

Enfermedad de Duchenne: un diagnóstico casual

M^a José Sánchez Díaz*
Carlos Lagarejo Tricas**

*Pediatra. E.A.P. "Valleaguado". Coslada, Madrid.

**Residente Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de la Princesa. Madrid.

Caso Clínico

Niño de 2 años y 4 meses que acude por vez primera a la consulta trasladado de otro centro para "control de niño sano". Entre los antecedentes familiares se destacan una hermana de 9 años sana y un hermano de 5, con asma bronquial por sensibilización a inhalantes. Un tío materno fallecido a los 12 años por Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), y otro fallecido de meningitis en la infancia sin precisar edad. Los padres son sanos.

La madre no recordaba los primeros movimientos fetales. Parto a la semana 33^a, eutócico y con APGAR 9/10. Había sido ingresado en el período neonatal por ictericia isoimmune y a los 4 meses por un cuadro de bronquiolitis. El desarrollo psicomotor fue levemente retrasado con adquisición de la marcha a los 16 meses y el lenguaje, actualmente era normal para la edad. Su movilidad era referida como normal, incluyendo la marcha.

En la exploración física destacaba un aspecto atlético con pseudohipertrofia de gemelos y bíceps, y escasa fuerza muscular y glútea, con signo de Gowers positivo. El resto de la exploración sistémica era normal.

Valorado el cuadro clínico anterior, se realiza una determinación analítica en la que destaca AST 515 UI/L, ALT 566 UI/L, LDH 4.800 UI/L y CPK 32.000 UI/L, por lo que se deriva al hospital de referencia con el diagnóstico de presunción de DMD, con objeto de completar su estudio, remitiéndose así mismo a sus hermanos, que eran clínica y bioquímicamente normales, para realización de estudio familiar.

Discusión

Se presenta este caso con una patología clásica para destacar la importancia que sigue teniendo la historia clínica, incluyendo la recogida de datos familiares, lo que en este caso habría propicia-

do un consejo genético a los padres y evitado un gran sufrimiento a todos los miembros de la familia, ya que el tratamiento en el momento actual continúa siendo de soporte, encontrándose aún el trasplante de mioblastos en fase experimental.

El diagnóstico de este enfermo motivó el estudio de la rama materna de la familia, realizándose biopsia corial a una tía, gestante en ese momento, cuyo feto resultó no afectado.

Comentario

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, cuyo defecto genético se localiza en el locus 21 del brazo corto de dicho cromosoma (Xp21), pero tiene también una de las más altas tasas de mutación espontánea (1/10.000 gametos), lo que explica que un tercio de los casos sean neomutaciones, probablemente debidas al gran tamaño del gen. El resultado de estas si-

Figura 1. *Marcha Miopática*



tuaciones es la presencia de un gen anormal incapaz de producir Distrofina, que condiciona una inestabilidad de las membranas de las fibras musculares.

La Distrofina es una proteína del citoesqueleto de la fibra muscular, y parece que una de sus funciones es proporcionar integridad estructural a la membrana muscular, estabilizándola durante la contracción-relajación.

La historia natural de la enfermedad consta de tres períodos:

- Una fase preclínica, entre el primer y tercer año de vida, que puede pasar desapercibida y durante la cual se

puede apreciar un leve retraso en la adquisición de las funciones motoras.

- Una fase de estado, entre los tres y seis años, en la cual se diagnostica la mayoría de los pacientes y se evidencia el déficit muscular que afecta fundamentalmente a raíces de miembros y con una pseudohipertrofia muscular característica que les confiere su aspecto atlético, con marcha miopática (Figura 1) y dificultad para subir escaleras, con signo de Gowers positivo (Figura 2).
- Una fase final, a partir de los seis años, en la que se hace evidente

Figura 2. Maniobra de Gowers



una atrofia muscular generalizada, las contracturas y deformidades, fundamentalmente cifoescoliosis y afectación de la musculatura respiratoria que suele llevar a la muerte en la segunda década de la vida.

Los hallazgos de laboratorio más significativos son el incremento de los enzimas musculares (AST, ALT y LDH), pero fundamentalmente la CPK cuya elevación está presente desde el nacimiento y precede a las manifestaciones clínicas, alcanzando cifras tan altas que niveles inferiores a diez veces los normales se consideran de escasa evidencia diagnóstica.

El electromiograma muestra un trazo miopático, con disminución de la amplitud de los potenciales.

Finalmente, la biopsia muscular es diagnóstica si se realiza tinción inmunohistoquímica de la Distrofina, lo que permite diferenciarla de otras entidades, como la Enfermedad de Becker (DMB). En la mayor parte de los casos de DMD la muestra no se tiñe, indicando ausencia completa de Distrofina, aunque en un 1% de casos aparece alguna fibra teñida que se supone ha sufrido una segunda mutación que le permite síntesis local de Distrofina.

Existen otras técnicas, como la de Western Blot en homogeneizado de

músculo que puede utilizarse para diagnosticar enfermos aunque no es suficientemente sensible como para identificar portadoras.

El análisis del DNA genómico con técnicas de biología molecular como el Southern Blot permite el diagnóstico de enfermos y portadoras, así como el diagnóstico prenatal.

La técnica de PCR es más rápida y, en consecuencia, ideal para el diagnóstico prenatal, pero, aunque detecta muy bien delecciones-duplicaciones, no es tan útil para las mutaciones puntuales, por lo que no detecta anomalías hasta en un 25% de enfermos.

Un 92% de portadoras de DMD son asintomáticas aunque, de ellas, un 95% presentan mínimas alteraciones en la histología muscular, y entre 50 y 60% cursan con moderadas elevaciones de CPK.

El análisis de DNA para detección de portadoras y el diagnóstico prenatal únicamente es aplicable cuando se ha demostrado delección o duplicación del gen de Distrofina en el varón afecto.

En las familias con mutaciones puntuales no definidas la detección de portadoras y el diagnóstico prenatal dependen del análisis del linaje con RFLP (Northern Blot y PCR) que detectan duplicaciones y disminución de RNAm.

En los varones con clínica clara de DMD o DMB e historia familiar ligada al cromosoma X el estudio molecular puede no ser necesario si el diagnóstico ya se ha confirmado en otro miembro de la familia por análisis de Distrofina, DNA o ambos.

Pese a ser una enfermedad descrita hace más de cien años, aún no tiene tratamiento eficaz. Las medidas ortopédicas y quirúrgicas están destinadas a evitar la progresión de las contracturas y deformidades, y a retrasar en lo posible la invalidez.

La Prednisona a dosis diaria de 0,75 mg/Kg mejora significativamente la fuerza muscular y la función pulmonar, y retrasa una media de tres años la necesidad de utilizar silla de ruedas. La mejoría es rápida y su máximo beneficio se obtiene en los tres primeros meses. Aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, parece que reduce la degeneración muscular por su efecto an-

tiinflamatorio, con reducción de los linfocitos T citotóxicos. Pese a que existen varios trabajos que evidencian su eficacia, el tratamiento no está universalmente aceptado por los efectos secundarios del fármaco.

El trasplante de mioblastos se encuentra en la actualidad en fase experimental y hay graves dificultades para mantener la supervivencia del mioblasto transplantado.

Por último, la terapia génica que suministraría un gen normal al músculo afectado utilizando como vectores virus modificados (Adenovirus y Retrovirus), tiene el inconveniente del gran tamaño del gen de Distrofina. El uso de plásmidos como vectores también ha sido ineficaz.

Es por tanto fundamental el diagnóstico de las portadoras para ofrecerles un consejo genético adecuado, puesto que en el caso de neomutaciones el riesgo de recurrencia es despreciable.

Bibliografía recomendada

1. Delgado A. *La Pediatría a través de la historia clínica*. En *Pediatría Clínica*. Vol 8 N° 3 Abbott Laboratories S.A.

2. DeSilva S, Crachman DB, Mellits D, Kunel RW. *Prednisone treatment in Duchenne Muscular Dystrophy*. Arch Neurol 44: 818-822, 1987.

3. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. *Clinical investigation of Duchenne Muscular Dystrophy*. Arch Neurol 44: 812-817, 1987.

4. Passaquin AC, Lhote P, Rüegg UT. *Calcium influx inhibition by steroids and*

analogs in C2C12 skeletal muscle cells. Br. J. Pharmacol. 124: 1751-1759, 1998.

5. Guérette B, Skuk D, Célestin F, et al. *Prevention by anti-LFA-1 of acute myoblast death following transplantation*. J Immunol 159: 2522-2530, 1997.

6. Qu Z, Blakir L, van Deutekom J, Robbins P, Pruchnic R, Huard J. *Development of approaches to improve cell survival in myoblast transfer therapy*. J Cell Biol 142: 1257-1267, 1998.

