

Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2024

ORIGINAL

## Clinical and genetic characterization of Duchenne Muscular Dystrophy.

### Caracterización clínica y genética de la Distrofia Muscular de Duchenne.

Deysi Licourt Otero<sup>1</sup>  , Melissa Toledo Licourt<sup>2</sup> .

<sup>1</sup> Hospital Pediátrico Pepe Portilla. Departamento Provincial de Genética Médica, Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas Pinar del Río, Cuba.

Citar como: Licourt Otero D, Toledo Licourt M. Clinical and genetic characterization of Duchenne Muscular Dystrophy. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2024;2:221.

Recibido: 16-12-2023

Revisado: 24-02-2024

Aceptado: 04-04-2024

Publicado: 07-04-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

#### ABSTRACT

**Introduction:** people with disabilities represent around 10% of the population. The most common of the muscular dystrophies is Duchenne, a recessive X-linked disorder that affects 1 in 3,500 males. **Objectives:** characterize the clinical and genetic findings of Duchenne muscular dystrophy. **Methods:** an observational and descriptive study was carried out in a series of 9 patients evaluated at the Department of Medical Genetics of Pinar del Río, Cuba in the period from January 2014 to December 2023. **Results:** 78% of the total cases were diagnosed between 5 and 8 years of age, in 66.6% of the patients a family history of the disease was reported. Delayed psychomotor development and gastrocnemius pseudohypertrophy were highlighted in 100% of cases followed by gait disturbance, Gowers sign and hyporeflexia in 88.8% of patients. In 77.7% of the patients, deletion-type mutations were identified in some of the exons analyzed. **Conclusions:** The clinical and molecular characterization of the disease allows the diagnosis to be made and subsequently provides tools to primary care professionals to provide assistance, coordinate care with appropriate specialists, provide genetic counseling not only to the index case but also to the families to screen for female carriers.

**Keywords:** Duchenne Muscular Dystrophy; Dystrophinopathies; Sex-linked recessive disease

#### RESUMEN

**Introducción:** las personas con discapacidad representan alrededor del 10 % de la población. La más común de las distrofias musculares es la de Duchenne, una alteración ligada al X recesiva que afecta 1 en 3 500 varones. **Objetivos:** caracterizar los hallazgos clínicos y genéticos de la distrofia muscular de Duchenne. **Métodos:** se realizó un estudio de tipo observacional y descriptivo, en una serie de 9

pacientes evaluados en el Departamento de Genética Médica de Pinar del Río, Cuba en el período comprendido entre enero del año 2014 a diciembre del 2023. Resultados: el 78 % del total de casos se diagnosticó entre los 5 y 8 años de edad, en el 66,6 % de los pacientes se reportó antecedentes familiares de la enfermedad. El retraso del desarrollo psicomotor y la pseudohipertrofia de gemelos se destacó en el 100 % de los casos seguidos por la alteración de la marcha, el signo de Gowers y la hiporreflexia en el 88,8 % de los pacientes. En el 77,7 % de los pacientes se identificó mutaciones del tipo de las deleciones en algunos de los exones analizados. Conclusiones: La caracterización clínica y molecular de la enfermedad permite realizar el diagnóstico y a posteriori brinda herramientas a los profesionales de la atención primaria para proporcionar asistencia, coordinar la atención con los especialistas adecuados, brindar un asesoramiento genético no solo al caso índice sino también a las familias para la pesquisa de mujeres portadoras.

**Palabras clave:** Distrofia Muscular de Duchenne; Distrofinopatías; Enfermedad recesiva ligada al sexo

## INTRODUCCIÓN

Las Distrofias Musculares son enfermedades hereditarias caracterizadas por degeneración del músculo esquelético, con o sin degeneración del tejido nervioso, que controlan el movimiento y se originan por una mutación genética, afectando a uno o varios miembros de la familia. Su curso clínico es progresivo, se presentan en cualquier edad y existen varias formas clínicas que se diferencian unas de otras por el patrón de herencia, el nivel de severidad, edad de inicio de la enfermedad, por la distribución de los grupos musculares afectados y más frecuentemente el paso al que avanzan los síntomas.(1)

La más común de las distrofias musculares es la de Duchenne (DMD), con una incidencia global de 1 por cada 3 500 varones nacidos vivos.(2)

La DMD es una enfermedad recesiva ligada al X, debido a mutaciones alélicas ocurridas en el gen que codifica para la Distrofina, cuya ausencia causa degeneración muscular progresiva. El gen responsable de esta enfermedad (gen DMD) está localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp21) y su aislamiento a finales de la década del 80 ha permitido obtener valiosa información sobre su estructura y organización funcional: es el gen más grande y complejo hasta ahora conocido, con 2 500 kb de longitud y con cerca de 77 exones que representan menos del 1 % de la longitud total del gen.(3)

Una importante característica del gen es que la deleción es el defecto génico más frecuente con incidencias de hasta el 70 % en algunas poblaciones estudiadas. Estas deleciones son muy heterogéneas, tanto en su ubicación como en su longitud, algunas involucran a todo el gen y en otros casos se trata de una deleción parcial.(4,5)

Su comienzo ocurre temprano en la vida, aunque raramente se da un diagnóstico antes de los 4 años. Algunos signos clínicos que la identifican son la debilidad muscular simétrica y bilateral, marcha anadeante, hiperlordosis lumbar, signo de Gower y tendencia a caminar con la punta de los dedos. La pseudohipertrofia muscular se presenta en algunos músculos (gemelos, deltoides, etc) y se debe a exceso de tejidos conectivo y adiposo y es frecuente que se necesite una silla de ruedas a los 12 años. (4,5,6)

Según progresa la enfermedad se afecta la musculatura lisa, pudiendo presentarse una miocardiopatía dilatada. Las alteraciones electrocardiográficas son evidentes en la adolescencia y en algunos casos existen trastornos de la motilidad intestinal. La respiración se afecta en las etapas tardías llevando a infecciones respiratorias que marcan el final de la enfermedad la que ocurre entre los 20 y 30 años de edad. La concentración de la enzima creatinina quinasa se encuentra elevada en suero

y otros estudios que ayudan al diagnóstico son: la electromiografía, la biopsia de músculo, y los estudios de ADN para la identificación de las mutaciones.(1,5,6)

El presente trabajo tiene como objetivo describir el comportamiento clínico, genético y epidemiológico de la distrofia muscular de Duchenne.

## METODOLOGIA

Se realizó un estudio de tipo observacional y descriptivo en el período comprendido entre enero del año 2014 a diciembre del 2023. Se revisaron las historias clínicas de nueve pacientes con el diagnóstico de DMD que constan en el Departamento Provincial de Genética Médica de Pinar del Río y que pertenecen a 9 familias.

La selección de las variables se realizó en correspondencia con el objetivo del estudio, definiendo las mismas como:

Edad al diagnóstico: cuantitativa discreta, en escala de años cumplidos: de 0 a 4 años, de 5 a 8 años y mayor de 9 años.

Antecedentes familiares de la enfermedad: cualitativa nominal dicotómica, existe o no existe

Evaluación clínica multidisciplinaria: cualitativa nominal politómica, discapacidad cognitiva, retraso del desarrollo psicomotor o del lenguaje, asma bronquial, alteraciones de la marcha, disminución de los reflejos, signo de Gower, pseudohipertrofia gemelar, infecciones respiratorias.

Exámenes complementarios: estudio molecular para detección de mutaciones en el gen.

Aspectos bioéticos: En la investigación se respetaron los principios bioéticos a considerar en estos casos, se aseguró el total anonimato de los pacientes.

## RESULTADOS

En el gráfico 1 se distribuyen los 9 pacientes con la enfermedad, el 78 % de los casos se diagnosticaron entre los 5 y 8 años de edad.

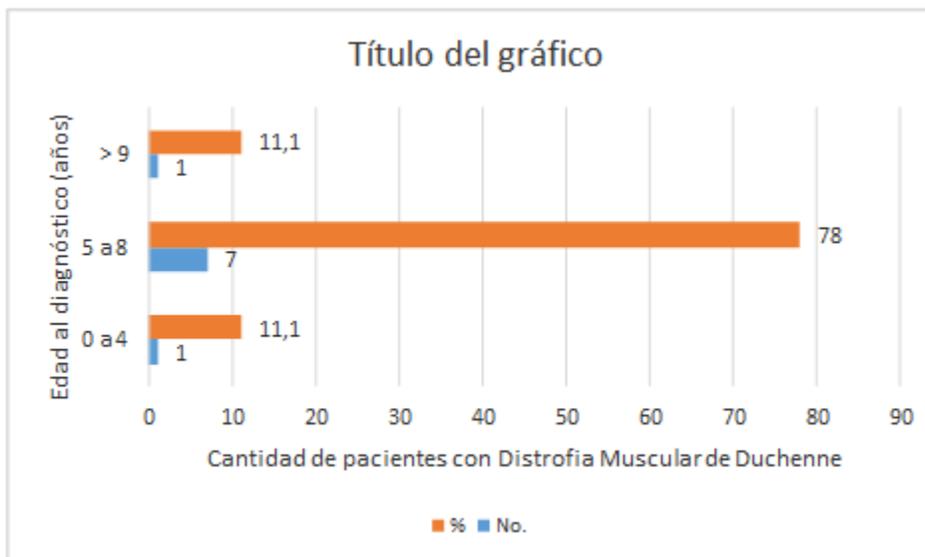


Gráfico 1. Edad al diagnóstico en pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne

Los 9 pacientes con DMD pertenecen a 9 familias y entre estas no se identificó lazos consanguíneos. En el 66,6 % de los pacientes se reportan antecedentes familiares de la enfermedad.

En la tabla 1 se describen las características clínicas. Entre los tres signos clínicos que se destacan con mayor frecuencia son el retraso del desarrollo psicomotor, la pseudohipertrofia de gemelos y la alteración de la marcha, en esta última la marcha anadeante ocupa el 55,5 % de los casos. En el caso 7, no se describe alteración en la marcha ya que en momento del estudio no camina.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne

Datos clínicos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	%
Retraso del desarrollo psicomotor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
Pseudohipertrofia gemelar	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
Alteraciones de marcha	+	+	+	+	+	+	-	+	+	88,8
- Marcha en puntillas	+	-	-	-	-	+	-	-	+	33,3
- Marcha anadeante	-	+	+	+	+	-	-	+	-	55,5
Signo de Gower	+	+	+	+	+	+	+	+	-	88,8
Hiporreflexia	+	+	+	+	-	+	-	+	+	88,8
Caídas frecuentes	-	+	-	+	+	+	-	+	+	66,6
Retardo del lenguaje	+	+	-	-	-	-	-	-	+	33,3
Discapacidad cognitiva	+	+	-	-	-	-	-	-	-	22,2
Infecciones respiratorias recurrentes	-	-	-	+	-	-	-	+	-	22,2

Fuente: Historias clínicas.

Legenda: +Existe, -No existe

Se realizó estudio molecular a todos los casos y en el 77,7% de los pacientes se identifica alguna mutación. Hay un caso con delección en cuatro de los exones que se estudian y otros tres casos tienen delecciones en dos exones. En el 22,2 % no se identifica mutaciones pero las manifestaciones clínicas se correlacionan con la enfermedad.

Tabla 2 Estudio de las mutaciones según cada caso con Distrofia Muscular de Duchenne.

Casos	Tipo de mutación
1	Delección exón 44
2	Delección de los exones 51 y 48
3 y 6	Delección del exón 51
4	Delección de los exones 8, 12, 17, 18
5 y 8	No presentan delección de ninguno de los 18 exones estudiados
7	Delección de los exones 8 y 17
9	Delección del exón 44 y 51

## DISCUSION

En la Distrofia Muscular de Duchenne los primeros síntomas aparecen a los 2-3 años y se caracterizan por caídas frecuentes o un retraso al caminar. La pérdida gradual de tejido muscular conlleva a la

dependencia de silla de ruedas a los 12 años, a la necesidad de ventilación asistida a los 20 y a la muerte prematura alrededor de los 30 a los 40 años de edad.(7)

En el presente estudio la edad al diagnóstico abarca desde los primeros cuatro años de vida hasta pasado los 9 años. En el 78 % de los casos el diagnóstico se realizó entre los 5 y 8 años de edad. En el estudio de Rodríguez Pupo y colaboradores(8) identifican la enfermedad entre los 3 y los 6 años (50 %) y en el 41,6 % de los casos con más de 6 años de edad.

Pantaleon Molina y colaboradores(9) en su estudio, describen las cuatro fases de la evolución de la DMD, la primera “Edad Temprana”, en la que los signos son evidentes entre los 2 y 7 años y se caracteriza por un retraso en el desarrollo de habilidades motoras como lo son la marcha, realizar transferencias (maniobra de Gower), pseudohipertrofia de las pantorrillas y en algunos casos también puede darse la situación de un mal desarrollo en el lenguaje. Estas manifestaciones son las cardinales y permiten realizar el diagnóstico clínico. La segunda fase abarca desde el sexto hasta el noveno año y en esta se acentúan los signos motores, puede haber compromiso cardíaco y algunos necesitan soporte con sillas de ruedas para evitar la fatiga muscular. En la tercera etapa, que engloba desde el décimo hasta el decimocuarto año hay pérdida de la capacidad ambulatoria. En esta última fase se encuentra un paciente de este estudio con más de 9 años de edad.

El signo de Gowers, constituye el signo clásico, se identifica cuando el niño empieza a levantarse del suelo con las cuatro extremidades, se prepara para levantarse moviendo sus manos en el suelo cerca de sus pies y finalmente pone sus manos en los muslos y se impulsa para alcanzar posición bípeda.(7,8,9,10) Al analizar las manifestaciones clínicas, en el estudio realizado por Rodríguez Pupo y colaboradores,(8) que exhiben los pacientes en el momento del diagnóstico, se observó que la más frecuente fue la presencia del signo de Gowers (83,3 %), seguida de la pseudohipertrofia de gemelos (75,0 %) y en tercer lugar se observa la marcha anadeante en el 33,3 % de los casos. Lo anterior es similar a la presente investigación en la que además se revelan como otros signos frecuentes retraso en el desarrollo psicomotor y la alteración en la marcha.

La mayor parte de los pacientes DMD muestran un nivel intelectual normal. Este dato coincide con el reporte de este estudio, no obstante está descrito que entre un 30 a un 50 % de los casos manifiestan una leve disminución del intelecto.(11)

El debilitamiento progresivo de los músculos también ocurre a nivel cardiopulmonar. La capacidad vital normalmente incrementa concomitantemente con el crecimiento físico hasta la adolescencia, sin embargo, comienza a decrecer de forma temprana en pacientes con DMD. La capacidad vital entra en fase de descenso, disminuyendo un promedio de 8,5 % por año, después de los 10-12 años. Como resultado los pacientes desarrollan hipoventilación crónica alveolar en estado avanzado.(12,13,14)

La presencia de la enfermedad en los pacientes de estudio fue detectada a través del examen clínico, y en 7 de los casos, confirmada con la detección de la mutación génica. Es preciso señalar que en aquellos dos casos en los que no se obtuvo la mutación del gen, no significa que no puedan tener la enfermedad ya que clínicamente muestran el fenotipo clásico pero en ocasiones las técnicas moleculares utilizadas no abarcan el estudio completo del gen y por tanto el diagnóstico molecular puede resultar no concluyente. El gen de la distrofina es el más grande en el genoma humano, que abarca 79 exones, tiene una alta tasa de mutaciones.(11,15,16,17) Las mutaciones que producen la ausencia completa de la proteína o que producen proteínas truncadas están relacionadas con el fenotipo de la DMD. Las deleciones y duplicaciones parciales del gen DMD representan del 60 al 70% de todos los casos; en el presente estudio en todos los casos se reportan las deleciones de uno o más exones. En aproximadamente el 20% se

detectan duplicaciones, mientras que las mutaciones puntuales de diferente tipo (pequeñas deleciones, inserciones o mutaciones puntuales) son responsables del 10% restante de los casos. (11,14,17)

## CONCLUSIONES

La caracterización clínica y molecular de la enfermedad permite realizar el diagnóstico y a posteriori brinda herramientas a los profesionales de la atención primaria para proporcionar asistencia, coordinar la atención con los especialistas adecuados, brindar un asesoramiento genético no solo al caso índice sino también a las familias para la pesquisa de mujeres portadoras. Una atención continua durante toda la vida mejora el bienestar y la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales Tejeda AE, Marelis Quintero M, Guibert Basto L. Necesidad de rehabilitación física en un paciente con distrofia muscular progresiva de Duchenne. MEDISAN [Internet]. 2021 [citado 31 Mar 2024]; 25(4): [aprox. 10p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v25n4/1029-3019-san-25-04-897.pdf>
2. Martínez-Esteban PC, Guillén-Pinto D, Duran-Pandros AA, Koc-Gonzales D, Flores-Bravo J, Méndez-Dávalos C, Suyo-Suyo C, Espíritu-Rojas ER, Caballero-Bedón N, Celis-García LE, Chávez-Pasco VG, Granados-Guibovich K, Graña-Espinoza JM, Alva-Díaz C. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Sociedad Peruana de Neurología. Versión Corta. Acta Med Peru. [Internet]. 2022 [citado 31 Mar 2024]; 39(2): [aprox. 8p.]. Disponible en : <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v39n2/1728-5917-amp-39-02-205.pdf>
3. Muñoz R., Castellar S., Ruiz E., et al. Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. . Pediatr. [Internet]. 2019 [citado 31 Mar 2024]; 52(3): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/153/99>
4. Gámiz-Bermúdez, F. Tratamiento de fisioterapia en el abordaje de la enfermedad de Duchenne. A propósito de un caso. SANUM [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2024]; 4(3): [aprox. 4p.]. Disponible en: [https://revistacientificasanum.com/pdf/sanum\\_v4\\_n3\\_a3.pdf](https://revistacientificasanum.com/pdf/sanum_v4_n3_a3.pdf)
5. Guía de manejo multidisciplinar Distrofia muscular de Duchenne. PTC Therapeutics, [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2024]; [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://ptccampus.es/downloads/dmd/Distrofia-muscular-duchenne-multidisplinar.pdf>
6. Costa Comellas L, Fernández-García MA, Álvarez Molinero M, Gómez Andrés D, Munell F. Hiperckemias y distrofias musculares. Protoc diagn ter pediatr. [Internet]. 2022 [citado 31 Mar 2024]; 1: [aprox. 14p.]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/24\\_0.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/24_0.pdf)
7. Aguilar-Delgadillo C, Ramos-Lira L. “El estudio de la distrofia muscular de Duchenne: más allá del ángulo médico”. Revista Española de Discapacidad [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2024]; 8(I): [aprox. 19p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7456205>
8. Rodríguez-Pupo J, Sánchez-Leyva L, Ochoa-Silva D, Rojas-Rodríguez Y, Cruz-Abreu Y. Caracterización clínica, genética y electrofisiológica de la distrofia muscular de Duchenne/Becker en Holguín: 2017-2019. Correo Científico Médico [Internet]. 2021 [citado 31 Mar 2024]; 25 (3): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3851>
9. Molina Pantaleon A. Beneficios del ejercicio terapéutico en la Distrofia Muscular de Duchenne. Universitat Central de Catalunya. Trabajo Final de Grado [Internet]. 2023. [citado 31 Mar 2024]; [aprox. 35p.]. Disponible en: <https://www.duchenne-spain.org/wp->

- content/uploads/2023/10/Beneficios-del-ejercicio-terapeutico-en-la-Distrofia-Muscular-de-Duchenne.pdf
10. Fernández Fuerte M. Gene therapy in Duchenne Muscular Dystrophy. Tesis de grado en Biología, Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales. Universidad de León Julio, [Internet]. 2021 [citado 31 Mar 2024]; [aprox. 30p.]. Disponible en: <https://buleria.unileon.es/bitstream/handle/10612/14882/Fernandez%20Fuertes,%20Mar%C3%A9Da.pdf?sequence=1>
  11. MUSCULAR DYSTROPHY, DUCHENNE TYPE; DMD # 310200. Disponible en: <https://omim.org/entry/310200>
  12. Barros Valderrama IB. Calidad de vida en pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne y sus cuidadores pertenecientes a la fundación colombiana de Distrofia Muscular en el año 2019. Universidad CES Facultad de Medicina Maestría en Epidemiología Bogotá [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2024]; [aprox. 40p.]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/484d3923-2595-4f1d-99e8-b9eca2c1510c/content>
  13. Contreras López et al. Distrofia muscular de Duchenne, una causa infrecuente de miocardiopatía dilatada. Revista Médica del Maule [Internet]. 2022 [citado 31 Mar 2024]; 37(2): [aprox. 8p.]. Disponible en: [https://www.revmedmaule.cl/wp-content/uploads/2023/02/VOL37\\_N2\\_9.Distrofia-muscular-de-Duchenne-una-causa-infrecuente-de-miocardiopatia-dilatada.pdf](https://www.revmedmaule.cl/wp-content/uploads/2023/02/VOL37_N2_9.Distrofia-muscular-de-Duchenne-una-causa-infrecuente-de-miocardiopatia-dilatada.pdf)
  14. Dana Chunkayeva, Altynshash Jaxybayeva. A review of diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. J Clin Med Kaz [Internet]. 2021 [citado 31 Mar 2024]; 18(5): [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://www.clinmedkaz.org/download/a-review-of-diagnosis-of-duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-11222.pdf>
  15. Takahashi-Ferrer, CM. Distrofia muscular de Duchenne (DMD): Relato y actualidad. Diagnóstico [Internet]. 2023 [citado 31 Mar 2024]; 62(3): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/469/454>
  16. Almendro-Martínez I, Llorente-Parrado C, Cadarso-Mora A, Nuño-Estévez M, Dumitrescu A, Arroyo-Riaño O. Perspectives of patients with Duchenne muscular dystrophy: A focal group to improve healthcare quality. J Health Qual Res [Internet]. 2020; 35(5): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2603647920300890>
  17. Zhang J, Ma D, Liu G, Wang Y, Liu A, Li L, et al. Genetic analysis of 62 Chinese families with Duchenne muscular dystrophy and strategies of prenatal diagnosis in a single center. BMC Med Genet. [Internet]. 2019; 20(1): [aprox. 9p.]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854798/pdf/12881\\_2019\\_Article\\_912.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854798/pdf/12881_2019_Article_912.pdf)

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

DLO: Conceptualización

DLO, MTL: Investigación

MTL: Metodología

DLO: Administración del proyecto  
DLO, MTL: Redacción borrador original  
DLO, MTL: Redacción revisión y edición