



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra

ESPECIALIDAD EN:  
GENÉTICA MÉDICA

## Descripción clínica de pacientes con distrofia muscular de Becker

### TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICO  
ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

IVONNE NATALIA FLORES ESTRADA

PROFESOR TITULAR:

DRA. MARGARITA VALDÉS FLORES

ASESOR:

DRA. ANTONIO MIRANDA DUARTE.



MEXICO D.F.

FEBREDRO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

## **Resumen.**

### **Introducción.**

La distrofia muscular de Becker (DMB) pertenece a un grupo de enfermedades musculares de severidad variable, su incidencia aproximada es de 1:8500 recién nacidos vivos, presenta una herencia recesiva ligada a X. Es una entidad alélica a la distrofia muscular de Duchenne, con un fenotipo menos severo.

**Objetivo.** Realizar una descripción clínica de los pacientes con DMB en pacientes de INR.

### **Materiales y métodos.**

Se captaron los pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación, que presentaban características fenotípicas correspondientes con DMB, como son el inicio de las manifestaciones clínicas, severidad del padecimiento, niveles séricos de CK, resultado de biopsia muscular con inmunohistoquímica, estudio molecular del gen DMD.

Se determinó el grado de severidad y estadio de los pacientes por medio de valoraciones clínicas, además se revisaron valoraciones ya realizadas por los servicios de este instituto, como son Cardiología, se registró la presencia o no de cardiomiopatía dilata, y el estadio en que se encontraba, en cuanto a la función pulmonar se revisaron las realizadas por el servicio de Rehabilitación pulmonar, se recabó la información acerca del complicaciones ortopédicas que presentaron los pacientes del servicios de Ortopedia de este instituto. Se obtuvieron las

mediciones séricas previas de CK, el resultado de biopsias musculares y el diagnóstico molecular.

Posteriormente se realizó revisión de los hallazgos clínicos y de gabinete en conjunto con los estudios moleculares, se recabó información de correlación genotipo- fenotipo ya reportados para determinar la concordancia con nuestros pacientes, cabe mencionar que se tomó en cuenta los factores adversos que pudieran modificar el curso clínico de los pacientes.

**Resultados.** Se incluyeron 14 casos que cuentan con características clínicas de Distrofia muscular de Becker, de los cuales solo hay un caso del sexo femenino, la edad de promedio de inicio de los síntomas fue a los 6.18 años, los datos predominantes fueron caídas frecuentes, dificultades en la marcha y pseudohipertrofia de gastrocnemios, el promedio de edad al momento de ingresar al este servicio fue de 19 años.

**Conclusiones.** La DMB es una entidad con expresividad variable, representa, junto con DMD, una de las distrofinopatías más frecuentes, los pacientes con DMB se pueden diagnosticar por medio de hallazgos clínicos, estudios paraclínicos y estudio molecular, existe la posibilidad de que algunos casos con DMB no presente los hallazgos típicos, sin embargo con la integración de datos como son las CK y la biopsia muscular se puede llegar a realizar el diagnóstico definitivo, y a pesar que el estudio molecular sea negativo, este no descarta a la DMB.

## Marco teórico.

### Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) y Becker (DMB) pertenecen a las distrofinopatías ligadas al cromosoma X, su incidencia aproximada es de 1:8,500-11,500 recién nacidos vivos (Bushby 1991). Son desordenes alélicos causados por el gen *DMD* localizado en Xp21 que codifica la proteína distrofina. La distrofia muscular de Duchenne (DMD) tiene una incidencia estimada de 1:3500, y se caracteriza por la ausencia de distrofina que resulta en un curso progresivo uniforme, con pérdida de la deambulaci3n antes de los 12 a1os y necesidad de apoyo ventilatorio mecánico alrededor de los 18 a1os, llevando a la muerte en la tercera a cuarta d3cada de la vida debido a falla respiratorio o cardiaca (Ishikawa 2011). La DMB tiene una incidencia aproximada de 1:8,500-11,500 recién nacidos vivos, en esta, la distrofina est3 presente y es parcialmente funcional, por lo que la severidad del fenotipo es variable pero menos severo que en la DMD, de tal forma que los pacientes pueden conservar la deambulaci3n a trav3s de la vida (Angelini 1994). Esta variaci3n se correlaciona con la localizaci3n de la mutaci3n en el gen *DMD* (Bushby 1993). Cerca de dos tercios de los pacientes tienen historia familiar de DMD o DMB (Taglia 2015).

### **Características clínicas.**

La DMB generalmente es menos severa que la DMD, se describió como una variante benigna de enfermedad muscular (Becker 1962). Los pacientes pueden tener una presentación clínica similar a DMD pero con un fenotipo más leve. Inician con debilidad muscular en las cinturas pélvica y escapular, sin embargo, no presentan afección en los músculos flexores del cuello, la pseudohipertrofia de gastrocnemios inicia en la infancia. Un tercio de los pacientes con DMB presenta síntomas a la edad de 10 años (Bushby 1993). Los pacientes con inicio en la infancia son distintos de aquellos con DMD ya que la deambulaci3n persiste después de los 12 años (Flanigan 2014). Cerca del 50% de los pacientes con DMB inician con síntomas a la edad de 10 años y la mayoría a los 20 años, sin embargo existen pacientes que no presentan sintomatología hasta los 50 años.

Debido a que existe un solapamiento entre las características clínicas de DMD y DMB, muchos clínicos sugieren el concepto de “distrofia muscular intermedia” o Outlier para describir aquellos pacientes que pierden la deambulaci3n entre los 12 y 16 años de edad, además de una evoluci3n más severa que los pacientes con DMB, reservando la clasificaci3n de DMB para aquellos pacientes que pierden la marcha independiente posterior a los 16 años (Nicholson 1993), sin embargo la pérdida de la deambulaci3n puede ocurrir desde los 16 años hasta los 80. Al igual que en DMD, la debilidad muscular se caracteriza por ser simétrica y de distal a proximal en extremidades superiores e inferiores, puede ser más evidente en cuádriceps o isquiotibiales, suele ser lentamente progresiva. El inicio y la severidad se correlacionan con los niveles de distrofina. El dolor en los

gastrocnemios durante el ejercicio puede estar presente, las contracturas articulares inician en tobillos, y posteriormente se presentan en otras articulaciones.

No existen escalas específicas para clasificar la severidad o el progreso en la evolución de DMB, en comparación con DMD. (Flanigan 2014).

En la DMB 75% de los pacientes presentan cardiomiopatía dilata. Puede ocurrir antes de la debilidad muscular severa, o presentarse como una forma subclínica, no se han descrito cardiopatías compactas. Otras características pueden ser anomalías en el electrocardiograma (Towbin 2003). La cardiomiopatía es una causa común de morbilidad y la causa más común de muerte en pacientes con DMB (Cox & Kunkel 1997). La edad media de diagnóstico de la cardiomiopatía en DMB es de 14.6 años (Connuck 2008). La muerte por esta causa es en promedio a los 40 años (Bushby 1999).

El retraso mental en los pacientes con DMB no es frecuente y se asocia alteraciones en un isoforma de la distrofina, la Dp140, sin embargo, el déficit cognitivo es menor comparado con los pacientes con DMD.

### **Características clínicas en portadoras.**

La mayoría de las portadoras de mutaciones en gen *DMD* son asintomáticas, se han reportado que de 2 a 20% de las portadoras pueden presentar debilidad muscular leve a moderada que puede ser asimétrica. Las mialgias o calambres se presentan en 50-60%, así mismo, pueden tener incremento en los valores séricos

de creatina fosfocinasa (CPK). Entre otros hallazgos reportados está la cardiomiopatía subclínica, e incluso se ha reportado falla cardiaca severa. La miocardiopatía dilatada se ha reportado en 8% de las portadoras y la dilatación del ventrículo izquierdo 19 %. En cuanto a los hallazgos en la biopsia muscular el 20% puede tener distrofina anormal al realizar inmunohistoquímica.

De acuerdo a Hoogerwaard et al (1999) en su estudio de familias con DMB, el 84% de las portadoras no presentó ningún síntoma, el 14 % debilidad, 5% mialgias o calambres, dilatación ventricular 16% y ninguna presentó cardiomiopatía dilatada.

### **Bases moleculares y etiología.**

#### **Gen *DMD***

El gen *DMD* se localiza en Xp21, tiene 79 exones que representan solo el 0.6% del gen, el resto son intrones. El gen tiene 2.2 millones de pares de bases, con 8 promotores distribuidos a lo largo del gen, tres localizados en el extremo N-terminal y tres localizados en su extremo C-terminal, los restantes distribuidos a lo largo del gen. Cada promotor se une a un exón específico para la transcripción de tres diferentes isoformas de tejido específico. El gen *DMD* transcribe un mRNA de 14 Kb, y codifica para una proteína de 2685 aminoácidos. La especificidad celular esta determina por los promotores, existen nueve isoformas de la distrofina ([www.neuromuscular.wustl.edu](http://www.neuromuscular.wustl.edu)). (Tabla 1).

Los siguientes exones presentan empalme alternativo ([www.neuromuscular.wustl.edu](http://www.neuromuscular.wustl.edu)):



- Exón 78: interruptor de desarrollo de músculo y cerebro.
- Exones 71 a 74: cerebro, el corazón y Purkinje.
- Exón 68: En músculo liso.

## **Distrofina**

Es una proteína de 427 KDa, compuesta por 3684 aminoácidos, tiene una alta homología con la familia de las espectrinas, que son proteínas de unión a citoesqueleto. La porción central de la proteína contiene 24 secuencias repetidas, característica de la familia de las espectrinas, tiene propiedades biofísicas de un dominio rod rígido, y esta interrumpida por dos regiones ricas en prolina, las cuales forman una bisagra. Hay dos dominios ricos en prolina adicionales al final de cada dominio rod. El extremo terminal-C es una región única que no comparte homología con ninguna proteína conocida, dicha porción es similar a un dominio de unión a calcio, aunque estudios más amplios indican que no pertenece a este tipo de dominios. El extremo C-terminal fue inicialmente asociado con proteínas inespecíficas de membrana, se ha confirmado que está involucrado en interacciones proteína - proteína con una amplia variedad de ellas.

El extremo C terminal esta también sujeto a complicadas variaciones en el empalme alternativo de "tejido específico", y por ello es un efecto en el repertorio de las interacciones proteína - proteína.

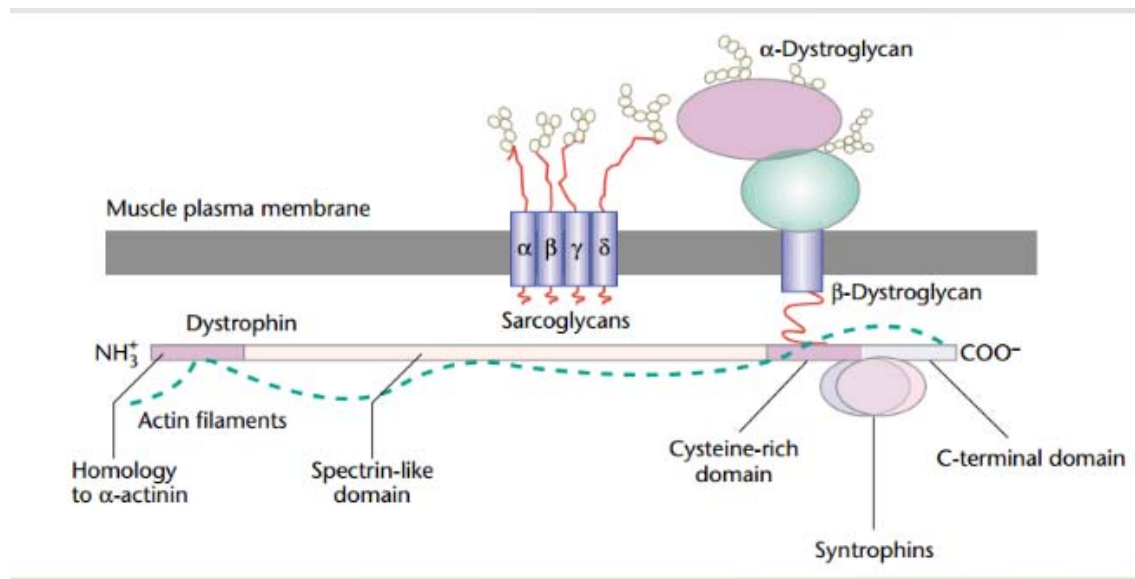
La distrofina está localizada en la membrana plasmática, en la región del subsarcolema en el musculo cardiaco y el musculo esquelético, se organiza periódicamente en costameros, enriquecida en las uniones neuromusculares, a

nivel cardiaco se asocia con los tubulos T, en el musculo liso es discontinua a lo largo de las membranas, y se alterna con vinculina. Desempeña funciones mecánicas y funcionales. Entre sus funciones mecánicas está estabilizar la membrana durante la contracción y relajación, así como servir de anclaje entre el citoesqueleto intracelular y la matriz extracelular. Con respecto al su desempeño funcional juega un papel en la habilidad de las fibras musculares para diferenciarse en un tipo glucolítico rápido, además de que probablemente interviene en la organización de la membrana postsináptica y los receptores de acetocolina.

La distrofina presenta 5 dominios (Fig.1):

- Dominio NH<sub>2</sub>. Se une al citoesqueleto por medio de F- actina.
- Dominio Rod. Presenta homología con la espectrina, su función es conferir flexibilidad y elasticidad a la distrofina, se une a actina.
- WW dominio: se sobrelapa con el dominio rod y cisteína. Su función es unión a otras proteínas.
- Dominio rico en cisteína: Requerido para la unión de la membrana al citoesqueleto.
- Dominio carboxilo terminal: Presenta homología con la proteína utrofina, contiene varios sitios de fosforilación. Su función es unión a otras proteínas.

Fig. 1 Estructura de la distrofina.



Tomada de Encyclopedia of life sciences 2001.

Tabla 1. Isoformas de la distrofina.

	<b>Sinónimo</b>	<b>Sinónimo</b>	<b>Tamaño de la proteína</b>	<b>Aminoácidos</b>	<b>mRNA</b>	<b>Localización del promotor</b>	<b>Expresión</b>
<b>Dp4271</b>	Distrofina linfocítica	L-distrofina	427kDa	3,562	13,764 pb	5'Dp427 c	Linfoblastos
<b>Dp427c</b>	Distrofina cortical	Cerebral o C-distrofina	427kDa	3,677	14,069 pb	5'Dp427m	Cerebro
<b>Dp427m</b>	Distrofina muscular	M-distrofina	427kDa	3,685	13,993 pb	5'del gen	Musculo
<b>Dp427p</b>	Distrofina Purkinje	P-distrofina	427kDa	3,681	14 kb	3'Dp427	Células de Purkinje
	Distrofina fetal	delC-distrofina					
<b>Dp260</b>	Distrofina retinal	R-distrofina	260 kDa			Intron29	Retina
	Dp260-1	R-1		2,344	9,773 pb		Retina
	Dp260-2	R-2		2,341	9,916 pb		Retina
<b>Dp140</b>			140 kDa	1,225	7,410 pb	Intron 44	SNC y riñón
	Dp140b			1,243	7,378 pb		Riñón
	Dp140ab			1,230	7,339 pb		Cerebelo y riñón
	Dp140c			1,115	7,050 pb		Cerebelo
	Dp140bc			1,133	7,048 pb		Cerebelo y riñón

[www.neuromuscular.wustl.edu](http://www.neuromuscular.wustl.edu)

Tabla 1. Isoformas de la distrofina. *Continuación.*

	<b>Sinónimo</b>	<b>Sinónimo</b>	<b>Tamaño de la proteína</b>	<b>Aminoácidos</b>	<b>mRNA</b>	<b>Localización del promotor</b>	<b>Expresión</b>
<b>Dp71</b>	Apo-distrofina 1	Hepática o G-distrofina	71 kDa	617	4,623 pb	Intrón 62	Ubicua
	Dp71b		72.2 kDa	635	4,591 pb		Ubicua
	Dp71a		68.9 kDa	604	4,584 pb		Ubicua
	Dp71ab		70.8 kDa	622	4,552 pb		Ubicua
<b>Dp40</b>	Apo-distrofina 3		40 kDa	340	2.2 kb	Intrón 62	Ubicua

[www.neuromuscular.wustl.edu](http://www.neuromuscular.wustl.edu)

## **Etiología.**

Monaco et al (1987) sugirieron una explicación para las diferencias fenotípicas entre DMD y DMB, a pesar de que no parece haber una diferencia fundamental en el tamaño de las deleciones y la expresión fenotípica, las deleciones del gen de la distrofina en DMD causan corrimiento en el marco de lectura, mientras que en DMB se conserva el marco de lectura. Este hecho se conoce como la regla del marco de lectura, y es consistente con la expresión de distrofina ausente en la mayoría de los pacientes con DMD, mientras que los pacientes con DMB tienen una variedad anormal de distrofina. Presuntivamente se cree que la proteína distrofina de los pacientes con DMB es parcialmente funcional. Los dos mecanismo que explican el fenotipo de los pacientes con DMB con deleciones fuera del marco de lectura son el salto de exón, que ocurre por medio de empalme alternativo, y

Aproximadamente 65-70% de los pacientes con DMB tiene deleciones en *DMD* (Taglia 2015), la mayoría corresponde a un múltiplo exacto de codones, por lo que se produce distrofina parcialmente funcional a partir de la secuencia alterada. Los exones con mayor frecuencia implicados son del 45 al 55 y del 2 al 19 (Taglia 2015). El dominio rod tiene el mayor porcentaje de las mutaciones, y se han asociado con hiperckemia aislada, mialgia y calambres, pero sin debilidad. Este es el caso de deleciones en los exones 32-44, 48-51 y 48-53, quienes tienen concentraciones normales o casi normales de distrofina (Beggs 1991).

Como regla general las deleciones de porciones largas del dominio rod resultan en un fenotipo DMB mientras mantenga los dominios C y N terminal (Taglia 2015).

La mayoría de las deleciones se localizan en el extremo 3' y solo el 18% en el extremo 5'. Las duplicaciones se presentan en un 10% de los pacientes y pueden involucrar en promedio 7 exones, de los cuales son más frecuentes los exones 6 y 7 (22%) (<http://neuromuscular.wustl.edu>)

Las mutaciones en la base de datos incluyen 1,404 largas deleciones, 215 duplicaciones, y 465 rearrreglos pequeños, de los cuales el 39% corresponde a mutaciones sin sentido. Cerca del 24% de estas mutaciones son eventos *de novo*. Las mutaciones sin sentido asociadas a DMB con fenotipo más leve suceden en aquellos exones que promueven el salto de exones, los exones con mayor frecuencia de mutaciones son el 25, 27, 29, 31, 37, 38. Las variantes en un solo nucleótido representan del 10-20% de las mutaciones en DMB. (Darron Gene Reviews 2014).

Las mutaciones de sentido equivocado no son comunes en DMB ni en DMD, sin embargo, se han descrito mutaciones como p.Cys3313Phe, p.D3335H y p.C3340Y relacionadas con DMD y p.Asp165Val asociada con DMB. Las mutaciones en el sitio de empalme para DMD y DMB son: IVS11-9G-A y IVS25+1G-C, respectivamente. (<http://neuromuscular.wustl.edu>).

Las mutaciones puntuales se pueden encontrar a lo largo de todo el gen, sin embargo cerca del 40% se localiza en el extremo 3' del exón 55, y causan un proteína trunca, en lo que respecta a las mutaciones relacionadas con DMB son comunes en los exones 1,27,29,37,38 y 51. ([www.neuromuscular.wustl.edu](http://www.neuromuscular.wustl.edu)).

### **Correlación genotipo- fenotipo en DMB.**

Las mutaciones en el exón 1 y en la región del promotor se asocian con debilidad leve y cardiomiopatía severa. Las deleciones de los exones 3 a 7 se han reportado con frecuencia en pacientes con DMB. Las mutaciones que involucran el tercio proximal del dominio rod se asocian con calambres y mialgias.

Se han reportado pacientes con deleciones en los exones 13-17 que presentan en la inmunohistoquímica niveles normales de distrofina. El exón 19 es propenso a presentar deleciones pequeñas. (<http://neuromuscular.wustl.edu>).

Las excepciones en la regla del marco de lectura ocurren con mayor frecuencia en DMB que en DMD, y representa cerca del 10%, generalmente involucran a los exones 3-7 (Taglia 2015). Takeshima et al (2010) reportó en una cohorte de pacientes que aproximadamente 15% de los casos causados por una deleción no siguieron la regla del marco de lectura, así como en 34% de los casos causados por duplicación. Otro estudio reportó que 30% de pacientes con DMB que presentaban una duplicación eran excepciones al marco de lectura (Kesari 2008).

En pacientes masculinos con DMB que presentan deleciones que involucraban al dominio N-terminal se correlacionan con cardiomiopatía dilatada de inicio temprano (a mediados de los 20 años), mientras que las deleciones que afectan al dominio rod y hinge 3 resultan en inicio tardío de la cardiomiopatía dilatada (Kaspar 2009).



### **Pacientes femeninas con DMB.**

Los mecanismos por los que los individuos femeninos pueden presentar DMB son los siguientes:

- Deleciones en Xp21.2 en el cromosoma X no inactivado.
- Rearreglos cromosómicos, como son translocaciones que involucren un autosoma y al cromosoma X.
- Disomia uniparental.
- Heterocigota compuesta para dos mutaciones en *DMD*.
- Inactivación sesgada del cromosoma X.
- Paciente con cariotipo 45,X.

### **Diagnostico**

#### **Química sérica**

La CK se encarga de fosforilar el ADP a ATP, lo cual es necesario para llevar a cabo la contracción en el musculo; en la mayoría de las ocasiones es la primera prueba realizada. La CK se encuentra elevada tanto en pacientes con DMD como en DMB, presuntamente por el aumento en la permeabilidad de la membrana del sarcolema. En DMB se registra el pico máximo del valor entre los 10 y 15 años de edad (Zatz 1991), y sus valores encuentran entre 5,000 y 20,000, sin llegar a los niveles alcanzados en DMD. La DMB puede presentarse en ocasiones con

episodios de elevación extrema de CK asociada con mioglobinuria, lo que orienta al diagnóstico de rabdomiolisis, lo cual ocurre generalmente en pacientes con debilidad leve ya que permite más actividad física, la cual precipita este episodio (Minetti 1993). En pacientes con enfermedad avanzada pueden encontrarse niveles bajos de la CK, lo cual refleja una atrofia muscular severa.

Aunque no se considera un hallazgo específico, la aminotransferasa de transaminasa aspartato y la aminotransferasa de alanina pueden estar incrementadas como consecuencia del daño muscular, pero no por daño hepático (Morse 1993). La troponina I puede estar ligeramente elevada, pero muy cerca de los niveles normales, no se ha reportado en rangos similares a isquemia cardiaca, este hallazgo se encuentra sobre todo en pacientes con DMD.

### **Biopsia**

A pesar de la implementación de los estudios moleculares, la biopsia muscular sigue siendo parte del diagnóstico de DMB. La ausencia o la presencia de la expresión de la distrofina en musculo es diagnostica de DMB y DMD. En los estadios tempranos los cambios distróficos no son específicos, e incluyen variación en el tamaño de fibra, necrosis, regeneración, hialinización y posteriormente depósito de grasa y tejido conjuntivo (Fig 2.)(Darras 2014). A diferencia de la DMD, en la DMB pueden variar estos hallazgos, y no presentar la sustitución grasa y de tejido conectivo (Flanigan 2014). (Tabla 2 y 3).

Tabla 2. Hallazgos en la proteína distrofina en biopsia muscular en varones.

<b>Fenotipo</b>	<b>Distrofina</b>	<b>Cantidad en porcentaje</b>	<b>en Inmunohistoquímica</b>
<b>DMD</b>	No detectable	0-5%	Ausencia completa o casi completa
<b>Intermedio</b>	Normal/ anormal	5% -20%	
<b>DMB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> <li>• Anormal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20% -50%</li> <li>20% -100%</li> </ul>	Apariencia normal o reducido la intensidad ± tinción irregular

Modificada de GeneReviews

Tabla 3. Hallazgos en la proteína distrofina en biopsia muscular en mujeres

<b>Fenotipo</b>	<b>Distrofina</b>	<b>Cantidad expresada en porcentaje</b>	<b>en Inmunohistoquímica</b>
<b>DMD con inactivación aleatoria</b>	Normal / anormal	> 60% (70% ± 9%)	Cambios normales o menores o patrón en mosaico. Fibras distrofina negativo (9% ± 2%).
<b>DMD inactivación sesgada</b>	Normal / anormal	<30% promedio (29% ± 25%)	Patrón de mosaico en fibras distrofina negativo (44% ± 33%)

Modificada de Gene Reviews

### Ensayos de expresión de distrofina.

Debido a que los cambios histopatológicos no son específicos en la DMB, el diagnóstico puede ser confirmado por análisis de inmunohistoquímica (IC) e inmunofluorescencia (IF), o por inmunoblot de músculo. La IC o IF se realiza usando anticuerpos dirigidos al extremo N-terminal, el dominio rod central, y los dominios C-terminal, ya que el uso aislado de anticuerpos hacia el dominio rod, puede causar interpretaciones erróneas de la ausencia de distrofina. (Flanigan 2014).

La tinción en DMB es típicamente en parches e incompleta alrededor de la fibra muscular, los valores de distrofina menores a 20% son compatibles con DMB (Hofmann 1988).

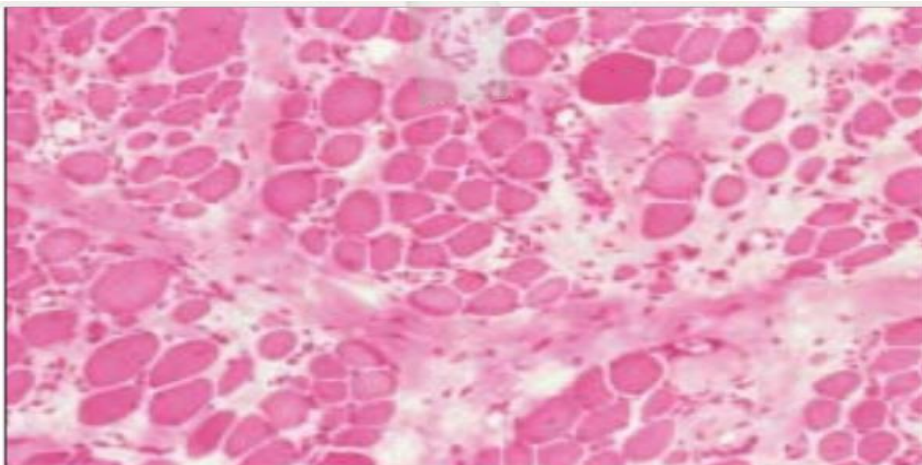


Fig 2. Biopsia muscular de DMD (hematoxilina y eosina) muestra variabilidad en el tamaño de la fibra, degeneración y regeneración de

### **Diagnóstico molecular**

La confirmación molecular de la DMB es por medio de la demostración de variantes en *DMD*. La ausencia de una mutación reduciría la probabilidad del diagnóstico, sin embargo, también depende de la sensibilidad del estudio

realizado. Actualmente no es posible descartar el diagnóstico de una distrofinopatía por medio de estudios genéticos, ya que ningún protocolo de detección presenta una sensibilidad del 100%. Se sugiere realizar las pruebas para las mutaciones más frecuentes, en caso de ser las pruebas cuantitativas negativas, se sugiere proseguir a las mutaciones puntuales, las cuales se presentan con menor frecuencia (Fig. 4) (Abbs 2010).

### **Diagnostico en paciente masculino**

Pruebas para deleciones y duplicaciones:

Las deleciones son el tipo predominante de mutaciones en *DMD* (65-70%), una prueba que detecte la mayoría de las deleciones es el mínimo nivel de diagnóstico ofrecido. Existe una variedad de métodos, las siguientes pruebas son las que se usan con mayor frecuencia:

**PCR múltiple.** Se realiza la amplificación de los exones deletados con mayor frecuencia. Los dos set de PCR múltiple de Chamberlain y Beggs, detectan en conjunto al 98% de todas las deleciones en *DMD*. Estos dos ensayos no detectan los puntos finales de una deleción, ya que no examina todos los exones, por lo que para caracterizarlos es útil realizar otros ensayos. (Abbs 2010).

**Ensayos cuantitativos.** Los ensayos cuantitativos de todos los exones mejoran el grado de detección de mutaciones, ya que con estos se puede detectar todas la deleciones y, adicionalmente, a las duplicaciones. Además, también pueden ser útil como prueba para detectar a las portadoras. Una de estas pruebas es el MLPA (por las siglas en inglés de Multiplex ligation-dependent probe amplification),

actualmente es el más usado. Una aproximación cuantitativa diagnóstica recientemente usada es el arreglo CGH de alta resolución (por las siglas de Comparative Genomic Hybridization), que usa cientos de oligonucleótidos que incluyen los exones e intrones, y que también detecta pérdida o ganancia de secuencias en puntos de ruptura intrónicas, por lo que ofrece una detección mayor de mutaciones que el MLPA. (Abbs 2010).

Se debe de realizar confirmación por medio de un ensayo alternativo si alguno de los métodos detecta deleciones o duplicaciones, ya sea por ausencia o incremento en la amplificación.

En caso de que el resultado presente discrepancia entre el severidad predictiva y el fenotipo clínico, puede ser útil repetir el estudio en una segunda muestra y/o utilizar diferentes métodos, para dilucidar la discrepancia. (Abbs 2010).

### **Pruebas para otras mutaciones.**

Si no fueron detectadas las deleciones o duplicaciones el diagnóstico no puede ser confirmado o excluido. En caso de que el cuadro clínico y los estudios paraclínicos sean sugestivos de DMD, se deben ofrecer otros estudios para buscar mutaciones patogénicas.

Se han aplicado un sin número de métodos para la detección de cambios en nucleótidos en *DMD*, tales como: SSCP (Single Stranded Conformational Polymorphism), dHPLC (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography), FM-CSCE (Fluorescent multiplex conformation sensitive capillary electrophoresis), PTT (Protein truncation test), HRM (High Resolution Melt). Estas pruebas se

pueden ofrecer a un bajo costo, sin embargo, actualmente el costo de la secuenciación se ha reducido por lo que es más apropiado realizar la secuenciación del gen entero. (Abbs 2010).

### **Diagnóstico de portadoras para una mutación familiar conocida.**

Puede llevarse a cabo por la mayoría de los métodos que se han mencionado anteriormente. Siempre que sea posible, debe funcionar como muestra control una muestra del caso índice, o al menos un informe escrito de la mutación del caso índice. El método elegido para la prueba debe de ser capaz de detectar mutaciones en estado heterocigoto. La deleciones requiere métodos cuantitativos como son MLPA o aCGH. En caso de que la mutación del caso índice no se encuentra en el DNA de su madre, la frecuencia de mosaicos germinales aun confiere un riesgo de recurrencia para futuros hijos. (Abbs 2010).

### **Detección de portadoras para una mutación desconocida.**

En caso de que un afectado masculino no haya podido ser diagnosticado con una prueba molecular, los parientes femeninos están en riesgo de ser portadoras y se debe ofrecer una prueba para detectar la mutación en estado heterocigoto. Las pruebas deben de comenzar con la mujer que presenta el riesgo más alto de ser portadora, usualmente la madre del caso índice. Se recomienda iniciar con pruebas que detecten deleciones o duplicaciones, en caso de no identificar por este método las mutaciones se recomienda revisar la información clínica del caso

índice, si se continua con una fuerte sospecha diagnóstica, se puede ofrecer la secuenciación u otros métodos que detecten mutaciones puntuales. El análisis de haplotipo es una alternativa si los miembros de la familia están disponibles. (Abbs 2010).

#### **Diagnóstico de portadoras sintomáticas.**

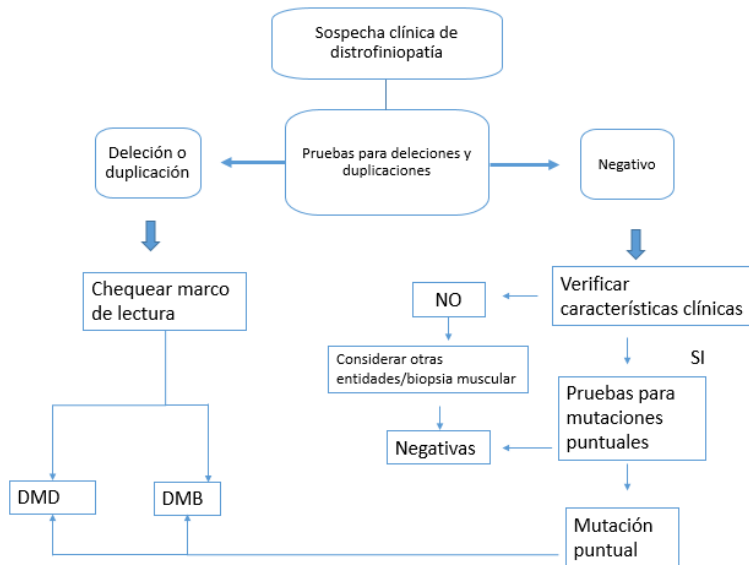
Existe una proporción de las portadoras de mutaciones en el gen *DMD* que presenta manifestaciones clínicas, se ha reportado que el 2.5% de las heterocigotas presentan síntomas, y cerca de dos terceras partes presentan niveles séricos elevados de CK. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en las mujeres debido a una inactivación sesgada, aberraciones cromosómicas (45,X, translocación X-autosoma) y en algunos casos son homocigotas. (Abbs 2010).

#### **Diagnóstico prenatal**

El diagnóstico prenatal para DMD/DMB solo se realiza en las portadoras con embarazos de productos masculinos. Actualmente no es posible predecir si una heterocigota porta mutaciones en *DMD* presentará manifestaciones clínicas por lo que no se debe de ofrecer diagnóstico prenatal en fetos femeninos. (Abbs 2010).

Fig 4. Algoritmo diagnóstico





Modificada de S. Abbs et al Neuromuscular Disorders 20 (2010)

## Genes modificadores

Existen genes que modifican la expresión del fenotipo de DMB. El primero es *SPP1*, que codifica para la osteopontina, una citosina activada en la vía del factor de crecimiento transformante beta. Un polimorfismo en la región no codificante del extremo 5' de *SPP1* (rs28357094) se ha asociado con la prolongación en la deambulación de los pacientes con DMD (Bello 2015).

El segundo gen es *LTBP4*, el cual codifica para la proteína 4 de unión a TGF- $\beta$ . Las variaciones en este gen fueron identificadas como modificadores en un modelo murino de sarcoglicanopatía, y en una cohorte grande de pacientes con distrofinopatía demostraron tener un efecto en la deambulación. Los pacientes homocigotos para el haplotipo IAAM *LTBP4* conservaban la marcha por más

tiempo en comparación con los otros pacientes (Flanigan 2013). La identificación de genes modificadores ofrece un potencial para futuras terapéuticas.

## **Manejo**

El manejo de los pacientes debe ser multidisciplinario, está enfocado a la prevención y soporte médico.

Entre las metas principales esta la preservación de la marcha y de la fuerza por el mayor tiempo posible, así como prevenir las complicaciones a nivel articular, disminuir el riesgo por caídas, preservar la función ventilatoria, la profilaxis o el tratamiento de la cardiomiopatía, prevenir la escoliosis, y el tratamiento del estrés familiar. Cabe mencionarse que a diferencia de DMD, en DMB no se ha observado beneficio en el uso de esteroides. (Flanigan 2014)

## **Cardiología.**

Los pacientes con DMB y DMD presentan cardiomiopatía debido a la fibrosis, alteraciones en el ritmo y conducción, sin embargo pueden ser asintomáticos debido a la inactividad física que presentan. (Flanigan 2014)

## **Función pulmonar.**

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de defunción. La capacidad vital forzada disminuye después de la pérdida de la deambulación debido a la debilidad diafragmática, disminuyendo la capacidad torácica, y por lo tanto amentando la mortalidad. Es importante detectar la insuficiencia ventilatoria nocturna, ya que con

un adecuado manejo se incrementa la supervivencia hasta los 25 años en 53% en pacientes con DMD. (Eagle 2002).

Se debe evaluar la realización de una polisomnografía en caso de cefaleas matutinas, ronquidos o somnolencia en las tardes, la cual puede repetirse de manera anual en pacientes con pérdida de a deambulacion (riesgo de hipoventilación nocturna), aquellos pacientes con apnea obstructiva o hipercapnia pueden ser tratados con ventilación a presión positiva.

### **Escoliosis**

El riesgo de escoliosis aumenta en aquellos pacientes con la pérdida de la deambulación, se debe considerar envió a ortopedia en curvas mayores de 20 grados. (Bushby 2010).

### **Terapéuticas en investigación.**

Actualmente no existe un tratamiento para la DMB. A pesar de que en la DMD hay mejoría con el uso de corticoides, en la DMB no existe dicho efecto, por lo que su uso no está recomendado.

Entre los tratamientos en investigación se encuentra el uso de Follistatina, un potente antagonista de la miostatina, con la cual se pretende inhibir la vía de la miostatina, se encuentra en fase 2. En estudios en ratones *mdx* y en primates no humanos, se ha demostrado un incremento en la fuerza posterior a la liberación de follistatina usando adenovirus asociados. (Mendell 2015).

### **Planteamiento del problema y Justificación.**

La DMB es de las distrofinopatias más frecuentes, muestra una distribución mundial y presenta penetrancia completa en hombres. Tiene una gran variedad en la severidad de las características clínicas y un amplio espectro en la historia natural de la enfermedad, esta heterogeneidad clínica se explica por la localización de las mutaciones y, por ende, en la cantidad de proteína distrofina expresada; lo que determina el inicio y la severidad de los síntomas. El tipo más frecuente de mutaciones que se reportan en pacientes con DMB son deleciones, sin embargo en estudios recientes se han encontrado una mayor proporción de duplicaciones. En México la mayoría de los estudios están enfocados a la DMD, existen pocos estudios acerca de DMB, ya sea de descripción clínica o hallazgos moleculares de los probandos, así como de la correlación genotipo-fenotipo que pudiera establecerse basada en estudios previos.

### **Pregunta de investigación.**

¿Las características clínicas de los pacientes con DMB captados en el INR presentan el curso clínico típicamente descrito en la literatura?

### **Hipótesis**

Dado que es un estudio descriptivo, no requiere hipótesis

### **Objetivo general**

Realizar una descripción clínica, así como la evolución de los pacientes captados con diagnóstico clínico, patológico o molecular de DMB.

### **Objetivos específicos**

- Seleccionar a los pacientes que presenten características clínicas compatibles con DMB.
- Hacer una descripción clínica detallada de los pacientes captados.
- Recabar estudios paraclínicos como CK sérica, ECOTT, biopsia muscular y estudio molecular en caso de contar con ellos.
- Detallar la evolución de los pacientes y su progresión.

### **Metodología**

**Diseño del estudio:** Transversal, observacional y descriptivo.

**Población de estudio.**

Se captarán los pacientes que pertenecen al Instituto Nacional de Rehabilitación, y que presentan características fenotípicas correspondientes con DMB, como son el inicio de las manifestaciones clínicas, severidad del padecimiento, niveles séricos de CK, resultado de biopsia muscular con inmunohistoquímica, estudio molecular del gen DMD.

**Tamaño de la muestra:** Se captaran la población prevalente e incidente con DMB del Instituto Nacional de Rehabilitación.

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con características clínicas compatibles con DMB
2. Pacientes con CK sérica elevada, sin estar cerca del rango de DMD,

3. Pacientes con biopsia muscular con inmunohistoquímica con alteración en la expresión de distrofina y
4. Pacientes con diagnóstico molecular positivo.

### **Criterios de exclusión.**

Pacientes con características clínicas compatibles con DMB sin diagnóstico molecular positivo para DMB.

### **Resultados**

En este estudio clínico se incluyeron quince pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular de DMB, entre ellos una paciente femenina, en quien se demostró la duplicación de los exones 3-6 en el gen DMD, ocho pacientes cuentan con estudio molecular por medio de MLPA. A siete de los pacientes se les realizó biopsia muscular. Catorce pacientes presentan características compatibles con DMB. De los pacientes que se ingresaron a este estudio 10 contaban con antecedentes familiares de DMB (Fig. 5-11) y dos con probables antecedentes familiares no confirmados (Tabla 4), a todos los pacientes incluidos se les realizó historia clínica, los datos recabados se consignan en la tabla.

El resto de los datos recabados en la historia clínica se consignan en las tablas 5, 6,7, y se analizarán más adelante los hallazgos relevantes. El formato de historia clínica usado en este estudio es el que pertenece al servicio de Genética (ver Anexo 1).

En cuanto a los antecedentes personales no patológicos solo los casos 1 y 12 se encontraron datos relevantes; ambos refirieron ronquido postural y apnea del sueño, cabe mencionar que no cuenta con un reporte médico, fueron reportes verbales de los pacientes. El desempeño escolar de los pacientes en este estudio se encontró dentro de rangos normales, a excepción del caso 12, quien presenta déficit intelectual limítrofe, probablemente relacionado con efectos adversos al nacimiento. Los pacientes tenían los esquemas de vacunación completos y niegan toxicomanías.

Los antecedentes patológicos de los pacientes solo el caso 3 y el 13 presentaron antecedentes relevantes, en lo que respecta al primero cuenta con antecedente de coriorretinitis a los 6 meses secundaria a infección por toxoplasmosis, además de corrección quirúrgica de estrabismo. El caso 13 se encuentra en tratamiento con topamax y atemperator por crisis convulsivas de origen no especificado.

Respecto a los antecedentes perinatales de los pacientes están consignados en la tabla 6, de los quince pacientes, solo se comentará 3 de los casos, los cuales presentaron irregularidades. Cabe mencionar que no se cuentan con todos los datos de todos los pacientes de este estudio debido a desconocimiento. El caso trece desconoce antecedentes perinatales, aparentemente sin complicaciones (no se incluyó en la tabla).

Caso 9. Atención del parto por partera, sin valoración por facultativo hasta los 1.5 meses, resto dentro de parámetros.

Caso 11. Se refiere consumo materno de alcohol, cocaína y marihuana durante todo el embarazo, presento cianosis al nacer, requirió oxígeno suplementario y

vigilancia intrahospitalaria durante 7 días, resto de los antecedentes dentro de parámetros.

Caso 12. Antecedente de amenaza de aborto a los 3 meses tratada con reposo, requirió uso de fórceps durante el parto, resto de los antecedentes dentro de parámetros.

En cuanto al desarrollo psicomotor de los pacientes incluidos, los casos 3, 5, 8, 10, 11 y 14 presentaron retraso en la marcha independiente, esta fue posterior a los 2 años. El caso 11 presentó marcha independiente a los 3 años, sin embargo los demás hitos del desarrollo se encontraron dentro de parámetros. Los datos de los casos se muestran en la tabla. Es importante considerar que los datos recabados son aproximaciones y no son del todo confiable. La media para la edad de marcha independiente en los pacientes fue de 20.2 meses, y oscilo entre 13 a 30 meses el rango de inicio. Los datos del caso 13 no se incluyeron en la tabla, debido al desconocimiento de estos y la falla para recabarlos. El resto de los datos se refieren en la tabla 7.

Para el análisis del padecimiento actual se tomó en cuenta la edad de inicio, el síntoma o signo con el que debuto el paciente, el patrón de debilidad, la pseudohipertrofia y la edad de aparición de esta. El intervalo de edad de inicio fue desde los 8 meses hasta los 20 años con un promedio de edad de 6.8 años, se observó con mayor frecuencia el inicio de síntomas antes de los 10 años, el síntomas más frecuente fue la presencia de caídas frecuentes en los pacientes, seguido de dificultades en la marcha, pseudohipertrofia de gastrocnemios y



retraso en la marcha. El patrón de debilidad fue simétrico y de proximal a distal en todos los casos, todos desarrollaron pseudohipertrofia de gastrocnemios. De los 15 casos incluidos, 6 ya usan silla de ruedas, sin embargo la usan para distancias largas o fuera de casa, aun realizan deambulacion la mayoría de los casos en casa. Tres de los catorce casos presentan debilidad en extremidades superiores.

Tabla 8.

A todos los pacientes se les realizó exploración completa, solo se comentan los hallazgos relacionados con la DMB. La escala de fuerza que se utilizó para la fuerza fue la escala de Lovett (anexo 2). Los datos de la exploración se detallan en la tabla 9, solo dos pacientes no realizan marcha independiente.

En los resultados de los análisis paraclínicos y valoraciones (tabla 9) se incluyeron los niveles de CPK, resultado de biopsia muscular, estudio molecular, reporte de ecocardiograma, función pulmonar. Los niveles de CPK oscilaron entre 1196 hasta 11636. El resultado de biopsia de los pacientes presento en todos a los que se les realizó el estudio con deficiencia de distrofina y en dos casos se reportó acompañada con deficiencia de disferlina, ocho paciente no cuentan con estudio de biopsia muscular. De los quince casos, a ocho se les realizo estudio molecular (MLPA), de los cuales cuatro no presentaron deleciones ni duplicaciones, dos presentaron duplicaciones y dos deleciones. En lo que respecta a la valoración cardiológica a 10 pacientes se le realizó ecocardiograma de los cuales cuatro se reportaron con alteraciones, cabe mencionar que todos los pacientes cuentan valoración por Médico cardiólogo del Instituto Nacional de Rehabilitación y con electrocardiograma (ECG) en los cuales no se reportaron alteraciones. También

cuentan con valoración de la función pulmonar, todos los casos presentan saturación mayor de 90%, sin embargo cinco pacientes presentaron neumopatía restrictiva.

### Árboles Genealógicos.

Fig. 5. Caso1.

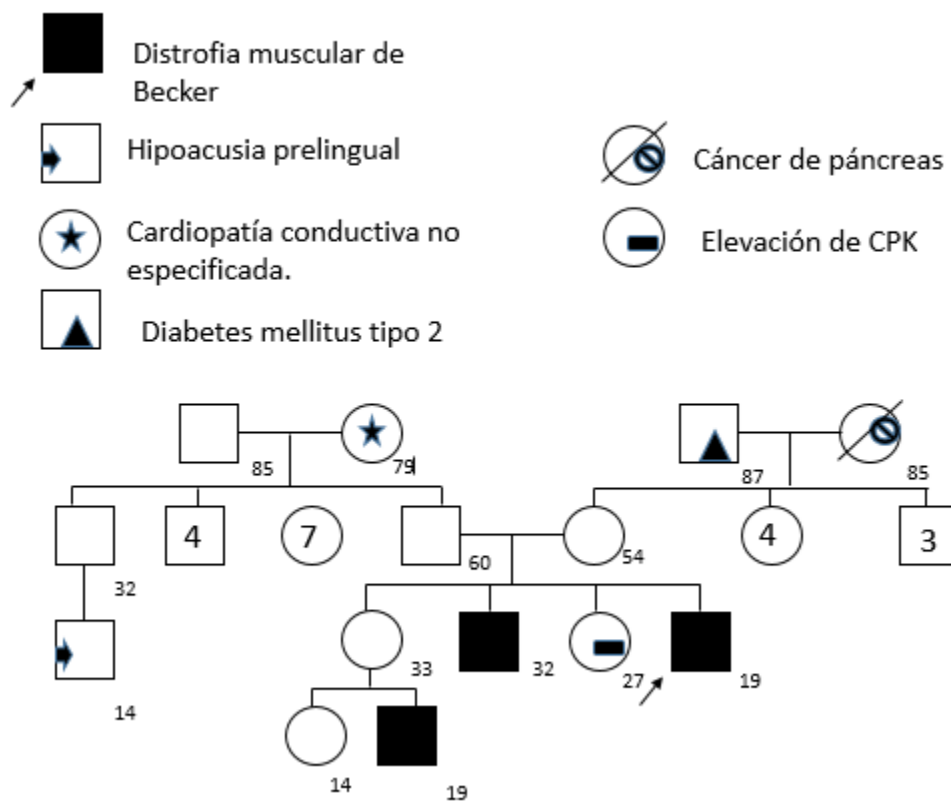


Fig. 6. Caso 2 y 3.

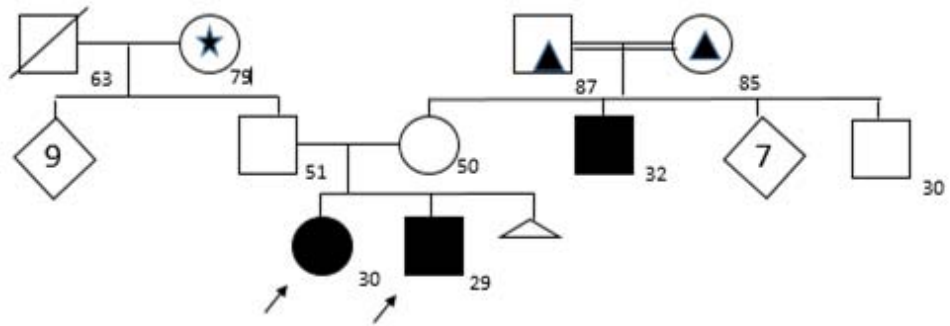


Fig.7. Caso 4 y 5.

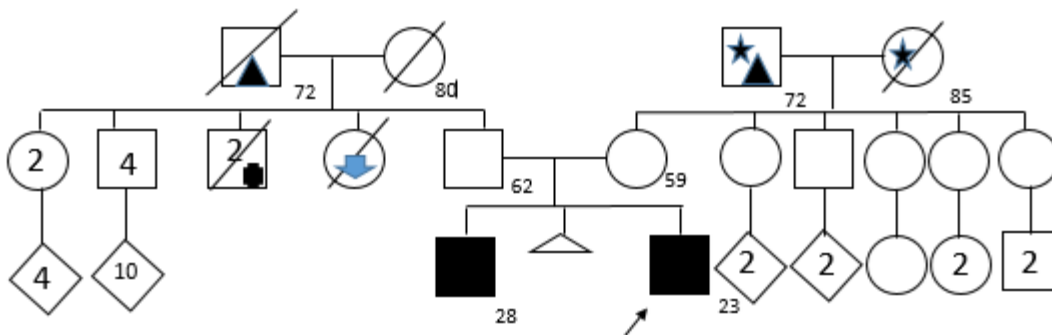
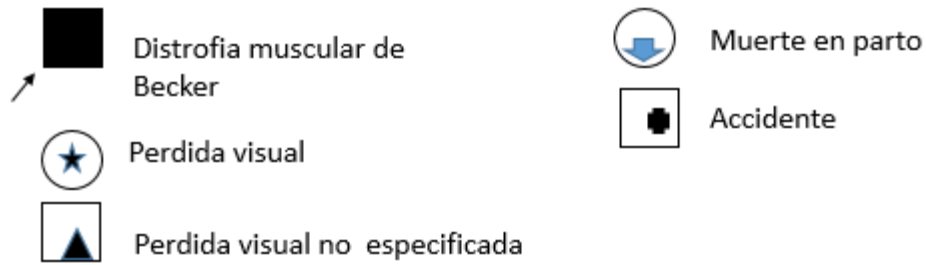


Fig. 8. Caso 6 y 7.

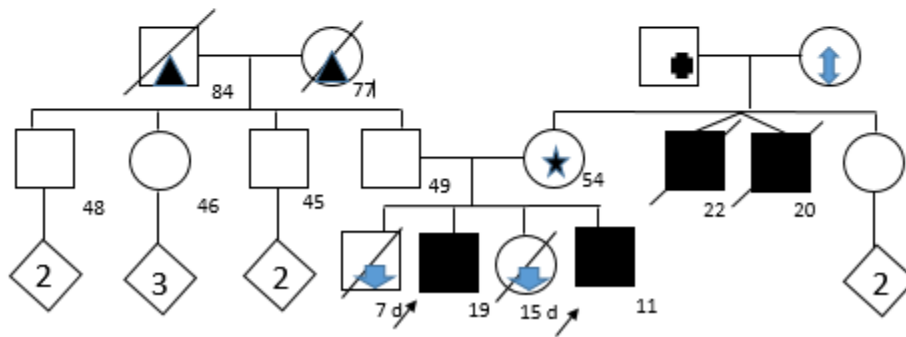
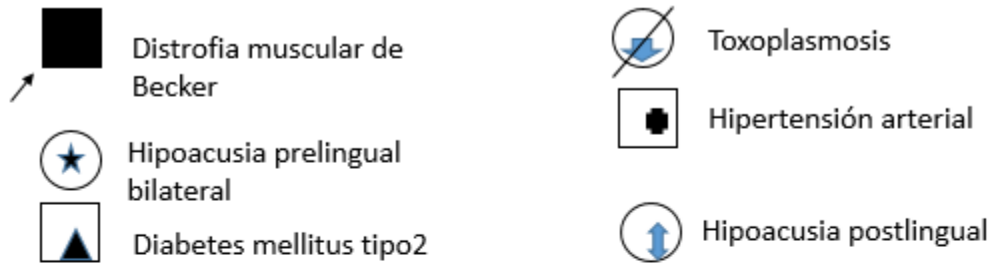


Fig. 9. Caso 9.

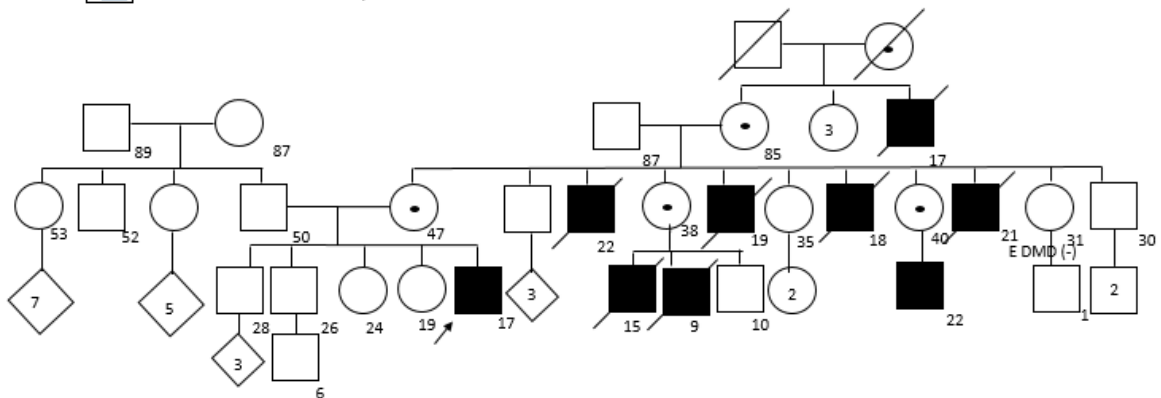
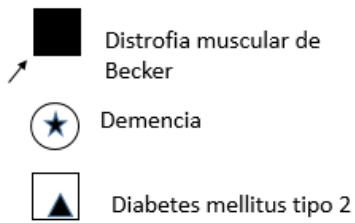


Fig. 10. Caso 10.

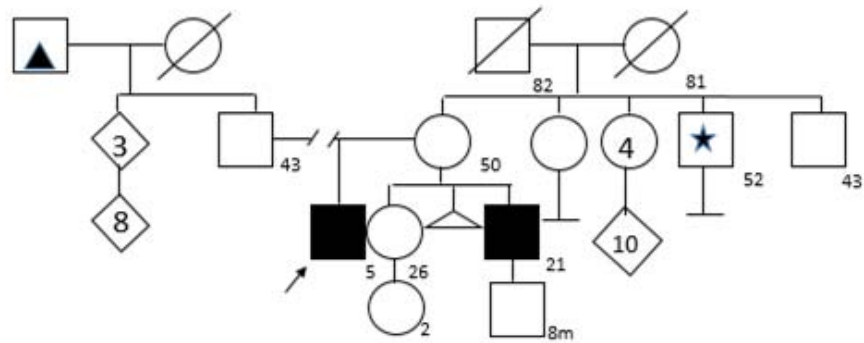


Fig. 11. Caso 12.

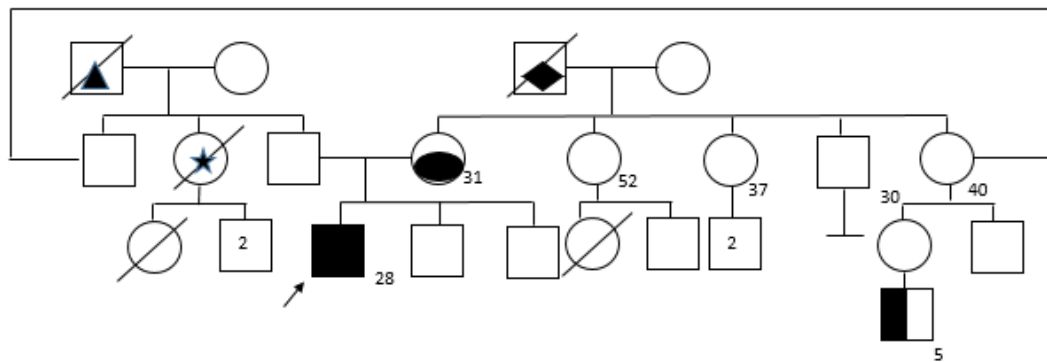
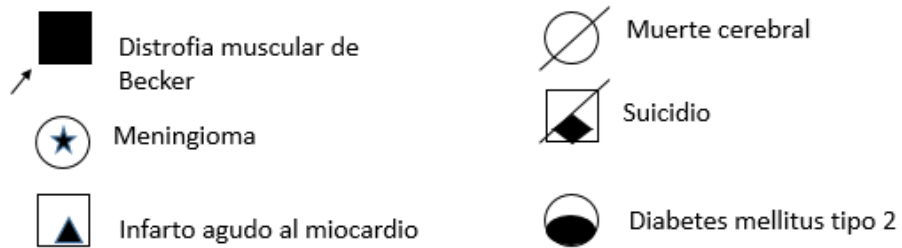


Tabla 4. Antecedentes heredofamiliares.

NÚMERO DE CASO	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7	CASO 8	CASO 9	CASO 10	CASO 11	CASO 12	CASO 13	CASO 14
AHF FAMILIARES AFECTADOS	Si Hermano y sobrino	Si Tío y hermana	Si Tío y hermano	Si Hermano	Si Hermano	Si Dos tíos (gemelos) y hermano	Si Dos tíos (gemelos) y hermano	Si Tío	Si 1 tío abuelo, 4 tíos y 3 primos	Pb Medio hermano	No NA	Pb Sobrino en tercer grado	No NA	No NA

Pb: probable; NA: no aplica.

Tabla 5. Ficha de identificación.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14
<b>Edad**</b>	19 años	29 años	30 años	28 años	23 años	19 años	11 años	12 años	17 años	5 años	19 años	28 años	21 años	7 años
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Lugar de origen</b>	Edo de Mex.	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.	Edo de Mex.	Guerrero	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.	Edo de Mex.
<b>Residencia</b>	Edo de Mex.	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.	Edo de Mex	Guerrero	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.	D.F.
<b>Escolaridad**</b>	Secundaria	Contador	Secundaria	Preparatoria	Preparatoria	Preparatoria	Secundaria	Secundaria	Preparatoria	Preescolar	Secundaria	Preparatoria	Preparatoria incompleta	1ero de primaria
<b>Ocupación**</b>	Desempleado	Contador	Hogar	Estudiante	Estudiante	Estudiante	Estudiante	Estudiante	Estudiante	Estudiante	Estudiante	Estudiante	Estudiante	Estudiante
<b>Consanguinidad y endogamia</b>	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada	Negada

\*\*Datos al momento de la historia clínica. Mex: México. D.F. Distrito Federal

Tabla 6. Antecedentes perinatales y prenatales.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14
Número de gesta	4 de 4	2 de 3	1 de 3	1 de 3	3 de 3	2 de 4	4 de 4	2 de 6	1	5 de 5	3 de 4	1 de 2	1 de 1	2 de 2
Duración del embarazo	40 S	9 M	9 M	9 M	9 M	40 S	40 S	8 M	9 M	40 S	40 S	42 S	9 M	9 M
Consumo de ácido fólico/SuFe	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	si
Exposición a teratogenos/radiación	no	no	no	no	no	no	no	no	asbesto	no	no	no	no	no
USG	no	no	no	no	6 NL	1 NL	1 NL	1 NL	no	no	7 NL	3 NL	no	1 NL
Enfermedades durante el embarazo	no	no	no	no	no	no	no	no	IVU	no	no	Ng	Ng	Ng
Amenaza de aborto	no	no	no	no	no	no	no	4to y 5to mes	no	no	4 mes	3 mes	no	no
Amenaza de parto pretermino	no	no	no	no	no	no	no	6 mes	no	no	no	no	no	no
Ganancia ponderal	D	D	D	15 kg	15 kg	10 kg	10 Kg	5 Kg	12 kg	8 Kg	15 Kg	15 kg	4 Kg	D
Movimiento fetales	D	D	D	2 M	2 M	6 M	6 M	3 M	D	4 M	4 M	4 M	2 M	4 M
Resolucion del embarazo	cesarea	parto	parto	parto	cesarea	parto	cesarea	parto	parto	parto	cesarea	cesarea	parto	cesarea
Atencion del parto	SSA	SSA	SSA	SSA	SSA	SSA	SSA	IMSS	IMSS	partera	IMSS	SSA	IMSS	HP
Tipo de reanimación	basica	básica	básica	básica	básica	basica	básica	basica	básica	básica	básica	avanzada	básica	básica
Talla	D	D	D	D	D	52 cm	52 cm	D	50 cm	50 cm	49 cm	47 cm	50 cm	51 cm
Peso	D	2,600 gr	3500gr	2,900 gr	3,000 gr	3,500 gr	4, 500 gr ¿?	1, 900 gr	3,250 gr	2,800 gr	3.100 gr	3,000 gr	2.950 gr	3,100 gr
Apgar	D	D	D	9	9	D	10	D	D	D	9	D	D	9
Cianosis	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	No
Convulsiones	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	No
Ictericia	no	no	no	no	no	no	no	si, TF	no	no	no	no	no	No
Diagnóstico de egreso	sano	sano	sana	sano	sano	Sano	RN macro	RN pre	sano	NA	Sano	RN	sano	sano

SuFe: sulfato ferroso; S: semanas; M: meses; D: desconoce; Macro: macrosómico; Pre: prematuro; HP: hospital particular; NL: normal; Ng: negadas; RN: recién nacido; TF: tratada con fototerapia



Tabla 7. Datos de crecimiento y desarrollo.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 14
<b>Succión</b>	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL
<b>Dentición</b>	8 M	NR	NR	12 M	12 M	NR	NR	NR	8 M	7 M	NR	NR	12 M
<b>Ablactación</b>	3 M	2 M	2 M	NR	NR	4 M	4 M	NR	6 M	7 M	7 M	7 M	NR
<b>Sostén cefálico</b>	3 M	8 M	3 M	3 M	3 M	NR	NR	9 M	3 M	8 M	9 M	NR	3 M
<b>Sedestación</b>	6 M	8 M	5 M	8 M	8 M	7 M	7 M	11 M	12 M	8 M	11 M	9 M	NR
<b>Bipedestación</b>	12 M	NR	NR	12 M	12 M	NR	NR	18 M	18 M	10 M	16 M	NR	NR
<b>Marcha independiente</b>	14 M	24 M	16 M	18 M	24 M	18 M	18 M	13 M	27 M	13 M	36 M	18 M	27 M
<b>Monosílabos</b>	4 M	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10 M	3 M	12 M	NR	12 M
<b>Palabras</b>	12 M	12 M	12 M	12 M	12 M	NR	NR	NR	NR	6 M	32 M	18 M	NR
<b>Frases</b>	18 M	24 M	16 M	24 M	24 M	NR	NR	NR	24 M	19 M	24 M	21 M	24 M
<b>Control de esfínteres</b>	2 A	24 M	16 M	24 M	30 M	24 M	24 M	13 M	30 M	36 M	12 M	30 M	36 M

M: meses; NL: normal; NR: no recuerda.

Tabla 8. Padecimiento actual.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3 B	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14
Edad de inicio	8 años	8 meses	20 años	5 años		11 años	5 años	¿?	3 años	3 años	2 años	19 años	6 años	24 meses
Signos/síntomas debutantes	C.F.	RMI	Seudo G.	DM		DM	DM	C.F.	C.F.	C.F.	Fatiga	C.F.	Seudo G.	DM
Edad de inicio de fatiga	11 años	6 años	20 años	12 años		13 años	12 años	6 años	4 años	4 años	NR	11 años	23 años	11 años
Pérdida de la capacidad de correr	13 años	12 años	aun no	28 años**		13 años	¿?	6 años	4 años	NR	NR	11 años	23 años	11 años
Edad de dificultad para subir escaleras	13 años	12 años	aun no	desconoc e		11 años	13 años	13 años	18 años	NR	NR	11 años	23 años	desconoc e
Patrón de debilidad	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D	P>D
Simétrica	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
Progresión a extremidades superiores	no	si	no	si	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no
Seudohipertrofia de gastrocnemios	presente	presente	presente	presente	presente	presente	presente	presente	presente	presente	presente	presente	presente	presente
uso de silla de ruedas	aun no	12 años	no	28 años	24 años	20 años	13 años		aun no	aun no	aun no	24 años	no	no
Contracturas	no	no	no	R y T	R y T	R y T	R y T	no	no	no	no	no	no	no
Cardiomiopatía	no	no	no	no	no	si	no	no	si	no	si	no	no	si
Función pulmonar	Integra	Integra	Integra	Integra	Integra	Neumo Rest	Neumo Rest	Integra	Neumo Rest	Integra	Integra	Integra	Neumo Rest	Neumo Rest
Otros hallazgos	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
Déficit intelectual	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	si	no	no

El: Extremidades inferiores; P>D: proximal a distal; C.F: caídas frecuentes; RMI: retraso en la marcha independiente; seudo G: seudo hipertrofia de gastrocnemios; DM: dificultades en la marcha

Tabla 9. Laboratorio y valoraciones.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7	CASO 8	CASO 9	CASO 10	CASO 11	CASO 12	CASO 13	CASO 14
<b>NIVELES DE CK</b>	7.052	1196	2609	no	no	2976	11636	no	no	5159	no	no	no	3484
<b>BIOPSIA MUSCULAR</b>	pendiente	Def D y Disf	Def D y Disf	Def D	Def D	no	no	no	no	no	no	Def D	Def D	Def D
<b>ESTUDIO MOLECULAR ECOTT</b>	pendiente	dup. exones 3-6	dup. exones 3-6	negativo **	no	negativo**	negativo**	del exón 43	pendiente	del exón 45-54	pendiente	negativo**	pendiente	pendiente
<b>SATURACIÓN</b>	NL	NL	NL	NL	NL	DV	NL	NL	DV	NL	DV	NL	NL	SVI
<b>FCV</b>	92 %	NL	94%	97%	97%	97%	97%	NL	95%	NL	95%	NL	95%	NL
<b>FUNCIÓN PULMONAR</b>	94%	94%	NL	NL	NL	41%	NL	NL	62%	NL	NL	NL	71%	NL
	adecuada	adecuado	adecuada	adecuada	adecuada	neumo rest	neumo rest	adecuada	neumo rest	adecuada	adecuada	adecuada	neumo rest	neumo rest

NL: normal; D V: disfunción valvular; S VI: Sobrecarga en ventrículo izquierdo; neumo rest: neumopatía restrictiva. Def D y Disf: deficiencia de disferlina y distrofina; Def D: deficiencia de distrofina. \*\* MLPA. Del: delección; dup: duplicación.

Tabla 9. Exploración física.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7
TIPO DE MARCHA	anadina	NR	SP	NR	NR	anadina	anadina
USO DE SILLA DE RUEDAS	no	si	no	si	si	si**	no
PUNTAS	si	no	si	no	no	si	si
TALONES	no	no	si	no	no	no	no
FUERZA CUELLO	4 de 5	4 de 5	4 de 5	3 de 5	3 de 5	4 de 5	4 de 5
EXTREMIDADES SUPERIORES							
PROXIMAL	3 de 5	2 de 5	4 de 5	2 de 5	2 de 5	3 de 5	3- de 5
DISTAL	3 de 5	2 de 5	4 de 5	3 de 5	3 de 5	3 de 5	3+ de 5
MANOS	3 de 5	2 de 5	4 de 5	3 de 5	3 de 5	4 de 5	4 de 5
EXTREMIDADES INFERIORES							
PROXIMAL	3 de 5	2 de 5	3 de 5	3 de 5	2 de 5	3 de 5	3 de 5
DISTAL	3 de 5	2 de 5	3 de 5	3 de 5	2 de 5	3 de 5	4 de 5
PIES	3 de 5	2 de 5	3 de 5	3 de 5	2 de 5	3 de 5	4 de 5
REFLEJOS SUPERIORES	no evocables	1	2	0	2	0	1
REFLEJOS INFERIORES	no evocables	1	1	0	0	0	0
SEUDOHIPERTROFIA DE GASTROCNEMIOS	si	si	si	si	si	si	si
HIPERLORDOSIS LUMBAR	si	si	no	si	si	si	si
ESCOLIOSIS	si	si	no	si	si	si	si**
CONTRACTURAS	no	cadera	no	R y T	no	C, R y T	R y T

\*\*Para realizar distancias largas; NR: no realiza; SP: sin patrón característico; C: codos; R: rodillas; T: tobillos.

Continuación Tabla 9.

	CASO 8	CASO 9	CASO 10	CASO 11	CASO 12	CASO 13	CASO 14	CASO 15
TIPO DE MARCHA	NR	claudicante	SP	SP	SP	anadina	anadina	anadina
USO DE SILLA DE RUEDAS	si	no	no	no	no	si	no	no
PUNTAS	no	si	si	si	si	no	si	si
TALONES	no	deficiente	si	deficiente	si	no	no	deficiente
FUERZA CUELLO	no valorable	5 de 5	5 de 5	5 de 5	5 de 5	4 de 5	4 de 5	4 de 5
EXTREMIDADES SUPERIORES PROXIMAL	2 de 5	5 de 5	4 de 5	4- de 5	4+ de 5	4 de 5	3 de 5	3 de 5
DISTAL	2 de 5	5 de 5	4 de 5	4+ de 5	4+ de 5	4+ de 5	4 de 5	3 de 5
MANOS	3 de 5	5 de 5	5 de 5	4+ de 5	4+ de 5	4+ de 5	4 de 5	3 de 5
EXTREMIDADES INFERIORES PROXIMAL	1 de 5	4 de 5	3 de 5	4- de 5	4- de 5	3 de 5	3 de 5	2 de 5
DISTAL	2 de 5	5 de 5	3 de 5	4+ de 5	4- de 5	4 de 5	4 de 5	3 de 5
PIES	2 de 5	5 de 5	5 de 5	4+ de 5	4- de 5	4 de 5	4 de 5	3 de 5
REFLEJOS SUPERIORES	0	2	2	2	2	2	0	1
REFLEJOS INFERIORES	0	2	0**	2	2	1	0	1
SEUDOHIPERTROFIA DE GASTROCNEMIOS	si	si	si	si	si	si	si	si
HIPERLORDOSIS LUMBAR	si	no	no	no	si	si	si	si
ESCOLIOSIS	no valorada	no	si	no	no	si	no	no
CONTRACTURAS	cadera	cadera	no	no	no	no	R	R

\*\*Para realizar distancias largas; NR: no realiza; SP: sin patrón característico; C: codos; R: rodillas; T: tobillos.

## Discusión

La DMB es una entidad que pertenece al grupo de distrofinopatías, tiene un curso clínico progresivo que afecta principalmente al musculo esquelético, siendo la debilidad muscular en extremidades inferiores una de las características clínicas más predominante. La DMB es, junto con la DMD, una de las distrofinopatías más frecuentes (Bushby 1991). Dichas entidades clínicas son desordenes alélicos con un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, causados por mutaciones en el gen *DMD*. A diferencia de la DMD, el fenotipo de DMB presenta un curso menos severo, además de una gran variabilidad clínica, de tal forma que algunos pacientes pueden conservar la deambulación a los largo de su vida (Angelini 1994). Debido al solapamiento de las características clínicas de los pacientes de DMD y DMB, algunos autores reservan el diagnóstico de DMB para aquellos pacientes que conservan la marcha posterior a los 16 años (Nicholson 1993). En nuestro estudio los catorce casos incluidos no habían perdido la deambulación antes de los quince años, sin embargo dos de los casos, caso 2 y caso 7, usaban silla de ruedas para desplazarse distancias largas antes de los 16 años, cabe mencionar que realizaban marcha auxiliada en casa, por lo que se no se consideró pérdida de deambulación, al final de este estudio cuatro pacientes no realizaban marcha independiente o asistida.

En la DMB, al igual que en DMD, los pacientes requieren del uso de silla de ruedas, como ya se comentó anteriormente la edad esperada para la pérdida de deambulación es de 16 años (Nicholson 1993), en este estudio el promedio de edad de los casos que carecían de deambulación fue de veinte años, se puede

concluir que la edad reportada en este estudio y la los datos bibliográficos existentes concuerda.

Entre otras características clínicas de la DMB se encuentra el patrón específico de debilidad en la fuerza muscular, la cual se caracteriza por ser de proximal a distal, inicialmente en extremidad inferior y de forma simétrica (Bushby 1993). Los casos en este estudio presentaron un patrón típico de debilidad muscular, no se encontraron patrones atípicos, y solo los casos 2, 4 y 7 presentaban una afección en extremidades superiores al momento de ingreso a este instituto. Sin embargo todos los casos presentaron disminución en la fuerza muscular de las extremidades superiores durante la exploración física. Los casos que iniciaron con síntomas en edades más tempranas presentaron al momento del estudio progresión marcada en la debilidad, a excepción del caso 11, el cual debuto a los dos años con fatiga durante la marcha, al momento de la exploración tiene 19 años, y la fuerza esta aparentemente conservada sin una progresión evidente, como en los casos 2, 4 y 8, los cuales también iniciaron alrededor de los 2 años, y los cuales no lograron la marcha independiente al momento de la exploración, es importante mencionar que los casos anteriores tenían edad similares, entre los 29 y los 31 años, por lo que habría que considerar que el caso 11 podría presentar una debilidad muscular similar a la de los casos descritos, cuando alcance la edad aproximada.

Las contracturas durante la evolución clínica de los pacientes son un hallazgo común, generalmente inician en tobillos y posteriormente afectan otras articulaciones (Flanigan 2014). En este estudio ocho de los casos presentaron

contracturas, siendo la región más frecuente los tobillos y las rodillas; cabe mencionar que tres casos presentaron contracturas en cadera antes de rodillas y tobillos, llama la atención la ausencia de contracturas en tobillos en estos pacientes. Se deben considerar las intervenciones terapéuticas que se hayan realizado en estos casos y que pudieran modificar el establecimiento de las contracturas.

Con respecto a la hiperlordosis lumbar cuatro casos (caso 3, 9, 10,11) no la presentaron durante la exploración, se debe considerar que estos casos no presentan afección importante en la fuerza muscular y no se evidencio un patrón de marcha característico aún. Por ejemplo, el caso 11 tiene 5 años y sus síntomas iniciaron a los 3 años, por lo que el tiempo de evolución ha sido menor comparado con los otros casos que si la presentan. Así mismo, habrá que tomar en cuenta que los casos 9 y 10 tienen 12 y 17 años, respectivamente, y el inicio de sus síntomas fue a los 3 años, sin embargo no han presentado una progresión notoria. El caso 3 quien tiene 30 años al momento de este estudio no se podría comparar con los otros casos ya que presenta un fenotipo más leve.

Ocho pacientes presentaron escoliosis, el cual es un hallazgo común en los pacientes con DMB cuando presentan pérdida de la deambulaci3n (Bushby 2010), de ellos solo seis presentaban pérdida de la deambulaci3n. Los casos 6 y 13 usan silla de ruedas para recorrer largas distancias, realizan deambulaci3n en casa de distancias cortas, y los dos restantes se desplazan de manera independiente, por lo que podr3a concluirse que no solo la pérdida de la deambulaci3n es un factor para desarrollar escoliosis, y sospechar que por sí misma la debilidad en el



musculo esquelético la propicia. La pseudohipertrofia de gastrocnemios es un hallazgo en los pacientes de DMB, y en todos los casos incluidos en este estudio lo presentaron.

En la DMB 75% de los pacientes presentan afección cardiológica, caracterizada por cardiomiopatía dilata, que puede ocurrir antes de la debilidad muscular severa, o tratarse de una forma subclínica. Otras características pueden ser anomalías en el electrocardiograma (Towbin 2003). De los casos incluidos en este estudio se encontraron alteraciones en el ecocardiograma en cuatro casos (caso 6,10, 11,14), el resto no presentó datos de cardiomiopatía o compromiso cardíaco. Llama la atención que la edad media de diagnóstico clínico en los pacientes con DMB es de 14.6 años, similar a la edad de pacientes con DMD (14.4 años) (Connuck 2008), y en los casos del estudio con alteraciones cardiológicas el rango de edad fue de 17 a 19 años y solo un caso de 5 años de edad, el resto de los pacientes no presenta sintomatología ni estudios de gabinete relacionados con esta entidad, se podría inferir que la ausencia de cardiopatía se debe a la expresividad variable de la DMB,

Uno de los hallazgos menos común en DMB es el retraso mental y se asocia con alteraciones en la isoforma Dp140 ([www.neuromuscular.wustl.edu](http://www.neuromuscular.wustl.edu)), sin embargo el déficit cognitivo es menor comparado con los pacientes con DMD. Uno de los casos incluidos en el estudio ha sido valorado y diagnosticado con déficit cognitivo leve, posiblemente relacionado con efectos adversos al nacimiento, no obstante no se puede asegurar que no se trate de un retraso mental asociado a la isoforma antes descrita, a no ser que se encontrarán hallazgos compatibles con lesión en

sistema nervioso central por hipoxia, con lo que se concluiría que se trata de una entidad independiente a la DMB.

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de defunción en estos pacientes. La capacidad vital forzada disminuye después de la pérdida de la deambulaci3n debido a la debilidad diafragmática, disminuyendo la capacidad torácica, y por lo tanto amenazando la mortalidad. (Eagle 2002). Dentro de la serie de casos incluidos, los casos 6, 10 y 13 presentaron disminuci3n en la capacidad vital forzada, y solo el primer caso presentó pérdida de la deambulaci3n, aunque hay otros casos con pérdida de la deambulaci3n llama la atenci3n que solo uno de ellos presenta una disminuci3n marcada de la capacidad vital forzada, consideremos ahora que todos los pacientes fueron evaluados por el servicio de Rehabilitaci3n pulmonar y a pesar que solo tres casos presentaron la disminuci3n en la capacidad vital forzada cinco casos, incluyendo los ya mencionados, presentan un patr3n de restrictivo, si bien, tomamos como alteraci3n en la funci3n pulmonar el patr3n restrictivo, solo dos casos carecen de deambulaci3n independiente (caso 6 y caso15), de manera que el compromiso de la funci3n pulmonar inicia desde antes de la pérdida de la deambulaci3n.

Entre los paraclínicos a realizar en los pacientes con DMB est3n la CK y la biopsia muscular. En DMB se registra el pico m3ximo del valor elevado de CK entre los 10- 15 ańos de edad (Zatz 1991), los rangos de CK se encuentran entre 5,000-20,000, lo cual coincide con los valores hallados en nuestros casos. Es importante mencionar que el valor de CK en el caso 2 fue de 1196, el cual se encuentra por debajo de lo esperado, se debe recordar que cuando existe un compromiso

muscular muy avanzado y de larga duración los niveles de CK pueden disminuir por la hipotrofia del musculo esquelético. Ha de mencionarse que también los niveles de CK son útiles para diferenciar DMD y DMB (Zatz 1991), pero no debe tomarse por sí solo este valor para categorizarlos. Sin embargo, como en los casos 10 y 14, de 5 años y 7 años, respectivamente, presentaron una CK en rango compatible para DMB.

La ausencia o la presencia de la expresión de la distrofina en musculo es diagnostica de DMB y DMD (Hoffman 1998), de los 14 casos, siete pacientes contaron con biopsia muscular, el reporte de todas fue deficiencia de distrofina y en algunos casos (caso 2 y 3) existía además disminución de disferlina, lo cual puede ser un hallazgo secundario a la disminución de distrofina.

El gen *DMD* se encuentra localizado Xp21, es el gen más grande y está compuesto por 79 exones, codifica para nueve isoformas, expresadas en diversos tejidos como el cerebro, el musculo esquelético, cardiaco, retina, células de Purkinje entre otras ya mencionadas anteriormente. La distrofina es una proteína que se encuentra en la membrana plasmática que desempeña papeles mecánicos y funcionales, la cual se encuentra deficiente en DMB, como se mencionó anteriormente aproximadamente del 65-70% de los pacientes con DMB tiene deleciones en el gen de la distrofina y los exones con mayor frecuencia implicados son del 45-53, y del exón 3 al 19 (Taglia 2015); las duplicaciones representan un 5% de los pacientes y pueden involucrar en promedio 7 exones, de los cuales son más frecuentes los exones 6 y 7 (22%); solo 24% de los casos corresponde a mutaciones de novo.

De los casos incluidos en este estudio ocho cuentan con estudio molecular, realizado a través de MLPA o PCR múltiple. En cuatro casos se detectaron alteraciones por estas técnicas, los exones involucrados en las deleciones fueron el 43 y 45, que como lo reporta la literatura, están incluidos en los *hot spot* de este gen. Respecto a las duplicaciones, los exones involucrados fueron del 3 al 6, estos exones pertenecen a los *hot spot* de las mutaciones del gen, además que el exón 6 es uno de los encontrados con mayor frecuencia en las duplicaciones ([www.neuromuscular.wustl.edu](http://www.neuromuscular.wustl.edu)). Acerca de los resultados de los estudios restantes conviene recordar que el PCR múltiple y el MLPA solo estudian ciertos exones, por lo que posiblemente, en caso de que se tratara de deleciones o duplicaciones en exones que no correspondieran a los *hot spot* o a las sondas utilizadas en el estudio no se detectarían las mutaciones, o en caso de que se tratase de una mutación puntual, ya que son estudios cualitativos (Abbs 2010), ahora bien hay que recordar que los estudios anteriores al resultar negativos no excluyen el diagnóstico de DMB. Respecto al porcentaje de casos que se debían a mutaciones *de novo* no se puede concluir de manera certera, debido que no se realizó estudio molecular para portadoras, sin embargo por medio del análisis de los árboles genealógicos se consideró que solo 3 casos podrían considerarse *de novo*, lo cual corresponde a un 20% de los casos en este estudio.

La DMB es una entidad con patrón de herencia recesiva ligado al X, en este estudio de los 15 casos, uno corresponde a uno paciente femenino, a quien se le realizó cariotipo, el cual se reportó con una fórmula cromosómica de 46,XX, en este caso se descartó que se tratara de una paciente con síndrome de Turner, el

cual es uno de los mecanismos por el cual se puede presentar síntomas en las portadoras, otras posibles causas de este caso sería la inactivación sesgada del cromosoma X, disomia uniparental, o que sea heterocigota para dos mutaciones en DMD (Abbs 2010) y que dichas mutaciones no corresponda con deleciones o duplicaciones, los demás mecanismos no se podrían considerar, ya que con el cariotipo se descarta que sea portadora de un rearrreglo cromosómico, es decir, una translocación X : autosoma, o se trate de una aneuploidia, ahora bien se descarta la posibilidad de una deleción en Xp21 por que la paciente cuenta con un estudio molecular (MLPA) el cual hubiera reportado.

### **Conclusión**

La DMB es una entidad con expresividad variable, representa, junto con DMD, una de las distrofinopatías más frecuentes, los pacientes con DMB se pueden diagnosticar por medio de hallazgos clínicos, estudios paraclínicos y estudio molecular, existe la posibilidad de que algunos casos con DMB no presente los hallazgos típicos, sin embargo con la integración de datos como son las CK y la biopsia muscular se puede llegar a realizar el diagnóstico definitivo, y a pesar que el estudio molecular sea negativo, este no descarta a la DMB. La DMB es una entidad con heterogeneidad clínica y como tal no se puede predecir el curso de los individuos afectados a pesar de tener el mismo tiempo de evolución, y de la misma edad al momento de los síntomas, para poder dilucidar más acerca de la historia natural de los pacientes con DMB sería necesario mantener en seguimiento y tener una muestra más grande de pacientes para que fuera representativa.

## Bibliografía.

Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E et al. (2010). Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 20(6):422-7.

Angelini C, Fanin M, Pegoraro E, et al. (1994). Clinical-molecular correlation in 104 mild X-linked muscular dystrophy patients: characterization of sub-clinical phenotypes. *Neuromuscul Disord* 4:349–58.

Arahata K, Beggs AH, Honda H et al. J. (1991). Preservation of the C-terminus of dystrophin molecule in the skeletal muscle from Becker muscular dystrophy. *Neurol Sci* 101(2):148-56.

Becker PE. Two families of benign sex-linked recessive muscular dystrophy. *Rev Can Biol.* 1962; 21:551-66.

Beggs AH, Hoffman EP, Snyder JR et al. (1991). Exploring the molecular basis for variability among patients with Becker muscular dystrophy: dystrophin gene and protein studies. *Am J Hum Genet.* 49(1):54-67.

Bello L, Kesari A, Gordish-Dressman H et al. (2015). Genetic modifiers of ambulation in the Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study. *Ann Neurol.* 77(4):684-96.

Bushby KM, Thambyayah M, Gardner-Medwin D. (1991). Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet.* 27; 337(8748):1022-4.

Bushby KM, Goodship JA, Nicholson LV et al. (1993). Variability in clinical, genetic and protein abnormalities in manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 3(1):57-64.

Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD et al. (2008). Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group; Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J.* 155:998–1005

Cox GF, Kunkel LM. (1997). Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 12(3):329-43.

Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al. (2002). Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 12(10):926–9.

Flanigan KM. (2014). Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin*. 32(3):671-88

Gnecchi-Ruscione T, Taylor J, Mercuri E et al. Cardiomyopathy in duchenne, becker, and sarcoglycanopathies: a role for coronary dysfunction? *Muscle Nerve*.22(11):1549-56.

Hart KA, Monaco AP, Kunkel LM et al. (1987) A small deletion in the Duchenne/Becker muscular dystrophy locus--a functionally important region?. *Hum Genet*. 77(1):88-91.

Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH et al. (1988). Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 318:1363–8.

Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF et al. (1999). Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet*. 353(9170):2116-9.

Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, et al. (2011). Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord*. 21:47–51.

Kaspar RW, Allen HD, Ray WC et al. (1993). Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in becker muscular dystrophy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2(6):544-51.

Kesari A, Pirra LN, Bremadesam L et al.(2008).Integrated DNA, cDNA, and protein studies in Becker muscular dystrophy show high exception to the reading frame rule. *Hum Mutat* 29(5):728-37

Mendell JR, Sahenk Z, Malik V et al (2015). A phase 1/2a follistatin gene therapy trial for becker muscular dystrophy. *Mol Ther*. 23(1):192-201

Minetti C, Tanji K, Chang HW et al. (1993) Dystrophinopathy in two young boys with exercise-induced cramps and myoglobinuria. *Eur J Pediatr*. 152(10):848-51.

Morse RP, Rosman NP. (1993)Diagnosis of occult muscular dystrophy: importance of the "chance" finding of elevated serum aminotransferase activities. *J Pediatr*. 122(2):254-6.

Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM et al.(1993). Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet.* 30(9):728-36.

Taglia A, Petillo R, D'Ambrosio P et al (2015). Clinical features of patients with dystrophinopathy sharing the 45-55 exon deletion of DMD gene. *Acta Myol.* 34(1):9-13.

Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y et al. (2010). Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center.. *J Hum Genet* 55(6):379-88.

Towbin JA. A noninvasive means of detecting preclinical cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *J Am Coll Cardiol.* 2003 16; 42(2):317-8.

Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, et al. (1991). Serum creatine-kinase (CK) and pyruvatekinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci.* 102(2):190–6



ANEXO 1. Historia clínica.



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
SERVICIO DE GENÉTICA

SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD



ÁRBOL GENERALÓGICO

Nombre: \_\_\_\_\_

No Expediente: \_\_\_\_\_ No. Caso: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Cosanguinidad: \_\_\_\_\_ Endogamia: \_\_\_\_\_



**ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:**

**ANTECEDENTES GINECOBISTETRICIOS:**

Gestas: Partos: Cesáreas: Abortos:  
Menarca: Pubarca: Talarca: Ritmo:  
FUM: FUP: IVSA: Método de planificación:

**ANTECEDENTES ANDROLÓGICOS:**

Circuncisión: Criptorquidia: IVSA: ETS:  
Trastornos de erección:

**ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:**

**ANTECEDENTES PRENATALES Y PERINATALES:**

G: P: C: A: Duración de embarazo:  
Conciencia de embarazo: Control prenatal:  
Edad materna: Edad paterna:  
Ingesta de medicamentos: USG:  
Exposición a teratógenos: Exposición a radiación:  
Enfermedades durante la gestación:  
Amenaza de aborto: Amenaza de parto prematuro:  
Aumento ponderal materno: Percepción de movimientos fetales:  
Atención del parto: Complicaciones:  
Placenta: Líquido amniótico: Cordón umbilical:  
Llanto: Respiración:  
Talla: Peso: Apgar:

P.C.:

P.T.:

P.A.:

Cianosis:

Convulsiones:

Ictericia:

Tamiz metabólico:

Tamiz auditivo:

Internamiento:

Diagnóstico de egreso:

**DESARROLLO:**

Succión:

Dentición:

Ablactación:

Sostén cefálico:

Sedestación:

Gateo:

Bipedestación:

Marcha asistida:

Marcha independiente:

Control de esfínteres:

Baluceo:

Monosílabos:

Palabras:

Frases:

**PADECIMIENTO ACTUAL:**

**INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS:**

Estado general:

Urinario:

Piel:

Reproductor:

Cabeza y cuello:

Músculo esquelético:

Respiratorio:

Neurológico y psiquiátrico:

Cardiovascular:

Endocrino:

Digestivo:

Hematológico:

**EXPLORACIÓN FÍSICA:**

Talla:	Peso:	PC:	PT:
PA:	Brazada:	B/T:	SS:
SI:	SS/SI:	Talla blanco familiar:	
FC:	FR:	TA:	Temperatura:

Hábito:

Cráneo:

Cara:

Cuello:

Tórax:

Abdomen:

Extremidades:

Genitales:

Piel:

## ANEXO 2.

### Escala de Lovett

0 = Nula: No se observa ni se siente contracción.

1 = Contracción visible o palpable sin movimiento muscular significativo.

2 = Alcanza la amplitud total de movimiento al eliminar la gravedad.

3 = Alcanza la amplitud total disponible de movimiento sólo contra la gravedad al eliminar la resistencia.

4 = Alcanza la amplitud total disponible de movimiento contra la gravedad y es capaz de mantener una resistencia moderada.

5 = Alcanza la amplitud total disponible de movimiento contra la gravedad y es capaz de mantener una resistencia máxima