

11237

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO 51



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO ^{2ej.}
División de Estudios Superiores
FACULTAD DE MEDICINA



DISTROFIA MUSCULAR DUCHENNE.
CONSIDERACION DE PORTADORAS EN TRES
CASOS FAMILIARES Y REVISION DE LA
LITERATURA MEDICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A:
DR. RAUL DELGADO ALVARADO

Asesor de Tesis: Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina



FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
PRESENTACION DE LOS CASOS CLINICOS	5
DISCUSION	9
CONCLUSIONES	22
AGRADECIMIENTO	25
BIBLIOGRAFIA	26

HOJA DE PIE DE FIGURAS

Cuadro 1.- Muestra la clasificación de las distrofias musculares

Figura 1.- Notese el patrón dominante ligado al cromosoma X.

Cuadro 2.- Muestra los valores séricos obtenidos para creatinfosfoquinasa (CPK) en los tres casos estudiados

Figura 2.- Muestra esquematicamente los resultados obtenidos de CPK

I N T R O D U C C I O N

Las distrofias musculares constituyen un grupo de trastornos familiares en los que se produce la degeneración de las fibras musculares. (1)

La distrofia muscular Duchenne (DMD) representa una enfermedad verdaderamente extraordinaria en antecedentes no solamente en relación a otras alteraciones neuromusculares sino también por el impacto que ha tenido en la historia de la medicina. (2)

Aunque muchos opinaron en forma semejante para su comprensión clínica, la DMD fue en realidad bien descrita por Meryon, (3) Little, (4) Duchenne, (5) Gowers, (6) y Erb. (7) Estos clínicos delinearon la historia natural incluyendo la edad temprana de la infancia, debilidad progresiva con disminución de la capacidad para levantarse o caminar entre las edades de nueve a once años, evolución de las contracturas en caderas y tendones de los talones, escoliosis y aún detalles precisos e increíbles de patología muscular.

El nombre de Duchenne se asignó a la enfermedad por los criterios que él estableció para el diagnóstico y por las descripciones de biopsias musculares obtenidas con un pequeño arpon. (2)

Gowers en 1886, publicó la asociación familiar con la DMD, documentó claramente el patrón hereditario materno y mostró

el modo de levantarse del piso de los enfermos (signo de -----
Gowers). (2)

Los sinónimos de la DMD son: distrofia muscular pseudo-
hipertrofica, distrofia muscular infantil y distrofia muscular
progresiva. (1,7)

Segun el grupo de investigación de enfermedades neuro-
musculares, las distrofias musculares se clasifican en tres ---
grandes grupos: las ligadas al cromosoma X, las autosómicas ---
recesivas y las dominantes. (cuadro 1) (8)

La DMD es la más frecuente entre el grupo de las dis-
trofias. Diferentes estudios han empleado la incidencia de la
enfermedad en treinta por cada 100 000 nacidos vivos masculinos;
este valor parece ser bastante uniforme en todo el mundo. En --
México se desconoce la frecuencia de esta enfermedad. (2,9,11,
12)

A pesar de lo anterior, se tiene que considerar la ----
posibilidad de mutaciones cuando no tienen familiares afecta-
dos, ésto puede ocurrir por igual en gametos masculinos y feme-
ninos. Se considera que la incidencia de mutación es alrededor
de una tercera parte de la incidencia general de la enfermedad
en recién nacidos masculinos, siendo apromximadamente en diez --
por cada 100 000 nacidos vivos masculinos. (11,12)

Un portador con manifestaciones de DMD se define como -
una mujer con historia de DMD en su arbol genealógico y que ---

tiene debilidad sintomática. (12)

Las mujeres portadoras de DMD ocasionalmente tienen manifestaciones clínicas de la enfermedad. En estos casos se piensa que es debido a la selectiva inactivación del cromosoma X en el cual el otro cromosoma X activo en muchas células lleva la mutación, sin embargo estas mujeres parecen manifestarse como heterocigotas. (13)

Cuadro 1
DISTROFIAS MUSCULARES

=====

I. Ligadas al cromosoma X

1. Tipo Duchenne, con afectación grave de la cintura pélvica
2. Tipo Becker, con afectación moderada de la cintura pélvica

II. Autosómicas recesivas

1. Tipo cintura de miembros
 - a) Cintura escapular
 - b) Cintura pélvica
 - c) Escapulohumeral
2. Distrofia muscular congénita
3. Distrofia muscular forma distal

III. Autosómica dominante

1. Fascio escapulohumeral
 2. Distrofia miotónica
 3. Miopatía ocular u oculofaríngea
-

PRESENTACION DE LOS CASOS CLINICOS

Se estudian tres pacientes del sexo femenino, hermanas de trece, once y diez años de edad; originarias del estado de Jalisco y residentes actualmente del Distrito Federal; padres divorciados. Un hermano de 18 años de edad falleció por complicaciones cardiorrespiratorias secundarias a DMD en enero de 1990, en el Hospital Juárez de México; además cuentan con un hermanastro (padre diferente) de seis años de edad vivo, que padece de DMD; son de medio socioeconómico bajo y la madre es trabajadora doméstica; en los tres casos se realizaron estudios de laboratorio, árbol genealógico, electrocardiografía, electromiografía, cariotipo y biopsia muscular.

Caso familiar 1

Femenino de trece años de edad, producto de la GII, embarazo normoevolutivo, de término, parto atendido en domicilio por partera empírica. Desarrollo neurológico: sonrisa social a los tres meses de edad, sostén cefálico a los cuatro meses, sedestación a los siete meses, deambulación y marcha a los quince meses; mal aprovechamiento, no aprobó el primer grado y actualmente cursa el sexto grado de primaria con promedio general de 6.5; padece de terrores nocturnos y sonambulismo. Menarca a los doce años, ritmo irregular cada dos o tres meses con duración de cinco días aproximadamente, fecha de última menstruación tres de enero de 1991; padeció sarampión a los dos años de edad. --- Peso de 46.200 Kgs. (percentil 50), talla 1.52 m (percentil 50) perímetro braquial de 22 cm, de muslo 39 cm, de pierna 31 cm; --- marcha independiente, miembros inferiores con arcos pasivos ---

completos; tono muscular y sensibilidad conservados; en la exploración neurológica solamente se encontró que su lenguaje no tiene un componente expresivo adecuado. Estudios de laboratorio y gabinete realizados durante los meses de diciembre de 1990, enero y febrero de 1991 mostraron: biometría hemática con Hb de 14.4 g/dL (144 g/L), Hcto 43.1% leucocitos 7.800 mm³; alanino - amino transferasa 24 mU/mL, aspartato amino transferasa 9 mU/mL sodio de 130 mEq/L (mmol/L), potasio 3.7 mEq/L (mmol/L); glucosa 85 mg/dL (4.7 mmol/L), urea 26 mg/dL (4.3 mmol/L), creatinina - 0.8 mg/dL (70.72 micromol/L); CPK de 294, 175 y 261 U/L tomadas con una diferencia de tiempo de 15 días aproximadamente; grupo sanguíneo B Rh positivo. Radiografía simple de abdomen y tele-radiografía de tórax normales. Electrocardiograma con eje a -- + 90 grados, ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 60 por minuto; sin alteraciones. La electromiografía de musculos gemelos - con miopatía. La biopsia de musculos gemelos normal; cariotipo normal.

Caso familiar 2

femenino de once años de edad, producto de la GII, pre-termino de 32 semanas, parto atendido en centro de salud. Desarrollo neurológico: sonrisa social a los tres meses de edad, -- sostén cefálico a los cuatro meses, sedestación a los ocho --- meses, deambulación y marcha a los 18 meses; no aprobó el primer grado de primaria, actualmente cursa el cuarto grado de ---

primaria con promedio general de 8.5; refiere fatiga fácil desde hace cuatro años en comparación con las demás niñas al realizar ejercicios habituales, además de dolor importante en extremidades inferiores posterior a los mismos; también presenta aparición de equimosis desde hace un año en muslos sin causa aparente; padeció varicela a los diez años de edad. peso de 29 Kg (percentil 30), talla 1.39 m (percentil 50), perímetros: branquial de 19.5 cm, de muslo 33.5 cm, de pierna 23 cm; marcha normal independiente, extremidades inferiores con arcos pasivos completos; tono muscular y sensibilidad conservados; se aprecian equimosis antiguas diseminadas, sobre todo en muslos. Laboratorio y gabinete: biometría hemática con Hb de 13.9 g/dL (139 g/L), Hcto 42.4%, leucocitos de 7.600 mm³; alanina amino transferasa 31 mU/mL, aspartato amino transferasa 21 mU/mL; sodio de 129 mEq/L (mmol/L), potasio 3.8 mEq/L (mmol/L); glucosa de 85 mg/dL (4.7 mmol/L), urea de 33 mg/dL (5.4 mmol/L) creatinina de 0.7 mg/dL (61.8 micromol/L); CPK tomadas con diferencia de tiempo de aproximadamente 15 días de 104, 114 y 122 U/L; grupo sanguíneo B Rh positivo; telerradiografía de tórax y simple de abdomen normales; electrocardiograma con eje a + 90 grados, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca de 80 por minuto; sin alteraciones. Electromiografía de músculos gemelos y cuádriceps normal, lo mismo que cariotipo y biopsia muscular tomada de músculos gemelos.

Caso familiar 3

femenino de diez años de edad, producto de la gesta IV

embarazo normoevolutivo, de término, parto atendido en domicilio por partera empírica. desarrollo neurológico: sonrisa social a los tres meses de edad, sostén cefálico a los cuatro meses de edad, sedestación a los ocho meses, deambulación y marcha a los 18 meses; mal aprovechamiento escolar, no aprobó el primer grado de primaria, actualmente cursa el tercer grado de primaria - con promedio general de 6.5. Refiere dolor en extremidades inferiores posterior a ejercicios habituales; padeció sarampión a los tres años de edad y padece frecuentemente cuadros gripales. Peso de 29 Kg (percentil 50), talla de 1.34 m (percentil - 60), perímetros: branquial de 18 cm, de muslo 33.5 cm, de pierna 27 cm, marcha normal independiente, se aprecia cierto grado de hipertrofia de gemelos; extremidades inferiores con arcos pasivos completos; tono muscular y sensibilidad conservados, resto de la exploración física normal. Laboratorio y gabinete; biometría hemática con Hb de 13.7 g/dL (137 g/L), Hcto de 41.2% leucocitos de 8,200 mm³, alanino amino transferasa 66 mU/mL--- aspartato amino transferasa 19 mU/mL; sodio de 128 mEq (mmol/L) potasio de 3.9 mEq/L (mmol/L), glucosa de 80 mg/dL (4.4 mmol/L) urea 26 mg/dL (4.3 mmol/L), creatinina 0.8 mg/dL (70.72 micromol/L); CPK tomadas con diferencia de tiempo de aproximadamente 15 días de 809, 1096 y 943 U/L; grupo sanguíneo B Rh positivo; telerradiografía de tórax y simple de abdomen normales. Electrocardiografía con eje a + 60 grados, ritmo sinusal, frecuencia cardíaca de 70 por minuto. Electromiografía de músculos gemelos y cuádriceps normal, cariotipo y biopsia muscular de músculo gemelo normal.

D I S C U S I O N

El propósito de esta comunicación es para enfatizar las manifestaciones clínicas en probables portadoras de DMD como -- una entidad clínica distinta con síntomas de debilidad muscular correlacionado con estudios fundamentales de laboratorio y gabinete.

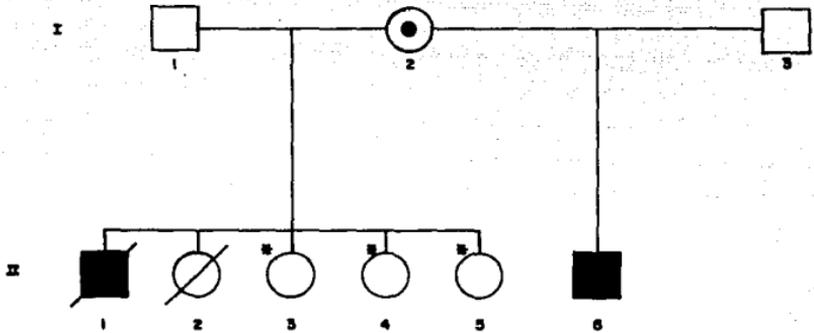
La DMD por ser una alteración recesiva ligada al cromosoma X se expresa completamente en el varón y es transmitida -- por mujeres; cada hijo varón de una portadora obligada tiene -- un 50% de riesgo de padecer la enfermedad y cada hija tiene un 50% de riesgo de ser una portadora. (2,9-11,22)

Los familiares femeninos de varones afectados ocasionalmente demuestran características de la enfermedad, la cual -- generalmente es en forma moderada. (2)

El riesgo de portadora de una hermana de un varón afectado se incrementa si su madre a pasado el mismo alelo a ambos (hermano y hermana) en un locus ligado a DMD. (II)

En los tres casos presentados, el patrón dominante ligado al cromosoma X queda de manifiesto al presentarse afectación completa en varones. (figura 1)

Barkhaus y col. (12) en un estudio de siete mujeres ---



* PACIENTES EXAMINADOS

■ Distrofia muscular Duchenne

ARBOL GENEALOGICO DE UNA FAMILIA CON Distrofia MUSCULAR DUCHENNE.

FIGURA I

adultas catalogadas como portadoras de manifestaciones de DMD -- encontraron que su sintomatología la iniciaron entre la segunda y tercera década de la vida, al presentar debilidad muscular -- progresiva; sin embargo, estos autores muestran las características tanto clínicas como de laboratorio y gabinete en edad -- adulta sin hacer énfasis en las manifestaciones iniciales: los tres casos aquí presentados se encuentran en la segunda década de la vida.

En las pacientes 2 y 3 la deambulación y marcha se inició a los 18 meses de edad, lo cual se considera como un retraso en el desarrollo neuromotriz, tomando en cuenta la evaluación del desarrollo normal descrito por Gessell, Shirley y Bartneche quienes consideran que la edad normal promedio para la adquisición de estas actividades es entre los doce y quince -- meses de edad. (1,23) Ambos presentan además, dolor importante en extremidades inferiores posterior a ejercicios habituales -- en comparación con otras niñas; adicionalmente, la paciente 2 presenta fatiga fácil y la aparición de equimosis en extremidades inferiores sin causa aparente. Solamente la paciente 3 -- presentó hipertrofia de los músculos gemelos ya que se encontró una desviación standard por arriba del promedio según las tablas de registro de Faulhaber (23,24). Todas presentaron una marcha independiente.

La CPK sérica ha sido el estudio mas utilizado para la detección de portadoras de DMD y es considerada para detectar entre el 70-75% de portadoras. (1,11)

Una gran variedad de pruebas bioquímicas y enzimáticas

han sido propuestas como medios para identificar portadoras, -- entre las cuales se incluyen aldolasa sérica, piruvato kinasa, anhidrasa carbónica III, isoenzima LDH-5, fosforilación endo--- gena fase II en glóbulo rojo, hemopexina y mioglobina. (2,11,-- 15) Sin embargo, algunas no han mostrado mayor consistencia -- que la CPK y en otras no se ha confirmado su utilidad. (11,15)

Los niveles de CPK en portadoras tienden a ser altos -- antes de la pubertad y permanecen así hasta la adolescencia. -- Algunos trabajos han sugerido examinar tempranamente las pruebas de portadoras en las primeras dos décadas de la vida para in--- crementar la sensibilidad. El ciclo menstrual y los anticoncep- tivos no tienen efecto sobre los valores séricos de CPK (2,11)

La variabilidad en diferentes muestras de un mismo ---- sujeto han conducido a usar el promedio de tres estimaciones -- separadas de CPK de cada mujer con riesgo. Debe ser uniformado meticulosamente y formar una curva de riesgo por cada laborato- rio en forma individual. (11)

En los tres casos presentados se tomaron tres muestras de CPK con un intervalo de tiempo de 15 días entre cada una de ellas. Los resultados se muestran en el cuadro 2.

Para la obtención de resultados se utilizó la técnica - Marsh-1-test CK-MnC activado (prueba UV optimada) a temperatura de 37 grados centígrados con valores de referencia normales de CPK de hasta 150 U/L. (25)

Cuadro 2

VALORES SERICOS OBTENIDOS PARA CPK EN LOS TRES
CASOS ESTUDIADOS

	CPK U/L		
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
1a. Muestra	294	104	809
2a. Muestra	175	114	1096
3a. Muestra	261	122	943
Valor Promedio (\bar{X})	243.3	113.3	949.3

Para obtener cifras de referencia de CPK se tomaron niveles séricos de diez pacientes sanos, de ambos sexos, entre los 8-16 años, encontrando un promedio de CPK de 95.6 U/L (rango de 56-176 U/L).

Solamente en la paciente 3 se encontró la CPK en cifras muy elevadas, hasta casi diez veces el promedio normal obtenido. (figura 2)

Reportes en mujeres portadoras sobre datos electrocardiográficos son muy pocos. En la mayoría se reportan normales o bien con cambios en ondas T no específicas. (12)

En varones con DMD y expresión completa el compromiso cardiaco es muy común y aproximadamente un 90% de pacientes demuestran anomalías electrocardiográficas. El patrón observado mas frecuente es la presencia de ondas R precordiales derechas altas con incremento en la amplitud R/S en VI y ondas Q profundas estrechas en precordiales izquierdas. la mayoría de los pacientes demuestran labilidad a taquicardia sinusal persistente u otras arritmias sinusales. A pesar de la alta frecuencia de compromiso cardiaco la mayor parte de pacientes con DMD estan libres de síntomas cardiovasculares. La falla congestiva cardiaca y las arritmias significativas son raras y generalmente ocurren en los estadios finales de la enfermedad . (2)

En las tres pacientes no se encontraron anomalías electrocardiográficas.

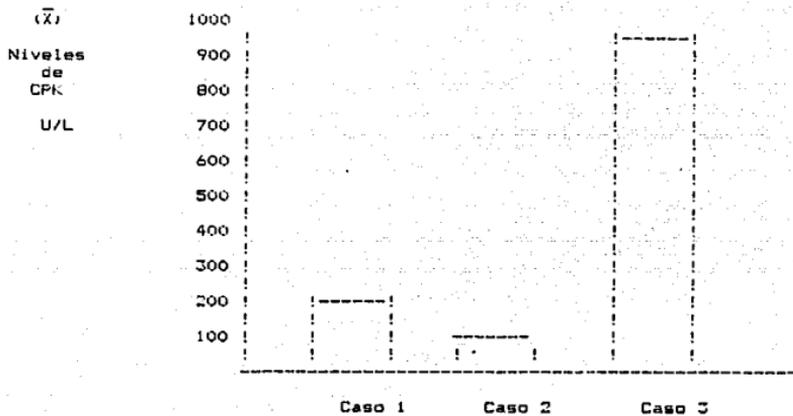


Figura 2.- Valores promedio (\bar{X}) de CPK en las tres pacientes estudiadas

Los hallazgos electromiográficos en portadoras de DMD son indicativos de una miopatía. Las unidades potenciales motoras son de corta duración y poca amplitud y son reclutados polifásica y excesivamente. La fibrilación y ondas agudas pueden ocurrir en estadios tempranos. (2)

En un estudio de pacientes adultas portadoras de DMD los potenciales de fibrilación fueron vistos ocasionalmente. -- Los potenciales motores unitarios fueron rápidamente reclutados por niveles de esfuerzo y fueron variablemente disminuyendo en duración y amplitud pero incrementándose en complejidad. (12)

Los estudios electromiográficos mostraron alteraciones miogénicas en gastrocnemios (músculos gemelos) en la paciente 1 solamente. Estas alteraciones fueron caracterizadas por respuesta de reclutamiento con potenciales de unidad motora de bajo voltaje y en el patrón de interferencia del derecho se observan potenciales polifásicos aislados. En los cuádriceps la respuesta de reclutamiento muestra características normales.

Las pacientes 2 y 3 no mostraron alteraciones electromiográficas.

Las características de la biopsia muscular son a menudo distintivas, especialmente si es obtenida en la etapa temprana de la enfermedad. En los varones con DMD hay incrementada variabilidad en tamaño de las fibras desde pequeñas redondas has-

ta fibras hipertrofiadas. (2)

Los cambios mas importantes en el músculo esquelético se observan en la forma severa de DMD; hay aumento de la contracción de las miofibrillas y formación de fibras hialinas, degeneración del músculo y necrosis, aumento de la fagocitosis y la regeneración, seguida de la formación de fibras hialinas, pérdida de las fibras musculares, las cuales son reemplazadas por tejido graso, hay pocas fibras normales. La necrosis de las fibras musculares juegan un papel importante en las distrofias; sin embargo, se desconoce su etiopatogenia. se ha visto acumulación de calcio en las fibras musculares en la DMD y ha sido significativamente alto en ésta más que en el resto de las distrofias musculares. Este activa las proteínas llevando a la función mitocondrial a un importante déficit de energía. También se ha encontrado albúmina en estas fibras, lo que sugiere penetración de los componentes del líquido extracelular a través de orificios en la membrana plasmática de las fibras. Se supone que hay alteraciones del mecanismo de transporte activo de calcio que desencadena la patología. (22)

En mujeres portadoras adultas lo que se ha observado son fibras musculares redondeadas de diferente tamaño que pueden presentar desde moderada fibrosis endomiocítica hasta infiltración de grasa. (12)

En los tres casos presentados los resultados de la biopsia muscular tomadas de musculos gemelos fueron normales. Es este resultado no excluye la posibilidad de portadoras, ya que --

como se comentó anteriormente, existe gran variabilidad en hallazgos histológicos por lo cual es factible encontrar normalidad, máxime en esta edad tomando en cuenta que la distrofina --- (proteína muscular ausente en la DMD) entre sus probables funciones es la de evitar que la membrana muscular esté sejeta a laceraciones locales repetidas y a dano acumulativo resultando en necrosis fibrosa; sin embargo, se desconoce el tiempo durante el cual se pueden detectar histológicamente tales alteraciones. (13,14,18)

En estudios realizados en los últimos diez años, se ha establecido la posición del gene de DMD en Xp21. (14) El gene de la DMD es el locus genéticamente más grande descubierto hasta la fecha. Está estimado en una medida de 2000 kilobases (kb) y representa tal como está escrito el mayor gene humano identificado. (2,14)

Estudios recientes han identificado una proteína, la cual se encuentra en poca cantidad en las células miogénicas -- normales. A esta proteína se le ha llamado DISTROFINA y se ---- ha encontrado asociada con las fracciones de membranas del ---- músculo y por inmunofluorescencia se ha localizado en la periferia de las miofibrillas indicando la asociación con la membrana plasmática. La inmunolocalización en criosecciones ultradelgadas de biopsia muscular han mostrado que está asociada a la cara citoplasmática del sarcolema. La periodicidad de lo --- marcado de la membrana ha guiado a la sugerencia de una red de moléculas de distrofina, las cuales proveen la fuerza mecánica

por la membrana plasmática. Resaltando mas lo anterior, los estudios inmunohistoquímicos indican que la función de la distrofina es la de ayudar a la membrana muscular para resistir el estrés asociado con contracción. En la ausencia de distrofina - la membrana muscular podría estar sujeta repetidamente a laceraciones locales y a dano acumulativo causado por esta pérdida de la integridad celular y finalmente resultar en necrosis fibrosa. (13,14,18)

La distrofina también se ha encontrado en músculo liso visceral, vascular y neuronas. (2,14,17,18)

El compromiso clínico del músculo liso del tracto gastrointestinal, aunque frecuentemente pasado por alto puede ser una importante característica de la DMD. Sin embargo, en ninguno de los casos presentados se encontró implicación alguna.

El descubrimiento de la distrofina en las neuronas hizo que se realizaran estudios para la correlación neuropatológica. El promedio de coeficiente en pacientes con DMD es aproximadamente una desviación standard abajo del promedio. El deterioro de la función intelectual parece ser no progresiva y afecta mas a la capacidad verbal. Una correlación neuropatológica para el retardo mental en la DMD no ha sido establecida. (2)

En los casos mostrados, solamente la paciente 1 presentó en la exploración neurológica que su lenguaje no tenía un componente expresivo adecuado. El aprovechamiento escolar no es adecuado en las pacientes 1 y 3; sin embargo, esto no es estadísticamente significativo por no tener comparación uniformada

con otras niñas de su misma edad. No obstante, aunque la función intelectual no fue posible evaluarla formalmente, ninguna paciente muestra daño cerebral importante.

La DMD severa ha demostrado ser resultado de la ausencia completa de la distrofina. (14)

Hoffman y col en 1987 demostraron que la distrofina en la DMD está totalmente ausente mientras que en la distrofia muscular tipo Becker la distrofina es estructuralmente anormal. (15)

Recientemente, la disponibilidad de las pruebas de Restricción Fragmentada de Polimorfismo Longitudinal (RFPL) intragénico ha incrementado la precisión en la detección de portadores. La RFLP son variaciones heredadas en los fragmentos de DNA generados por restricción de endonucleasa hendida que pueden emplearse como marcadores genéticos. Estos sirvieron para confirmar el locus de DMD en el brazo corto del cromosoma 21 (Xp21). (2,14)

El análisis del DNA de los pacientes que sufren DMD o distrofia muscular Becker ha resultado en la identificación de un locus en un solo gen para estas enfermedades. Las clonas de DNA pueden detectar deleciones en aproximadamente 70% de los pacientes. (13)

Roses y col. presentaron datos sugestivos de que una alta proporción de madres de niños con DMD con deleciones son también portadoras de deleciones. (11)

Hay variabilidad en el sitio y extensión de las deleciones dentro de locus, que de estar presente, no se ha encontrado estar necesariamente correlacionado con la severidad de la enfermedad. (2) En todas la pacientes el cariotipo fue normal.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en biología molecular, la prevención de la enfermedad juega un papel vital en la DMD debido a que la terapia médica efectiva está seriamente limitada. Hasta recientemente las aproximaciones realizadas fueron restringidas a: evaluación del riesgo de portador para familiares femeninos de varones afectados por medio de combinación de árbol genealógico, análisis de CPK y determinación de sexo fetal. (2)

La evaluación de árbol genealógico es un importante primer escalón para establecer el riesgo genético. (2)

De las pruebas bioquímicas para identificar portadoras de DMD la más ampliamente usada es la determinación de CPK sérica. (2)

Desafortunadamente todavía no hay exámenes definitivos para mujeres con riesgo de portadoras. (11) Sin embargo, en los últimos años el gene de la proteína anormalmente ausente (distrofina) ya ha sido clonada. Es ahora claro que la enfermedad es causada por la ausencia (o presencia de una forma anormal) de una hasta ahora proteína muscular cuyas funciones exactas permanecen para ser determinadas. (21)

En cuanto a los análisis de DNA, la caracterización de la región del cromosoma X conteniendo el gene de DMD a conducido al desarrollo de métodos precisos para detección de portadoras y diagnóstico prenatal. Esto mediante dos estrategias: 1. Estudios eslabonados de RFLP. Si un RFLP se adhiere estrecha-

mente al gene para una determinada enfermedad de interés, puede servir como un marcador relacionado y la enfermedad genética -- puede ser inmediatamente seguida por observación de la familia vigilando el patrón de herencia de los alelos RFLP. 2.- Análisis de delección. El descubrimiento y clonación del gene para -- distrofia ha proporcionado pruebas de DNA que amplían la integridad de locus génico 2000 kilobases (kb). Estas pruebas pueden detectar delecciones que son evidentemente ausentes (varones afectados) o reducidos (mujeres portadoras) de signos de hibridación o de fragmentos hibridizados de tamaño anormal. (2)

En 1985 Ray y col (2) indicaron que las clonas DNA ---- (pert 87 y XJ) estaban estrechamente relacionadas al gen DMD -- sirviendo como punto de partida para aislar el gene.

El gene es excepcionalmente grande, lo cual puede contribuir para la frecuencia de una nueva mutación y exista una -- alta incidencia de delecciones del gene. (14,21)

No hay todavía tratamiento para la DMD. El consejo genético es por lo tanto muy importante para mujeres con riesgo -- de ser portadoras. (11,12)

La dedicación al servicio del consejo genético es alto y la mayoría de las estimaciones precisas de riesgo usando --- análisis de DNA son bienvenidas por familias afectadas. El --- consejo genético no puede ser iniciado sin previas discusiones, explicando la veracidad y limitaciones de las pruebas. Es importante aconsejar a toda la familia. En la mujeres encontradas, a las cuales se les explica su nivel de riesgo, se respeta

su decisión acerca de las futuras gestaciones. (11)

La real esperanza a largo plazo es restaurar los defectos del genoma. (21)

A G R A D E C I M I E N T O

Agradecemos la valiosa colaboración de la Dra. Alicia González Barajas, médico adscrito al departamento de genética clínica del Hospital Juárez de México, por sus contribuciones a la realización de esta obra.

Agradecemos también a los servicios de anatomía patológica, electrodiagnóstico, radiodiagnóstico, genética de investigación, laboratorio clínico y neurología por su colaboración.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Huttenlocher PR. enfermedades de los musculos. En: Vaughan VC, Behrman RE, ed. Nelson textbook of pediatrics. 12a ed. Filadelfia: WB saunders Co, 1985; 2:1674-1675.
- 2.- Craig LH, Jerry RM, Mendell MD. Recent advances in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neurol Clin 1988;6: 429-453.
- 3.- Meryon E. On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. Med Chir Trans 1852;35: 73.
- 4.- Little WJ. On the nature and treatment of the deformities of the human frame: Being a course of lectures delivered at the Royal Orthopaedic Hospital in 1843:With numerous notes and additions to the present time. London 1853:14.
- 5.- Duchenne de Boulogne GBA. Recherches sur la paralysie musculaire pseudohyperrophique, ou paralysie myo-sclerosique. Arch Gen Med 1868;11:5, 179.305.421,551.
- 6.- Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. London Churchill 1886;1: 386.
- 7.- Erb WH. Dystrophia muscularis progresiva. Klinische und pathologisch-anatomische studien 1891;1: 13,173
- 8.- Classification of the neuromuscular disorders: Appendix a to the minutes of the meeting diseases, held in Montreal, Canada on september 21,1967. J Neuro Sci

1968;6: 165-177

- 9.- Norman AM, Hughes HE, Gardner MD, Nicholson LVB.
Dystrophin analysis in the diagnosis of muscular
Dystrophy. Arch Dis Child 1989;64:1501-1503.
- 10.-Norman AM, Rogers C, Sibert JR, Harper PS. Duchenne
muscular dystrophy in Wales: a 15 year study, 1971 to
1986. J Med Genet 1989;26:560-564.
- 11.-Hodgson SV, Bobrow M. Carrier detection and prenatal
diagnosis in Duchenne and Becker muscular dystrophy.
Br. Med Bull 1989;45:719-743.
- 12.-Barkhaus PE, James MD, Gilchrist MD. Duchenne muscular
dystrophy manifesting carriers. Arch Neurol 1989;46:
673-675.
- 13.-Love DR, Forrest SM, Smith TJ, England S, Flint T, Davies
KE. Molecular analysis of Duchenne and Becker muscular
dystrophies. Br Med Bull 1989;45: 659-680.
- 14.-Kunkel LM, Hoffman EP. Duchenne/Becker muscular dystrophy:
a short overview of the gene, the protein, and current
diagnostics. Br Med Bull 1989;45: 630-643.
- 15.-Mc. Kusick No. 31020. X-linked phenotypes. Rev Biol 1989;
1349-1354.
- 16.-Flauchu H, Dorche C, Cordier MP, Guibaud P, Robert JM.
Duchenne muscular dystrophy: neonatal screening and prena-
tal diagnosis. Lancet 1989;669

- 17.-Ginjaar IB, Bakker E, Den Dunnen JT, Van Paassen MB, Van Ommen JB. Immunological study of dystrophin in Duchenne fetus. Lancet 1989; 1212-1213.
- 18.-Beam KG. Localizing the gene product: Duchenne muscular dystrophy. Nature 1988;333:798-799.
- 19.-Heckmatt J, Rodillo E, Dubowitz V. Management of children: pharmacological and physical. Br Med Bull 1989;45:788-801.
- 20.-Brooks MH, Fenichel GM, Gringgs RC y col. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. Neurology 1989;39: 475-481.
- 21.-Lachmann FJ. Future Prospects. Br Med Bull 1989;45:819-824
- 22.-Carbajal-Rodriguez L, Sierra G, de Quevedo JJ, Loreda Abdala A, Villasenor-Zepeda J. Distrofia muscular tipo Becker. Bol Mel Hosp Inf Mex 1988;45:605-609.
- 23.-Najera-Magallanes M, Nava-Zavala HA, Rodriguez-Betancourt C y col. Etapa lactante: crecimiento y desarrollo. En Martinez y Martinez R, ed. La salud del niño y del adolescente 2da ed: editorial salvat, vol: 1:559-560
- 24.-Ramos Galvan R. Antropometria. En: Valenzuela RH, Luengas Bartels J, Marquet-Santillan L. Manual de Pediatría. 10a ed:interamericana, 1982:97.
- 25.-CK-NAC-activado (prueba UV optimada) 14328, merck-1-test; diagnostica Merck:284-1.