

## Distrofia Muscular de Duchenne. A propósito de un caso

LUISA MARLEN VIÑET ESPINOSA

Hospital Ortopédico Fructuoso Rodríguez, La Habana, Cuba.

### RESUMEN

Las Distrofias Musculares Progresivas comprometen de forma grave e irreversible la musculatura esquelética del organismo humano, dentro de ellas la más frecuente es la Distrofia Muscular de Duchenne, trastorno genético ligado al cromosoma X, que afecta a los niños, principalmente, masculinos.

Se describe el caso de un niño, con antecedentes patológicos familiares y cuadro clínico de Distrofia Muscular de Duchenne, que la familia desconocía el carácter hereditario de la misma. Se realizó la extracción de ADN a partir de la saliva, cuyo estudio molecular confirmó el diagnóstico de este trastorno.

En las distrofinopatías es importante realizar el diagnóstico precoz para poder prevenir el avance y complicaciones de la enfermedad, brindando a la familia el asesoramiento para el cuidado del paciente, así como la posibilidad de estudio y el consejo genético que les permita una adecuada planificación familiar.

**Palabras clave:** Distrofia Muscular Congénita; Distrofia Muscular Duchenne.

### INTRODUCCIÓN

Las distrofas musculares progresivas son, con su carácter genético y degenerativo, las miopatías primarias más frecuentes, se caracterizan por comprometer de forma grave e irreversible la musculatura esquelética y dentro de ellas la más común es la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), presente en 1 de cada 3 500 nacidos vivos del sexo masculino con una prevalencia de 3 por cada 100 000 habitantes.<sup>(1)</sup>

Las distrofinopatías incluyen dos formas alélicas que se diferencian por su gravedad y edad de aparición: Distrofia muscular de Duchenne (DMD) y Distrofia muscular de Becker (DMB). Existen además formas intermedias y otras formas clínicas que se presentan de manera excepcional.<sup>(1,2)</sup>

Se describe el caso de un niño que ya tenía un tío con esta enfermedad (DMD) y que la familia desconocía el carácter hereditario de la misma por lo que se diagnóstica a los 9 años de edad.

### CASO CLINICO

Paciente masculino con 9 años de edad que asiste con su mamá a la consulta médica USF (Unidad de Salud Familiar) Rural, en Artur Nogueira, Sao Paulo, Brasil, por caídas frecuentes en la escuela que comenzaron hace aproximadamente 4 años, con dificultad para correr y subir escaleras. Desde que el niño entra a la consulta llama la atención la disminución de la masa muscular en las zonas expuestas por lo cual el interrogatorio se centra en los antecedentes familiares de afecciones musculares y los personales.

Antecedentes patológicos familiares: un tío materno que muere a los 21 años de edad por accidente de moto; pero tenía una enfermedad muscular.

### Antecedentes patológicos personales

Prenatales: gestación normal.

Natales: parto a término (40 semanas de gestación) con Apgar: 1/4, 5/9 sufrimiento fetal por circular del cordón umbilical. Peso: 2860 gramos. Talla: 76 centímetros, Circunferencia cefálica: 34 cm, Circunferencia torácica: 33 centímetros.

Postnatales: Desarrollo psicomotor normal hasta los 5 años de edad.

Datos positivos al examen físico: escápula alada, hiperlordosis, marcha inestable en la punta de los pies, trofismo muscular disminuido globalmente con hipertrofia bilateral de los músculos gastronemios, Rombert simple y sensibilizado positivo. (Figuras: 1,2,3)



Figura 1. Escápula alada en paciente con DMD.



**Figura 2.** Hiperlordosis en paciente con DMD.



**Figura 3.** Hipertrofia de los músculos Gastronemios en paciente con DMD.

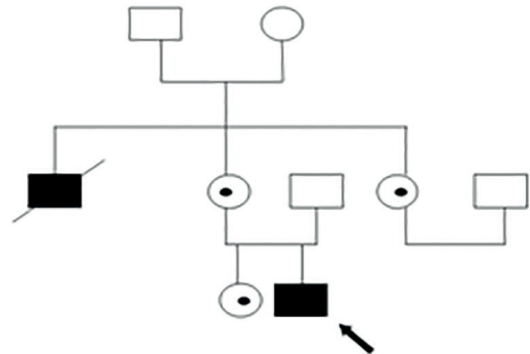
Ante la sospecha diagnóstica de una miopatía hereditaria, en el nivel de atención primaria fueron indicados exámenes sanguíneos: hemograma completo, glicemia, transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), todos ellos con valores normales y creatinín quinasa (CK) con el siguiente resultado patológico: CK: 4836 UI.

Se decide referir al niño directamente al servicio de Neuro-pediatria del centro de referencia nacional ante la sospecha clínica de una Distrofia Muscular tipo Duchenne, donde después de realizar biopsia de músculo y estudios genéticos se confirma el diagnóstico presuntivo.

Se realizó la extracción de ADN a partir de la saliva y al efectuar el estudio molecular se encontró una pequeña duplicación genética en el axón 74 del gen DMD en hemizigose. Esa variante es una duplicación de una base generando un codón de parada en el sexto aminoácido subsiguiente. Siendo una patología hereditaria ligada al cromosoma X, recesiva, que confirma el diagnóstico clínico de Duchenne o Becker en individuos del sexo masculino.

En la primera consulta en la USF Rural, al realizar el familiograma fue motivo de preocupación la existencia de

tres mujeres de la familia en edad fértil, recomendándose el uso de contracepción oral hasta el diagnóstico confirmado de una miopatía hereditaria. Estas damas quedan citadas para consulta de control preconcepcional con sus esposos. (Figura 4)



**Figura 4.** Familiograma en el caso estudio.

### DISCUSIÓN

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno genético ligado al cromosoma X, que afecta a niños principalmente masculinos. Los hombres presentan un solo cromosoma X en su genotipo (XY), al éste ser defectuoso manifiestan la enfermedad, en tanto, las mujeres con doble cromosoma X (XX) son apenas portadoras. De forma excepcional puede afectar a féminas con el Síndrome Turner si los dos genes X heredados fueran defectuosos.<sup>(3,4)</sup>

Los síntomas de la DMD aparecen en la infancia antes de los 5 años de edad, con dificultades para correr, saltar y subir las escaleras, marcha miopática ("anserina") con lordosis lumbar e hipertrofia de los músculos gastronemios, la debilidad muscular es simétrica y progresiva, comienza afectando a la cintura pélvica, posteriormente la musculatura axial, y finalmente la distal de los miembros, respetando la musculatura facial, con el tiempo correr y saltar se hacen cada vez más difícil y los niños comienzan a usar las manos para levantarse del suelo (signo de Gowers); cuando el paciente ya no puede caminar empeora la pérdida de la fuerza muscular, confinado a una silla de ruedas aproximadamente a los 13 años de edad, con acortamiento del tendón de Aquiles, hipo o arreflexia osteotendinosa.

A partir de este momento se desarrollan complicaciones respiratorias, el compromiso cardíaco y cognitivo (memoria de trabajo y disfunción ejecutiva) y se presentan disturbios gastrointestinales. La muerte en la DMD ocurre con frecuencia en la segunda o tercera década de la vida.<sup>(2,3,4)</sup>

Las mujeres portadoras (10%) pueden tener manifestaciones de la enfermedad las que pueden incluir y/o afectar exclusivamente a funciones cognitivas y/o cardíacas de forma más leve que los varones, salvo algunos casos presentan una gravedad similar.<sup>(4,5)</sup>

Existen formas intermedias y otras formas clínicas más excepcionales en las distrofias musculares como son: la cardiomiopatía aislada, los cuadros de intolerancia al

ejercicio o las miopatías restringidas al cuádriceps. En todas ellas es bastante característica la pseudohipertrofia gemelar, rasgo fenotípico no exclusivo de este grupo; pero si muy orientativo. La evolución de la debilidad varía de unas formas a otras en función del defecto molecular subyacente. Las mujeres portadoras pueden ser sintomáticas, con cuadros de gravedad variable, lo cual ocurre con menor frecuencia.<sup>(4,5)</sup>

El diagnóstico diferencial de la distrofia muscular de Duchenne con la Distrofia muscular de Becker se realiza porque en la DMB la edad de aparición de los síntomas oscila entre los 5 y 15 años con debilidad en los miembros inferiores y una mejor evolución respecto a la DMD, en la DMB el comprometimiento cardíaco y cognitivo se da de forma más leve o está ausente y no hay manifestaciones gastrointestinales, la capacidad de deambulación puede desaparecer cerca de los 16 años de edad y la muerte ocurre después de los 30 años aunque, se mantienen vivos con frecuencia hasta la sexta década de la vida. Los niveles de la enzima CK no sobrepasan cinco veces el límite superior de la normalidad.<sup>(4,5,6)</sup>

La DMD se caracteriza por la degeneración progresiva e irreversible de los músculos esqueléticos, que conduce a una debilidad muscular generalizada, debido a la ausencia de la proteína distrofina en la membrana muscular.<sup>(2,3,4)</sup> El gen responsable de la enfermedad se conoce como DMD y se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en la región Xp21.121.3. Es el gen más grande del genoma humano, constituido por 79 exones. Las mutaciones descritas en este gen son las deleciones, aunque también pueden existir duplicaciones e inserciones. Las mutaciones se localizan con mayor frecuencia en una región conocida como "hot spots" entre los exones 44 y 53.<sup>(3,5)</sup>

El diagnóstico positivo en la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) se establece por los antecedentes familiares, el cuadro clínico y los exámenes complementarios donde: los niveles de la enzima CK (creatina quinasa) en la DMD aumentan hasta 100 veces por encima del valor normal en los primeros 3 años, luego puede disminuir; pero siempre se mantiene 10 veces por encima de la normalidad. La Electromiografía muestra un patrón miopático y la biopsia muscular aplicando la inmunocitoquímica y la inmunotransferencia de la distrofina manifiesta las alteraciones distróficas. En el electrocardiograma las señales de miocardiopatía van desde signos de sobrecarga ventricular hasta alteraciones en la conducción auricular, presentes en 1/3 de los pacientes a los 14 años de edad y en todos a los 18 años, al final de la enfermedad se aprecian signos de insuficiencia cardíaca y arritmias.<sup>(4,5,6)</sup>

El diagnóstico genético se establece por la mutación del gen de la distrofina o por la disminución o ausencia de distrofina en el fragmento de tejido muscular. Varios tipos de mutaciones genéticas han sido encontradas en pacientes con DMD, y DMB en uno o más exones: deleciones (entre el 65 -70%), duplicaciones (7-10%) y el resto de los casos son mutaciones puntuales e inserciones.<sup>(6,7)</sup>

Los estudios de electromiografía y neuroconducción sirven para la evaluación de los niños con sospecha de un trastorno neuromuscular; sin embargo los expertos no las consideran necesarias para la evaluación específica de la DMD.<sup>(6)</sup>

La progresión de la enfermedad debe ser evaluada en cada consulta determinando: la fuerza, la amplitud de movimiento, la postura, la marcha, la monitorización de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria, y la aplicación de escalas de la función motora. Estas evaluaciones también son usadas en la toma de decisiones terapéuticas y ayudan a monitorizar la respuesta a la terapia.<sup>(8,9)</sup>

No existe tratamiento curativo para la DMD, son utilizados los fármacos esteroideos, la fisioterapia e hidroterapia para disminuir los síntomas, retardar la progresión de la enfermedad, evitar y corregir las discapacidades y prevenir las complicaciones. Para ello se debe lograr la integración entre el equipo multidisciplinario y la familia.<sup>(9,10)</sup>

En la actualidad se estudia el uso de las células madres embrionarias en los ensayos pre-clínicos, pero según Falzarano y colaboradores, hay un largo camino por recorrer antes que la terapia génica esté disponible para los humanos.<sup>(11,12)</sup>

En este caso, el niño mantiene seguimiento evolutivo por el servicio de Neuro-pediatría y el área de salud. Con respecto a las tres mujeres de su familia, ellas asistieron a la consulta de control preconcepcional, donde se les explicó la posibilidad de transmitir la condición de portadoras a la descendencia femenina y la enfermedad a los hijos masculinos; una vez esclarecidas todas las dudas, fueron clasificadas como riesgo genético y referidas al servicio especializado de Consejo Genético en la atención secundaria, en estas consultas fueron evaluadas y confirmadas la condición de portadoras. Las conductas derivadas de estas acciones de diagnóstico y asesoramiento fueron: la madre del niño decide realizarse salpingectomía en total acuerdo con su marido, las tías junto a su esposo optaron por la inseminación de espermatozoides X porque desean tener descendencia, que en este caso siempre serán niñas y la hermana optó por la anticoncepción hormonal intramuscular.

## CONCLUSIONES

En las Distrofias musculares Duchenne y Becker es importante el diagnóstico precoz para poder prevenir el avance y las complicaciones de la enfermedad, brindando a la familia el asesoramiento para el cuidado del paciente y, además, la posibilidad del estudio y el consejo genético que les permita una adecuada planificación familiar.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Camacho Salas A, Núñez Enamorado N, Zamora B, Hernández Laín A, Simón de las Heras R. Neuro-developmental disorders as the presenting symptom of Duchenne's muscular dystrophy. *Neurol.* 2014 Feb 16;58(4):187-8.
2. Maia Horita SI, Mactavisch da Cruz F. Revista Distrofia muscular de Duchenne: eventos celulares, teciduais e tratamentos. *Epistemetransversalis.* 2015;9(2).
3. Brioschi S, Gualandi F, Scotton C, Amaroli A, Bovolenta M, Falzarano MS, et al. Genetic characterization in symptomatic female DMD carriers: Lack of relationship between X-inactivation, transcriptional DMD allele balancing and phenotype. *BMC Med. Genet.* 2012;13:73.
4. Sarnat HB. Muscular dystrophies. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 609.
5. Wein N, Alfano L, Flanigan Kevin M. Genetics and Emerging Treatments for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *Pediatric Clinics of North America.* 2015; 62(3): 723-742.
6. Thomas GD. Functional muscle ischemia in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Frontiers in physiology.* 2013; 4:381.
7. Nicolas A, Raguénès-Nicol C, Ben Yaou R, Ameziane-Le Hir S, Chéron A, Vié V, et al. Becker muscular dystrophy severity is linked to the structure of dystrophin. *Hum Mol Genet.* 2015 Mar 1;24(5):1267-79.
8. Rosenberg A, et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Science Translational Medicine,* 7(299): 299-rv4-299rv4, 2015.
9. Huaman Dianderas F, Guevara-Fujita ML, Trubnikova M, Gallardo J, Dueñas RM, Protzel Pinedo A, et al. Detección de mutaciones causantes de distrofias musculares de Duchenne-Becker en hospitales nacionales de referencia en Perú. *Journal of Basic & Applied Genetics.* 2016; 27 (1) Supp: 222
10. Fiorentino G, Annunziata A, Cauteruccio R, Frega GS, Esquinas A. Mouthpiece ventilation in Duchenne muscular dystrophy: a rescue strategy for noncompliant patients. *J Bras Pneumol.* 2016 Nov-Dec;42(6):453-456.
11. Seto JT, Bengtsson NE, Niclas E, Chamberlain JS. Therapy of Genetic Disorders - Novel Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy. *Current pediatric reports,* v. 2, n. 2, p. 102-112, 2014.
12. Falzarano MS, et al. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules,* 20 (10): 18168-18184, 2015.

**Duchenne Muscular Dystrophy. About a case****ABSTRACT**

The Progressive Muscular Dystrophies commits in a serious and irreversible way the skeletal musculature of the human organism, inside them the Muscular Dystrofia of Duchenne (DMD) it is the most frequent and it constitutes a bound genetic dysfunction to the chromosome X that affects mainly masculine children.

The case of a boy is described, with family pathological antecedents and clinical square of Muscular Distrofia of Duchenne that the family ignored the hereditary character of the same one. He was carried out the extracción of DNA starting from the saliva whose molecular study confirmed the diagnosis of DMD.

In the distrofinopatías it is important to carry out the precocious diagnosis for r to prevent the advance and complications of the illness, offering to the family the advice for the patient's care, as well as the study possibility and genetic advice that it allows them an appropriate family planning.

**Keywords:** Congenital Muscular Dystrophy, Duchenne Muscular, Dystrophy.

**Dirección para la correspondencia:** Dra. Luisa Marlen Viñet Espinosa. Dirección postal: 7ma A, N° 28228, apartamento 2, entre 282 y 284, Santa Fé, Playa, La Habana, Cuba.

**Correo electrónico:** marlen.vinet@infomed.sld.cu