

NEUROLOGIA

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (Revisión Bibliográfica)

Manfred Baumgartner*

Daniel Argüello Ruiz **

SUMMARY

Duchenne's Muscular Dystrophy (DMD) is the most common hereditary muscular dystrophy of infancy. It affects 1 out of every 3500 male born alive; it has an X-linked recessive pattern of heritage, and it's characterized by progressive muscular weakness, loss of the ability to walk, and leads to death between the second and third decade of life. DMD is caused by a variety of mutations, such as deletions, duplications, and point mutations of the gene that codifies for dystrophin, which is a structural protein of the muscle. Because DMD is an X-linked recessive disease, most of the affected family members have a 50% chance of having affected sons, and a

50% chance of having carrier daughters. Given that women have two chromosome X copies, if one copy has the normal gene, this would make enough protein to prevent symptoms, but men only have one chromosome X from their mother, and one chromosome Y from their father, so if chromosome X is defective, he will develop the disease. One distinctive characteristic although not invariable of this disease is the widening of the calf muscles (pseudohypertrophy), caused by deposition of fibrofatty tissue instead of muscular tissue. Progression is fast and irreversible, and marked by wasting of proximal muscles, particularly of the

pelvis. At this time there isn't a known treatment to stop or prevent the dystrophic process, but medical management can increase mobility, maximize independence in daily activities, and comfort the patient. The use of orthopedic devices and physical therapy, can maintain for a long time the treatment of patients in an ambulatory manner, minimize contractures and retard scoliosis. This revision pretends to actualize the medical knowledge, so that this patients have proper attention.

Key words: Duchenne's Muscular Dystrophy, Chromosome X, Dystrophin

Descriptores: Distrofia muscular de Duchenne, Cromosoma X, Distrofina

* Médicos General

** Médico General

D E F I N I C I O N

La distrofia muscular de Duchenne, es la más frecuente de la niñez. Es un desorden de carácter hereditario recesivo ligado al cromosoma X, caracterizada por debilidad muscular rápidamente progresiva, la cual empieza por los músculos de la pelvis y proximales de las piernas y luego afecta todo el cuerpo, con un pronóstico de vida no mayor de tres décadas.

Bases Genéticas:

Es una enfermedad hereditaria, recesiva ligada al cromosoma del sexo. Afecta principalmente a hombres en una relación de 1 por cada 3000 a 4000 nacidos vivos, aunque en algunas situaciones puede afectar a mujeres a pesar de la naturaleza recesiva de la enfermedad, esto debido a la inactivación X, lo cual lleva a la mujer a un estado de X0, en lugar de XX, por lo que algunas mujeres portadoras pueden ser parcialmente afectadas, pero no con la misma severidad que los varones. Con este patrón de herencia los hijos de madres portadoras, presentan un 50% de padecer la enfermedad y un 0% de ser portadores, mientras que las hijas tienen un 50% de ser portadoras. La DMD es causada por una variedad de mutaciones, las deleciones de uno o más exones del gen de la distrofina son las más frecuentes con un 65%, seguida de las duplicaciones 15% y el resto son por mutaciones puntuales. Es-

tas mutaciones conllevan a la ausencia total o parcial de distrofina, una proteína que forma parte del complejo distrofina-glicoproteína. El gen de la distrofina es de 2,4 Mb se localiza en el brazo corto del cromosoma X en la región p21, está constituido por 79 exones, produce un RNAm de 14Kb el cual codifica para la proteína distrofina de 3685 amino ácidos. Cabe destacar que la Distrofia muscular de Becker, es un tipo de distrofia similar a la de Duchenne, pero menos severa. El defecto es en el mismo gen que codifica para la distrofina y presenta un patrón de herencia idéntico a la DMD. A diferencia de la distrofia de Duchenne es principalmente causada por mutaciones puntuales en lugar de deleciones.

Manifestaciones Clínicas:

Los síntomas por lo general aparecen antes de los 6 años de edad, pero también pueden darse la infancia temprana. Hay debilidad muscular progresiva de la pelvis y las piernas, la cual se asocia a pérdida de masa muscular. La debilidad muscular también se presenta en los brazos, cuello y otras áreas, pero no tan severamente ni tan temprano como en la mitad inferior del cuerpo. Inicialmente los músculos de la pantorrilla se agrandan, el cual es finalmente reemplazado por grasa y tejido conectivo, por lo cual se conoce también como Distrofia pseudohipertrófica de Duchenne. El signo de Gower se

presenta cuando el paciente apoya sus manos sobre los muslos para poder ponerse de pie. También se presentan contracturas musculares principalmente en los talones y piernas, produciendo incapacidad para utilizar los músculos debido al acortamiento de las fibras musculares y ala fibrosis del tejido conjuntivo. Hacia la edad de los 10 años, se requieren de prótesis ortopédicas para poder caminar y a la edad de 12 años, la mayoría de los pacientes están confinados a una silla de ruedas. Los huesos se desarrollan anormalmente, produciendo deformidades principalmente escoliosis. El 30% de los pacientes presentan leve retardo mental. En los estados avanzados de la enfermedad se presenta cardiomiopatía y trastornos respiratorios como neumonía por aspiración que son las principales causas de morbi-mortalidad.

Diagnóstico:

La edad de aparición de los síntomas, distribución de la debilidad muscular y el modelo de herencia indicado por una historia familiar proporciona información esencial en el diagnóstico de DMD. La creatine kinasa (CMK) sérica es el examen inicial para detectar este padecimiento. En las etapas iniciales se encuentra elevada 50 a 100 veces del valor normal, mientras que en las etapas finales se reduce significativamente debido a la pérdida de masa muscular. La electromiografía presenta un

patrón miopático. La PCR sirve para detectar deleciones o duplicaciones del gen de la distrofina. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia muscular la cual muestra pérdida de distrofina, variación en el diámetro de las fibras musculares e infiltración de tejido graso y conjuntivo.

Diagnóstico diferencial:

Las miopatías y distrofias musculares son un grupo heterogéneo de trastornos que tienen en común ser degeneraciones progresivas hereditarias de los músculos, pero que varían ampliamente en sus características clínicas y anatomopatológicas, así como en el modo de herencia.

Entre ellas destacan:

Distrofia miotónica: se caracteriza por ser un trastorno autonómico dominante en el que la debilidad se manifiesta de forma característica entre la segunda y tercera década de vida, afectando principalmente los músculos de la cara, cuello y parte distal de las extremidades. Ello da lugar a sus facies típicas de “cara chupada”, la cual presenta ptosis, atrofia temporal, caída del labio inferior y mandíbula colgante.

Distrofia de Becker: distrofia más benigna y menos común que la de Duchenne, con evolución más lenta, cuyas manifestaciones clínicas se presentan a una edad más tardía entre los 5 y 15 años, aunque con características clínicas similares.

Esta enfermedad es también debida a defectos en el gen que codifica para la distrofina.

Distrofia de cinturas: presenta un modo de herencia autosómico dominante o recesivo. Afecta principalmente los músculos proximales de los brazos y piernas. Se han identificado como mínimo 5 mutaciones, cuatro de ellas en proteínas asociadas a la distrofina y una por mutaciones en la enzima calpaína.

Distrofia oculofaríngea: inicia en la quinta o sexta decena de vida, afectando típicamente a los músculos extrínsecos del globo ocular, debilidad facial y cricofaríngea, esta lleva a disfagia, acalasia y broncoaspiración.

Miopatías metabólicas: estas enfermedades son producto de anomalías en el metabolismo de los ácidos grasos y glucosa como fuente de energía. Los pacientes pueden presentar un síndrome agudo de mialgia, miólisis y mioglobinuria o bien con debilidad muscular crónica progresiva.

Miopatías mitocondriales: tienen una herencia materna, debido a que los genes mitocondriales se heredan en forma casi exclusiva a través del ovocito. Su sintomatología característica es un cuadro de ataxia, encefalopatía, convulsiones y vómitos frecuentes. El hallazgo común en la biopsia muscular son las fibras rojas melladas.

Tratamiento:

El manejo de la DMD, continua siendo meramente de soporte. La

terapia física y el estiramiento muscular diario, pueden eliminar la necesidad de liberación quirúrgica de contracturas. El uso regular de un espirómetro puede prolongar la función pulmonar. La función pulmonar en especial la presión inspiratoria negativa y capacidad vital forzada debe ser monitoreada conforme avanza la enfermedad. La escoliosis se manifiesta después de que los pacientes han estado ligados a una silla de ruedas por al menos uno o dos años. La cirugía para la escoliosis mejora la postura al sentarse, además de mejorar la función pulmonar. La cardiomiopatía clínica se desarrolla tarde en la enfermedad y es monitoreada con ecocardiografía. No hay recomendaciones específicas para la cardiomiopatía distrófica, aunque se recomienda tratamiento con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, con o sin beta bloqueadores. También se recomienda el uso de un diurético. Los esteroides, típicamente la prednisona o deflazacort, prolongan la función muscular y retrasan la necesidad del uso de una silla de ruedas. No hay guías firmes en cuanto a cuando iniciar la terapia con esteroides, cuanto tiempo utilizarlos o cual es la mejor dosis para minimizar los efectos secundarios. Los esteroides son ofrecidos temprano, alrededor de los 5 años de edad. La dosis de prednisona recomendada es de 0.75mg/kg/día una sola dosis. Han habido otros protocolos que intentan maximizar el

beneficio y disminuir síntomas secundarios, que han demostrado ser seguros, pero no han demostrado ser tan efectivos como el anterior.

R E S U M E N

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es la distrofia muscular hereditaria más común de la infancia . Afecta a 1 de cada 3500 varones nacidos vivos; presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma X y se caracteriza por debilidad muscular progresiva, pérdida de la capacidad para caminar y lleva a la muerte entre la segunda y tercera década de vida . La DMD es causada por una variedad de mutaciones como deleciones, duplicaciones y mutaciones puntuales del gen que codifica para la distrofina, la cual es una proteína estructural del músculo. Por tratarse de una enfermedad con herencia recesiva ligada al cromosoma X, la mayoría de de las familias con afectados son portadores y presentan una probabilidad del 50% de tener hijos afectados y tener 50% de hijas portadoras. Dado que las mujeres contienen dos cromosomas X, si uno contiene una copia normal del gen, ese hará suficiente proteína para prevenir los síntomas, sin embargo los hombres tienen un cromosoma X de su madre y uno Y de su padre, de tal manera que si el cromosoma X es defectuoso, desarrollará la enfermedad. Una

característica distintiva aunque no invariable de esta enfermedad, es el agrandamiento (pseudohipertrofia) de los músculos de la pantorrilla, causada por deposición de tejido graso y conjuntivo en lugar del tejido muscular. Su progresión es rápida e irreversible y está marcada por el desgaste de los músculos proximales, particularmente los de la pelvis. En este momento, no hay ningún tratamiento conocido que detenga o invierta el proceso distrófico, pero el manejo médico puede aumentar la movilidad, maximizar la independencia en actividades diarias y aliviar la incomodidad del paciente . El uso de dispositivos ortopédicos y la terapia física, pueden mantener por largo tiempo el tratamiento de los pacientes de manera ambulatoria, minimizar las contracturas además de retardar y prevenir la escoliosis. Esta revisión pretende actualizar los conocimientos médicos, para que se reconozcan este tipo de pacientes y se les brinde atención adecuada.

Descriptores: Distrofia Muscular de Duchenne, Cromosoma X, Distrofina

Key words: Duchenne muscular dystrophy, Chromosome X, Dystrophin

B I B L I O G R A F Í A

1- Anderson M, Kunkel L. The molecular and biochemical basis of Duchenne muscular dystrophy. *TIBS* 1992(17):289-292.

2- Bonifati MD, Ruzza G, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort vs. prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000(9):1344-7.

3- Bonilla E, Schmidt B, Samitt CE, et al. Normal and dystrophin-deficient muscle fibers in carriers of the gene for Duchenne muscular dystrophy. *American journal of Pathology* 1988(133):440-445.

4- Clerk A, Rodillo E, Heckmitt JZ, Dubowitz V, Strong PN, Sewry CA. Characterisation of dystrophin in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *J Neural Sci* 1991(102):197-205.

5- Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2000;23 (10): 1456-71.

6- Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002;12(10): 926-9.

7- Fiebach K. The difference between Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology* 1989(39):584-585.

8- Gilboa N, Swanson JR. Serum creatine phosphokinase in normal newborns. *Arch Dis Child* 1976(4):283-285.

9- Gutmann DH, Fisbeck K. Molecular Biology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 1989(26):189-194.

10- Hyde SA, Filytrup I, Glent S, Kroksmark AK, Salling B, Steffensen BF, et al. A randomized comparative study of two methods of controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2000;10(4-5):257.63.

11- Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. A management trial for Duchenne cardiomyopathy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995(5):345-50.

12- Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987;50(3): 509-17.

13- Pegoraro E, Schimko Rn, García C, et al. Genetic and biochemical normalisation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy: evidence for failure of dystrophin production in dystrophin -competent myonuclei. *Neurology* 1995(45):667-690.

14- Wong BL, Christopher C. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy. *Child Neurol* 2002(3): 183.90.