

Relación entre el retraso del diagnóstico y las formas de inicio de la distrofia muscular de Duchenne

Mercedes Álvarez Leal*♦ Antonio Morales Aguilera*♦ José Alberto Pérez Zuno**
Susana Segura Romero***♦ María del Carmen Quiroz Góngora***
Armando Paredes García****

Resumen

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) frecuentemente se diagnostica algunos años después de la aparición del inicio de los síntomas. Los familiares de los pacientes con DMD suelen consultar a médicos familiares cuando ellos observan la primera manifestación.

Se estudiaron 22 pacientes diagnosticados con DMD en dos centros de Neurología del Instituto Mexicano del Seguro Social, en los cuales se encontraron dos formas de inicio de la enfermedad: una con retraso en el desarrollo psicomotor y otra con problemas de locomoción.

La edad media en que aparecieron los primeros síntomas de los 22 pacientes fue de 2.4 años; y la edad de la confirmación del diagnóstico fue de 4.9. El retraso en el desarrollo psicomotor se presentó en 12 (54.4 por ciento) de todos los casos; y la edad de los pacientes diagnosticados fluctuó entre 1 y 6 años. En los 10 casos del grupo con problemas de locomoción (45.4 por ciento) el diagnóstico se hizo cuando éstos tenían entre 3 y 11 años de edad.

Los niveles séricos de la enzima creatino-fosfoquinasa (CK), en los estadios tempranos fueron más altos que en los avanzados de la enfermedad.

Los médicos familiares tendrán la oportunidad de hacer el diagnóstico temprano de la DMD, si conocen que hay dos formas de inicio de la enfermedad: 1) Retraso en el desarrollo psicomotor y 2) Problemas en la locomoción.

Los hallazgos de este estudio confirman la importancia de efectuar tan tempranamente como sea posible, determinaciones de CK en niños con signos o síntomas sugestivos de distrofia muscular.

Palabras clave: Retraso en el diagnóstico, formas de inicio, distrofia muscular de Duchenne.

Summary

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is usually diagnosed several years after the onset of symptoms. The relatives of the patients with DMD frequently consult family physicians when they notice the first symptom. The purpose of this study was to determine the cause that influence the delayed diagnosis of DMD.

Twenty-two patients with confirmed diagnosis of DMD were interviewed at two Neurology Centers (Mexican Social Security Institute) in Monterrey, Nuevo León, México. Two forms of onset of DMD: Retarded development and locomotion problems were found, confirming other studies.

The mean age of onset of symptoms for 22 patients was 2.4 years. The mean age for DMD diagnosis was 4.9 years. Retarded development occurred in 12 (54.4%) of all cases and the age of diagnosis was between 1 and 6 years of age. In 10 cases of the group with locomotion problems (45.4%) the diagnosis was made between 3 and 11 years of age.

The serum Creatine Kinase was increased in all patients and in the early stages these levels were much higher than late stages.

Family physicians have opportunities to make early diagnosis of DMD if they are aware of the two forms of onset of the disease: Retarded development and locomotion problems and of the changes in serum CK levels. The findings of this study confirm the importance of family physicians in that respect and also in making recommendations for routine determination of serum Creatine Kinase (CK) as early as possible in a child with symptoms suggestive of DMD.

Key words: Delayed diagnosis, forms of onset, Duchenne Muscular Dystrophy.

*Unidad de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS.

**Departamento de Neurología del Hospital Num. 25, IMSS.

***Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Num. 1, IMSS.

****Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Zona y Especialidades Num. 21, IMSS.

Introducción

La distrofia muscular progresiva de Duchenne (DMD) es la más común de las enfermedades letales hereditarias ligadas al cromosoma X en el hombre; aunque también aparece en familias que no tienen antecedentes de la enfermedad.² Su frecuencia oscila entre 1:3, 679 y 1:5,929 en niños recién nacidos,^{3,4} algunos autores opinan que su frecuencia es similar a la del hipotiroidismo congénito, y que excede a las de las aminoacidopatías.⁵ El trabajo de Vázquez y cols,⁶ y nuestros estudios,^{7,8} permiten estimar que en México la frecuencia de DMD es tan alta como en otros países.^{3,4,5}

Sin embargo, la escasa información acerca de las causas del retraso en el diagnóstico de DMD, no permiten establecer comparaciones con otras regiones similares en el mundo.

Nosotros hemos estudiado las causas del retraso en el diagnóstico y la posible relación entre esta demora y la forma de inicio de la enfermedad en el noreste de México. El inicio de la DMD se caracteriza por síntomas de debilidad muscular proximal. La enfermedad puede sospecharse cuando el niño tiene entre 3 y 5 años de edad,^{9,10} sin embargo un estudio cuidadoso puede permitir su detección temprana, aunque en muchos de los niños afectados no hay signos clínicos obvios de DMD entre 0-5 años de edad.

Los familiares de los pacientes con DMD, frecuentemente consultan al médico familiar cuando ellos notan el primer síntoma o signo de la enfermedad, éste a su vez los turna a clínicas ortopédicas donde la DMD suele no ser reconocida al inicio; y el diagnóstico se hace solamente después de muchos años de aproximaciones infructuosas.

El presente estudio se llevó a cabo con el propósito de contribuir a determinar las posibles causas que influyen en el retraso en el diagnóstico de la DMD.

Material y métodos

Esta investigación fue realizada entre agosto de 1986 y septiembre de 1991.

Los pacientes con que se trabajó habían sido previamente diagnosticados de DMD por los departamentos de Neurología de los Hospitales 21 y 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, N.L.

Estos diagnósticos fueron basados en las historias clínicas, niveles séricos enzimáticos, electromiogramas y biopsias musculares.

Los pacientes eran miembros de 22 familias a las cuales se les había efectuado su historia familiar y detección de portadoras por creatino-fosfoquinasa (CK).⁷

Se utilizó un cuestionario el cual incluía los siguientes datos: a) Edad de inicio de la enfermedad; b) Retraso mental (pobre rendimiento escolar, retardo en la adquisición del lenguaje y/o asistencia a escuelas de lento aprendizaje; c) Consulta ortopédica y su tratamiento; y d) Edad en la cual se le realizó el diagnóstico.

Todos los pacientes fueron examinados con la finalidad de observar la progresión de la enfermedad.

Al momento de darse el diagnóstico correcto, se encontraron dos formas de presentación en el inicio de la DMD:

1. Pacientes con retraso en el desarrollo psicomotor y 2. Pacientes con problemas de locomoción. Los criterios que se tomaron en cuenta para clasificar a los pacientes en el primer grupo fueron: El retraso en el desarrollo motor aislado, o asociado con retraso en las relaciones interpersonales, en el lenguaje o con bajo rendimiento escolar. Para el segundo se observaron fundamentalmente los trastornos en la locomoción.

Resultados

Los pacientes en que se basó este estudio eran miembros de 22 familias en las cuales se habían detectado 26 niños con DMD. Cuatro de ellos fallecieron antes del estudio y sus datos no fueron incluidos.

La edad media del inicio de los signos de la DMD fue de 2.4 años (rango 0-5). Quince de 22 pacientes (68 por ciento) presentaron síntomas antes del segundo año (debilidad muscular, no se paraban de la cuna, gateaban con dificultad, y mostraron retraso para caminar) pero solamente 3 de ellos fueron diagnosticados en este tiempo.

La edad media para el diagnóstico de la DMD fue de 4.9 años, en un rango de 1-11 (Figura 1).

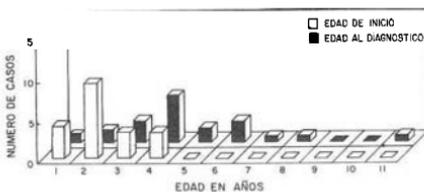


Figura 1. Edad de inicio de los síntomas y edad al efectuar el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne.

El Cuadro 1 muestra los grupos de pacientes clasificados según la forma de inicio de la DMD: 12 con retraso en el desarrollo (54.5 por ciento) y 10 con problemas de locomoción (45.4 por ciento). En 5 pacientes del segundo grupo, el diagnóstico inicial fue de pie plano y una evaluación similar se realizó en dos del primer grupo.

Cuadro 1. Características clínicas de las formas de presentación de los 22 pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

Retraso en el desarrollo 12/22 casos= 54.5%	n	%	Problemas de locomoción 10/12 = 45.4	n	%
Retraso para caminar: deambulacion desde 1 año 8 meses a 4 años de edad.	3/12	25	Pie plano * Pie plano asociado*: caídas frecuentes, dificultad para caminar.	5/10	50
Retraso para caminar asociado: debilidad, dificultad para levantarse de la cuna, retraso mental, pérdida de la habilidad para caminar después de permanecer en cama por varias semanas.	5/12	42	Balanceo en la articulación de la cadera **, caídas frecuentes, retraso mental, dificultad para caminar.	5/10	50
Debilidad asociada: dificultad para gatear, pie plano, retraso mental.	4/12	33			

*En todos los casos se les aplicaron aparatos ortopédicos.

**El diagnóstico inicial fue de artropatía coxofemoral en un caso, y de secuelas de luxación congénita de cadera en otro.

La edad para el diagnóstico correcto (Figura 2) de la DMD en el primer grupo fue entre 1 y 6 años. En el segundo el diagnóstico fue hecho entre los 3 y 11 años de edad. La Figura 3 muestra la frecuencia acumulada de pérdida de la habilidad al caminar en 13 casos, los cuales se presentaron antes de los 12 años de edad (media 10: rango 7 - 12).

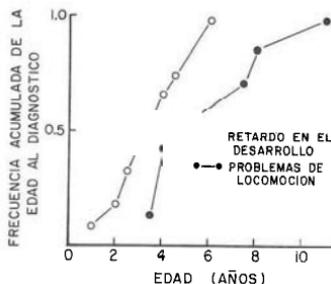


Figura 2. Distribución de la frecuencia acumulada de la edad al diagnóstico en dos grupos con formas diferentes de presentación de la distrofia muscular de Duchenne.

La actividad enzimática de la CK sérica fue estudiada en los 22 pacientes.

Los valores encontrados fueron 206 a 8,315 U/L. Los parámetros normales observados en un grupo de niños sanos

fue de 31.8 ± 12.4 (Media \pm DS) U/L. Se encontró también una relación inversa entre la actividad de la CK y la edad de los pacientes (Figura 4).

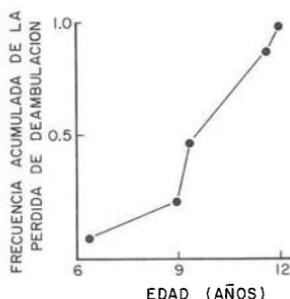


Figura 3. Distribución de la frecuencia acumulada de la edad al caer en silla de ruedas.

Los estudios electromiográficos que se les practicaron revelaban latencias y velocidades dentro de los límites normales de neuroconducción motora y sensorial. En el estudio con electrodo de aguja se observó una actividad de inserción disminuida, y en reposo se encontraron potenciales de inestabilidad de membrana, tales como, fibrilaciones y ondas positivas en el 50 por ciento de los casos estudiados. Se obtuvo un patrón de reclutamiento disminuido con potenciales de

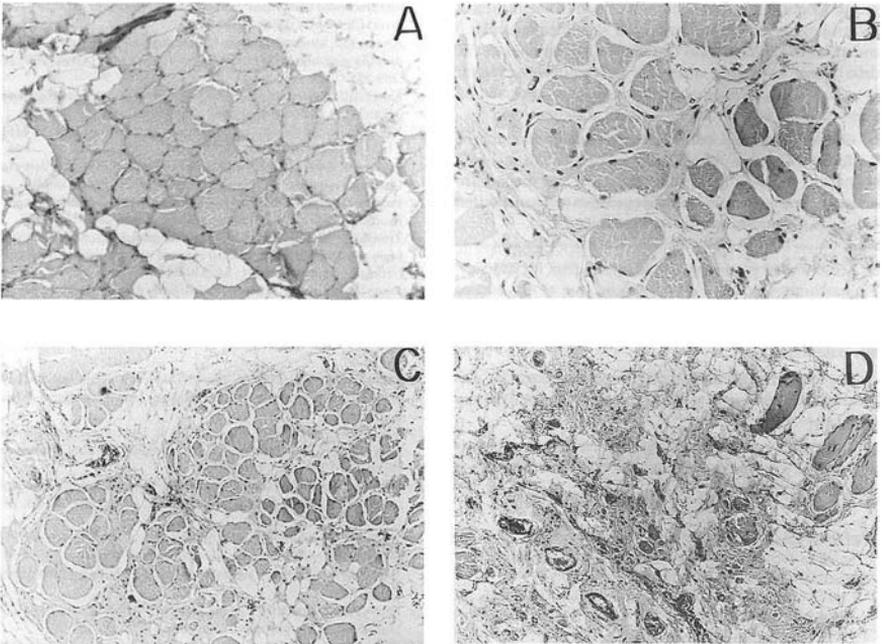


Figura 5. Cambios histológicos en distrofia muscular de Duchenne:

A) Estado inicial mostrando haces rodeados por tejido adiposo, el cual infiltra y separa las miofibrillas. B) Fibras con núcleos centrales, hialinización, células adiposas y tejido fibroso. C) Tejido adiposo infiltrando el músculo y mayor proliferación de tejido adiposo. D) Fibras de diferentes tamaño, y la mayor parte del tejido muscular ha sido sustituido por tejido fibroso y adiposo. Gemelo. Hematoxilina-eosina, 10x.

Con relación al retraso mental, uno de los 10 varones afectados en el grupo de problemas de locomoción mostró signos de leve retraso en el desarrollo mental. Igual sucedió con el otro grupo, en donde fueron encontrados 5 casos con manifestaciones similares. Esto inferido de su rendimiento escolar, debido a que no se les hizo un estudio formal de inteligencia. La asociación del retraso mental con DMD ha sido reconocida desde hace mucho tiempo.^{14,15} Por otra parte, solamente 13 de nuestros 22 pacientes se encontraban en silla de ruedas. La pérdida de la deambulación ocurrió después de los 7 años de edad y antes de los 12. Este dato es importante porque puede indicarnos que la DMD se agrava alrededor del inicio de los cambios hormonales (hormona de crecimiento)¹⁶ asociados con la pubertad. La progresión de la DMD en nuestros pacientes coincide con la descripción hecha por otros autores.^{1,15}

Las determinaciones enzimáticas pueden ayudar a establecer el diagnóstico de la DMD, principalmente las de la CK. Su estudio resulta fundamental, ya que los valores de esta

enzima se encuentran siempre elevados en los pacientes con esta enfermedad y encontramos una correlación inversa de los valores de la CK con la edad de los pacientes y/o con la duración de la enfermedad.^{17,18} Los niveles de la CK tienden a disminuir con la progresión de la DMD, debido a la pérdida de la masa muscular que aparece en el proceso distrofico.

También los electromiogramas y las biopsias musculares son importantes para efectuar el diagnóstico,¹⁹ y permiten evaluar el grado de progresión de la enfermedad, y una consideración importante para el diagnóstico de la DMD es la posible confusión con la distrofia muscular de Becker.²⁰

Es importante señalar que 16 de los pacientes (73 por ciento) no tenían una historia familiar de DMD¹⁷ y por el alto número de descendientes en sus familias, notamos que las madres no habían sido previamente detectadas como portadoras y el diagnóstico de la DMD fue efectuado cuando ya habían pasado muchos años sin que las madres recibiesen información acerca del riesgo de procrear otro hijo con DMD.

En conclusión, en cualquier niño varón con retraso en el desarrollo, problemas de locomoción, debilidad muscular o con antecedentes familiares con DMD y valores altos de CK debe hacerse un examen neurológico, encaminado a explorar la posibilidad de la enfermedad. Una sugerencia similar ha sido planteada por Garden-Medwin en el Reino Unido.²¹

Consideramos importante el reconocimiento temprano de las formas de inicio de la DMD a partir de sus signos y síntomas, ya que ello permitirá efectuar un diagnóstico presuntivo, en donde las técnicas de genética molecular serían aplicadas posteriormente al estudio clínico.²²⁻²⁴

Algunos autores opinan que un diagnóstico temprano de esta enfermedad genera un estrés injusto para los padres.²⁵ Sin embargo, valdría la pena recalcar, que el diagnóstico temprano serviría para que las familias se integren a las asociaciones de distrofia muscular, las cuales coadyuvan al alivio del estrés.

Por tanto, al efectuarse el diagnóstico temprano las madres recibirían el consejo genético adecuado y no continuarían procreando hijos afectados.²⁶

Por último, este diagnóstico evitaría las falsas esperanzas de curación y los enormes gastos que podrían ocasionar los tratamientos inadecuados.

Referencias

- Moser H. Duchenne muscular dystrophy: Pathogenetic aspects and genetic prevention. *Hum Genetic* 1984; 66:17-40.
- Caskey T H, Nussbaum R L, Cohan L C et al. Sporadic occurrence of Duchenne muscular dystrophy: evidence for new mutation. *Clin Genet* 1980; 18:329-341.
- Scheuerbrandt G, Lundin A, Lövgren T et al. Screening for Duchenne muscular dystrophy: an improved screening test for creatine kinase and its application in an screening program. *Muscle Nerve* 1986; 9:11-23.
- Dellamonica C, Collombel CH, Cotte J et al. Screening for neonatal Duchenne muscular dystrophy by bioluminescence measurement of creatine kinase in blood sample spotted on paper. *Clin Chem* 1983; 29:161-163.
- Crisp DE, Ziter FA, Bray PF. Diagnostic delay in Duchenne's muscular dystrophy. *JAMA* 1982; 247:478-480.
- Vázquez V, Ibarra GL, Castillo A et al. Niveles enzimáticos séricos de creatinofosfocinasa y aldolasa en enfermos de distrofia muscular progresiva tipo Duchenne. *Bol Med Hosp Infant (Méx)* 1967; 24:831-847.
- Álvarez LM, Ortiz M, Narro JA et al. Evaluación de la actividad de la creatinofosfocinasa (CPK) para la detección de portadoras de distrofia

- tipo Duchenne en familias de la ciudad de Monterrey, México. *Rev Invest Clin (Méx)*. 1990; 42:39-45.
- Álvarez LM, Morales-Aguilera A. Detección de jóvenes portadoras de distrofia muscular tipo Duchenne. *Arch Invest Med (Méx)* 1990; 21:269-271.
- Emery AEH, Skinner R, Holloway S. A study of possible heterogeneity in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 1979; 15:444-449.
- Moosa A. Duchenne's muscular dystrophy in six siblings. *S Afr Med J* 1982; 62:765-767.
- O'Brien T, Sibert JR, Harber PS. Implications of diagnosis delay in Duchenne muscular dystrophy. *Br Med J* 1983; 287:1106-1107.
- Read L, Galasko CSB. Delay in diagnosis Duchenne muscular dystrophy in orthopaedic clinics. *J Bone Joint Surg (Br)* 1986; 68:481-482.
- Trivisan CP, Carollo C, Segalla P et al. Congenital muscular dystrophy: brain alterations in an unselected series of western patients. *J Neuro Neurol Psychiatry* 1991; 54:330-334.
- Smith RA, Sibert JR, Wallace SJ et al. Early diagnosis and secondary prevention of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1989; 64:787-790.
- Dubowitz V. *Muscle disorders in childhood*. London: WB Saunders Co; 1978.
- Zatz M, et al. RTB, Levy JA. Benign Duchenne muscular dystrophy in patients with growth hormone deficiency. *Am J Med Genet* 1981; 10:300-304.
- Bradley WG, Hodgson P, Larson PP et al. Structural changes in the early stages of Duchenne muscular dystrophy. *J Neuro Neurol Psychiatry* 1972; 35:451-455.
- Skinner R, Emery AEH, Scheuerbrandt G, et al. Feasibility of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 1982; 19:1-3.
- Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Eng J Med* 1988; 1363-1368.
- Emery AEH, Skinner R. Clinical studies in benign (Becker type) X-Linked muscular dystrophy. *Clin Genet* 1976; 10:189-201.
- Garden-Medwin D. Recognising and preventing Duchenne muscular dystrophy. *Br Med J* 1983; 287:1083-1084.
- Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988; 239:487-491.
- Beggs AH, Kunkell ML. Improved diagnosis of Duchenne/Becker muscular. *J Clin Invest* 1990; 85:613-619.
- Law PK, Bertorini TE, Goodwin TG et al. Dystrophin production induced by myoblast transfer therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1990; 336:114-115.
- Gardner-Medwin D, Bunday S, Green S. Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1978; 1:1102.
- Álvarez LM, Morales-Aguilera A. Distrofia muscular de Duchenne: detección de portadoras en familias derechohabientes en centros médicos del noreste. *Rev Med IMSS (Méx)* 1992; 30:105-107.