

Distrofia Muscular de Duchenne y Becker



¿Qué son?

Pertencen a un grupo de enfermedades neuromusculares crónicas de carácter progresivo, causadas por mutaciones en el gen que codifica la **distrofina**. Es la forma más común de distrofia muscular hereditaria de inicio en la infancia.



Patrón de herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X.

- Deleciones → 68%
- Duplicaciones → 11%
- Pequeñas mutaciones → 20%
- 1/3 son mutaciones *de novo*

1/3.600-6.000 masculinos nacidos vivos.



Gen que codifica la distrofina

Es el **gen más grande** identificado hasta ahora, consta de 79 exones y 2.2 Mb (1% del DNA del cromosoma). Se localiza en la **banda p21 del cromosoma X**.

DUCHENNE

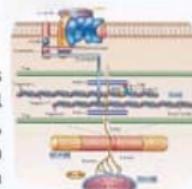
Variante más severa de la distrofia muscular. La **distrofina pierde por completo su función**, ya sea por una ruptura en el marco de lectura o por la generación prematura de un codón de paro. Las fibras musculares se dañan con mayor facilidad en la contracción, que se traduce en inflamación y reemplazo de las fibras musculares por **tejido fibrótico**.

BECKER

La **distrofina conserva una función parcial**, debido a que no se interrumpe el marco de lectura. Su presentación y evolución es más tardía.

Distrofina

Proteína que cuya función es proteger la fibra muscular al momento de la contracción, mediante la unión de la actina con el tejido conectivo que rodea cada fibra.



Presentación Clínica

Los síntomas aparecen dentro de los 4 primeros años:



Debilidad muscular predominio proximal (**Signo de Gowers**)

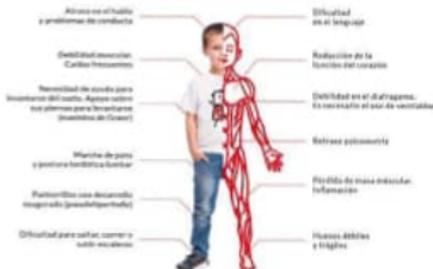


Caidas frecuentes

Dificultad de la marcha



Retraso en el habla



NOTA: existe una variante intermedia que puede presentarse con **miocardiopatía dilatada**, sin afectación a músculo esquelético.

Diagnóstico y Evaluación

1. Presentación clínica
2. CK y transaminasas elevadas
3. Biopsia*
4. EMG*
5. Pruebas genéticas



*Cuando MPLA no muestra mutaciones y se quiere confirmar el diagnóstico antes de un análisis genético para pequeñas mutaciones.

Diagnóstico Molecular

MPLA

Amplificación por PCR de sondas que pueden hibridarse (sondas ligadas). Cada exón representa un fragmento que puede o no estar presente, de esta manera se detectan las deleciones o duplicaciones, e incluso las pequeñas mutaciones dentro de un exón, ya que esta impide la unión de la sonda. Actualmente es la técnica más confiable y más utilizada, además permite el **diagnóstico prenatal**.

Utiliza sondas que cubren los exones e intrones de la distrofina. Este método permite detectar la abundancia relativa de cada exón, pero también identifica la ubicación del punto de corte.

Array CGH

Sanger

Se utiliza en caso que no se hayan encontrado deleciones o duplicaciones con la técnica MPLA. Probablemente el paciente tenga una pequeña mutación en alguno de los exones. Cabe mencionar que es más caro y tarda más tiempo.

Secuenciación genética de todo el exoma para diagnosticar DMD, que permita la detección de deleciones, duplicaciones, pequeñas mutaciones, e incluso mutaciones dentro de intrones en un solo paso en pacientes diagnosticados o portadores. Podría ser el reemplazo de las técnicas actualmente utilizadas.

Secuenciación de próxima generación