Diagnóstico diferencial entre distrofia muscular de Becker y Duchenne

Mercedes Álvarez Leal*♦ Patricia Magdalena Hernández Sifuentes**
José Alberto Pérez-Zuno***

Resumen

La distrofia muscular de Becker (DMB) es una enfermedad similar en su aspecto y distribución a la distrofia muscular de Duchenne (DMD), pero menos severa. El propósito de esta investigación fue delinear las características más importantes que puedan hacer un diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades. Se estudiaron 38 pacientes: 16 con DMB y 22 con DMD. Clinicamente las dos son muy similares y el mejor criterio para la diferenciación fue la pérdida de la deambulación. La edad de inicio de la sintomatología fue de 10.5 ± 7.2 en la DMB y en la DMD de 2.3 ± 1-1.3 años; mostrando una sobreposición del 18.42 por ciento de DMD y DMB a los 4 años de edad, lo que dificulta el diagnóstico entre ambas enfermedades. El estudio de la Creatinokinasa (CK) no fue significativo.

Palabras clave: Distrofia muscular de Becker (DMB), Disfrofia muscular de Duchenne(DMD).

Summary

The Becker's Muscular Dystrophy (BMD) is a disease with similar aspect and distribution to the Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), although it is usually less severe. The main purpose of this investigation was to outline the most important clinical characterisitics that can help in the differantial diagnosis between these two diseases. Thirty eight patients were studied; 16 with BMD and 22 with DMD. Clinically both are very similar, and the best criteria for the differentation of this two diseases is the inhability to walk. The age of syntomatology onset was 10.5 ± 7.2 years in BMD and 2.3 ± 13 years in DMD showing an overlaping of 18.42% of DMD and DMB at the age of 4, this overlaping difficult the precise diagnosis between both diseases. The creatinokinase (CK) study was not relevant.

Key words: *Becker's muscular dystrophy (BDM), Duchenne's muscular dystrophy.*

Introducción

La distrofia muscular de Becker (DMB) es una enfermedad clínicamente caracterizada por debilidad progresiva, similar en su aspecto y distribución a la distrofia muscular tipo Duchenne (DMD), pero menos severa.[1] La DMB se presenta con una frecuencia de cerca de 1 en 30,000 varones nacidos vivos y la DMD de 1 en 3,500 a 5,000.[2-3]

Ambas enfermedades son recesivas, alélicas, ligadas al cromosoma X y el gen mutante responsable ha sido localizado en la banda 21 del brazo corto del cromosoma X (Xp21) .[4-5]

El diagnóstico de la DMB puede hacerse clínicamente sobre la base de los síntomas y signos, sin embargo, puede confundirse en la niñez con DMD y en el adulto con la distrofia de la cintura pélvica la cual se hereda en forma autosómica recesiva.[1]

Se ha sugerido que el mejor criterio para distinguir la DMD es la edad en la cual el paciente presenta pérdida de la deambulación. Sin embargo, en la DMB se han observado diversos rangos de severidad, por lo que algunas veces la definición clínica ha sido arbitraria.

Debido a este problema, el presente estudio intenta señalar las características más importantes que puedan establecer un diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades.

Material y métodos

El estudio fue hecho entre agosto de 1986 y marzo de 1992. Los pacientes habían sido previamente diagnosticados de DMB y DMD en los departamentos de neurología de los hospitales de la localidad y eran miembros de la Asociación de Distrofia Muscular (DM) de nuestra ciudad (Monterrey, N.L.).

*Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS.
**Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, UANL.
***Departamento de Neurología del H.G.E. Núm. 25, IMSS.

Los criterios para la selección de los pacientes fueron: todos aquellos varones que presentaron distrofia muscular progresiva con patrón hereditario tipo recesivo y ligado al cromosoma X; en los casos aislados, su sintomatología fue determinante para un diagnóstico exacto. El diagnóstico de la DMB y DMD se basó en la información del árbol genealógico, en la sintomatología clínica, la actividad sérica de la creatinokinasa (CK), en el electromiograma y la biopsia muscular, cuya histología confirmó el diagnóstico de DM, la cual fue realizada cuando menos en un miembro afectado de cada familia.

Todos los pacientes con DM pertenecían a 31 familias a las cuales se les realizó su historial genético, valorándose además, a los varones sanos con la finalidad de efectuar un diagnóstico preclínico de DM y el índice de portadoras en ambos tipos de distrofia DMB y DMD.[6]

Los pacientes se clasificaron en dos grupos: pacientes con DMB y pacientes con DMD; en los cuales se registraron los siguientes datos como criterio de diferenciación:

1. Las características clínicas de los pacientes con DMB y DMD.

2. Pérdida de la deambulación y edad de inicio de la enfermedad.

3. Actividad sérica de la CK.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de descripción estadística (porcentajes, promedios, desviación estándar), pruebas de distribución normal para encontrar el porcentaje de pérdida de la clasificación entre los tipos de DMB y DMD.

Para observar la relación entre la actividad enzimática de la CK y la duración de la enfermedad se realizó el análisis de regresión exponencial.

Resultados

1. *Características clínicas de los pacientes.*

Se trabajó con 38 pacientes: 16 de DMB y 22 de DMD. La edad de inicio de la sintomatología de la DMB fue de 10.5 ± 7.2 años y la DMD de 2.3 ± 1.3 años.

Los 38 (100 por ciento) pacientes presentaron debilidad muscular proximal y/o dificultad para caminar, caídas frecuentes, marcha lordótica, bamboleo al caminar, y atrofia muscular proximal. La marcha con la punta de los pies y pseudohipertrofia de los músculos gemelares, se presentó en 35 pacientes (81 por ciento); sólo en tres con DMB (dos de una familia de tres hermanos afectados y uno de una familia de dos hermanos afectados). Un porcentaje similar con DMD mostró debilidad en los miembros superiores.

La pérdida de la deambulación se presentó en los casos con DMB a una edad media de 25.2 ± 15.2 años, y en los casos con DMD de 10.2 ± 1.3.

Se encontró retraso mental en ocho pacientes: dos con DMB y seis con DMD; en ninguno se presentaron manifestaciones de insuficiencia cardiaca congestiva.

Respecto a la fertilidad, cuatro pacientes con DMB tuvieron hijos; la edad reproductiva máxima fue de 41 años y el número de descendientes no fue mayor de tres.

Se pudo conocer la edad de fallecimiento de 11 pacientes: dos con DMB entre 25 ± 9.8 años y nueve pacientes con DMD entre una edad media de 15 ± 3.6 (la comparación entre estos grupos se muestra en el Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia y distribución de las características de los pacientes con DMB y DMD

Síntomas y signos	DMB n = 16	DMD n = 22
Edad de inicio	10.5 ± 7.2 *	2.3 ± 1.3
Debilidad muscular proximal y/o dificultad para caminar	16 (100%)	22 (100%)
Caídas frecuentes, marcha lordótica, bamboleo al caminar	16 (100%)	22 (100%)
Atrofia muscular proximal	16 (100%)	22 (100%)
Camina con la punta de los pies (tendencia a la inversión)	13 (81%)	22 (100%)
Pseudohipertrofia de los músculos gemelares	13 (81%)	22 (100%)
Debilidad en los miembros superiores	13 (81%)	22 (100%)
Edad de la pérdida de la deambulación y contracturas musculares articulares	25.2 ± 15.2	10.2 ± 1.3
Retraso mental leve y estable	2 (12%)	6 (27%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	—	—
Fertilidad	+	-
Edad al fallecimiento	25 ± 9.8	15 ± 3.6

* Promedio, a menos que se indique el porcentaje.
(+) Se observó. (-) No se observó.

2. *Pérdida de la deambulación e inicio de la enfermedad.*

Dieciocho pacientes de los 38 presentaron pérdida de la deambulación. Doce con DMD en una edad media 10 ± 1.3

con un rango de siete a 12 años y seis con DMB en una edad media de 25.2 ± 15.5 con un rango de 14 a 56 años. Tres de los seis casos con DMB dejaron de deambular en la época de la juventud (14,15 y 18 años, respectivamente) y eran miembros de una misma familia (dos hermanos y un tío materno).

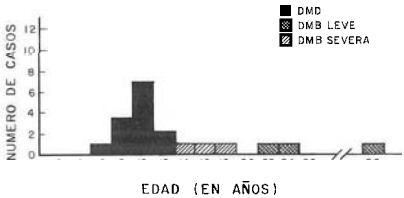

Figura 1. Comparación de los tres tipos de distrofia con respecto a la edad de pérdida de la deambulación.

Basados en esta observación, consideramos que esta familia podría corresponder a la forma intermedia de DM (Figura 1).

Por tanto se detectaron tres variantes:

1. La forma severa o DMD en la cual los pacientes dejan de deambular desde los siete a 12 años de edad.

2. La forma intermedia o DMB severa que son los pacientes que no caminan desde los 13 a 18 años.

3. La forma leve de DMB o que incluye todos los pacientes que dejan de deambular después de los 19 años (Cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de la distrofia muscular por la edad al presentar pérdida de la deambulación

Cooke y cols[9]	Severa	Moderada	Leve
	< de 20	20-45	> de 45
Malhotra y cols[10]	Severa	Intermedia	Leve
	(DMD)	(DMB)	
	< de 12	12-15	> de 16
Nuestro estudio	Severa	Intermedia	Leve
	< de 12	13-18	> de 19

Se observó la edad de inicio de las tres formas de DM. La forma severa en 22 casos con una edad media de inicio a los 2.3 ± 1.3 años; la forma intermedia con cinco casos y una edad media de 5.1 ± 4.76; y la forma leve con 11 casos y una edad media de 13 ± 6.8 (Figura 2).

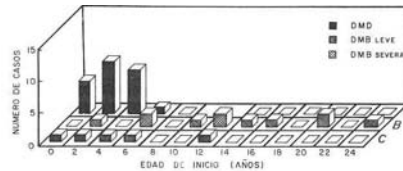

Figura 2. Comparación de los tres tipos de distrofia con respecto a la edad de inicio de la enfermedad.

Se encontraron tres grupos de pacientes tomando en cuenta la edad de inicio de la distrofia, sin embargo, debido al comportamiento clínico de la forma intermedia (edad de inicio de 1 hasta 13 años) similar a DMB se optó por clasificar solamente dos grupos: DMD y DMB.

Al efectuar la comparación de los tipos de distrofia, particularmente respecto a la edad de inicio, se observó una gran sobreposición en los datos de DMD Y DMB como se muestra en la figura anterior. Para calcular este punto de sobreposición se ha demostrado[7,8] que cuando dos curvas normales se traslapan, ese punto está determinado por las medias y desviaciones estándar de las curvas.

Al aplicar los datos de DMB y DMD fue posible determinar el porcentaje de pérdida de clasificación entre las dos enfermedades. C es tal que a1 = a2 (Figura 3).

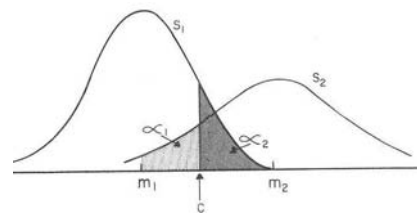

Figura 3. Distribuciones teóricas del porcentaje del valor del logartimo en la edad de incio de pacientes con DMD y DMB.

$$x = \frac{m2 - m1}{S1 + S2}$$

x es el número de desviaciones estándar en que se encuentra el punto C a la derecha de m1 o a la izquierda de m2.

c = m1 + XS1 c = m2 - XS2

El porcentaje (a1 o a2) de traslape se determina encontrando la p (a + X) a partir de una tabla de probabilidades. Es decir a = 1 o a = 2 que es el área sombreada:

	N	X	DS
DMD	22	10.56	7.14
DMB	16	2.3	1.3

$$X = 10.56 - 2.3 = 8.26 = 0.9787$$
$$7.14 + 1.3 = 8.44$$
$$C = 10.56 - 0.9787\ (7.14) = 10.56 - 6.987g = 3.572$$
$$2.3 + 0.9787\ (1.3) = 2.3 + 1.27231 = 3.572$$

El número de niños con DMD con edad de inicio mayor de 3.57 años fue de cuatro de 22(18.18 por ciento) y el número de niños con DMB con edad de inicio menor de 3.57 años fue de tres de 16 (18.75 por ciento).

Serán clasificados correctamente como DMD los pacientes que inician su sintomatología antes de los 3.57 años, y como pacientes de DMB aquellos que inician su sintomatología después de esta edad. Siguiendo esta clasificación, siete de 38 de los casos (18.42 por ciento) podrían ser clasificados erróneamente, esto, con una confianza de 97.87 por ciento.

3. *Actividad sérica de la CK.*

Los pacientes de las tres formas de DM mostraron niveles elevados de la actividad enzimática al inicio de la enfermedad y mismos que disminuyeron en sus últimas etapas (Figura 4) y pudo observarse disminución progresiva de los de CK al aumentar la edad de los pacientes estudiados con DMB (Figura 5).

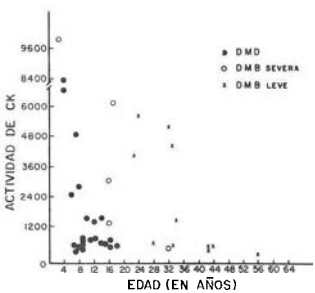

Figura 4. Niveles séricos de CK de todos los pacientes de distrofia muscular.

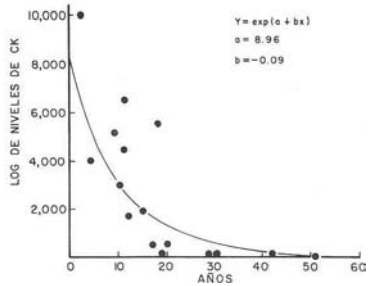

Figura 5. Relación de el tiempo de duración de la enfermedad y la actividad de CK expresada en una escala logaritmica R= 73.4; DS= 0.79, pendiente igual a 0.096 (DS=0.01) unidades/log de CK contra la edad.

Discusión

La DMB presenta un curso clínico menos severo que la DMD, y está caracterizada por una debilidad muscular progresiva.

La edad media de inicio es de 10.5 1 ± 7.2 con presencia o no de pseudohipertrofia de los músculos gemelares en una misma familia. Se observa escasa frecuencia de retardo mental, con pérdida de la deambulación en una edad media de 25.2 ± 15.2. Hay disminución de la fertilidad y además tiene una larga sobrevida comparada con la DMD.

El mejor criterio para la diferenciación entre las dos formas de DM, es observar la pérdida de deambulación y la progresión de la enfermedad. En nuestra clasificación basada en la pérdida de la deambulación usamos el término severo para la DMD, y una forma intermedia y otra leve para la DMB. Esta forma intermedia la observamos en el 13 por ciento de los casos de DMB, otros autores la encontraron en un 15 por ciento de sus pacientes.[11] Se puede decir que en el 100 por ciento de los pacientes que pierden la habilidad para caminar alrededor de los 12 años presentan DMD (10 ± 1.3 en nuestra serie; 8.6 ± 1.4, Emery y Skinner[10]) y si ocurre después de esta edad, los pacientes presentarán DMB: Forma intermedia (DMB severa) o forma leve (DMB leve).

Es de suma importancia esta consideración para el pronóstico, ya que los pacientes con DMD observados fallecieron antes de los 23 años de edad (edad media de 16 ± 3.8); datos similares fueron reportados en otros estudios (edad media de 16 ± 2.7).[3,8]

Por otra parte, es importante señalar que no fue posible efectuar la clasificación de las tres formas de DM basada en la edad de inicio, esto debido a que la forma intermedia inicia su sintomatología tanto en los primeros años de vida, como en la adolescencia, por consiguiente, la forma intermedia se incluyó dentro de la DMB. El promedio de inicio de los

pacientes con DMD fue de 2.3 ± 1.3, y de DMB de 10.5 ± 7.2 de edad, observándose una sobreposición de la edad de 3.57 en un 18.18 por ciento en la DMD y de menor de 3.57 en un 18.75 en la DMB. El 18.42 por ciento es el porcentaje que dificulta el diagnóstico diferencial entre DMD y DMB, es decir que en el 81.58 por ciento (100 - 18.42% de pérdida de clasificación) el niño que inicia su sintomatología antes de 3.57 años de edad (4 años) es DMD y después de esta edad es DMB, con un error en el diagnóstico de 18.42 por ciento. Este porcentaje de pacientes que inician la DMB tempranamente y no son diagnosticados, suponemos que probablemente queden incluidos en los de tipo DMD en diversas series.[12]

En cuanto a la actividad sérica de la CK podemos decir que no es de utilidad para considerarla como criterio de diagnóstico diferencial, ya que su comportamiento es similar en ambas formas de distrofia y lo que llama la atención es que disminuye con la progresión de la enfermedad. Por otro lado, es importante señalar que si nosotros estudiamos a los pacientes con DMB en los últimos estadios y con más de 10 años de duración de la enfermedad, encontramos los niveles séricos de CK bajos; y si el paciente recurre a nosotros en estos periodos, deberemos recurrir a otros estudios de diagnóstico y/o proceder al estudio de portadoras en los familiares de las pacientes, los cuales nos podrían indicar la herencia recesiva ligada al X.

Este trabajo pretende comunicar las características clínicas que pueden ayudar a efectuar un diagnóstico diferencial entre DMB y DMD, ya que consideramos que el diagnóstico de la DMD y aún más, el de la DMB, se efectúan tardíamente por:

a) Desconocimiento de la enfermedad por los padres.

b) Retraso en el diagnóstico debido a la falta de difusión de la experiencia clínica.

Referencias

1. Dubowitz V. Muscle disorders in childhood Philadelphia: WB Saunders Co.; 1978.
2. Prior TW, Friedman KJ, Highsmith E et. al. Molecular probe protocol for determining carrier status in Duchenne and Becker muscular dystrophies. Clin Chem 1990; 36(3): 441-445.
3. Moser H. Duchenne muscular dystrophy: Pathogenetic aspects and genetic prevention. Hum Genet 1984; 66:17-40.
4. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S et. al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletion of the DMD locus. Genomics 1988; 2:90-95.
5. Burghes AHM, Logan C, Hu Xiuyuan et. al. A cDNA clone from the Duchenne/Becker muscular dystrophy gene. Nature 1987; 328: 434-437.
6. Álvarez LM, Ortiz MJD, Narro J et. al. Evaluación de la actividad de la creatin-fosfocinasa (CPK) para la detección de portadoras de distrofia muscular tipo Duchenne en familias de la ciudad de Monterrey, México. Rev Invest Clin (Méx) 1990; 42(1): 39-45.
7. Colton TH. Estadística en Medicina. Salvat Editores, Barcelona, 1979; 84-95.
8. Emery AEH, Skinner R. Clinical studies in benign (Becker type) X-linked muscular dystrophy. Clinic Genet 1976;10:189-201.
9. Cooke A, Lanyon WG, Wilcox DE et al. Analysis of Scottish Duchenne and Becker muscular dystrophy families with dystrophin cDNA probes. J Med Genet 1990; 27: 292-297.
10. Malhotra SB, Hart KA, Kalamut HJ et al. Frame-shift Deletion in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Science 1988;241: 755- 759.
11. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy:2. Determination of the "Power" of therapeutic trials based on the natural history. Muscle & Nerve 1983; 6: 91-103.
12. Carvajal-Rodríguez L, Sierra G de Quevedo JJ, Loredo-Abdalá A, Villaseñor ZJ. Distrofia muscular tipo Becker. Bol Med Hosp Infan (Méx); 1988; 45; 605-609.