



©Distrofia Muscular de Duchenne. Reporte de un caso

Soto-Vargas Javier*

Resumen

Escolar masculino de 8 años de edad con historia de debilidad muscular progresiva, que comienza a los 3 años de edad con caídas frecuentes. Acudió a múltiples valoraciones médicas sin ser diagnosticado. La debilidad continuó progresivamente, limitando su movilidad al grado de impedir la incorporación a la sedestación, por lo que es referido al Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde para su valoración. Se inicia abordaje diagnóstico y se encuentra importante elevación de enzimas musculares, electromiografía sugestiva de daño muscular, biopsia con patrón distrófico y un estudio de PCR para el gen DMD positivo a delección de exón número 50. Se establece diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne. La debilidad progresiva que aparece en la etapa preescolar, debe abordarse con sospecha de distrofia, siendo la más frecuente la distrofia muscular de Duchenne, enfermedad ligada al X causada por mutaciones en el gen DMD, una entidad severa y progresiva que requiere de un manejo multidisciplinario.

Palabras clave. *distrofia, distrofina, síndrome de debilidad muscular.*

Duchenne's muscular dystrophy. Case report

Abstract

8-years old infant masculine presents with progressive muscular weakness, started at the age of 3 years with frequent falls. Weakness continued limiting his movements and finally he wasn't able to seat by himself. He is referred to Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde for evaluation. Here is found an important elevation of muscular enzymes, electromyography suggests muscular damage, biopsy with dystrophic pattern and a PCR study for DMD gene positive for deletion of exon 50. Duchenne muscular dystrophy is diagnosed. Any progressive weakness that has an onset in the toddler should alert the physician to suspect Duchenne's muscular dystrophy. Duchenne's muscular dystrophy is a X-linked, severe and progressive disease, wich requires a multidisciplinary management, being the most frequent muscular dystrophy.

Key words. *dystrophy, dystrophin, muscular weakness syndrome.*

*Médico Interno de Pregrado del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Hospital 278, El Retiro; Guadalajara, Jalisco. CP. 44280. Teléfono: 3614-5501 Contacto al correo electrónico soto010@gmail.com.
Soto-Vargas J; Distrofia Muscular de Duchenne. Reporte de un caso. *Rev Med MD* 2010; 2(1):33-38.

Presentación del caso

Se trata de paciente masculino, escolar de 8 años de edad, originario y residente de la ciudad de Ameca, Jalisco, que inicia su padecimiento actual a la edad de 3 años, cuando su madre nota que presenta caídas repetitivas desde su propia altura debido a debilidad de extremidades inferiores. Acude a facultativo quien inicia tratamiento con multivitamínicos, sin notar mejoría. La debilidad se presentaba de forma esporádica y con aumento en su intensidad, por lo que acude a ortopedista, con el cual se trata durante aproximadamente dos años, notando ligera mejoría, pero con periodos de agudización. Cinco años después de iniciado su padecimiento, y por limitación importante en sus movimientos que lo confinan al uso de silla de ruedas, acude al Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, en donde se inicia protocolo de investigación para síndrome de debilidad muscular.

Antecedentes perinatales: fue producto de embarazo normo evolutivo, de término, obtenido vía cesárea en situación pélvica, con llanto espontáneo, se desconoce Apgar, sin complicaciones ni anomalías congénitas apreciables, con una talla de 52 cm. Desarrollo psicomotor normal. Actualmente cursando el primer grado de primaria. Con estado de ánimo cooperador, tranquilo y social.

Su hermano menor, de 3 años de edad ha presentado recientemente episodios de debilidad muscular, no hay más antecedentes familiares relevantes para el caso. Cuenta con el esquema de vacunación completo de acuerdo a su edad y lo establecido en la Norma Oficial Mexicana.

A la exploración física es un paciente cooperador, orientado en tiempo, lugar y espacio. En silla de ruedas, con peso de 29 kg, 1.20 m de estatura. Signos vitales normales. Paciente con tez blanca. Cráneo normocéfalo, correcta implantación de cabello y pabellones auriculares, sin datos de exostosis o endostosis. Cara simétrica, sin facies característica. Exploración de ojos normal. Nariz simétrica, permeable, con datos de buena hidratación y sin lesiones. Cavidad oral con piezas dentales incompletas. Conductos auditivos externos permeables, membrana timpánica abombada, perlada, trigono luminoso presente, sin datos de inflamación. Cuello móvil, cilíndrico, tiroides no palpable y sin presencia de adenomegalias. Tórax simétrico, con movimientos respiratorios respetados, transmisión de vibraciones vocales presentes, sin ruidos agregados. Área cardíaca rítmica, con soplo mesosistólico grado II/VI en cuarto espacio intercostal, pulsos normales. Abdomen semigloboso a expensas de panículo adiposo, peristaltismo de 3 a 4 por minuto, blando, depresible, no se palpan visceromegalias. Genitales de acuerdo a edad y fenotipo. Recto y ano sin alteraciones. La exploración neurológica advierte un ligero retraso en las funciones superiores de cálculo y lenguaje, a la exploración periférica se encuentran extremidades superiores con fuerza 4/5 y tono 2/5. Extremidades inferiores con pseudohipertrofia de gastrocnemios bilateral, con disminución de la fuerza 2/5. Marcha no valorable, hiperlordosis, hipotrofia de cintura. Reflejos osteotendinosos presentes 2+.

La debilidad en este paciente se acentúa en extremidades

inferiores, actualmente le impide la deambulación y ha ido incrementando progresivamente, misma que se acompaña alteraciones en la posición de la columna vertebral, atrofia de la cintura escapular y pseudohipertrofia de gastrocnemios de forma simétrica, no existe alteración de la sensibilidad periférica ni otros trastornos neurológicos. Se realiza la contabilización de enzimas musculares como primer abordaje, en busca de patologías musculares progresivas y degenerativas (Tabla 1).

El patrón enzimático es sugestivo de una afección muscular que causa la degeneración y destrucción de células musculares. Se realiza un estudio electromiográfico que reporta un estudio sugestivo de enfermedad muscular (Cuadro 1). Durante el transcurso de la enfermedad se revaloraron determinaciones seriadas de los niveles de CPK mostrando un aumento drástico alcanzando valores de 5,579 U/L.

Estos hallazgos en el abordaje inicial orientan a una patología muscular de tipo de distrofias por la característica de ser incapacitante, severa, de larga duración y con lenta progresión, por ello se toma biopsia muscular, donde se observó patrón de distrofia muscular caracterizado por células musculares atroficas inmersas en tejido fibroso interfascicular, acompañado de células inflamatorias, por lo que se lleva a cabo un rastreo genético para deleciones del gen de la distrofina (Xp21.2), encontrando la pérdida del exón 50.

Una vez realizado el diagnóstico, se conformó un equipo multidisciplinario integrado por pediatras, neurólogos pediatras, genetistas, cardiólogos, especialistas en rehabilitación, ortopedistas para manejo del caso. La evaluación por parte de cardiología, evidenció hipertrofia global leve, se comienza además valoración por parte de ortopedista y especialistas en rehabilitación para la alteración de columna.

Tabla 1. Enzimas musculares al ingreso

Enzimas musculares	Valores	Valores de referencia
CPK	826	-
DHL	497	91-180
ALT	210	10-40
AST	125	10-42

CPK: creatinfosfokinasa, DHL: deshidrogenasa láctica, ALT: alaninotransferasa, AST: aspartatotransferasa

Cuadro 1. Interpretación de neuroconducción muscular

Se realiza estudio de neuroconducción motora de nervios mediano, cubital y tibial derechos con latencias, amplitudes y velocidades de conducción normales.

Neuroconducciones sensoriales de nervios mediano y cubital derechos con latencias y amplitudes normales.

Al estudio con electrodo de aguja monopolar en músculos estudiados con inserción disminuida, datos de inestabilidad de membrana (ondas positivas y fibrilaciones), unidades motoras con amplitud y duración disminuidas, polifásicas y reclutamiento moderado.

Estudio con características anormales, el cual evidencia la presencia de enfermedad muscular.

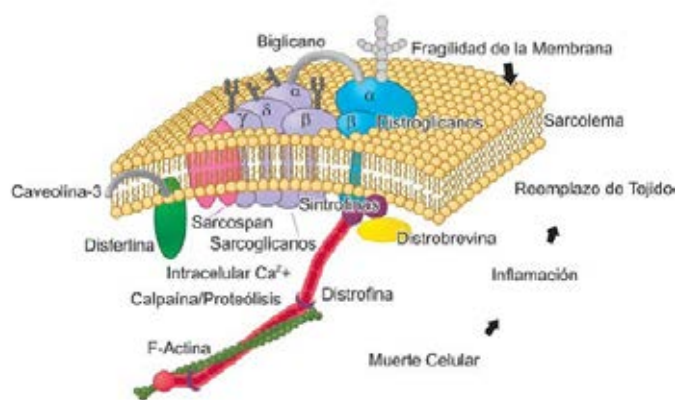


Figura 1. Complejo distrofina-glucoproteínas (DGC). La entrada excesiva de calcio por rupturas en la membrana o mediada por canales iónicos desencadena proteólisis y los elementos del DGC pierden su localización normal. Tomado de López-Hernández, et al 2009

Discusión

Introducción

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades degenerativas hereditarias que afectan al músculo esquelético, en las que su innervación no se ve afectada. La Distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad ligada al X que afecta 1 de 3600-6000 nacimientos masculinos. Los individuos afectados pueden tener alteraciones motoras leves en etapas tempranas de la enfermedad, la mayoría son incapaces de correr y saltar debido a la debilidad de la musculatura proximal, que además resulta en el signo clásico de Gowers, pacientes que al levantarse colocan sus manos sobre sus rodillas y escalan sobre sus piernas.¹ La edad promedio del diagnóstico es aproximadamente a los 5 años, cuando la debilidad es evidente. La fuerza muscular se deteriora llegando a impedir la deambulación y a cursar con complicaciones respiratorias, ortopédicas y cardíacas. También puede asociarse a disfunción cognitiva no progresiva.²

Bases moleculares

La DMD es el resultado de la mutación del gen de la distrofina (DMD; locus Xp21.2). La mutación lleva a la ausencia o defecto de la proteína distrofina, que a su vez progresa a degeneración muscular.^{2,3} Existen tres tipos de mutaciones o daño del gen de distrofina, 1) deleciones, si más de un exón del gen se pierde, 2) duplicaciones, si partes del gen se repiten, 3) mutaciones puntuales, si un par de bases se modifican, son eliminados o añadidos.⁴ El fenotipo variable de la enfermedad depende del tipo de la mutación y si está afecta la producción de distrofina. Entre las variables alélicas se encuentran la distrofia muscular intermedia y la distrofia muscular de Becker, las cuales causan pérdida de la deambulación a la edad de 13 y 16 años o después de los 16 respectivamente. Aproximadamente el 10% de las mujeres portadoras muestran alguna forma de la enfermedad que puede incluir o sólo afectar de forma exclusiva la función

cognitiva o cardíaca.^{2,3}

Existe una alta incidencia de mutaciones de *novo* en el gen de distrofina, de tal forma que dos terceras partes de los casos no tienen historia familiar, lo que retrasa el diagnóstico. La edad media de diagnóstico en los casos sin historia familiar es cerca de 4 años y medio de edad.⁵

La mayoría de los portadores heterocigotos femeninos son asintomáticos, pero entre el 2.8 a 7.8% de las pacientes pueden presentar algún grado de afección, ya sea la distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker o la cardiomiopatía dilatada ligada al X.⁵

La distrofina es una proteína estructural que se expresa principalmente en el músculo esquelético, consta de 3,685 aminoácidos y forma un vínculo entre el citoesqueleto y la matriz extracelular. Su papel fundamental es brindar soporte y protección a las células musculares durante la contracción, ya que forma parte de un complejo multiproteico denominado DGC (*dystrophin glycoprotein complex*). Cuando la distrofina está presente, la distribución de las fuerzas mecánicas se lleva a cabo de manera coordinada en las células musculares, pero cuando hay una deficiencia en la misma, la célula queda susceptible al estrés mecánico y finalmente la infiltración anormal de calcio (producto de la fragilidad del sarcolema), junto con la interacción de otras proteínas (calpaínas proteasas dependientes de calcio), llevan a la destrucción de la fibra muscular. Los músculos proximales contienen fibras grandes que soportan más peso y se ven afectadas antes que las fibras de los músculos distales. En las biopsias de pacientes con DMD, es posible observar conjuntos de fibras musculares necróticas, infiltración de macrófagos y linfocitos, y fibras inmaduras con núcleos centrados, producto de ciclos de degeneración/regeneración que originan el fenotipo de la DMD (Figura 1).⁶

Características clínicas

Frecuentemente se presentan signos anormales de forma temprana en el desarrollo motor de los niños afectados, cerca del 50% no caminarán independientemente, a la edad de 18 meses. Tienen dificultades para correr, subir escalones y sólo alrededor de 10% pueden saltar con ambos pies juntos. El signo clásico de debilidad muscular proximal –signo de Gowers- (Figura 2) está presente la mayoría de las veces. Otra característica frecuente de la enfermedad es la pseudohipertrofia muscular, usualmente de piernas pero puede estar en otros grupos musculares, retraso en el desarrollo y problemas de lenguaje.³

Los problemas respiratorios en DMD se correlacionan directamente con el progreso de la debilidad muscular. La caída progresiva de la capacidad vital forzada en niños afectados predice el desarrollo de falla respiratoria, que progresa de hipercapnia nocturna a hipercapnia durante todo el día sumando la aparición de otros síntomas que al inicio pueden ser sutiles, como pérdida de peso, reducción en los niveles de energía y pobre desarrollo en la escuela. Los problemas del sueño se manifiestan primariamente como un incremento en los movimientos durante la noche. Las infecciones pulmonares se vuelven más frecuentes y difíciles de tratar. Una vez que la hipercapnia se establece y no es

tratada, los síntomas empeoran acompañándose de cefalea y malestar general, con lo que existe un alto riesgo de muerte por falla respiratoria. Varios estudios muestran que la falla respiratoria en DMD responde bien a la ventilación positiva intermitente no invasiva, con mejora en la calidad de vida, mejora en parámetros fisiológicos y aumento de la supervivencia.³

La cardiomiopatía es una complicación frecuente que progresa de forma asintomática hasta que toda la reserva cardíaca ha sido perdida, ya que la presentación es particularmente tardía. Para entonces, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo será sólo de 10 a 15%, por lo que la muerte puede presentarse dentro de un año a pesar de la terapia. La primera evidencia de disfunción sistólica en ecocardiograma suele encontrarse en los segmentos posterobasales en el ventrículo izquierdo debido a que se encuentran expuestos a una mayor y repetida carga mecánica. Sin tratamiento, esta área anormal se extiende hasta abarcar todo el ventrículo, dando lugar a una cardiomiopatía dilatada.³ Se estima que el 20 al 30% de los niños con DMD tienen alteración ecocardiográfica del ventrículo izquierdo a la edad de 10 años. La terapia combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o inhibidores del receptor de angiotensina (ARA2), diuréticos de asa, espironolactona y la suma de beta bloqueadores no selectivos en las etapas tardías se establece para el control de los

síntomas en pacientes con falla cardíaca.²

El 90% de los individuos con DMD desarrollan escoliosis significativa. La monitorización del desarrollo de escoliosis debe realizarse antes de la pérdida de la deambulación, la profilaxis incluye fisioterapia y provisión de un asiento apropiado para prevenir la asimetría pélvica y proveer soporte. Está claro que la cirugía para escoliosis en DMD es útil en la corrección, prevención de deformidades y confort. No tiene efecto sobre la función respiratoria, la cual continúa decreciendo por la debilidad intrínseca de los músculos respiratorios.³

El déficit cognitivo en la DMD se caracteriza por una disminución en el coeficiente intelectual (CI) aproximadamente una derivación estándar con respecto a la media general de la población; con un rango de severidad que puede ir desde coeficientes limítrofes hasta incapacidad intelectual severa. La frecuencia de un CI menor a 70 varía de 19 a 35% y un 3% de los pacientes cursará con incapacidades intelectuales severas. Varios estudios han mostrado que el cociente de inteligencia verbal (CIV) se ve más afectado, sobre todo las funciones de memoria para patrones y números.⁷

La DMD es la manifestación clínica de diversos efectos mutacionales en el gen DMD que resulta en la ausencia de la función de la proteína distrofina.

La pérdida de las dos isoformas más cortas de la distrofina, Dp147 y Dp71, han sido reportadas como las que tienen mayor impacto sobre el CI. Las mutaciones que afectan Dp260 se relacionan con afección oftálmica.⁷

Diagnóstico

La meta es realizar el diagnóstico e iniciar terapia tempranamente, además de conformar un equipo multidisciplinario, otorgando una mejor calidad de vida, brindar soporte y educación a la familia y minimizar el impacto de la enfermedad. La sospecha de DMD debe estar presente a pesar de la ausencia de historia familiar y guiada por la presencia de tres características: la observación de anomalías en la función muscular de pacientes masculinos, la detección de un incremento de CPK sin relación a otras patologías, elevación de transaminasas.^{1,2,3}

La confirmación del diagnóstico depende de los exámenes disponibles. La búsqueda de la mutación del gen DMD siempre es indispensable, inclusive si se confirmó con anterioridad la ausencia de distrofina en músculo mediante biopsia. El resultado genético provee de información clínica requerida para el consejo genético, diagnóstico prenatal, y consideraciones específicas para terapias específicas de la mutación.²

Tratamiento

Se han propuesto múltiples estrategias terapéuticas para la DMD, sin embargo, el tratamiento continúa siendo paliativo, basándose en retrasar la aparición de complicaciones y disminuir la progresión de la debilidad, ya que no se cuenta con el tratamiento que detenga el curso de la enfermedad ni evite su fatídico final.⁶ La historia natural de la enfermedad puede ser levemente modificada aún sin tratamiento específico. Los esteroides representan el tratamiento de

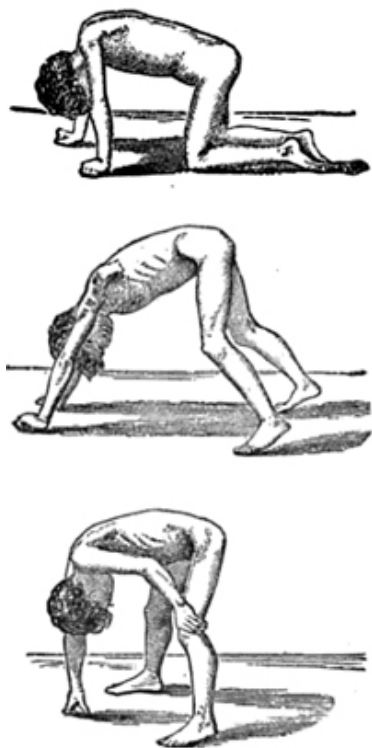


Figura 2. Signo de Gowers. Tomado de Mirovsky, Copeliovich, & Halperin, 2005

elección para la debilidad muscular de estos. En ensayos clínicos aleatorizados hay evidencia de un incremento en la fuerza de los niños con tratamiento diario, con dosis intermitentes de esteroides. Estudios de cohorte de larga duración han mostrado que el tratamiento con deflazacort y prednisolona mejora la función y reduce la posibilidad de desarrollar complicaciones como escoliosis, así como una notable mejoría de la función respiratoria medida usando la capacidad vital forzada (CVF) y un mejoramiento en la función cardíaca. El régimen más frecuentemente utilizado es de 0.75 mg/kg/día de prednisona/prednisolona y 0.9 mg/kg/día de deflazacort.^{4,8,9}

Se ha comprobado en ensayos in vitro que la gentamicina aumenta la producción de distrofina mediante el intercambio de dos aminoácidos que codifican para un codón de paro. Sin embargo, su uso por tiempo prolongado puede ocasionar daño renal y ototoxicidad. Negamicina, un antibiótico dipéptido, puede también promover la lectura a través de los codones de paro. En un ensayo clínico se evidenció que sus efectos son similares a la gentamicina, con menos efectos tóxicos.⁴

Compuestos derivados de dipéptidos de α -ceto-amidas con potente acción inhibitoria de calpaínas han sido identificados recientemente, y se han verificado efectos positivos. Los inhibidores de calpaína son compuestos que interfieren en la degradación de las proteínas musculares, que mejoran la función del músculo cardíaco y esquelético en pacientes con DMD. El MG-132, un potente inhibidor de proteosomas rescata la expresión y niveles en plasma y membranas de distrofina.⁴

La terapia con hormona del crecimiento (GH) ha mostrado inducir una respuesta hipertrófica asociada con una reducción de los niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral, IL-6 y TNF α , y una leve mejora de la función sistólica, sin producir cambios en la función muscular esquelética ni efectos secundarios. Myostatin (miembro de la familia del factor transformador de crecimiento β [TGF- β]) es producida en las células del músculo esquelético actuando como regulador negativo del crecimiento muscular esquelético. Su inhibición con anticuerpos ha probado incrementar la masa muscular, el tamaño y la fuerza, así como el antagonismo de TGF- β con pirfenidona, que reduce la fibrosis cardíaca. Otra terapia médica es el uso de óxido nítrico (NOS), que estimula la expresión de utrofina, otra proteína del citoesqueleto y membrana de células musculares causando una reducción del 57% en los niveles de creatinincinasa en el diafragma, la tensión isométrica incrementó en un 30% con regresión del colágeno y reducción de las inclusiones lipídicas citoplasmáticas.⁴

Terapia molecular

Transferencia de gen. Los vectores virales involucran la incorporación de ADN nuevo dentro de la estructura celular. En el caso de DMD, un nuevo gen funcional de distrofina se inserta en las células musculares para compensar aquellas no funcionales. Sin embargo, no existe un vector disponible, viral o no viral, que pueda entregar trans-genes terapéuticos a las células musculares con la especificidad y eficiencia necesaria.

Los vectores de tercera generación, a base de adenovirus, que sólo contienen el ADN viral necesario para replicación han mostrado en estudios en modelos biológicos recobrar hasta un 30% la producción de distrofina y ser menos inmunogénicos. Gilbert et al han construido un vector completo HDAd con 2 cADN para el gen de distrofina humano controlado por el potenciador de citomegalovirus/ β -actin promotor, consiguiendo la expresión de distrofina en el 100% de las células infectadas con una duración de 30 días.⁴

Otra solución es la inyección de ADN desnudo dentro las células musculares, este tipo de experimento incluye el uso de plásmidos en los cuales el gen es incorporado. En 2003, Wells et al comprobaron que la entrega de plásmidos es más fácil de obtener mediante la electroporación. Este procedimiento incrementa la permeabilidad celular para aceptar mayores cantidades de material genético.⁴

Terapia celular. El estudio de células madre muestra cómo un organismo es capaz de desarrollarse de una simple célula y cómo las células saludables rempazan a aquellas dañadas en organismos adultos. En suma a las células pluripotenciales, se ha identificado otro tipo celular conocido como *sidepopulation* (células SP). Varios estudios han demostrado que en particular este tipo celular es bueno en la producción de tejido muscular. Posteriormente usando un vector viral se incluyó el gen de la distrofina, estas células migraron alrededor del cuerpo y se unieron en la zonas de daño muscular, pero la producción del gen se encontró en niveles insuficientes para una terapia (<1%). Huard et al aislaron 3 grupos de células miogénicas con base en su adhesión y proliferación, de las cuales sólo una mostró mejorar la regeneración muscular y la entrega de distrofina en células distróficas.⁴

El trasplante de mioblastos es otra terapia prometedora que involucra la inyección de células precursoras del músculo (mioblastos) dentro de un huésped distrófico. La meta de esta técnica es permitir la fusión entre mioblastos productores de distrofina del donador con el huésped, para inducir la producción de distrofina. La eficiencia terapéutica de la transferencia de mioblastos fue pobre en varios experimentos conducidos por Karpati et al respecto a la fuerza voluntaria máxima generada, el contenido de distrofina en el músculo, RM del músculo, y falta de DNA y mRNA de distrofina del donador en el músculo inyectado.¹⁰

Una alternativa es el trasplante de mioblastos autólogos que se obtienen de pacientes con DMD, modificados genéticamente y reintroducidos en el paciente. Acercamientos ex vivo han mostrado limitaciones por el número de células miogénicas que pueden ser aisladas, expandidas, transducidas e implantadas dentro de las fibras musculares de los pacientes.¹¹

Conclusiones

La DMD es una patología genética, discapacitante y mortal que requiere de un diagnóstico temprano y la conformación de un equipo multidisciplinario para tratar de forma integral. El diagnóstico debe sospecharse con base en la historia de la enfermedad en la familia, o incluso sin antecedentes en el contexto de debilidad progresiva y niveles elevados de transaminasas y enzimas musculares. El diagnóstico

definitivo está dado por exámenes moleculares que deben ser realizados en todos los casos, ya que brindarán importante información y orientarán sobre la consultoría genética. Los estudios electrofisiológicos y la biopsia muscular brindan un acercamiento, pero no son concluyentes. El tratamiento debe iniciarse al realizar el diagnóstico, sin crear expectativas sobre la enfermedad, ya que continúa su curso, éste va encaminado a disminuir el grado de comorbilidades y proveer una mejor calidad de vida a los pacientes. Actualmente las alternativas de tratamiento con terapia génica y celular están en fase de experimentación, pero han mostrado resultados prometedores.

Referencias bibliográficas

1. Mirovsky, Y., Copeliovich, L., & Halperin, N. Gowers' sign. *J Pediatr Orthop B* 2005; 68-70.
2. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D., Case, L., Clemens, P., Cripe, L., y otros. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 77-93.
3. Bushby, K., Bourke, J., Eagle, M., Bullock, R., Gibson, M., & Quinby, J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Current Paediatrics* 2005; 292-300.
4. Palmieri, B., & Sblendorio, V. Duchenne Muscular Dystrophy: An Update, Part II. *J Clin Neuromusc Dis*, 2007; 122-151.
5. Soltanzadeh, P., Friez, M., Dunn, D., Niederhausern, A., Gurvich, O., Swoboda, K., y otros. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscular Disorders* 2010.
6. López-Hernández, L. B., Vázquez-Cárdenaz, N. A., & Luna-Padrón, E. Distrofia muscular de Duchenne: actualidad y perspectivas de tratamiento. *Rev Neurol* 2009; 369-375.
7. Taylor, P. J., Maroulis, S., Betts, G., Gilissen, C., & Pedersen, R. Dystrophin Gene Mutation Location and the Risk of Cognitive Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE* 2010; 1-9.
8. Connolly AM, Schierbecker J, Renna R, et al. High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neur Disord*. 2002;12:917-925
9. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, et al. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001;138:45-50.
10. Karpati G, Ajdukovic D, Arnold D, et al. Myoblast transfer in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1993;34:8-17
11. Lattanzi L, Salvatori G, Coletta M, et al. High efficiency myogenic conversion of human fibroblasts by adenoviral vector-mediated MyoD gene transfer. An alternative strategy for ex vivo gene therapy of primary myopathies. *J Clin Invest* 1998; 101:2119-2128.