



Mi paciente tiene retraso madurativo... Pensar en Duchenne

Dra Sandra Piemonte

Médica de Planta de la Unidad de Neurología del Htal. De Niños Dr. Pedro de Elizalde.

Coordinadora del Grupo de Enfermedades Neuromusculares del Htal. de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

Miembro de Grupo Neuromusculares de SANI

Directora de la Carrera de Neurología Infantil Htal Pedro de Elizalde UBA

Caso clínico 1

- Paciente de 5 años de edad que consulta por caídas frecuentes, le cuesta caminar y saltar.
- Antecedentes:
- Perinatólogico s/p
- Marcha: 14 meses
- Adquisición tardía del lenguaje
- Concorre a sala de 5, notando un retraso en el cumplimiento de las consignas en el jardín.
- Consultó en varias oportunidades por caídas frecuentes desde los 3 años. Fue evaluado por traumatología no encontrando patología por la especialidad, quien lo deriva a Neurología.
- Sin antecedentes familiares de importancia.

AL EXAMEN:

- Trofismo conservado, con aumento del tamaño de las pantorrillas
- Marcha basculante
- Rot + miembros superiores, - en miembros inferiores.
- Pares s/p
- Hiperlordosis lumbar
- Gowers +

- Laboratorio:
- hemograma s/p, GPT 165, GOT145 , resto del hepatograma normal,
- **CPK 8341 U/l**
- coagulograma normal.
- MLPA para gen de distrofina: delección exones 10-17
- IC con Neumonología, Cardiología, kinesio, fono, psp

Caso clínico 2

- Axel, paciente de 18 meses derivado de Gastroenterología: GOT 267, GPT 195, **CPK 11899 U/L**.
- Sin antecedentes perinatales de importancia: 9m/3400 apgar vigoroso
- Sedestación al año, todavía no deambula solo.
- Examen neurológico s/p.

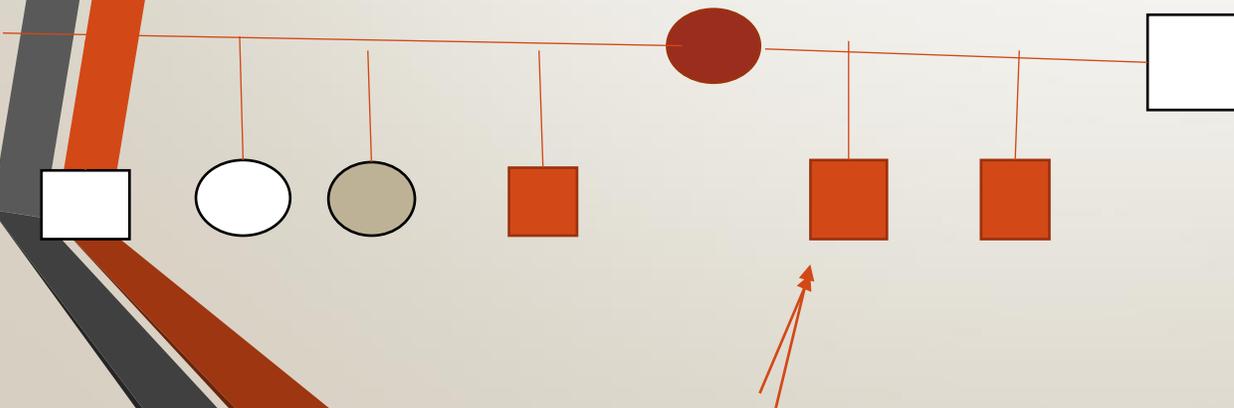
- Marco, hermano de 6 años que concurre a la consulta en el cual se observa:
 - Marcha basculante
 - signo de Gowers
 - ROT – en MMII
 - ROT+ en MMSS
 - Debilidad en cintura pélvica
 - Hiperlordosis lumbar
 - Hipertrofia de pantorrillas
 - Refiere trastornos de aprendizaje

- Se solicita laboratorio al hermano mayor con sospecha Dx de DMD:
- **CPK 17460 U/L, GOT 345, GPT 305**
- MLPA del gen de distrofina: **delección en exones 51 al 59**
- Axel (hermano menor) misma mutación
- Madre : portadora obligada
- Hermana de 3 años: descartada
- Hermana de 5 años portadora

Caso clínico 3

Paciente de 6 años derivado de pediatría por dificultades en la marcha y torpeza motora.

Vive con la tía abuela, antecedentes perinataológicos inciertos, 6 hermanos refiere uno de ellos varón de 17 años en silla de ruedas, 2 tíos maternos fallecidos sin causa clara por no estar en contacto.



- Examen físico:
- Deambulación con marcha miopática, hiperlordosis lumbar, hipertrofia de pantorrillas (seudohipertrofia), signo de Gowers+, trastorno de lenguaje, no refiere trastornos deglutorios, y camina hasta 3 cuadras.
- Se solicita:
- Laboratorio: HGR, HGT, CPK, amonio, láctico.
- **CPK 11322 U/L, GOT 420, GPT 311, resto s/p**
- IC con Neumonología, Cardiología,
- Psicodiagnóstico, valoración por fonoaudiología y kinesiología.
- Estudio molecular MLPA: normal
- Secuenciación del gen de distrofina compatible con mutación nonsense stop codón exón 66.



- Concurre el hermano de 5 años Lucas:
- Clínica similar con mayor compromiso en la cintura pelviana, y se comprueba la misma mutación.

Diagnóstico de sospecha

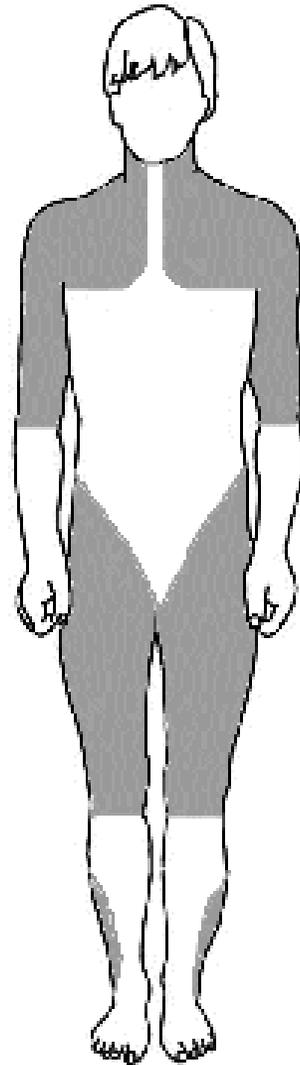
- Clínica
- Aumento de CPK
- Antecedentes



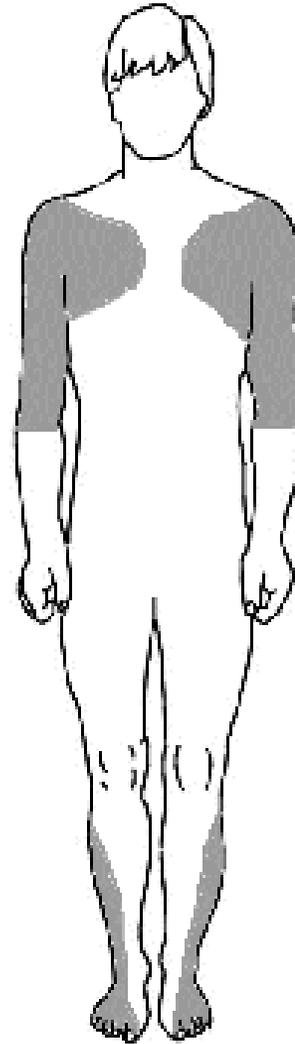
DISTROFIA MUSCULAR

Distrofias musculares

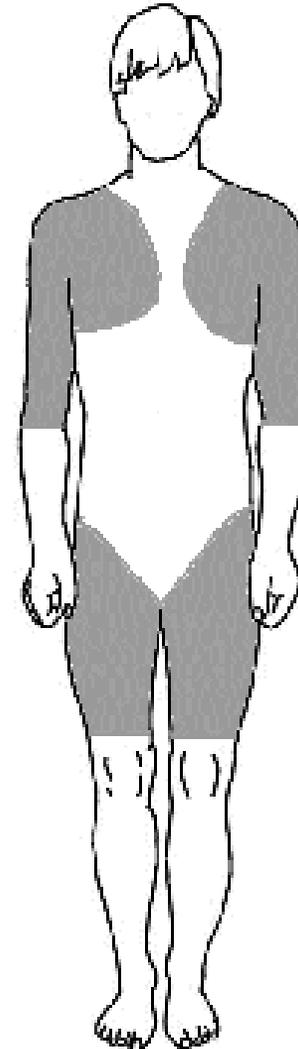
- Son enfermedades hereditarias, lenta o rápidamente progresivas, que afectan principalmente al músculo estriado.
- Tienen en común un patrón distrófico de necrosis- regeneración característico en la **biopsia** muscular.
- Las distrofias musculares se agrupan clínicamente en:
 - **DISTROFINOPATIAS** (Duchenne y Becker)
 - **Otras distrofinopatias**
 - Cardiomiopatía dilatada ligada al cro X
 - Miopatía aislada del cuádriceps
 - Mioglobinuria con calambres musculares hiperckemia
 - **NO DISTROFINOPATIAS:**
 - distrofia facioescapulohumeral (FSH)
 - distrofias de cinturas (LGMD, del inglés limb girdle muscular dystrophy),
 - distrofia de Emery-Dreifuss (DMED)
 - distrofias musculares congénitas (DMC)
 - distrofia distal y
 - distrofia oculofaríngea



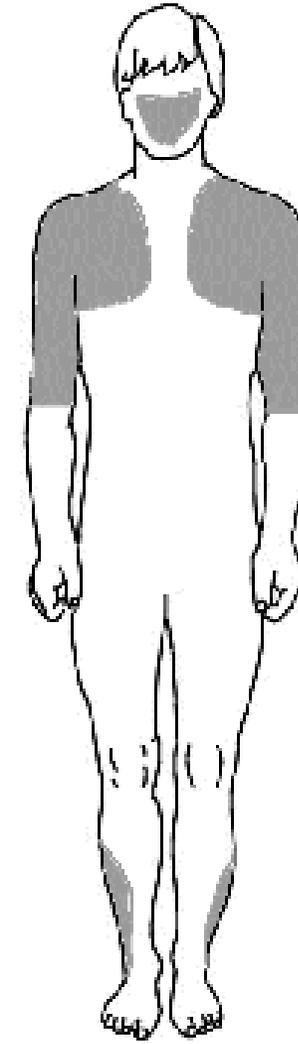
Duchenne and
Becker Types



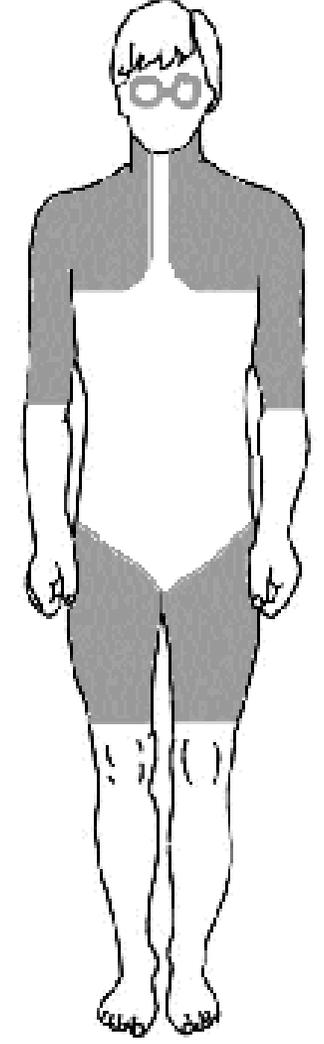
Emery-Dreifuss
Type



Limb Girdle
Type

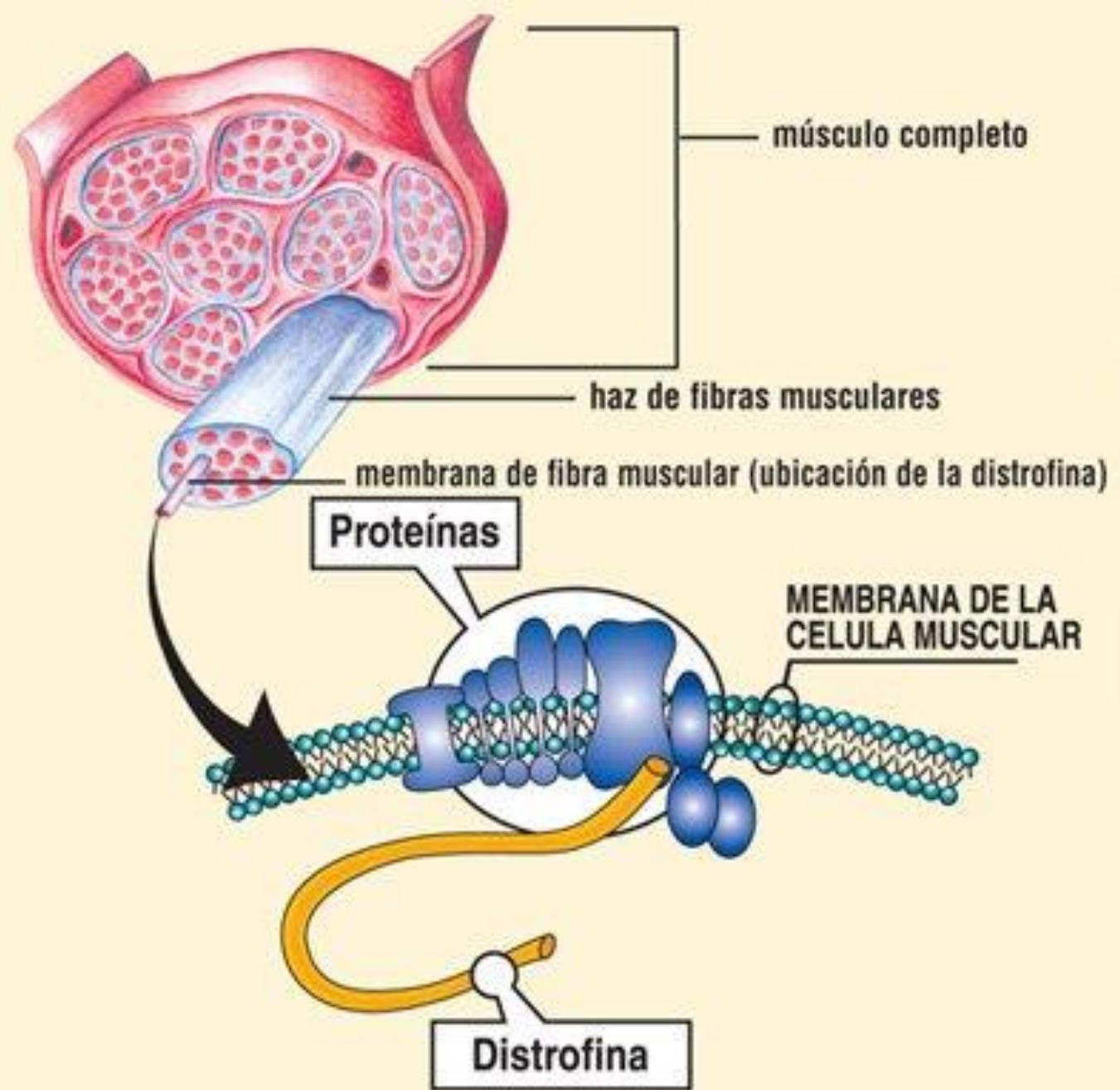
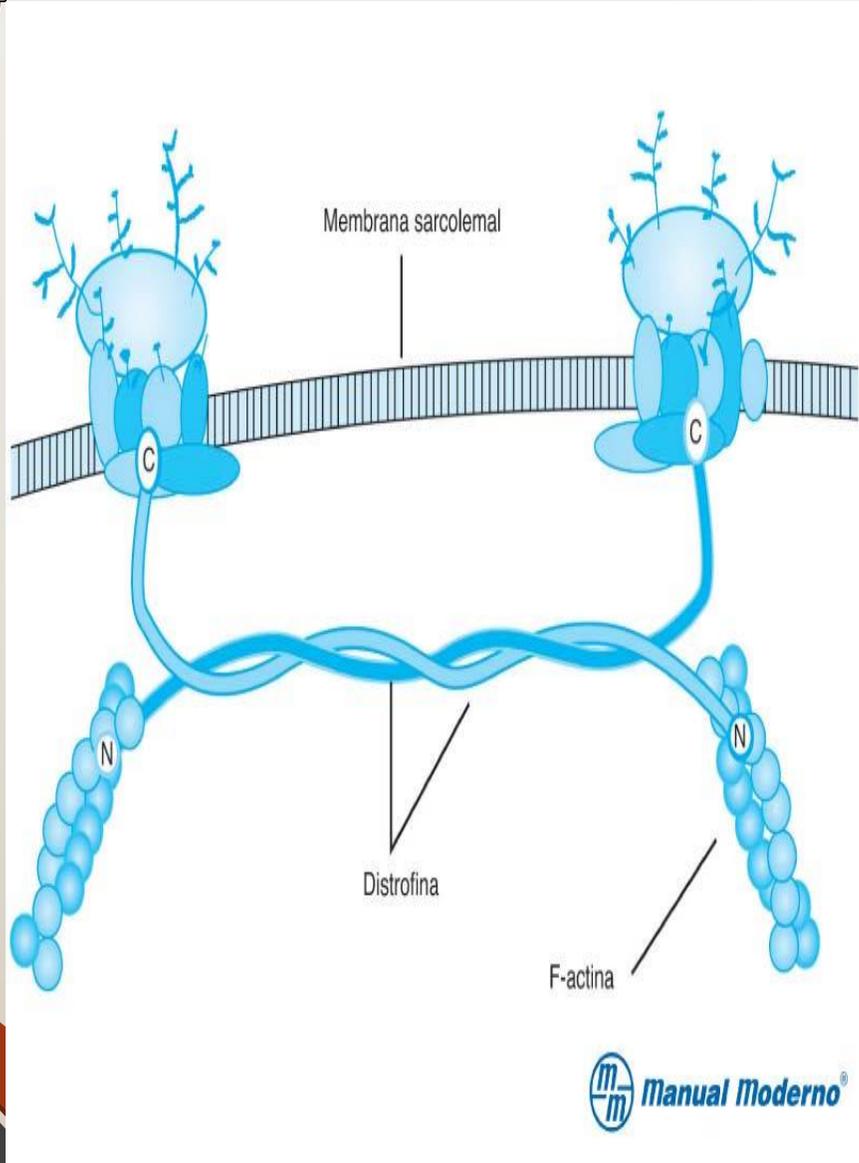


Facioscapulo-
humeral Type

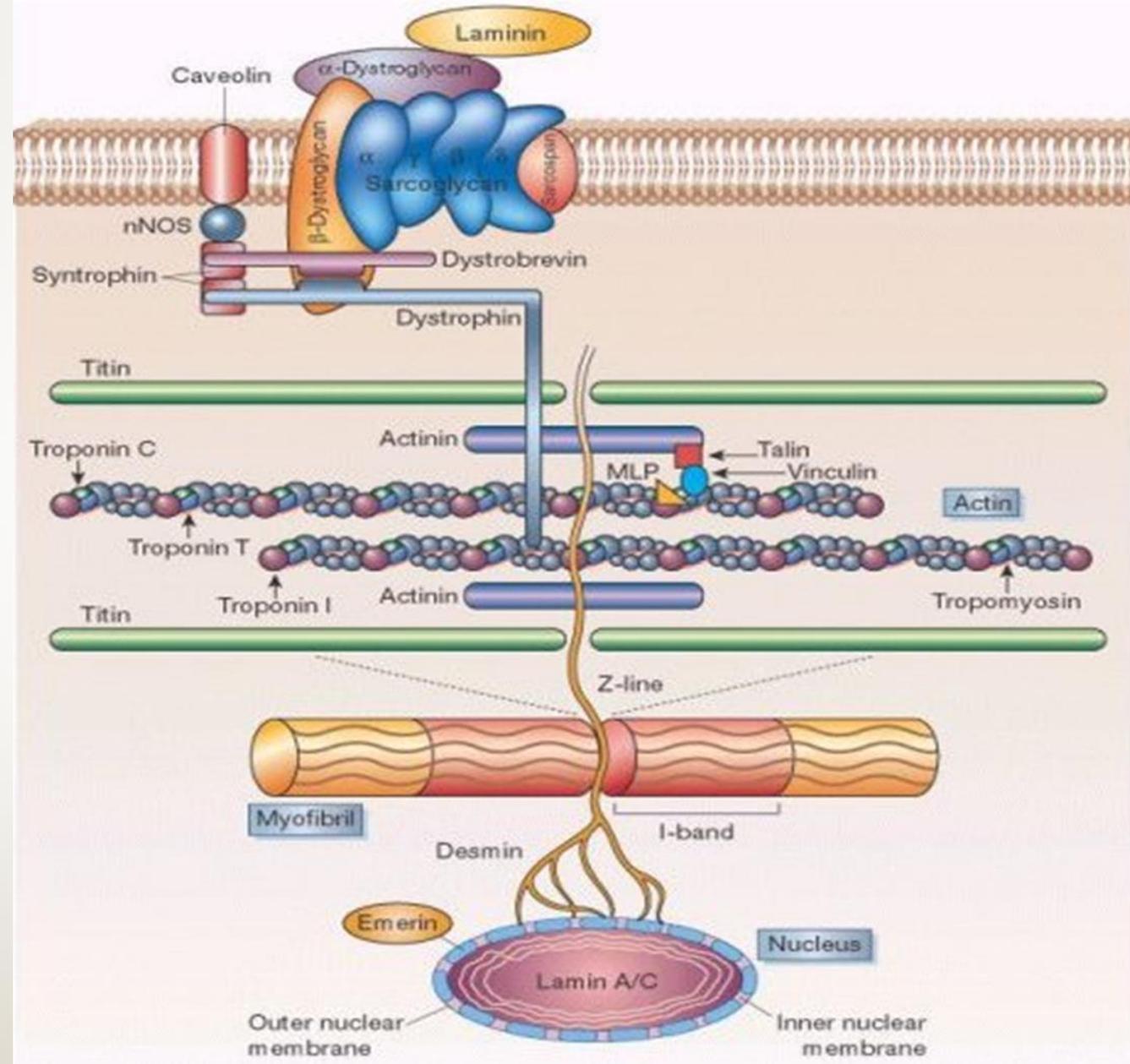


Oculopharyngeal
Type

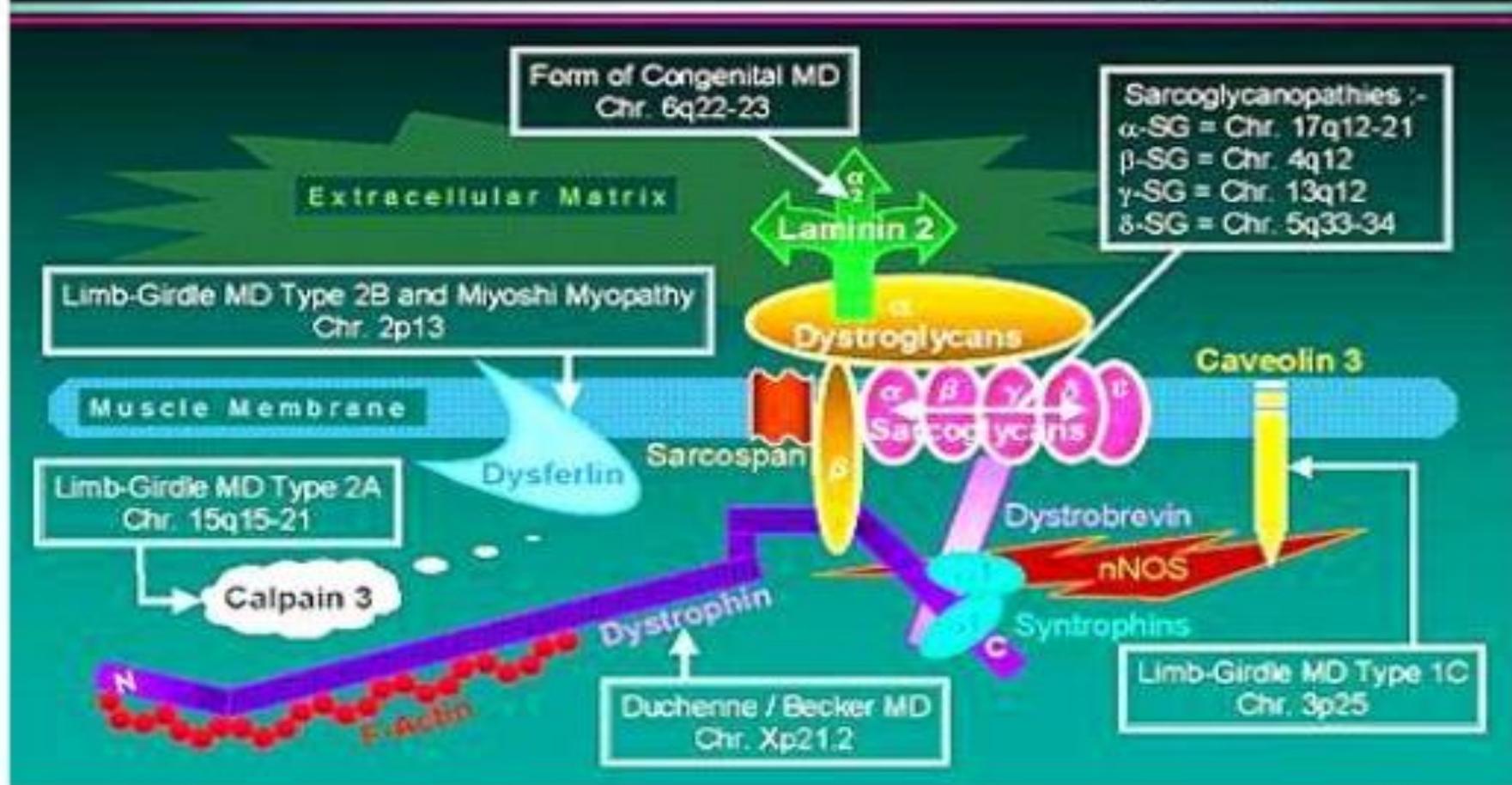
Main areas of muscle weakness in different types of dystrophy



- Se producen por una disrupción del complejo distrofina-glicoproteínas (DAP).
- Este complejo transmembrana se subdivide en dos:
 - sarcoglicano-sarcospano (CSS) y
 - distroglicano (CD).
- Tiene varias funciones, que incluyen la de soporte estructural y de señalización a través de la membrana.
- Los componentes subsarcolemales son la
 - Distrofina
 - sintrofina
 - sintetasa del ácido nítrico neural (nNOS)
 - distrobrevina.
- Los sarcoglicanos (α , β , γ y δ) y el β -distroglicano forman parte de la membrana. El α -distroglicano se conecta con α 2-laminina (merosina) de la matriz extracelular, donde se ubica también el colágeno VI.
- De esta manera la proteína distrofina proporciona el acoplamiento mecánico entre el sarcolema y el citoesqueleto de la fibra muscular

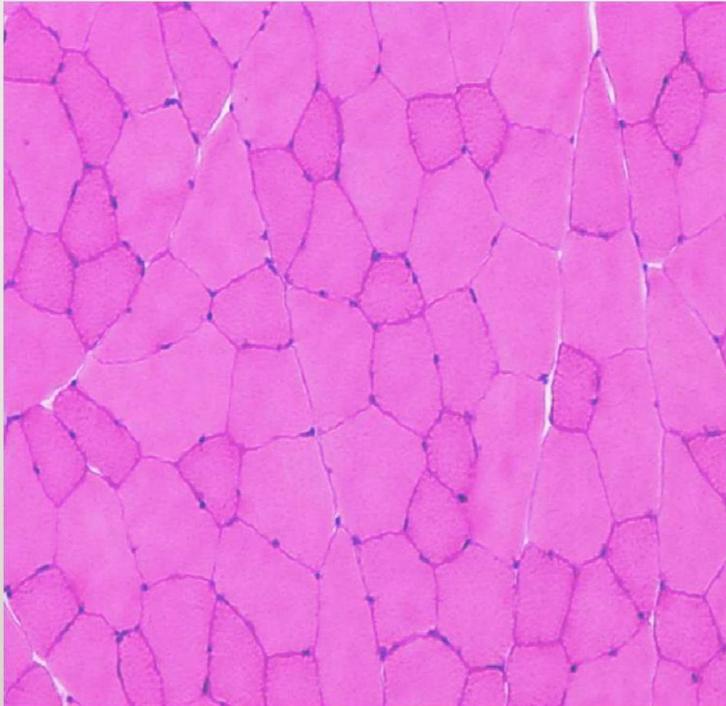


Membrane-Associated Proteins And Their Dystrophies

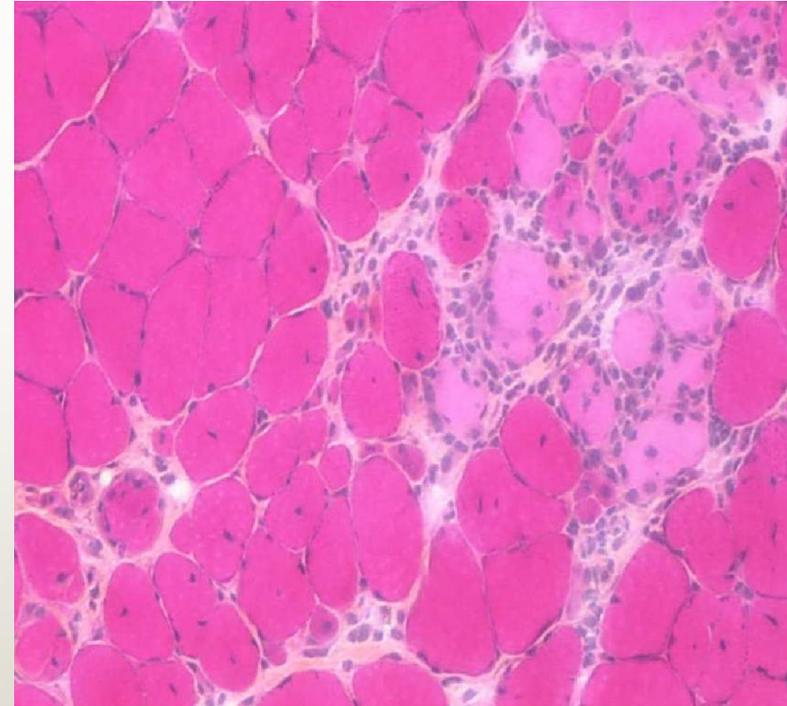


Biopsia muscular distrofias musculares

Normal



Infiltrado inflamatorio, variación en el tamaño de las fibras, necrosis, regeneración

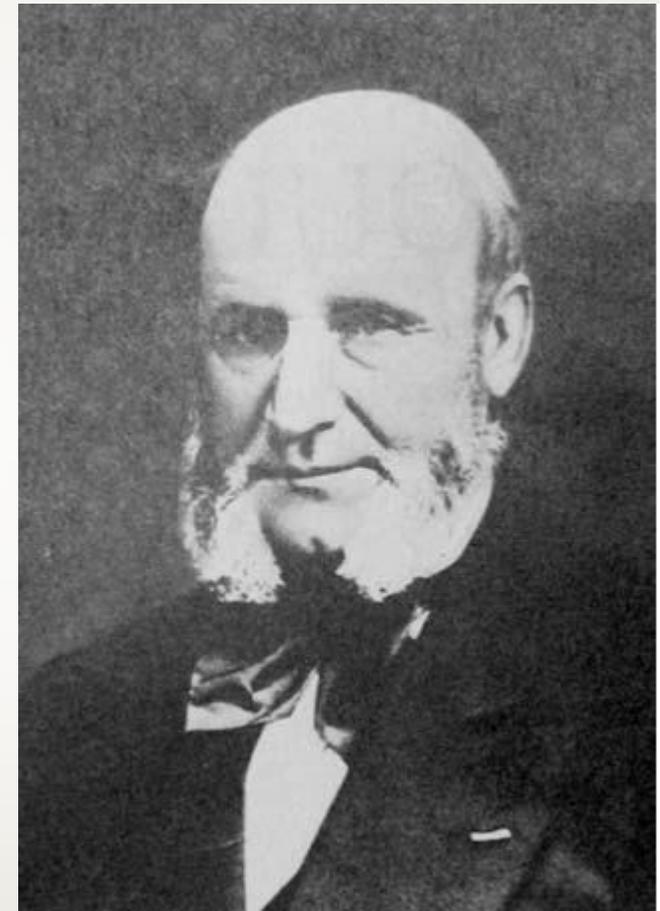


DISTROFIA DE DUCHENNE

La primera descripción clínica de distrofia muscular la debemos a Giovanni Semmola en 1834, en una conferencia a la Academia Pontaniana en Nápoles, donde describía dos casos (niños) de una hipertrofia muscular característica, (la pseudohipertrofia gemelar típica de la Distrofia muscular de Duchenne)

Fue el neurologo frances Guillaume Benjamin Amand Duchenne (1806–1875), en 1861 publica en su libro "Paraplegie hypertrophique de l'enfance de cause cerebrale", detalles de un niño con esta condicion.

El Medico aleman Peter Emil Becker describe una enfermedad similar pero con mayor supervivencia que mas tarde se llamara distrofia de Becker.



Distrofia muscular de Duchenne DMD

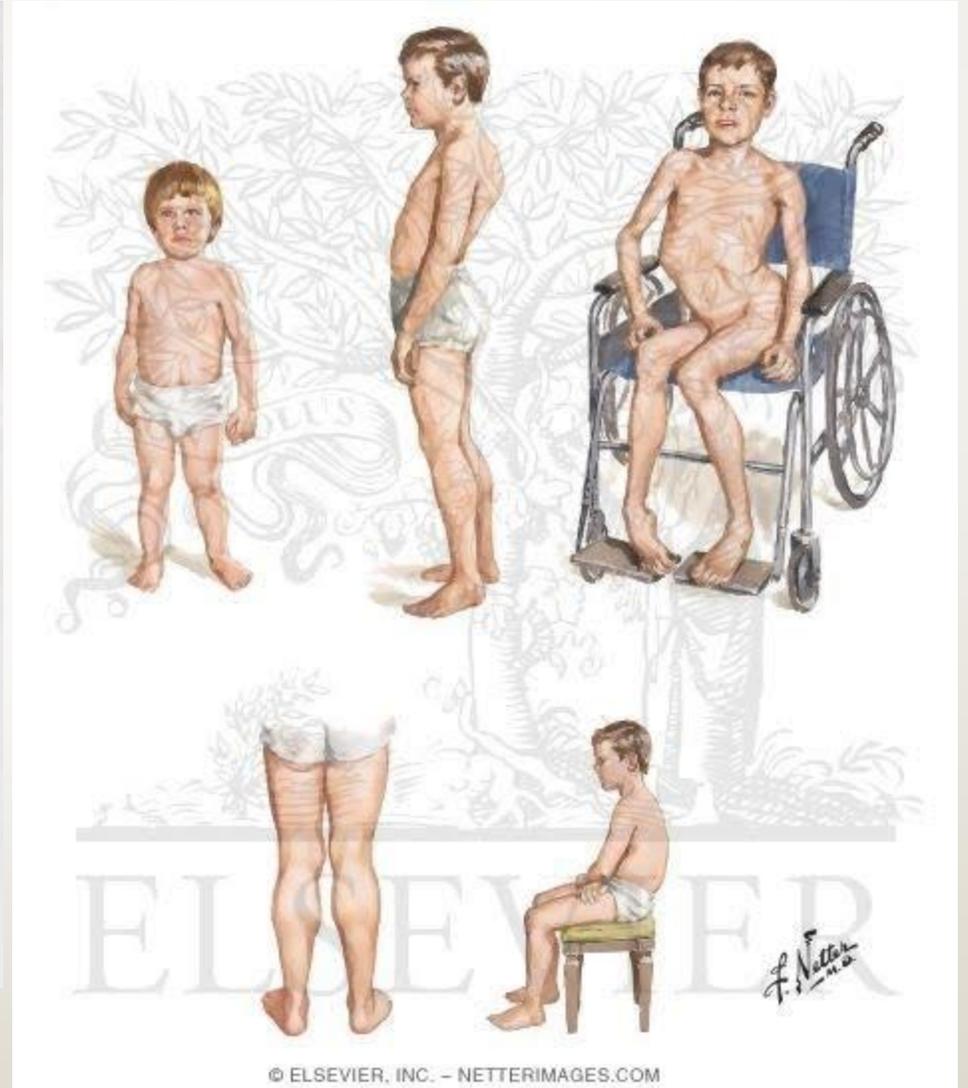
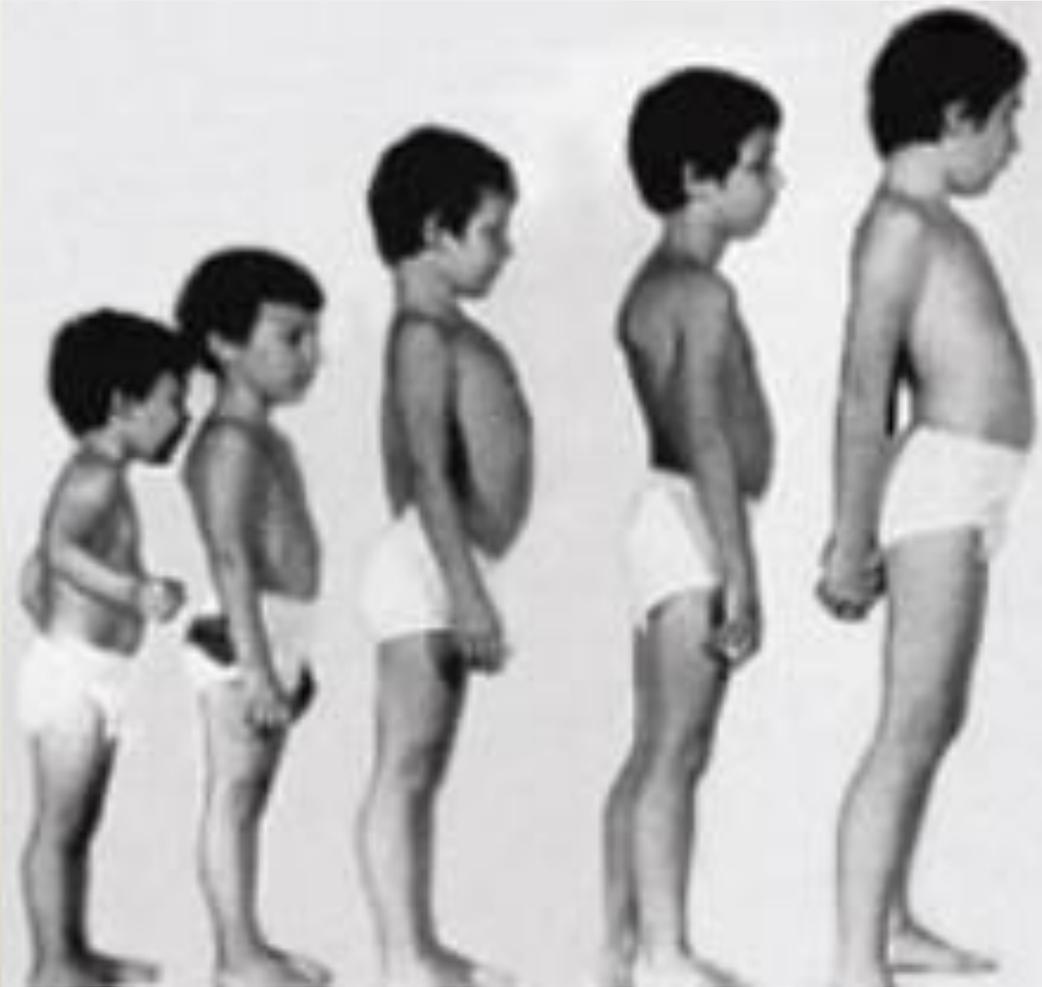
- La DMD es un desorden neuromuscular progresivo, recesivo ligado al X, causado por mutaciones en el gen de la distrofina, resultando en la ausencia o insuficiente distrofina funcional, que permite la fuerza, estabilidad y funcionalidad de las miofibras.
- Prevalencia de 1-9/100.000
- Incidencia de 1/3.300 varones nacidos vivos.

CLÍNICA

- Comienza entre los 2 y los 4 años, los síntomas no son visibles al nacimiento.
- Retraso motor (40%): caídas frecuentes, dificultad para subir escaleras y levantarse del suelo o tendencia a caminar de puntillas (retracción aquílea)
- Marcha anormal (30%)
- Trastorno del lenguaje y el habla (8%)
- Déficit intelectual mas del 1/3 pacientes

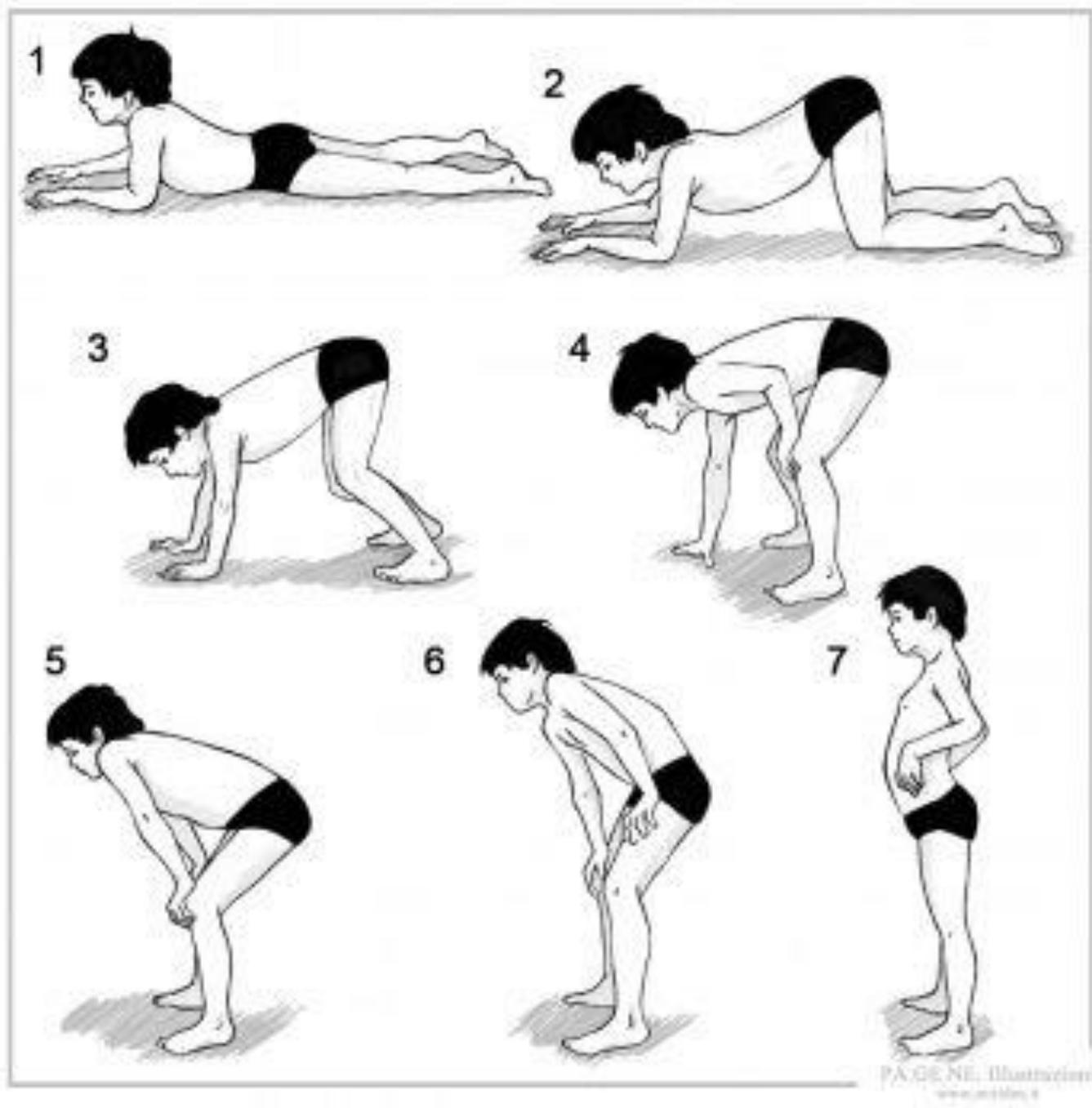
CLÍNICA

- Los signos característicos son:
- Debilidad de cinturas
- Hipertrofia o pseudohipertrofia gemelar
- CI límite
- Fase de meseta entre los 4-8 años, seguida de un declive progresivo en la que la pérdida de fuerza muscular se acentúa y las capacidades adquiridas se van perdiendo
- Aparición de retracción aquiliana, escoliosis y pérdida de la deambulaci3n antes de los 15 años.
- El signo de Gowers, o maniobra de pararse trepando sobre s3 mismo es positivo





Hospital Pedro
de Elizalde



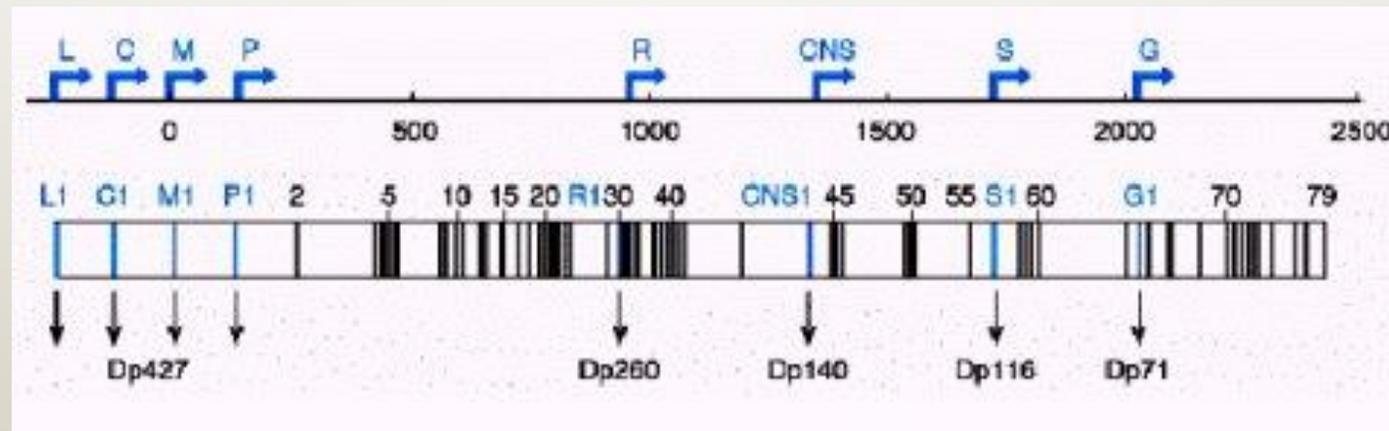


Hospital Pedro
de Elizalde

AMBULATORIA TEMPRANA	AMBULATORIA TARDIA	NO AMBULATORIA TEMPRANA	NO AMBULATORIA TARDIA
Debilidad en miembros inferiores	Marcha cada vez más dificultosa	Pérdida de la marcha	Debilidad progresiva en extremidades superiores
Marcha con balanceo de caderas.	Pérdida de la habilidad para subir escaleras y levantarse del suelo	Pérdida de la capacidad de mantenerse de pie	Complicaciones cardíacas y respiratorias
Marcha de puntillas	Primeros síntomas de escoliosis	Desarrollo de escoliosis	
Limitación para subir escaleras			
Maniobra de Gowers			
Imposibilidad para saltar			
Dificultad en aprendizaje y problemas de conducta			

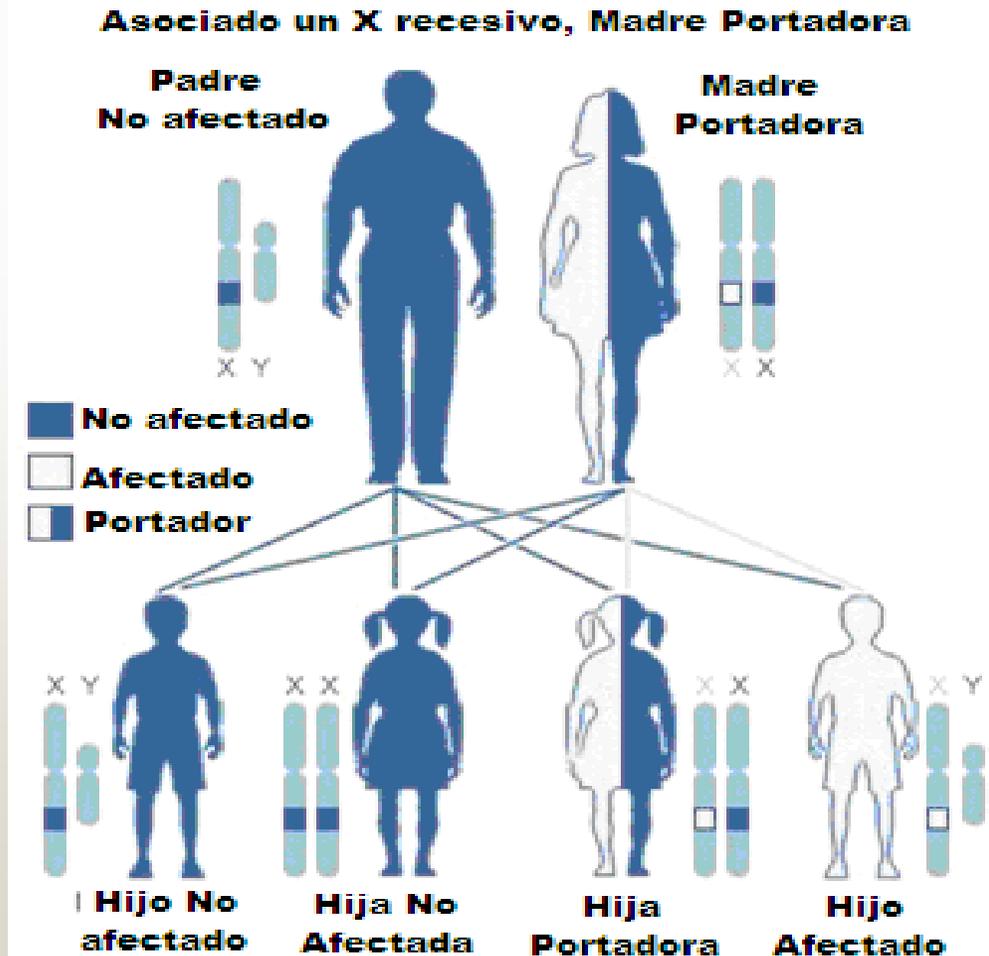
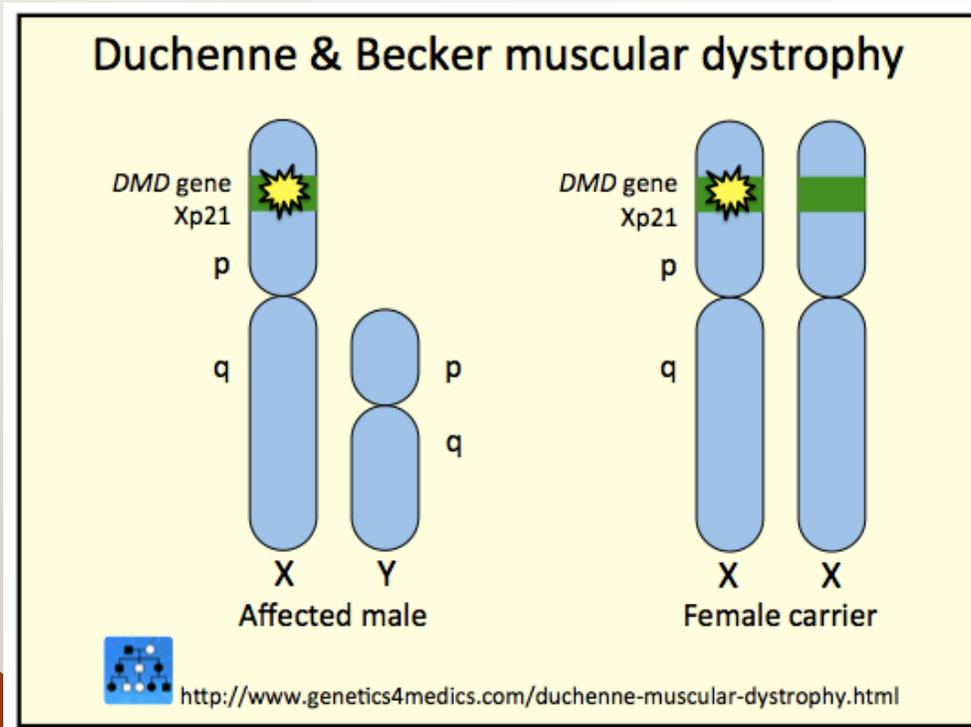
La DMD se produce debido a mutaciones en el gen de la distrofina.

- El gen de la distrofina, localizado en el cromosoma X, específicamente en Xp21, está formado por 2,4 millones de pares de bases, lo que lo convierte en el gen más grande que se ha encontrado en humanos, ya que representa el 1,5% del cromosoma X.
- El 0,5% del gen, o sea, 13.973 pares de bases, contiene los 79 exones que codifican para la síntesis de la proteína distrofina, de 427 kD



La DMD presenta un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, suele afectar a varones.

No obstante, un 10% de las mujeres portadoras de la mutación muestran alguna de las manifestaciones leve, y que puede incluir o incluso afectar exclusivamente a la función cognitiva y/o cardiaca.

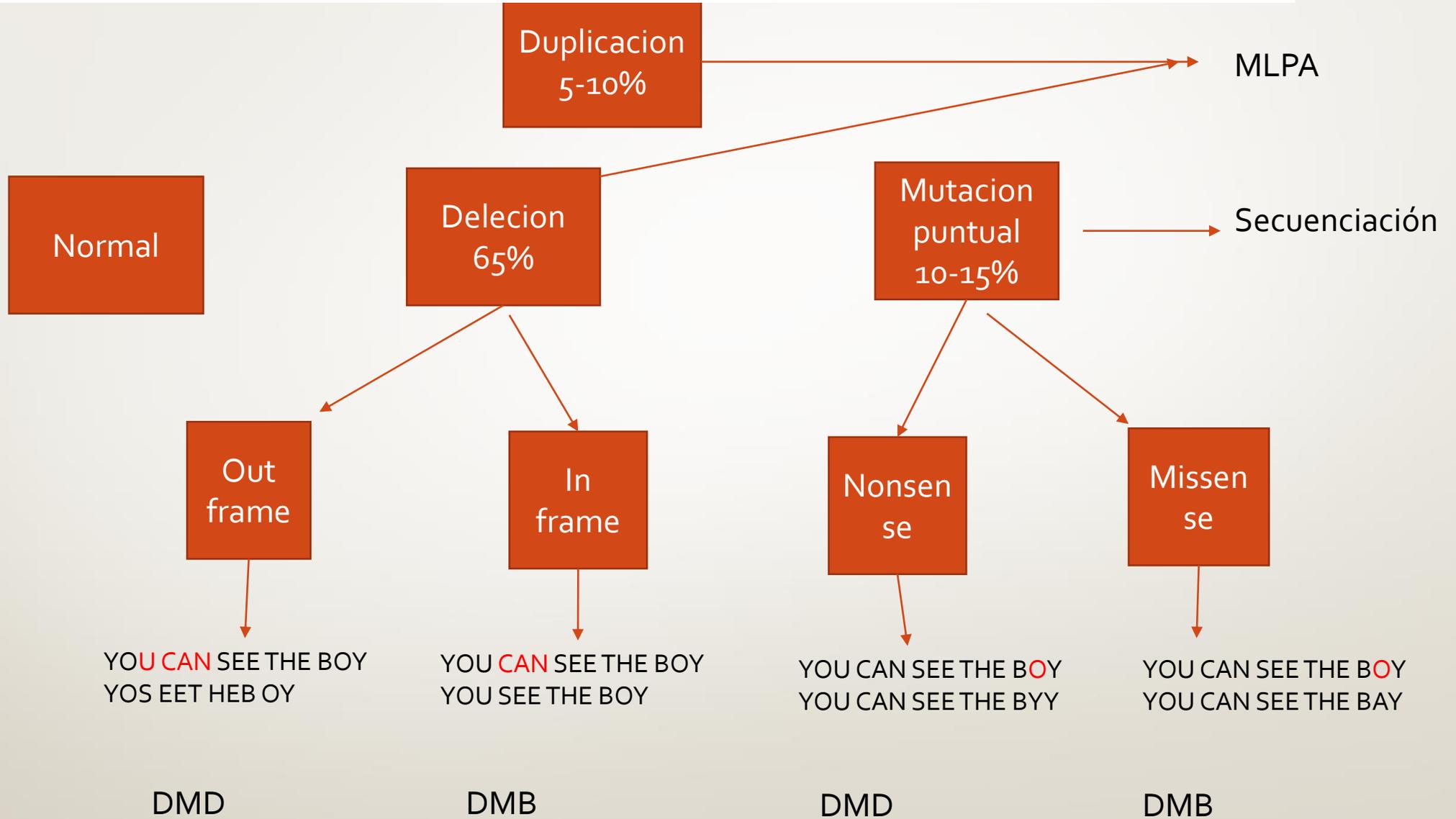
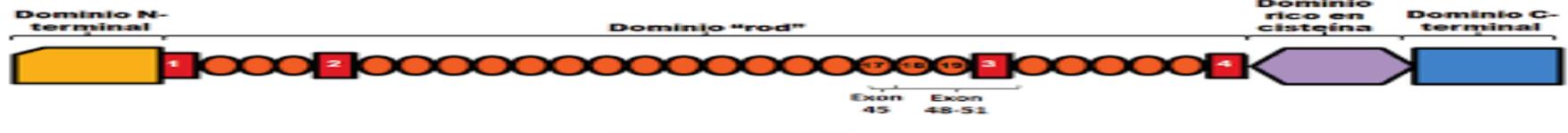


- 65% deleción de uno o más exones
 - 5-10% duplicación
 - el resto mutaciones puntuales.
-
- Revisión de 8 Hospitales en España 284 pacientes (2007-20014):
 - 46,1% grandes deleciones
 - 19,7% grandes duplicaciones
 - El restante 34,2% mutaciones puntuales, destacando las sustituciones nucleotídicas tipo *nonsense* que aparecen en la mitad de los casos.

- Como consecuencia de estas mutaciones se transcribe un ARNm con un marco de lectura alterado, lo que origina una proteína trunca (no funcional), que es rápidamente degradada, con la consiguiente ausencia de distrofina y alteración de todo el complejo Distrofina-Glucoproteínas.
- Estas alteraciones conducen a la pérdida de la unión entre el citoesqueleto y el sarcolema y, finalmente, a la necrosis de la fibra muscular



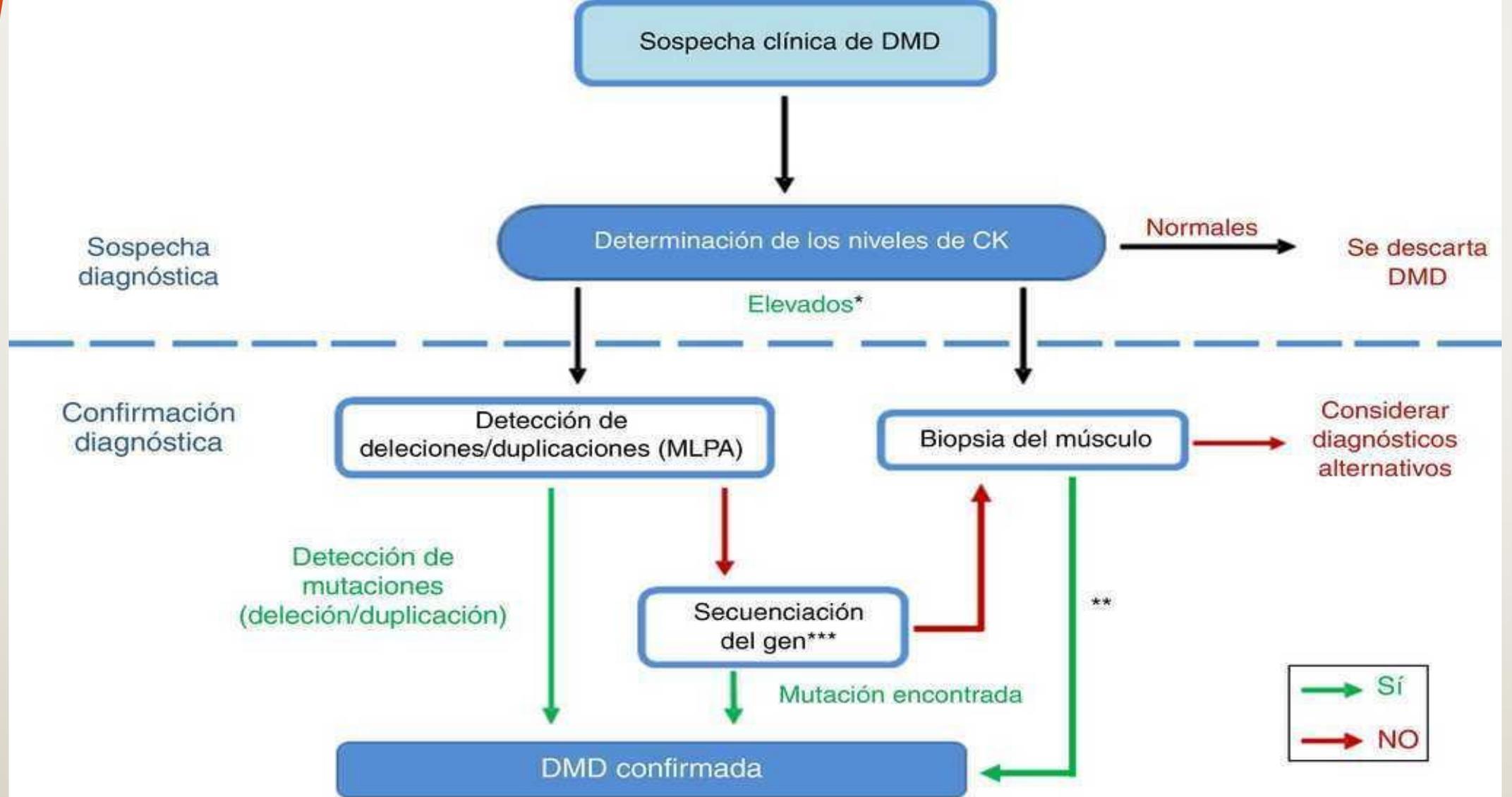
Hospital Pedro de Elizalde



Diagnóstico



- Laboratorio completo: CPK (10 a 100 veces los valores normales)
- Estudio genético: MLPA, secuenciación
- Biopsia muscular con análisis de ARN para mutación puntual (splicing)



*Elevación 10-100 veces por encima de valores normales (20-200 U/l).

**La ausencia de distrofina en la biopsia del músculo confirma la enfermedad, pero es necesario realizar el estudio genético ya que el diagnóstico debe concluir con el consejo genético y la detección de portadoras.

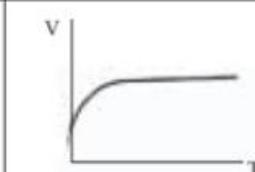
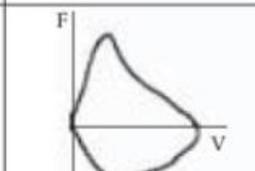
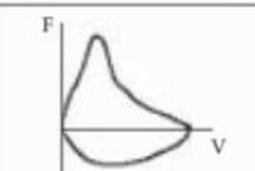
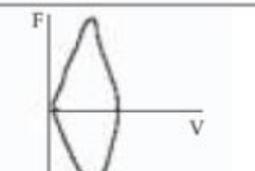
***Detección de mutaciones puntuales.

ASPECTO RESPIRATORIO

- El compromiso respiratorio consiste en un trastorno restrictivo. La hipoxemia con retención crónica de CO₂ ocurre en estadios avanzados, iniciándose como anomalías ventilatorias durante el sueño.
- La evolución espirométrica y gasométrica permite decidir la necesidad de ventilación no invasiva, la cual puede retardar el desarrollo de insuficiencia respiratoria.
- La insuficiencia respiratoria aguda, puede ser precipitada por una infección respiratoria, retención de secreciones, atelectasias, o por fatiga y parálisis de la musculatura respiratoria y constituye la principal causa de muerte.
- La muerte se debe a fallo respiratorio o cardíaco. La mayoría de los pacientes presenta miocardiopatía dilatada después de los 19 años.



CURVAS ESPIROMETRICAS

	Normal	Obstructiva	Restrictiva
Espirometría			
Curva flujo volumen			
Interpretación en función de valores teóricos	CVF > 80% VEF1 > 80% VEF1/CVF > 85% FMF > 60%	CVF < N > VEF1 < VEF1/CVF < FMF <	CVF < VEF1 < VEF1/CVF N FMF N

> Aumentado; < Disminuido; N: Normal.

Abreviaturas:

CVF: Capacidad vital forzada.

VEF1: Volumen espiratorio forzado en el 1º segundo.

FMF: Flujo medio máximo forzado.

V: Volumen.

T: Tiempo.

F: Flujo.

Tratamiento farmacológico:

- Deflazacort: 0,9-1 mg/k/día
- Deltisona : 0,75 mg/k/dia
- Valorar efectos adversos.
- Agregar: calcio, vit D, dieta hiposódica.

Nuevas terapéuticas

- Terapias modificadoras de las consecuencias de la ausencia de distrofina:
 - ❖ Vamorolone
 - ❖ Idebenona
 - ❖ Givinostat
- Terapias modificadoras de la expresión de distrofina:
 - Ataluren
 - Exon skipping exones 45 (Casimersen), 51 (Eteplirsén) , 53 (Golodirsén)
 - Terapia CRISPR-CAS9
 - Microdistrofinas asociadas a adenovirus

Seguimiento de los pacientes

- Kinesiología: evaluaciones semestrales, escalas de función motoras (*North Star Ambulatory Assessment* en la fase ambulatoria o la *Performance of Upper Limb Scale* en la fase no ambulatoria), ejercicios de elongación, ortesis, etc
- Neumonología: Durante la fase ambulatoria, la capacidad vital forzada (CVF) ha de evaluarse anualmente, luego cada 6 meses. Inmunización contra neumococo e influenza.
- Cardiología: controles anuales hasta los 10 años luego cada 6 meses para evitar la cardiomiopatía dilatada.
- Nutrición y gastroenterología : control de peso (corticoides, sedentarismo, disfagia, etc)
- Fonoaudiología: valorar deglución
- Endocrinología: metabolismo fosfocálcico
- Traumatología: mejorar la dorsiflexión del pie, evitar las contracturas y la escoliosis.
- Psicología y Psicopedagogía
- Cuidados Paliativos



Nuestro trabajo

En nuestro Hospital desde el año pasado formamos el

Grupo de Enfermedades Neuromusculares,

con los Servicios de:

Neumonología: Dr Dardo Aguilar

Kinesiología: Lic Noemi Ledesma y Natalia Fernandez

Neurología: Dra Graciela Contreras y Sandra Piemonte

Fonoaudiología: Lic Cecilia Obeid y Micaela Navas

Psicología : Lic Emilia Martinez

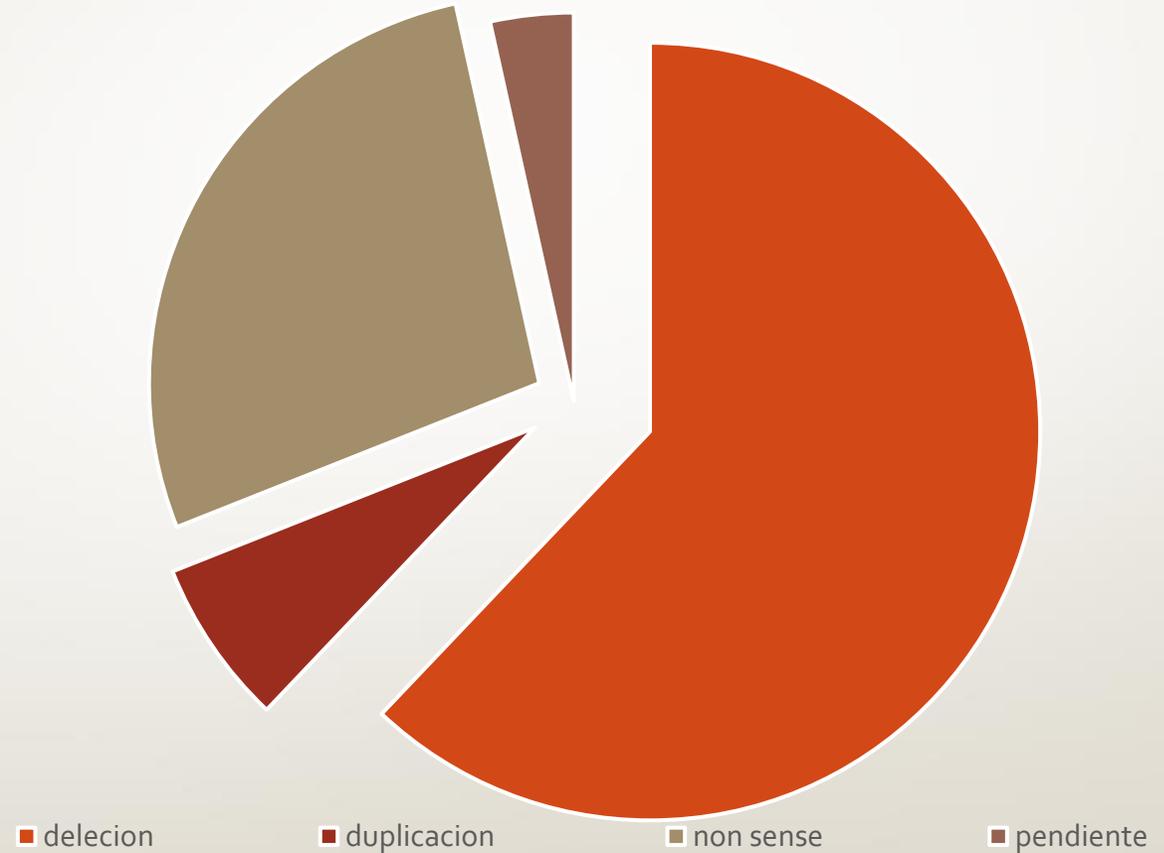
Cuidados Paliativos: Dra Maria Yazde Puleio

Pediatría: Maria Jose Chiolo



Hasta la fecha, con respecto a los niños con DMD:

tenemos diagnosticados 29 pacientes con DMD, de los cuales 18 corresponden a deleciones, 2 a duplicaciones, 8 a mutaciones nonsense (3 parejas de hermanos), y 1 tienen pendiente el estudio molecular.



Conclusiones

- Todo niño con retraso motor pedir **CPK!!!**
- Niño con alteración en las transaminasas sin otra causa que lo explique pedir **CPK!!!** 15 % de los pacientes con DMD vienen por transaminasas elevadas.
- Revisar a los niños ,ver la marcha , la columna, evaluar el lenguaje el desarrollo escolar, ante el primer signo o síntoma pedir **CPK!!!**
- Es importante el diagnóstico precoz de esta patología, la implementación de las medidas de sostén, el tratamiento corticoideo a partir de los 5 años, el consejo genético y las nuevas terapias génicas en estudio.



Hospital Pedro
de Elizalde

Día Mundial de Concientización Duchenne 7 de Septiembre

YO ME SUMO

DUCHENNE AWARENESS
DAY

7 sept



Bibliografía

- Rev Chil Pediatr 2012; 83 (3): 258-261
- Lancet Neurology 2018 Published Online January 23, 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
- REV NEUROL 2009; 49 (7): 369-375
- [Neurology, Volume 32, Issue 6, July–August 2017, Pages 377-385](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.12.004)
<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.12.004>
- <http://dx.doi.org/10.1177/0883073810371004>
- DOI: 10.1016/j.nrl.2018.01.001
- [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
- <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0052512>
- <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160195>



Conflicto de intereses

Speakear de PTC Therapeutics