys¹⁴; c.866G>A, p.Gly289Asp (esta última presente en la base de datos mutacional de ClinVar).

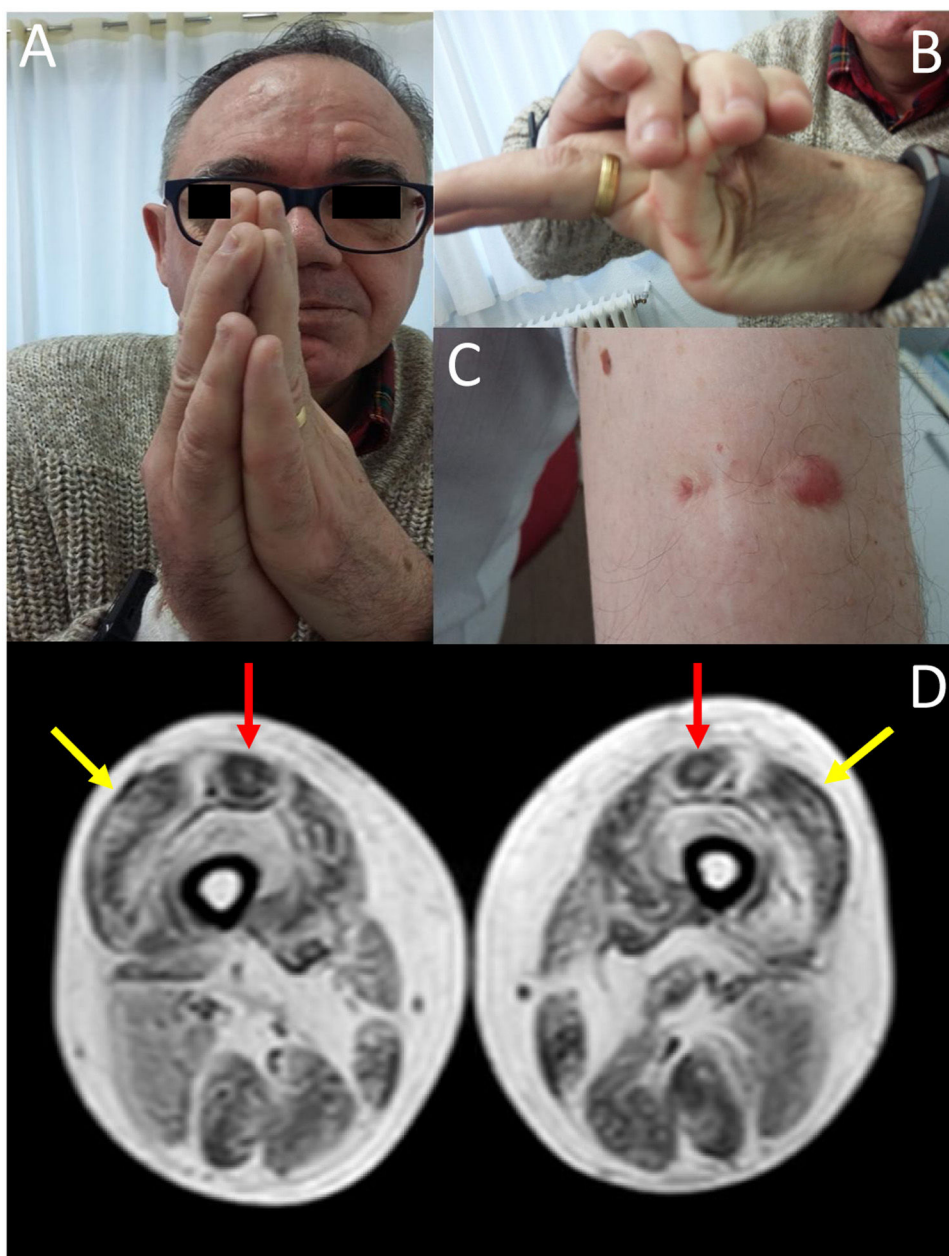


Figura 1 En la imagen A se objetiva la presencia de contracturas articulares distales en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas. La imagen B muestra la hiperlaxitud articular del paciente. La presencia una cicatriz queloide en una zona de biopsia muscular se muestra en la imagen C. La imagen D corresponde a la RM muscular de miembros inferiores que se realizó en nuestro paciente, la cual mostró un patrón de afectación típico de las MCOLVI: degeneración grasa de los vastos laterales a nivel periférico respetando la zona central (flechas laterales, en amarillo), así como de los rectos femorales, con afectación periférica y anterocentral en forma de «U» (flechas mediales, en rojo).

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Handb Clin Neurol.* 2011;101:81–96.
2. Demir E, Sabatelli P, Allamand V, Ferreiro A, Moghadaszadeh B, Makrelouf M, et al. Mutations in COL6A3 cause severe and mild phenotypes of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1446–58.
3. Demir E, Ferreiro A, Sabatelli P, Allamand V, Makri S, Echenne B, et al. Collagen VI status and clinical severity in Ullrich congenital muscular dystrophy: Phenotype analysis of 11 families linked to the COL6 loci. *Neuropediatrics.* 2004;35:103–12.
4. Mercuri E, Yuva Y, Brown SC, Brockington M, Kinali M, Jungbluth H, et al. Collagen VI involvement in Ullrich syndrome: A clinical, genetic, and immunohistochemical study. *Neurology.* 2002;58:1354–9.

5. Scacheri PC, Gillanders EM, Subramony SH, Vedanarayanan V, Crowe CA, Thakore N, et al. Novel mutations in collagen VI genes: Expansion of the Bethlem myopathy phenotype. *Neurology*. 2002;58:593–602.
6. 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.
7. Kim SY, Kim WJ, Kim H, Choi SA, Lee JS, Cho A, et al. Collagen VI-related myopathy: Expanding the clinical and genetic spectrum. *Muscle Nerve*. 2018;58:381–8.
8. Foley AR, Quijano-Roy S, Collins J, Straub V, McCallum M, Decoinck N, et al. Natural history of pulmonary function in collagen VI-related myopathies. *Brain*. 2013;136:3625–33.
9. Morrow JM, Pitceathly RD, Quinlivan RM, Yousry TA. Muscle MRI in Bethlem myopathy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013, bcr2013008596.
10. Gualandi F, Urciuolo A, Martoni E, Sabatelli P, Squarzonni S, Bovolenta M, et al. Autosomal recessive Bethlem myopathy. *Neurology*. 2009;73:1883–91.
11. Suárez B, Lozano-Arango A, Araneda D, Cortés F, Hervias C, Calcagno G, et al. Collagen VI related myopathies. When to suspect, how to identify. The contribution of muscle magnetic resonance. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89:399–408.
12. Merlini L, Martoni E, Grumati P, Sabatelli P, Squarzonni S, Urciuolo A, et al. Autosomal recessive myosclerosis myopathy is a collagen VI disorder. *Neurology*. 2008;71:1245–53.
13. Foley AR, Hu Y, Zou Y, Columbus A, Shoffner J, Dunn DM, et al. Autosomal recessive inheritance of classic Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2009;19:813–7.
14. Briñas L, Richard P, Quijano-Roy S, Gartioux C, Ledeuil C, Lacène E, et al. Early onset collagen VI myopathies: Genetic and clinical correlations. *Ann Neurol*. 2010;68:511–20.

Á. Martínez-Martín^{a,*}, I. Díaz-Maroto Cicuéndez^a,
J. Simón Sánchez^b
y J. García-García^a

^a Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Departamento Clínico - Área de Neurología, Health in Code S.L., A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvaro.martnzm@gmail.com
(Á. Martínez-Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.001>

Déficit de 25-OH-D₃ y esclerosis múltiple: una simple asociación epidemiológica o una verdadera relación de causalidad



25(OH)D₃ deficit and multiple sclerosis: A simple epidemiological association or a true causal relationship

Sr. Editor:

El déficit de vitamina D es una verdadera pandemia. Los estudios epidemiológicos señalan como esta hipovitaminosis es más frecuente por encima del paralelo 40° de latitud¹. La vitamina D en el ser humano se sintetiza fundamentalmente en la dermis por medio de la acción de la radiación ultravioleta B, que cataliza la fotoconversión del 7-dehidrocolesterol en coleciferol, y tras una hidroxilación hepática se transforma en 25-hidroxi-vitamina D₃ (25-OH-D₃) o calcidiol, que representa la forma más cuantiosa de vitamina D₃ en el organismo, pero sin actividad biológica. Posteriormente a nivel renal tiene lugar una segunda hidroxilación por la 1- α -hidroxilasa, formando el metabolito activo que es la 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) o calcitriol. Este metabolito realiza sus funciones biológicas a través de la unión a receptores de la vitamina D (VDR). Los VDR localizados a nivel nuclear dan lugar a las denominadas acciones genómicas que conducen a la síntesis de proteínas y en otras localizaciones a las acciones no genómicas (rápidas) como son la inducción de segundos mensajeros o la apertura de canales iónicos^{2,3}.

Son varios los estudios epidemiológicos que han identificado una asociación entre los niveles bajos de 25-OH-D₃ y la

esclerosis múltiple (EM)^{3,4}. También se ha comunicado que el déficit de 25-OH-D₃ se relaciona con la actividad radiológica en resonancia magnética (RM) medida por la presencia de nuevas lesiones en secuencias T2 o de lesiones que realzan con contraste⁵. Finalmente, otros estudios señalan un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D sobre estos parámetros de actividad en RM⁶. La plausibilidad biológica de esta asociación podría recaer en los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la vitamina D promoviendo un ambiente telorogénico^{3,7}.

Un estudio epidemiológico reciente sobre la prevalencia de la EM en la ciudad de Ourense (latitud 42° 34' N) ha registrado la cifra más alta de las comunicadas hasta la actualidad en la Península Ibérica con 184 casos/100.000 habitantes, cifra que se aproxima a los registros obtenidos en latitudes más septentrionales de influencia anglosajona. Un mecanismo favorecedor para el desarrollo de EM sería la presencia de hipovitaminosis D que está presente en más del 95% de la población con EM⁸. Para nuestra población general el nivel de deficiencia de 25(OH)D₃ se establece en 14 ng/mL y para la insuficiencia se sitúa entre 15 y 29 ng/mL. Los niveles plasmáticos de referencia de nuestro laboratorio para el metabolito activo o calcitriol se sitúan entre 20 y 55 pg/mL.

Se decidió conocer la situación de la 1,25(OH)₂D₃ en nuestra población de pacientes con EM realizando una determinación de los niveles en una muestra aleatorizada de 44 pacientes. La mediana de los niveles plasmáticos de calcidiol fue 15 ng/mL (8-36) y la del calcitriol de 46,5 pg/mL (22-83) pg/mL. Los valores iguales o inferiores a 20 ng/mL de 25(OH)D₃ estuvieron presentes en 32/44 pacientes (72,7%), y sólo un paciente estaba por encima del valor óptimo de 30 ng/mL (2,3%). Sin embargo, todos los pacientes tenían valores 1,25(OH)₂D₃ por encima del límite inferior de la normalidad, e incluso 17/44 pacientes (38,6%) tenían valores