

## **DISTROFIA MUSCULAR PROGRESIVA DE DUCHENNE**

**Orelvi Pereira Pazos<sup>1</sup>, Melvis Taylín Zumeta Dubé<sup>2</sup>, Gretell Huertas Pérez<sup>3</sup>, Estela Morales Peralta<sup>4</sup>**

1- Estudiante de Segundo año de Medicina. Alumno ayudante de Histología. Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre"

2- Profesora Auxiliar y especialista en Histología.

3- Instructora y especialista de Primer grado en Genética Clínica. Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre".

4- Profesora Titular y especialista de Segundo grado en Genética. Clínica. Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre".

### **Resumen**

**Introducción:** Dentro del heterogéneo grupo de las distrofias musculares destacan en edad pediátrica, las de herencia ligada al cromosoma X, presididas por la Enfermedad de Duchenne (DMD), la más común y grave. **Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la DMD en cuanto a etiopatogenia, histopatología, diagnóstico positivo, terapéutica y pronóstico. **Desarrollo:** La DMD Se clasifica como una atrofia protopática y primaria, que comienza antes de los 10 años de edad en la mayoría de los casos, con una incidencia de 1 de cada 3 500 varones nacidos vivos, provocando la muerte entre la segunda y tercera décadas de la vida. El cuadro clínico se caracteriza por atrofas musculares que provocan invalidación progresiva, siendo útiles para su diagnóstico los exámenes de creatininfosfoquinasa, aldolasa, deshidrogenasa láctica y la biopsia muscular, junto a marcadores moleculares abarcadores de la distrofina y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) multiplex. La terapéutica rehabilitante resulta cardinal junto a

novedosos procedimientos. **Conclusiones:** La DMD es la más frecuente de las atrofas musculares, ligada al cromosoma X y padecida por varones, producto de una mutación en el gen de la distrofina, lo que provoca deficiencias psicomotoras, con fibras musculares atrofiadas. Su diagnóstico puede ser prenatal, pero las evidencias clínicas, enzimáticas y biópsicas son diagnósticas efectivas en etapa postnatal.

**Palabras clave:** Distrofia muscular de Duchenne/ histopatología de la Distrofia muscular.

## **Introducción**

Dentro del heterogéneo grupo de las distrofias musculares destacan en la edad pediátrica las de herencia ligada al cromosoma X, presididas por la Enfermedad de Duchenne (DMD) y sus formas benignas, en especial la distrofia muscular tipo Becker (DMB). Se calcula la incidencia de la DMD en 1/3500 varones nacidos vivos. Fue descrita por Duchenne de Boulogne en 1861-68 y la DMB en 1955 por Becker. Fueron englobadas como enfermedad de Erb. La DMD presenta un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Es la más común dentro de este grupo de enfermedades. Produce destrucción del músculo estriado y afecta a todas las razas. En el caso de las mujeres, por lo general se comportan como portadoras de la enfermedad sin padecerla, pudiendo transmitirla a sus hijos varones <sup>(1)</sup>.

El término distrofia muscular hace referencia a un grupo de enfermedades hereditarias que producen debilidad de los músculos estriados. Se caracterizan por debilidad muscular y alteraciones en las proteínas musculares que ocasionan la muerte de estas fibras musculares estriadas. Cada una de las enfermedades incluidas en este grupo posee características específicas. Puede afectarse también el músculo cardíaco y producir síntomas de insuficiencia cardíaca <sup>(2)</sup>.

La DMD se caracteriza por atrofia progresiva muscular de comienzo proximal (más cerca del centro del tronco o línea media), pérdida de reflejos, con aspecto hipertrófico de la musculatura, específicamente de los miembros inferiores. Por lo

general no se limita solamente a los músculos. Es una enfermedad progresiva que termina con graves limitaciones o la muerte <sup>(1,3)</sup>.

La atrofia muscular es la disminución del volumen de las fibras musculares, que se manifiesta por una reducción evidente o demostrable con medidas del calibre del músculo. Las porciones atrofiadas son sustituidas por tejido fibroso y graso <sup>(2)</sup>.

La DMD desde el punto de vista clínico se clasifica como una atrofia protopática (propia del músculo) primaria (hereditaria). Es una miopatía heredofamiliar de origen genético ligada al sexo. La mayoría de los casos comienza antes de los 10 años de edad <sup>(2)</sup>.

El gen responsable de esta enfermedad (gen DMD) está localizado en el brazo corto del cromosoma X (región Xp 21) y su aislamiento a finales de la década del 80 ha permitido obtener valiosa información sobre su estructura y organización funcional: es el gen más grande y complejo hasta ahora conocido, con 2 500 kb de longitud y con cerca de 77 exones que representan menos del 1 % de la longitud total del gen <sup>(1, 3,4)</sup>.

Objetivo: realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la DMD en cuanto a etiopatogenia, histopatología, diagnóstico positivo, terapéutica y pronóstico.

## **Desarrollo**

La distrofia muscular de Duchenne presenta un cuadro mucho más grave que el de otras distrofias y se produce más tempranamente, ya que las mutaciones como consecuencia de la transcripción de un ARNm con marco de lectura alterado, origina un codón de stop prematuro, que da lugar a una proteína no funcional que es rápidamente degradada <sup>(4, 5)</sup>.

Por lo tanto, estos enfermos carecen por completo de la proteína distrofina, por lo que la enfermedad evoluciona rápidamente a la degeneración de los músculos, que genera dificultades motoras, contracturas, escoliosis, pseudohipertrofia (consecuencia de la sustitución de tejido muscular por tejido graso) y que provoca la muerte prematura del paciente alrededor de los 20 años de edad por fallo cardíaco o pulmonar <sup>(4, 5)</sup>.

Por el tipo de herencia y las manifestaciones clínicas, pueden delimitarse varios tipos. Una distrofia muscular se distingue de todas las demás enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios <sup>(4, 5)</sup>:

- Es una miopatía (degeneración de los músculos) primaria (no se conoce causa)
- Tiene una base genética
- El curso es progresivo
- En algún momento de la enfermedad las fibras musculares degeneran y mueren.

#### *Composición molecular y localización de la distrofina*

La distrofina es una proteína citoplasmática, presente en las células musculares, que posee una función estructural constituyendo una unión elástica entre las fibras de actina del citoesqueleto y la matriz extracelular, que permite disipar la fuerza contráctil, evitando así el daño en la membrana de las células musculares (sarcolema) durante el proceso de contracción del músculo <sup>(5, 6,7)</sup>.

Uno de los extremos de la proteína, el terminal-C, está unido a un grupo de proteínas transmembrana, el complejo distrofino-glicoproteico, que están unidas a su vez a la laminina de la matriz extracelular. El otro extremo, el terminal-N, se conecta a las a las fibras de actina del citoesqueleto. La parte central de la distrofina, denominada dominio de varilla, consta de una cadena de aminoácidos enroscados que se doblan sobre sí mismos varias veces <sup>(5, 6,7)</sup>.

Si el movimiento de contracción de la células muscular fuerza a la proteína distrofina a cambiar su longitud, su estructura doblada permite que actúe como un resorte o "absorbedor de choques". Por lo tanto, la distrofina transmite la energía mecánica producida por la contracción (actina-miosina) hacia la membrana de la célula muscular y las estructuras fuera de los músculos, el tejido conectivo y los tendones, de forma que las membranas no son sometidas a demasiado esfuerzo <sup>(5, 6,7)</sup>.

Por tanto, podemos resumir que la distrofina es una proteína de 3.685 aminoácidos con cuatro dominios. El primero muestra homología con las regiones de unión al extremo amino terminal de la  $\alpha$ -actinina y de la  $\beta$ -espectrina. El segundo dominio consta de una serie de 24 repeticiones de 109 aminoácidos, las cuales forman una estructura helicoidal triple; estas repeticiones están interrumpidas por regiones ricas en prolina que añaden flexibilidad a la molécula, actuando como bisagras moleculares. El tercer dominio, es similar a la región de unión al calcio de la  $\alpha$ -actinina. El último dominio, consta de 400 aminoácidos y tiene por función formar un complejo con las glicoproteínas de membrana <sup>(4, 5)</sup>.

La distrofina se expresa en el sarcolema en el músculo estriado esquelético, músculo liso y estriado cardíaco; también se encuentra en algunos tipos específicos de neuronas, incluyendo las células de Purkinje y las neuronas de la corteza cerebral. Aunque la función precisa aún no ha sido establecida, parece que el papel de la distrofina es estabilizar las membranas plasmáticas durante la contracción muscular; a través de la unión del dominio aminoterminal a la actina, mientras que el extremo carboxilo Terminal, -donde las delecciones producen alteraciones de su lectura produciendo un cuadro más grave-, también se une a las proteínas DGC (complejo de glicoproteínas transmembrana) y éstas, a su vez, se unirían a la laminina en el exterior de la membrana del sarcolema <sup>(5, 6,7)</sup>.

#### *Distrofina y Distrofia muscular de Duchenne*

Cuando la proteína distrofina no está presente (como ocurre en la distrofia muscular de Duchenne) se pierde la importante función que ésta realiza. La estructura muscular carece de los efectos protectores y organizadores de esta proteína, por lo que la contracción del músculo causa la ruptura de las membranas musculares. Esto permite que diversas sustancias e iones fluyan a través de la membrana, lo que ocasiona daño al músculo, especialmente con la entrada de cantidades grandes de calcio; ya que el incremento del calcio intracelular activa enzimas que desintegran proteínas musculares e inician la apoptosis <sup>(5)</sup>.

Las células musculares destruidas son reemplazadas por tejido conectivo (fibrótico) y adiposo; con la consecuente pérdida de función muscular. Esto produce la

hipertrofia característica de esta enfermedad. Los espacios dejados por la destrucción del tejido muscular se convierten en secciones con fibrosis que restringen el proceso de contracción, ocasionando contracturas y rigidez muscular, con la consecuente pérdida de función muscular y rango de movimiento <sup>(5)</sup>.

La carencia de distrofina no afecta solamente a músculos esqueléticos, sino también a músculos lisos y cardíacos. De ahí que los niños enfermos con distrofia muscular de Duchenne suelen morir de paros cardíacos o respiratorios. También encontramos distrofina en otras zonas del organismo, como en las sinapsis neuronales, lo que explica que los enfermos con la distrofia muscular de Duchenne suelen tener un menor coeficiente intelectual <sup>(5)</sup>.

### *Etiopatogenia*

La DMD se debe a la mutación del gen responsable de la producción de distrofina, proteína localizada en la superficie interna del sarcolema de la fibra muscular. Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma X en Xp 21. Típicamente es una afección propia del sexo masculino, siendo excepcional en el femenino en pacientes con translocación X/ der 5, delección del X o síndrome de Turner XO. La detección de la mutación no solo permite el diagnóstico de la enfermedad, sino también el estado de portador, y en las células del líquido amniótico, el diagnóstico prenatal <sup>(1, 3-5)</sup>.

La distrofina forma parte de un complejo de proteínas y glicoproteínas del sarcolema de la fibra muscular. Además de la distrofina, se han identificado los distroglicanos alfa y beta, y la factina, todos los cuales forman parte del grupo 1 del complejo de proteínas y glicoproteínas ya mencionados. Del grupo 2 se conocen los sarcoglicanos alfa, beta, gamma y delta; y del grupo 3, la laminina, componente integral de la membrana basal <sup>(1, 2, 5)</sup>.

Este complejo glicoproteína-distrofina confiere estabilidad al sarcolema y la deficiencia de uno de ellos causa pérdida de otros componentes. De esta forma, la deficiencia de distrofina en la DMD debilita el sarcolema, causa rasgaduras de la

membrana y entonces se desarrolla una cascada de eventos que lleva a la necrosis de la fibra muscular <sup>(1, 2, 5)</sup>.

### *Histopatología*

Se encuentra una disminución del volumen muscular. Los músculos son pálidos y recuerdan en ocasiones a la carne de pescado. En algunas formas clínicas el volumen muscular está aumentado por sustitución de las fibras musculares atrofiadas por un tejido escleroadiposo (seudohipertrofia). Las fibras pierden su estriación normal. Los husos neuromusculares permanecen intactos <sup>(2,5)</sup>.

### *Alteraciones bioquímicas*

Se produce una mutación del gen que codifica la distrofina provocando que esta no se forme o que no sea funcional. La distrofina es una proteína citoesquelética bastoneiforme con una cabeza corta y una cola larga que está ubicada justo debajo de la membrana plasmática de la célula muscular esquelética, en la porción final de la cola se une la actina F. Dos grupos de proteínas transmembrana  $\alpha$  y  $\beta$  distroglicanos y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  sarcoglicanos, participan en un complejo distrofina-glucoproteína que vinculan la distrofina con la matriz extracelular de la laminina y la agrina. Los distroglicanos forman un verdadero enlace entre la distrofina y la laminina, mientras los sarcoglicanos solo se asocian con los distroglicanos en la membrana <sup>(8, 9)</sup>.

### *Anatomía Patológica*

En general se observan cambios distróficos musculares como <sup>(5)</sup>:

- Necrosis segmentaria, evidenciada principalmente por la presencia de células fagocíticas, cambios histológicos variables en las miofibrillas, evidencia de sobrecontracción de las fibras musculares (la longitud del sarcómero es varias veces mayor que su tamaño fisiológico normal) y daño en la membrana (éstos últimos observables por medio de microscopía electrónica).
- Regeneración después de los episodios de necrosis. El proceso de necrosis-regeneración vuelve y comienza, hasta que las células pierden su capacidad

reproductiva. Las alteraciones observadas en la fibra muscular pueden presentarse desde edades tempranas, aún antes de que la enfermedad llegue a ser evidente clínicamente.

### *Inmunohistoquímica*

Dentro del estudio de las fibras musculares, además de la biopsia muscular, existe la inmunohistoquímica. En este proceso se utilizan anticuerpos antidistrofina o contra alguno de los componentes del llamado complejo DGC (complejo de distrofina-glicoproteínas), evaluándose tanto la cantidad como la calidad de la distrofina y/o de las glicoproteínas asociadas a ella. La ausencia completa de la distrofina o cifras de menos de 3% son específicas y características del fenotipo grave de distrofia muscular Duchenne <sup>(3- 5)</sup>.

### *Cuadro clínico*

La enfermedad está presente desde el nacimiento, aunque se manifiesta entre los 3 y 5 años. El paciente experimenta dificultad para caminar y especialmente para levantarse de un silla o subir una escalera a causa de la afectación de los músculos de la cintura pelviana. La marcha es contoneante, moviendo y balanceando las caderas de un lado a otro (marcha de pato). Cuando el enfermo está en decúbito dorsal, tiene que girar sobre sí mismo y ponerse en decúbito ventral para poder levantarse, arrodillarse y luego trepar sobre su propio cuerpo, apoyándose con las manos para incorporarse (Signo de Gowers) <sup>(1- 3, 5)</sup>.

La afectación de otros grupos musculares provoca lordosis lumbar, escoliosis, escápulas aladas, debilidad y atrofia de los hombros. Las contracturas son comunes en los períodos avanzados de la enfermedad y cuando toman la pantorrilla, ocasionan el pie equino y el paciente si aún puede marchar, lo hace con la punta de los pies <sup>(2)</sup>.

La fascie miopática consiste en borramiento de los pliegues y las arrugas, sonrisa transversal sin levantar las comisuras labiales y el labio superior saliente, por desequilibrio entre los diferentes músculos <sup>(2)</sup>.

Los reflejos osteotendinosos se mantienen normales mientras las atrofas no son muy marcadas. No hay alteraciones de la sensibilidad ni fasciculaciones musculares. El 30% de los enfermos presentan retraso mental. Con frecuencia hay una miocardiopatía pero la Insuficiencia cardíaca no es común, sólo ante eventualidades como estrés severo por neumonía o infección grave. Se aprecia taquicardia y arritmias variadas así como bloqueo de rama derecha <sup>(2)</sup>.

### *Complementarios*

Numerosos estudios son indicados para el estudio y conformación diagnóstica de la DMD <sup>(1- 3, 5)</sup>.

- Creatinfosfoquinasa sérica (CPK): Está muy elevada desde el nacimiento (más de 10 veces lo normal); luego disminuye en la medida que decrece la masa muscular. Los familiares no afectados clínicamente también presentan niveles elevados de esta enzima
- Aldolasa: Elevada en los enfermos y familiares en apariencia sanos.
- Deshidrogenasa láctica (LDH): Cuando se separa en sus isoenzimas, muestra un patrón típico de DMD, que consiste en un aumento de las isoenzimas 1 y 2, con disminución de las 3,4 y 5.
- Estudios neurofisiológicos: La velocidad de conducción es normal y el electromiograma muestra el patrón miopático típico. Potenciales miopáticos polifásicos, con unidades motoras de corta duración, interferencia rápida y amplitud baja.
- Análisis de la distrofina: El análisis de la distrofina por técnica de Western Blot en la biopsia muscular, en cuanto a su cantidad y tamaño molecular, y la tinción inmunocitoquímica con anticuerpos antidistrofina son diagnósticos de la enfermedad, con ausencia total en el sarcolema.
- Electrocardiograma: Onda R elevada y Q profunda en precordiales. Bloqueo de rama derecha.
- Radiodiagnóstico: El ultrasonido permite visualizar la atrofia muscular y la radiografía la osteoporosis.
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Atrofia cerebral.

- Genética: Demostración de delación génica por PCR o Southern Blot (Permiten diagnóstico prenatal, cribado selectivo neonatal y detección de portadores).

#### *Diagnóstico positivo*

Es relativamente fácil ante un niño o adolescente con debilidad y atrofia de los músculos de la cintura pelviana, sin fasciculaciones ni trastornos de la sensibilidad, con una marcha contoneante o de pato, así como alguna dificultad para incorporarse, quizás con antecedentes familiares. Los elementos enumerados en complementarios pueden servir de apoyo también <sup>(10, 11,12)</sup>.

#### *Evolución y pronóstico*

La afección no es mortal de por sí, pero invalida al paciente, que fallece por infecciones intercurrentes. Si la miocardiopatía de esta enfermedad causa insuficiencia cardíaca, esta pronto se hace refractaria <sup>(12)</sup>.

#### *Tratamiento*

No existe tratamiento efectivo de esta enfermedad. Se debe estimular a los pacientes a que permanezcan en activo lo más posible y a veces son necesarias correcciones ortopédicas y el uso de aparatos para prolongar el mayor tiempo posible su independencia. Se realizará fisioterapia de los músculos afectados, calor en forma de diatermia y rayos infrarrojos. La dieta debe ser balanceada y se utilizarán complementos vitamínicos. La prednisona en dosis de 0,75 mg /kg de peso/día, que detiene el progreso de la enfermedad hasta los 3 años, no siempre es bien tolerada <sup>(2)</sup>.

El consejo genético constituye una alternativa profiláctica en etapa prenatal. Como perspectivas terapéuticas resulta novedosa la transferencia de minigenes de ADN, análogo de distrofina (urotrofina), trasplante de mioblastos, mazidol y GH <sup>(1)</sup>.

Se están ensayando tratamientos que tratan de que la distrofia muscular se cure. Aunque no dejan de ser tratamientos experimentales, los datos preliminares indican que en un futuro podría llegar ser posible la curación de esta enfermedad <sup>(5)</sup>.

Actualmente, se encuentra en estudio la terapia génica para curar la distrofia muscular. Se ha conseguido llevar a cabo con éxito la terapia génica de la DMD en ratones, perros y gatos, aunque no en humanos. El gen de la distrofina podría transferirse a través de adenovirus, aunque no se ha conseguido que se exprese en células humanas con suficiente éxito como para llevarlo a la práctica clínica <sup>(13)</sup>.

## **Conclusiones**

- En el presente trabajo se la realizado una revisión bibliográfica de la DMD con relación a su etiopatogenia, histopatología, cuadro clínico, tratamiento y otros aspectos.
- La DMD se debe a la mutación del gen responsable de la producción de distrofina.
- El tejido muscular atrofiado es sustituido por tejido conectivo y adiposo, lo que le da un aspecto pseudohipertrofiado, sobre todo en los miembros inferiores.

## **Bibliografía**

1. Cruz, M. Bosch,J. Atlas de Síndromes pediátricos. Ed. ESPAXS, Barcelona, 1998. pp 276-78.
2. Roca Goderich, R. Temas de Medicina Interna. Ed. Ciencias médicas, 4ta edición. La Habana, 2002. pp 466-70.
3. Thompson and Thompson. Genética en Medicina, 7ma ed. Disponible en: <http://www.el12cirujano.blogspot.com>
4. Rodríguez Hernández, M. Ferreira Capote, R. Gayol Mecías, L.A. Luís González, R.S. Caracterización de delecciones en el gen responsable de la DMD: su frecuencia en pacientes cubanos. Rev. Cubana med. V.35, n.2. Ciudad de La Habana, mayo-agosto 1996.
5. Kumar V, Abbas A. K., Fausto N. Patología estructural y funcional de Robbins y Cotran. 7ma ed. Elsevier, Inc. Madrid. España SA; 2007.
6. .Junqueira LC, Carneiro J. Histología Básica, 11na. Edición, Barcelona, España. 2010.

7. Gartner LP, Hiatt JL. Texto Atlas de Histología. 2da ed. Ed McGraw-Hill Interamericana, México D. F. 2002.
8. Fin Geneser. Histología sobre bases biomoleculares. 3ra ed. Madrid: Editorial medica panamericana SA; 2002. p. 421-42.
9. Ross Michael H., Paulina W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 5<sup>ta</sup> ed. 2<sup>da</sup> reimpresión. Editorial médica panamericana, 2008.
10. Nacional Center for Biotechnology Information. DMD dystrophin [Homo sapiens], 17 de abril de 2012
11. McKusick – Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine. Muscular Dystrophy, Duchenne Type; DMD. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man, 2012.
12. Pregnant with Duchenne's Muscular Dystrophy: a case report. Fuente: Literatura cubana, <http://www.infomed.sld.cu>. Sept., 2013
13. Hallan nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la DMD. Fuente; Noticias de Salud. <http://www.infomed.sld.cu> Ene. 2012.