

# DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE. PRESENTACIÓN DE CASOS

## DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY. PRESENTATION OF CASES

### DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE. APRESENTAÇÃO DE CASOS

VÍCTOR HUGO GUAPI NAUÑAY<sup>1</sup>, JORGE RENÁN GARCÍA ORBE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital provincial general Luis G. Dávila, Tulcán, Ecuador

#### RESUMEN

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad muscular grave ligada al cromosoma X que afecta al gen que codifica la distrofina, proteína fundamental para el mantenimiento de la fibra muscular. Se caracteriza por debilidad muscular de inicio en la infancia, que sigue un curso progresivo. Sin intervención alguna, los pacientes pierden la marcha antes de la adolescencia, y el fallecimiento ocurre en la segunda década de vida por complicaciones respiratorias o problemas cardíacos. Actualmente no existe tratamiento curativo, pero la terapia con corticoides y el manejo multidisciplinario y ortopédico, modifican la historia natural de esta miopatía.

**PALABRAS CLAVE:** distrofia muscular de Duchenne, proteína distrofina, maniobra de Gowers.

#### ABSTRACT

Duchenne muscular dystrophy is a severe muscle disease linked to chromosome X, that affects the gene that codes for dystrophin, a protein essential for the maintenance of muscle fiber. It is characterized by muscle weakness that begins in infancy and follows a progressive course. Without any intervention, patients lose their gait before adolescence and, death occurs in the second decade of life due to respiratory complications or heart problems. Currently, there is no curative treatment, but corticosteroid therapy and multidisciplinary and orthopedic management modify the natural history of this myopathy.

**KEYWORDS:** muscular dystrophy Duchenne, dystrophin protein, Gowers maneuver.

#### RESUMO

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença muscular ligada ao X grave que afeta o gene que codifica a distrofina, uma proteína essencial para a manutenção da fibra muscular. É caracterizada por fraqueza muscular desde a infância, que segue um curso progressivo. Sem qualquer intervenção, os pacientes perdem a marcha antes da adolescência e a morte ocorre na segunda década de vida devido a complicações respiratórias ou problemas cardíacos. Atualmente não há tratamento curativo, mas a corticoterapia e o manejo multidisciplinar e ortopédico modificam a história natural dessa miopatia.

**PALAVRAS-CHAVE:** distrofia muscular de Duchenne, proteína de distrofina, manobra de Gowers..

## INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) se caracteriza por una degeneración muscular progresiva que inicia en la infancia, y confina al paciente a una silla de ruedas antes de los 12 años de edad, asociada a una afección de la musculatura cardiorrespiratoria.<sup>1-4</sup> Es una de las enfermedades monogénicas graves más frecuente; 1 de cada 3.600 - 6.000 varones; extremadamente rara en mujeres.<sup>5,6</sup>

Miopatía que se transmite con un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X y es el resultado de alteraciones en el gen de la distrofina, localizado en Xp21. El gen de la distrofina es el gen humano de mayor tamaño y posee 79 exones repartidos en 2.300 kb, codifica un mRNA de 14 kb y traduce una proteína de 3.685 aminoácidos.<sup>2,7</sup>

Existe un extraordinario incremento en la actividad de la creatincinasa en el suero de pacientes con distrofia muscular.<sup>8,9</sup> Existen otras enzimas que pueden aumentar su nivel en sangre como son: la deshidrogenasa, transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP) que están elevadas sin causa explicable.<sup>5,10</sup>

No existe tratamiento específico para la DMD, con reportes de utilización de prednisona a dosis de 0,75 a 1,5 mg/kg/día; preserva la función muscular probablemente a través de la estabilización del sarcolema.<sup>11,12</sup>

## CASOS CLÍNICOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de tipo reporte de casos; con una exhaustiva anamnesis y examen físico y dismorfológico de los casos, llegando a una conclusión diagnóstica y a diagnósticos diferenciales con otras entidades. A continuación se presentan las principales características:

### CASO CLÍNICO 1

Paciente masculino, de ocho años de edad, nacido por parto eutócico a las 38 semanas de gestación, adecuado peso, con el alta a los dos días, que llega a la consulta por remisión del departamento de rehabilitación por retraso del desarrollo, con dificultad para subir escaleras, correr, saltar y participar en actividades físicas vigorosas. Sus padres, su hermana, están todos sanos excepto su hermano que es igual a él. Al examen físico, se observa que sube con dificultad a la camilla de reconocimiento, además se puede objetivar

debilidad axial al intentar incorporarse del decúbito, debilidad en la cintura pélvica que obliga a levantarse del suelo con apoyo de los brazos sobre las piernas, maniobra de Gowers, marcha de pato, leve retracción aquilea o aumento del volumen de los gemelos, que a la palpación tienen una consistencia gomosa (seudohipertrofia).



**Figura 1.** Seudohipertrofia de los músculos gemelos debido a la sustitución del tejido muscular por tejido conjuntivo y adiposo en el paciente de ocho años de edad quien tiene DMD. Fotografía obtenida y publicada con el consentimiento informado de los padres.

Antecedentes familiares: Madre y padre de 25 y 29 años de edad, respectivamente, sanos, sin malformaciones. Parto intrahospitalario, a término, no hay consanguinidad entre los padres.

Se realizó interconsulta a cardiología que reporta ausencia de cardiopatía. Los resultados de laboratorio fueron, TGO: 379 U/L, TGP: 293U/L, la creatinfosfoquinasa: 9560.4 U/L y electromiografía positiva para miopatía. Por la clínica y los exámenes complementarios se decide iniciar (1/03/2016) de inmediato tratamiento con prednisona 10 mg VO c/6h (2mg/kg/día x 20kg) por cuatro semanas, posteriormente (1/04/2016) se regula a la mitad de la dosis día (20mg) repartida en dos tomas por cuatro semanas y finalmente (2/05/2016) 5mg VO c/12h.

Después de iniciar el último esquema de corticoide se valora la TGO: 146U/L y TGP: 286U/L con marcada disminución en relación a los valores previo a tratamiento.

### CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo masculino, de siete años de edad, nacido por parto eutócico a las 39 semanas de gestación, adecuado peso, con el alta a los tres días. Madre de paciente refiere retraso en el desarrollo psicomotor, caracterizado por tardanza en el sostén cefálico, para gatear, para ponerse de pie y en la deambulacion misma. Al examen físico, maniobra de Gowers: positiva, marcha de pato, retracción aquilea o aumento del volumen de los gemelos, que a la palpación tienen una consistencia gomosa (seudohipertrofia), datos similares a los de su hermano, (Figura 2).



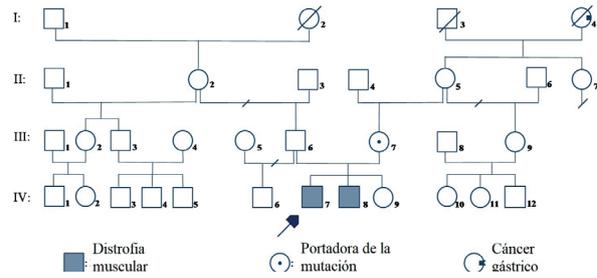
**Figura 2.** Paciente de siete años de edad quien tiene DMD demostrando la maniobra de Gowers. Fotografía obtenida y publicada con el consentimiento informado de los padres.

Se realizó interconsulta a cardiología quien no reporta a la auscultación la presencia de soplos. Los exámenes paraclínicos reportaron una TGO: 547 U/L, TGP: 309 U/L, la creatinfosfoquinasa con 8450.3 U/L y electromiografía positiva. Por la clínica y los exámenes complementarios se decide iniciar (1/03/2016) tratamiento con prednisona a 4 mg VO c/6h (1mg/kg/día x 16kg) por cuatro semanas, posteriormente (1/04/2016) se regula a la mitad de la dosis día (8mg) repartida en dos tomas. Después de iniciar segundo esquema de corticoide se valora la TGO: 125 U/L y TGP: 286 U/L con marcada disminución en relación a valores previos al tratamiento.

### DISCUSIÓN

La DMD es una enfermedad letal recesiva ligada al cromosoma X, por ende el riesgo de recurrencia en una mujer portadora de la enfermedad en cada gestación: es 50% de hijos enfermos, 50% de hijos sanos; 50% de hijas portadoras y finalmente 50% de hijas no portadoras. El llegar a un diagnóstico en determinada familia crea por consiguiente la necesidad de identificar a mujeres portadoras con la finalidad de poder establecer el adecuado asesoramiento genético.<sup>2,3,13</sup>

La presencia de un hijo afectado (IV-7) en la cuarta generación del familiograma (Figura 3) identifica a la mujer III-7 como heterocigótica obligada con la probabilidad de otro varón afectado (IV-8).<sup>2,5,13</sup> Es decir los varones afectados (IV-7/ IV-8) en la familia se relacionan unos con otros por medio de una mujer heterocigota (III-7).<sup>2,5</sup> De la unión entre II-4 / II-5, se deduce que el individuo es afectado (II-4) por ende la única hija (III-7) es portadora de la mutación y, como los hijos reciben el cromosoma Y de su padre, el hombre enfermo no tiene descendencia enferma, aunque transmite la mutación a sus nietos (IV-7/ IV-8) por medio de sus hijas portadoras (III-7).<sup>2,14</sup>



**Figura 3.** Genealogía de la familia con distrofia muscular de Duchenne.

El fenotipo clínico y los resultados paraclínicos son homogéneos en la DMD como lo expresado en los casos estudiados en este reporte; por tanto el asesor genético debe conocer y emplear las diversas pruebas complementarias disponibles para establecer un diagnóstico preciso y brindar una oportuna atención médica no solo al paciente sino a la familia.<sup>6,14</sup> Puesto que los pacientes estudiados cursaron por consultas de diferentes profesionales de la salud (Pediatría, Endocrinología, Rehabilitación, etc.) sin que profesional alguno defina su verdadero diagnóstico.

La madre asegura en sus hijos presentaron retraso en la consecución de los objetivos del desarrollo, tales como gatear, caminar de forma independiente y el rendimiento académico en el primero ha sido más tormentoso en relación al segundo, expresado con alteraciones moderadas de lectura. Aunque la DMD es una enfermedad muscular, puede asociar problemas cognitivos por la expresión a nivel cerebral de isoformas de la distrofina.<sup>1,5</sup> El coeficiente intelectual de los pacientes tiene una desviación estándar por debajo de la media y se puede encontrar deficiencia intelectual en 20-34% de los casos.<sup>2,8,15</sup> Estos datos muestran la necesidad de una intervención temprana, ya que un inicio precoz de ayuda limitará problemas de aprendizaje lo que beneficiará a su calidad de vida.

El diagnóstico diferencial de las entidades clínicas que presentan un signo de Gowers típico también se puede hallar en la dermatomiositis juvenil, la distrofia fascioescapulohumeral (Enfermedad de Landouzy- Dejerine), la distrofia muscular de Becker y la distrofia muscular miotónica.<sup>1-5</sup>

En los pacientes descritos se podía descartar la dermatomiositis juvenil por la ausencia de exantema, el dolor muscular o articular y los signos generales, como fiebre o pérdida de peso, todos muy frecuentes, aislados o en conjunción, en este diagnóstico. La distrofia fascioescapulohumeral se caracteriza por debilidad precoz e intensa en los

músculos faciales y de la cintura escapular y comienzo en general en la adolescencia.<sup>2,3</sup> La distrofia muscular miotónica de Steinert suele iniciar en la adolescencia o la adultez, con compromiso distal, facies típica y CPK normal o levemente aumentada. Por último, la distrofia muscular de Becker es fundamentalmente la misma enfermedad que la de Duchenne, con el defecto genético ligado al X y en el mismo locus, pero es menos frecuente, 1 de 20 000 varones nacidos vivos,<sup>3,5</sup> clínicamente se manifiesta con un evolución más leve y prolongada e, histopatológicamente, se distingue por cantidades reducidas de distrofina o, en ocasiones, una proteína cualitativamente anormal. Aunque los tratamientos específicos para DMD aún no han llegado a la clínica, la historia natural de la enfermedad puede cambiar por la focalización de las intervenciones para las manifestaciones conocidas y las complicaciones. Los corticoides, las intervenciones ortopédicas, respiratorias, cardíacas y de rehabilitación han llevado a mejoras en la función, la calidad de vida, la salud y la longevidad y los niños que son diagnosticados hoy en día, tendrán la posibilidad de que su esperanza de vida incluye a la tercera década de su ciclo vital.

### CONCLUSIÓN

Es necesario conocer y entender los aspectos relevantes de esta enfermedad con el objetivo de que sea diagnosticada precozmente; a su vez se debe tener en consideración que existen otros tipos de distrofias musculares, cuya información es necesaria para establecer el diagnóstico diferencial; por supuesto no debe faltar la elaboración del familiograma, herramienta que puede ayudar a orientar el diagnóstico o incluso corroborarlo.

Corresponde realizar un adecuado y detallado examen clínico buscando los signos y síntomas propios de la enfermedad, realizar las pruebas complementarias pertinentes mencionadas en esta investigación, así como el estudio a nivel molecular de la alteración génica; todo en conjunto para determinar, el diagnóstico tanto el propósito como de la madre y de mujeres portadoras en la familia. En nuestro país de momento no se realiza el diagnóstico molecular, dato relevante para poder correlacionar genotipo-fenotipo.

Sin embargo, ante un paciente con sospecha clínica de DMD, el propósito y su familia entran en una evaluación clínica multidisciplinaria, incluido el asesoramiento genético para brindar una atención médica integral. La revisión de los

casos presentados en este apartado nos brindan datos de interés sobre la evolución clínica de los pacientes, además del compromiso dirigido a médicos tratantes para que se actualicen continuamente en los avances científicos referentes a esta enfermedad genética; de esta manera ofertar nuevas alternativas de tratamiento que pudieran estar disponibles.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camacho A. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr Contin*. 2014; 12(2): 47-54
2. Online Mendelian Inheritance in Man-OMIM. 2015. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>. Acceso marzo 2016
3. Turnpenny P, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 13va ed. Edimburgo: Elsevier Limited; 2007
4. Biggar D. Duchenne muscular dystrophy. *Peds in review*. 2015; 27(3): 83-8
5. Lyons Kenneth. *SMITH Patronos reconocibles de malformaciones humanas*. 6a ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2008
6. Mercier S, Toutain A, Toussaint A, Raynawd M, Barace C, Marcorelles P, et al. Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. *Europ JH Gent*. 2013; 21(1): 855-63
7. Coral R, López L, Ruano L, Gómez B, Fernández F, Bahena E. Distrofias musculares en México: un enfoque clínico, bioquímico y molecular. *Rev de Esp Med-Quirur (México)*. 2014; 15(3): 152-60
8. Kleinsteuber K, Avaria M. Enfermedades neuromusculares en pediatría. *Rev Ped Elec*. 2013; 2(1): 52-61
9. Cammarata F, Camacho N, Alvarado J, Lacruz M. Distrofia muscular de Duchenne, presentación clínica. *Rev Chil Pediatr*. 2013; 79(5): 495-501
10. Chaustre D, Chona W. Distrofia muscular de Duchenne. *Perspectivas de Rehabilitación*. *Rev Med*. 2011; 19(1): 44-55
11. Dietz H, Feero W, Gutmacher A. New therapeutic approaches to Mendelian disorders. *N Engl J Med*. 2012; 363(9): 852-63
12. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D, Laura E, Clemens P, Cripe L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la distrofina muscular de Duchenne. *Lancet Neurol*. 2014; 9(1): 77-93
13. Lantigua A. *Introducción a la Genética Médica*. 2a ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2011
14. Fonseca D, Arbeláez H, Silva C. Pérdida de heterocigocidad e identificación de portadores de distrofia muscular de Duchenne: un caso familiar con evento de recombinación. *Rev Cienc Salud*. 2012; 10(1): 83-90
15. Ministerio de Salud Pública. *Manual de prevención de riesgos de discapacidad en perineonatalogía*. Quito. MSP; 2014