



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/p.v52i1.112>



Originales

Distrofia Muscular de Duchenne/Becker

Mariana Guerra-Torres^a Fernando Suárez-Obando^{a,b} Reggie García-Robles^{a,c} Paola Ayala-Ramírez^a

^a Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá-Colombia

^b Servicio de Genética, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá-Colombia

^c Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá-Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de agosto de 2018

Aceptado el 4 de octubre de 2018

Palabras clave:

Distrofia Muscular de Duchenne

Distrofina

Secuenciación de Nucleótidos

Mutación

R E S U M E N

Antecedentes: las distrofias musculares son un tipo de miopatías, en su mayoría de etiología genética, caracterizadas por generar debilidad muscular progresiva. Dentro de las distrofias musculares, la Distrofia Muscular de Duchenne/Becker (DMD/B) es la más frecuente. Se produce por variaciones genéticas en el gen DMD, conduciendo a la ausencia o deficiencia de la proteína distrofina.

Tema: la distrofina es una proteína que hace parte de un complejo. En ausencia de la proteína, se generan unos mecanismos a nivel intracelular que conducen a la degeneración de la fibra muscular. Tiene un espectro clínico variable, siendo la forma menos severa y de inicio más tardío considerada como Distrofia Muscular de Becker en comparación con la Distrofia Muscular de Duchenne de inicio temprano y de mayor severidad. Sin embargo, en algunos casos no es tan fácil su clasificación de esta manera. La DMD/B no tiene un tratamiento curativo y en la actualidad los tratamientos son enfocados hacia el alivio sintomático y manejo de complicaciones. Se han desarrollado recientemente nuevas terapias que apuntan fundamentalmente a la corrección del defecto molecular en el gen DMD/B al inducir la expresión de una proteína funcional o semifuncional.

Conclusiones: la DMD/B es el tipo de distrofia muscular más frecuente y más severa, que genera gran discapacidad y con un pronóstico de vida corto. El diagnóstico temprano es fundamental para la instauración del manejo, que debe ser multidisciplinario, con el objetivo de retrasar el inicio de la pérdida de funcionalidad muscular y pérdida de la marcha.

*Autor para correspondencia. Paola Andrea Ayala Ramírez

Correo electrónico: payala@javeriana.edu.co

Muscular dystrophies Duchenne/Becker

A B S T R A C T

Background: Muscular dystrophies are a type of myopathies, mostly of genetic etiology, characterized by progressive muscle weakness. Within muscular dystrophies, Muscular Dystrophy of Duchenne / Becker (DMD / B) is the most frequent. It is produced by genetic variations in the DMD gene, leading to the absence or deficiency of the dystrophin protein.

Topic: Dystrophin is a protein that is part of a complex. In the absence of the protein, some are generated that lead to the degeneration of the muscle fiber. It has a variable clinical spectrum, being the less severe and later onset form considered as Becker Muscular Dystrophy in comparison to the Duchenne Muscular Dystrophy of early onset and of greater severity, however, in some cases its classification is not so easy in this way. DMD / B does not have a curative treatment and currently treatments are focused on symptomatic relief and management of complications. New therapies have recently been developed that aim primarily at correcting the molecular defect in the DMD / B gene by inducing the expression of a functional or semi-functional protein.

Conclusions: DMD / B is the most frequent and severe type of muscular dystrophy, which generates great disability and with a short life prognosis. Early diagnosis is essential for the establishment of management, which must be multidisciplinary, with the aim of delaying the onset of loss of muscle function and loss of ambulation.

Keywords:

Duchenne Muscular Dystrophy
Dystrophin
Nucleotide Sequencing, Mutation.

Introducción

Las distrofias musculares son un tipo de miopatías primarias, la mayoría de etiología genética, con una presentación clínica e historia natural diversas. Usualmente son producidas por la pérdida de función de una proteína que puede hacer parte de la matriz extracelular, membrana plasmática o membrana nuclear. Esto genera un proceso de degeneración y regeneración de la fibra muscular que produce necrosis, inflamación y reemplazo de fibras musculares por tejido adiposo. Su sintomatología es variada, aunque comúnmente todas las distrofias musculares son caracterizadas por generar debilidad muscular progresiva y afectar principalmente el músculo estriado en diferentes distribuciones, dependiendo del tipo de distrofia (1).

Dentro de las distrofias musculares, hay un grupo que afecta una proteína específica que se encuentra en la membrana plasmática de las fibras musculares llamada distrofina. De este grupo hace parte la Distrofia Muscular de Duchenne/Becker (DMD/B) que se conoce como distrofinopatía.

La DMD/B (OMIM 310200) es un tipo de distrofia muscular de origen genético, con patrón de herencia recesivo ligado a X. Ocurre como resultado de una mutación en el gen DMD (Xp21.2) que conduce a la ausencia o deficiencia de la proteína distrofina, y ocasiona una degeneración continua de las fibras musculares. DMD/B es la distrofia muscular más frecuente, con una incidencia que varía en un rango entre 1:3802 a 1:6291 hombres nacidos vivos y una prevalencia de 15.9 a 19.5 por 100000 nacidos vivos a nivel mundial para el caso de Becker y con una incidencia de 1:18500 para el caso de Duchenne (2-4).

La sintomatología clínica es variable, los pacientes pueden tener inicialmente retraso del desarrollo psicomotor y debilidad muscular progresiva de predominio proximal, lo que les genera dificultad para caminar, correr o levantarse y que progresa

hasta generar pérdida de la capacidad de caminar y por la que deben recurrir al uso de silla de ruedas antes de la adolescencia, aproximadamente alrededor de los 13 años (5). Además, pueden mostrar complicaciones cardíacas, respiratorias y cognitivas no progresivas.

Tiene un espectro de severidad variable, la forma leve y que inicia de manera más tardía es la llamada Distrofia Muscular de Becker, hay una forma intermedia o fenotipo intermedio y la más severa es la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD/B) (6). Debido a su incidencia, la distrofia muscular de Duchenne es considerada como una enfermedad rara por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial. Es una patología que genera gran discapacidad, con un pronóstico de vida sin tratamiento aproximadamente de 19 años (5), que genera alto costo económico para las familias afectadas.

Es común que el diagnóstico se haga de manera tardía, incluso a prolongarse por más de un año desde el inicio de los síntomas (2). Si bien recientemente se han desarrollado nuevas terapias que permiten en ciertos casos retrasar el deterioro de la fibra muscular y el inicio de la pérdida de la marcha, aún no existe un tratamiento curativo de la enfermedad; por lo que el diagnóstico temprano es necesario para instaurar un manejo en etapas iniciales, algo que contribuye a un mejor pronóstico y calidad de vida en estos pacientes. El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la literatura acerca de los principales aspectos de la enfermedad, para favorecer un mayor entendimiento de esta y dar a los profesionales de la salud herramientas que propicien un diagnóstico temprano y manejo oportuno.

Aspectos fisiopatológicos:

La distrofina es una proteína que se localiza en la cara citoplasmática de la membrana plasmática de las fibras musculares y hace parte de un gran complejo glucoprotéico de membrana que le da a la célula resistencia al estrés mecánico que genera la contracción muscular, protegiéndola de ser degradada (5). En su estructura, la distrofina tiene una región N-terminal que se une a la actina, un dominio central largo, similar a la espectrina y una región C-terminal de unión a distroglicano. La distrofina cumple un papel estructural uniendo la F-actina y el β -distroglicano en el citoesqueleto. En su ausencia, la fuerza generada por la contracción muscular produce daño en la membrana celular de las fibras musculares. Este daño produce elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) sérica y aumento del influjo de calcio al interior de la fibra muscular, activando proteasas calcio dependientes, que van a degradar las proteínas del complejo glucoprotéico, generando un ciclo de degeneración y regeneración, necrosis, fibrosis y con el tiempo reemplazo de la fibra muscular por tejido graso. En la presentación de Becker se genera una proteína parcialmente funcional y en consecuencia los pacientes afectados tienen un curso clínico atenuado (2)

Aspectos genéticos:

El gen DMD/B (Xp21.2) es uno de los más largos del genoma humano, tiene 79 exones que abarcan 2.2 megabases (Mb). Su tasa de mutación es relativamente alta, en 1 de 3 pacientes se presentan mutaciones de *novu*. Las mutaciones que se encuentran con más frecuencia en la DMD/B son grandes deleciones (68%), seguidas por duplicaciones (11%). También pueden presentarse pequeñas deleciones o mutaciones puntuales en el 20% de los casos (7). Las deleciones pueden localizarse en cualquier parte del gen, no obstante, existen unas regiones en donde se presentan con mayor frecuencia, llamadas regiones proclive o hot spot, entre los exones 45-55 (80%) y entre los exones 1-19 (20%) (2). De acuerdo al estudio realizado por nuestro grupo de investigación, en una población de 63 pacientes masculinos en Colombia se identificaron deleciones en un 54% y duplicaciones en un 24% de todas las mutaciones detectadas, las primeras se dieron más en las regiones entre los exones 47 al 51 y 22 al 29, lo que es consistente con la información en la literatura (8).

El fenotipo se relaciona principalmente con la localización de la variante genética más que con el tamaño de esta. Una variante genética que afecte el marco de lectura puede producir un fenotipo más severo, mientras que si no se afecta el marco de lectura se producirá una proteína funcional de menor tamaño y por lo tanto el fenotipo será atenuado (2).

Características clínicas:

Al tratarse de una enfermedad con un patrón de herencia ligada al cromosoma X, los sujetos con las principales

manifestaciones clínicas serán de sexo masculino, sin embargo, se ha descrito que aproximadamente el 10% de las mujeres portadoras pueden presentar algún tipo de sintomatología, con un amplio espectro de severidad o incluso solo presentar manifestaciones cardíacas y/o cognitivas (5)

La DMD/B está caracterizada por pérdida de fuerza muscular que afecta inicialmente los músculos de la cintura pélvica y miembros inferiores, progresando a los músculos del tronco, lo que genera una alteración en el balance postural. Mantener la fuerza en los músculos del tronco permite realizar actividades como sentarse, levantarse, caminar y realizar actividades manuales (9). Por lo tanto, los pacientes van a presentar alteración en la marcha, típicamente presentando caminata en punta de pies o marcha de pato, dificultad para subir escaleras, saltar y dificultad para levantarse, esta última se hace evidente mediante el llamado signo de Gowers (el signo describe a un paciente que tiene que usar sus manos y brazos para “caminar” o “escalarar” sobre su propio cuerpo para poder incorporarse desde una posición en cuclillas o sentado, esta característica se debe a la falta de fuerza de los músculos de la cadera y del muslo) (10). Algunos pacientes, como consecuencia de la debilidad muscular que se manifiesta desde las etapas más tempranas, pueden presentar retraso en el desarrollo psicomotor, con inicio tardío de la marcha, ausencia de gateo y pobre sostén cefálico en comparación con otros pares de su edad (8) Adicionalmente, debido al reemplazo del músculo por tejido graso y la fibrosis subsecuente, se puede evidenciar un agrandamiento anormal de los gastrocnemios o pseudohipertrofia (10).

Los hombres con DMD/B, suelen presentar mejoría de la fuerza muscular alrededor de los 6 a 7 años, seguido de una fase de meseta funcional, la cual tiene una duración aproximada de dos años previo a la pérdida de la marcha (2) Cronológicamente esta ocurre entre los 7 y 12 años (10). Una vez en silla de ruedas las comorbilidades como la escoliosis y contracturas musculares en flexión, progresan con mayor rapidez (3). La escoliosis puede llegar a ser muy severa, generando disminución del tamaño de la cavidad torácica, lo que asociado a la debilidad que presentan también los músculos respiratorios, genera disminución de la capacidad vital forzada pulmonar, conduciendo a una insuficiencia respiratoria que empeora principalmente en las noches (2)

Los pacientes con DMD/B también pueden desarrollar cardiomiopatía dilatada, que suele manifestarse en la pubertad y que aumenta con la edad y provoca un gran impacto clínico al asociarse con la insuficiencia respiratoria y, en ocasiones, al requerimiento de ventilación no invasiva (3). Sin este manejo la muerte puede ocurrir en la segunda década de la vida (5). Su edad media de presentación ha sido descrita entre los 14 a 15 años y otros estudios han mostrado incidencias tan altas como del 25% a la edad de 6 años y del 59% a los 10 años (2).

Aproximadamente el 20-25% de los pacientes pueden desarrollar un déficit cognitivo importante, este puede ser causado por la alteración en los niveles de expresión de la isoforma cerebral de la distrofina, en todo caso, aún no es claro por qué algunos de los pacientes lo desarrollan y otros no (11). Este déficit cognitivo puede hacerse evidente en etapas tempranas por alteración en el desarrollo del lenguaje (7).

La presentación clínica de la forma menos severa es más heterogénea. La mitad de los pacientes presentan debilidad muscular alrededor de los 10 años, en el mismo patrón que la más severa, sin embargo, otros pacientes pueden, a la misma edad, solo manifestar mialgias con el esfuerzo muscular y pseudohipertrofia de gastrocnemios (2).

La pérdida de la marcha suele ocurrir de manera más tardía, alrededor de los 15 años. Otros pacientes pueden presentar síntomas mucho más leves, como debilidad en grupos musculares de cintura-cadera con inicio en la adultez temprana, debilidad en el cuádriceps aislada, mialgias, calambres o mioglobinuria inducida por el ejercicio (2). La cardiomiopatía dilatada es común, aunque puede variar dependiendo de la estructura de la proteína residual. En el estudio realizado por nuestro equipo de investigación y según los datos más recientemente obtenidos, se observaron manifestaciones clínicas de la enfermedad con distinta frecuencia en 86 pacientes con diagnóstico confirmado por prueba molecular, lo cual se ilustra en la tabla 1.

Diagnóstico:

La edad de diagnóstico más frecuente está entre los 2 a 5 años (2,10) Usualmente, suele realizarse de manera tardía. El diagnóstico temprano es fundamental para la instauración del manejo multidisciplinario. El reconocimiento de los signos y síntomas motores típicos iniciales sumado al déficit cognitivo que pueden presentar algunos pacientes, debe alertar al personal de salud con el objetivo de disminuir el retraso en el diagnóstico.

Marcadores séricos

La medición de los niveles de CPK es por lo general el primer test diagnóstico que se realiza una vez se tiene la sospecha clínica de DMD/B. En la DMD/B, los niveles de CPK sérica, suelen estar elevados 50 a 100 veces por encima de su valor normal (10). Se puede encontrar elevada en el nacimiento lo que permite que sea utilizada como una herramienta de

tamizaje en neonatos (2) La Asociación Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics) recomienda realizar toma de muestra de CPK a todos los pacientes con retraso del desarrollo psicomotor.

También puede ocurrir elevación de las enzimas aspartato y alanino aminotransaminasas (ALT y AST) las cuales se expresan en el músculo, así como en el tejido hepático. Sin embargo, en ocasiones la elevación de estas sin asociación a un cuadro clínico, ha causado que los pacientes sean llevados a biopsia hepática de manera innecesaria (10).

Biopsia muscular:

El rol de la biopsia muscular ha disminuido desde la mejoría del diagnóstico molecular. La pérdida de la distrofina a nivel histopatológico va a evidenciar pérdida de la integridad de la fibra muscular, con necrosis, fagocitosis y regeneración asociada a fibrosis y reemplazo por tejido adiposo. En la presentación menos severa el grado de anormalidad histopatológica puede ser menor (2).

Para determinar la expresión de la proteína distrofina se puede utilizar tinción con inmunofluorescencia o inmunohistoquímica de las secciones musculares, o mediante análisis de inmunoblot (Western blot) de tejido homogeneizado (2)(12). Más frecuentemente se utiliza la inmunofluorescencia o inmunohistoquímica, las cuales determinan la ausencia o presencia de la proteína más en términos cualitativos (10). En el caso de DMD/B se observa la ausencia completa de la proteína, aunque en ocasiones se pueden ver algunos grupos de fibras que contienen distrofina, llamadas "fibras revertidas", las cuales pueden presentarse debido a alteraciones secundarias en el gen DMD/B, por lo general, alteraciones en el splicing del ARN Mensajero (mARN) generando un marco de lectura abierto, lo cual resulta en la expresión de la proteína. Esta alteración puede observarse en el 50% de las biopsias de pacientes con el fenotipo leve (2).

Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas de pacientes con distrofia muscular de Duchenne/Becker en pacientes colombianos (n=86) (datos sin publicar*)

Manifestaciones	Individuos afectados (%)
Trastorno de la marcha	70.9
Retardo del desarrollo psicomotor	47.7
Contracturas en flexión	32.6
Pérdida de la marcha	30.2
Escoliosis	30.2
Apnea del sueño	25.6
Dificultad en la alimentación	15.1
Compromiso óseo	15.1
Soporte ventilatorio	10.5
Cardiomiopatía dilatada	5.8
Fracturas patológicas	4.6

*Estudio actualmente en desarrollo por el grupo de investigación del Instituto de Genética de la Universidad Javeriana

4.3 Electromiografía:

La electromiografía (EMG) es una herramienta útil en varios tipos de desórdenes neuromusculares para establecer el tipo de daño que presenta el paciente (patrón miopático o neuropático). Los hallazgos miopáticos de la electromiografía (EMG) soportaban el diagnóstico de la DMD/B (12).

4.4 Diagnóstico genético

Las pruebas moleculares para detectar variantes genéticas en el DMD/B son siempre necesarias y son confirmatorias del diagnóstico, incluso si se ha realizado biopsia muscular que evidencie la ausencia de expresión de la distrofina en un paciente con previa sospecha clínica (5) El objetivo de estas pruebas es hacer una caracterización completa de las variantes genéticas con significancia clínica del DMD/B y establecer la causa de la enfermedad a nivel molecular. Con los resultados de las pruebas genéticas se obtiene la información requerida para realizar asesoría genética, pronóstico, plan de rehabilitación y la evaluación de uso de terapias indicadas para variantes moleculares específicas. (5) Adicionalmente, los resultados de las pruebas moleculares son importantes para determinar si el paciente es candidato a las opciones terapéuticas dirigidas hacia alteraciones moleculares específicas.

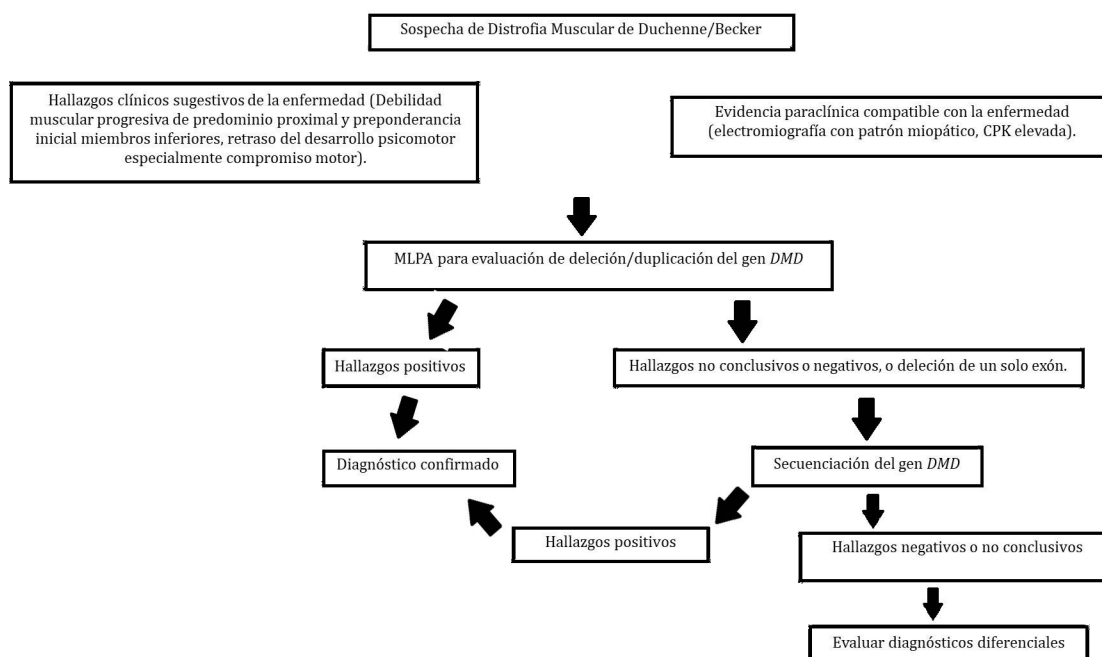
Existen pruebas cuantitativas que identifican cambios mayores en el gen DMD/B y pruebas cualitativas. Dentro de las pruebas cuantitativas se encuentra la PCR múltiplex, que detecta deleciones de un único exón o de varios, en los exones localizados en las regiones *hotspot*, del exón 2 al 20 y del 44 al 53, las cuales representan el 65% de las mutaciones del DMD/B (1,4), en algunos casos se puede ampliar la PCR multiplex para

evaluar otros exones. No obstante, ésta técnica presenta limitaciones, pues no detecta duplicaciones, ni otras deleciones que se puedan encontrar en otros exones, tampoco mutaciones puntuales (8) Otra de las pruebas cuantitativas es el MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification), que es la más utilizada en la actualidad y tiene la capacidad de analizar los 79 exones del gen DMD/B en simultáneo. Esta técnica permite identificar variaciones en el número de copias de los exones (deleciones o duplicaciones), basada en una sola reacción de PCR múltiplex e hibridación de sondas en pacientes y portadoras (13)

El análisis cualitativo está representado por la secuenciación genómica, la cual permite identificar variaciones genéticas puntuales y pequeñas deleciones o duplicaciones. Es necesario realizar secuenciación cuando a pesar de la sospecha clínica y por la presencia de marcadores séricos de la enfermedad, no es posible identificar una mutación mediante la realización de mPCR o MLPA (5) En la figura 1 se ilustran el algoritmo diagnóstico en caso de sospecha de DMD/B.

Tratamiento:

Actualmente no existe un manejo curativo para la DMD/B, los tratamientos son enfocados hacia el alivio sintomático y el manejo de complicaciones, por esta razón debe involucrar la valoración por diferentes especialistas (3). A la fecha se han establecido estándares de cuidado universales, sin embargo, los pacientes deben ser valorados como mínimo cada año por neurología, fisiatría, cardiología, neumología, fisioterapeutas y nutricionistas. Dependiendo de las complicaciones algunos pacientes requerirán manejo por ortopedia, y endocrinología (2).



Tratamiento farmacológico:

Los corticosteroides, específicamente la Prednisona y el Deflazacort, han sido los únicos medicamentos que han demostrado afectar el curso clínico de la DMD/B, retrasando el curso natural de la enfermedad. Los corticoides hacen parte del manejo estándar del manejo recomendado en la literatura, aunque aun se desconoce el mecanismo de acción específico involucrado (2).

El ensayo clínico realizado en 1974 por Drachman et al, demostró el efecto benéfico de la Prednisona en pacientes con DMD/B prolongando el tiempo hasta la pérdida de la marcha y mejorando la fuerza muscular por más de un año, al utilizar dosis de 0.75mg/Kg al día, sin embargo, los efectos secundarios fueron motivo de preocupación (14). Estudios posteriores con Deflazacort, que es un derivado oxazolinico de la Prednisona, evidenciaron que el tratamiento diario con el mismo a dosis de 0.9mg/Kg, tiene una eficacia equivalente y con un potencial menor de generar efectos secundarios que la Prednisona (14).

Dentro de los efectos secundarios comunes del uso crónico de glucocorticoides se ha observado ganancia de peso que puede resultar en obesidad; osteoporosis que se ve exacerbada por la debilidad muscular y puede generar fracturas vertebrales o de huesos largos; talla baja y retraso en el inicio de la pubertad también son efectos frecuentemente observados (2).

Para disminuir los efectos secundarios de los glucocorticoides se han utilizado varios regímenes de dosificación alternativos al uso diario de los mismos, por ejemplo, el uso de prednisona alternante durante 10 días y suspender durante los siguientes 10 días o utilizar durante los primeros 10 días del mes. También se ha probado la administración de dosis altas los fines de semana, lo cual ha demostrado tener eficacia similar a la administración diaria y con efectos secundarios similares (2,5).

De acuerdo a las recomendaciones presentadas en las guías del CDC (Centers for Disease Control), elaboradas en el año 2010, debe realizarse un manejo riguroso y estandarizado para los efectos secundarios predecibles del uso crónico de glucocorticoides con el objetivo de maximizar su efecto benéfico (15). Algunas guías sugieren iniciar la terapia entre las edades de 2 y 5 años en niños cuya fuerza muscular se encuentre disminuyendo (2).

Terapias emergentes:

Se han desarrollado recientemente nuevas terapias que apuntan fundamentalmente a la corrección del defecto molecular en el gen DMD/B induciendo la expresión de una proteína funcional o semifuncional.

Como ya se ha mencionado uno de los tipos de mutaciones que pueden presentarse en el DMD/B son las mutaciones puntuales. De estas, las mutaciones *non-sense* (sin sentido)

generan un codón de parada o codón "stop" prematuro en el mRNA. Existe en la actualidad un medicamento denominado Atularen cuyo mecanismo de acción logra que ese codón temprano de parada sea ignorado permitiendo la producción de la proteína. Este medicamento ha demostrado eficacia clínica en estudios clínicos en fases tempranas, retrasando el deterioro de la función muscular, contribuyendo a la preservación de la marcha y de la función pulmonar (2,5).

Existe otra terapia en desarrollo denominada salto de exón o "Exon-skipping", cuyo objetivo es restaurar el marco de lectura del DMD/B y permitir la producción de una proteína más pequeña pero parcialmente funcional o con fenotipo leve (15). Esto se obtiene mediante el salto de un exón utilizando oligonucleótidos antisentido que son pequeñas cadenas conformadas por 20-30 nucleótidos que son complementarias a un fragmento de mRNA, y van a ocultar o saltar determinado exón deletado para así no alterar el marco de lectura y producir una proteína parcialmente funcional. Los estudios de desarrollo de estas nuevas terapias aún se encuentran en fases iniciales, pese a esto, han demostrado eficacia y seguridad (12).

Conclusiones:

La distrofia muscular de Duchenne/Becker es el tipo de distrofia muscular más frecuente, que se produce como consecuencia de una variante genética en el gen DMD provocando la ausencia o deficiencia de la proteína distrofina, la cual es parte importante del complejo glucoprotéico de la membrana celular de las fibras musculares y que ayuda a resistir el estrés mecánico producido por la contracción muscular. Sin esta proteína se produce degeneración de la fibra muscular lo cual en términos clínicos se traduce en debilidad muscular progresiva. El espectro clínico es variable, sin embargo, los pacientes típicamente van a cursar con debilidad muscular proximal, de inicio en músculos del tronco y extremidades inferiores, generando dificultad para la marcha, caídas frecuentes, dificultad para correr o saltar y que va progresando hasta generar pérdida de la marcha alrededor de los 13 años.

La sospecha clínica en etapas tempranas de la enfermedad es importante y disminuye retrasos en el diagnóstico, el cual se confirma mediante la prueba molecular. Un paciente con sospecha clínica y niveles elevados de CK debe someterse a confirmación por prueba molecular, recomendablemente MLPA. En caso de que a pesar de la sospecha clínica la prueba de MLPA no detecte mutaciones debe realizarse secuenciación para identificar posibles mutaciones puntuales.

El diagnóstico temprano es fundamental para la instauración del manejo el cual debe ser multidisciplinario involucrando distintas áreas de la medicina, con el objetivo de retrasar el inicio de la pérdida de funcionalidad muscular y finalmente la pérdida de la marcha. El uso de corticosteroides ha demostrado mejorar el curso clínico de la enfermedad y hace parte del manejo estándar de estos pacientes. El esquema de dosificación puede ajustarse dependiendo de los efectos secundarios que puedan presentarse.

Agradecimientos

Esta publicación se enmarca en el proyecto de investigación financiado en parte por una donación de los Laboratorios Pint-Pharma de Colombia, PTC Therapeutics y por la Pontificia Universidad Javeriana, Proyecto de investigación-Vicerrectoría de Investigación: 8479.

REFERENCIAS

1. Kang PB, Kunkel LM. The Muscular Dystrophies. In: Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson KM, et al., editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2014.
2. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and Emerging Treatments for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):723–42.
3. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, De Kock S, Butt T, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: An evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–21.
4. Sansovi I, Bariši I, Dumi K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet*. 2013;51(3–4):189–201.
5. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, DJ., Case LE., Clemens, PR., Cripe, L., et al. Diagnóstico y tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne. Part 2: Implementación de la atención multidisciplinaria. *Lancet Neurol*. 2010;2(9):177–89.
6. McKusick V, Tiller G. Muscular dystrophy, duchenne type; dmd. OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man®. <https://www.omim.org/entry/310200?search=dmd&highlight=dmd>. (Fecha de consulta: 16 de Agosto, 2018).
7. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet*. 2016;53(3):145–51.
8. García-Acero M, Pineda T, Guerra-Torres M, García-Robles R, Ayala-Ramírez P, Buitrago T, et al. Análisis del espectro mutacional de la distrofia muscular de Duchenne en un grupo de pacientes colombianos. *Neurol Arg*. 2018;10(3):137–146
9. de Sá C dos SC, Fagundes IK, Araújo TB, Oliveira ASB, Fávero FM. A relevância da avaliação do controle de tronco na distrofia muscular de Duchenne: A Segmental Assessment of Trunk Control. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(10):791–5.
10. Flanigan K. The Muscular Dystrophies. *Semin Neurol*. 2012 Nov;32(03):255–63.
11. Bello L, Pegoraro E. Genetic diagnosis as a tool for personalized treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol myopathies cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2016;35(3):122–7.
12. Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.
13. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015;20(10):18168–84.
14. Drachman DB, Toyka K V, Myer E. Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 1974;2(7894):1409–12.
15. Wong BL, Rybalsky I, Shellenbarger KC, Tian C, McMahon MA, Rutter MM, et al. Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment. *J Pediatr*. 2017;182:296–303.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.078.
16. Aartsma-Rus A, Straub V, Hemmings R, Haas M, Schlosser-Weber G, Stoyanova-Beninska V, et al. Development of Exon Skipping Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy: A Critical Review and a Perspective on the Outstanding Issues. *Nucleic Acid Ther*. 2017;27(5):250–9. doi: 10.1089/nat.2017.0682.