

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "JOSE LUIS MIRANDA"
SANTA CLARA, L. V.

Distrofia muscular progresiva. Presentación de tres casos en hermanos

Por los Dres.:

BERTA VERGARA DOMÍNGUEZ,* FERNANDO GONZÁLEZ SEIVANE,* SILVIO RUIZ,**
RAFAEL TORRENS*** Y LIC. PEDRO HIDALGO****

Vergara Domínguez, B. et al. *Distrofia muscular progresiva*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

Se presentan tres casos de distrofia muscular progresiva tipo Duchenne en hermanos en distintas etapas evolutivas de la enfermedad, realizándose estudios clínico, bioquímico, familiar y anatomopatológico. El estudio familiar de estos pacientes mostró una vez más la forma de transmisión hereditaria ligada al sexo que se ha señalado para esta enfermedad.

Descrita por primera vez por *Erb* en 1884, la distrofia muscular progresiva es una afección crónica hereditaria que se caracteriza por atrofia y parálisis progresiva de la musculatura estriada, que conduce en las etapas finales de la enfermedad a una incapacidad total del sujeto afectado.

De acuerdo con *Becker*,¹⁴ basándose en estudios clinicogenéticos podemos clasificarlas en:

1—*Formas infantiles*, en las que se afecta primeramente la musculatura del cinturón pelviano. Estas incluyen:

- a) Una forma de comienzo precoz, que se hereda en forma recesiva ligada al sexo (*Duchenne*).

b) Otra variedad ligada al sexo de comienzo algo más tardío (*Becker*).

c) Una variedad que se hereda en forma autosómica recesiva, que puede comenzar a cualquier edad (*Leyden*).

2—*Formas juveniles*, con participación predominante de los músculos del cinturón escapular, que se observa generalmente después de la pubertad, con varias modalidades clínicas.

La forma de comienzo precoz descrita por *Duchenne* es la que vemos con más frecuencia en la infancia, y a ella nos referiremos especialmente en nuestro trabajo. El rasgo clínico más llamativo desde el inicio de la enfermedad, conjuntamente con la debilidad, es el aumento aparente de las masas musculares en determinadas regiones, por incremento de tejido conectivo e infiltración grasa (seudohipertrofia).

* Esp. de 1er. Gdo. en Pediatría.

*** Esp. de 1er. Gdo. en Cirugía reconstructiva.

*** Residente de Anatomía Patológica.

**** Biólogo. Jefe Dpto. de Genética Humana. Universidad Central.

Esta entidad se describe generalmente como una miopatía primaria¹ la cual es considerada por muchos autores como una anomalía bioquímica de la fibra muscular. Otros consideran que puede tratarse de una deficiencia enzimática que perturbe el metabolismo muscular.¹⁵ Recientemente *Mac Comas*² ha suministrado evidencias sobre la posibilidad de que la misma se deba a una anomalía primaria del nervio motor del músculo afectado. *Harry y Wilson*,³ así como *Salafsky*,⁴ en estudios experimentales señalar que la distrofia muscular progresiva no es una miopatía primaria, sino que la misma podía estar determinada por un defecto en la síntesis y/o en el transporte de sustancias tróficas que determinarían un desbalance metabólico en el músculo, que daría lugar a los cambios característicos de esta enfermedad. Una opinión similar es sostenida por *Mendell*,⁵ aunque este autor ha sugerido también que esta entidad puede deberse a la acción de una sustancia vasoactiva asociada a una anomalía vascular. En general en este momento la patogenia de esta entidad permanece desconocida, aunque sí parece ser cierto que la misma no es una anomalía primaria de las fibras musculares.

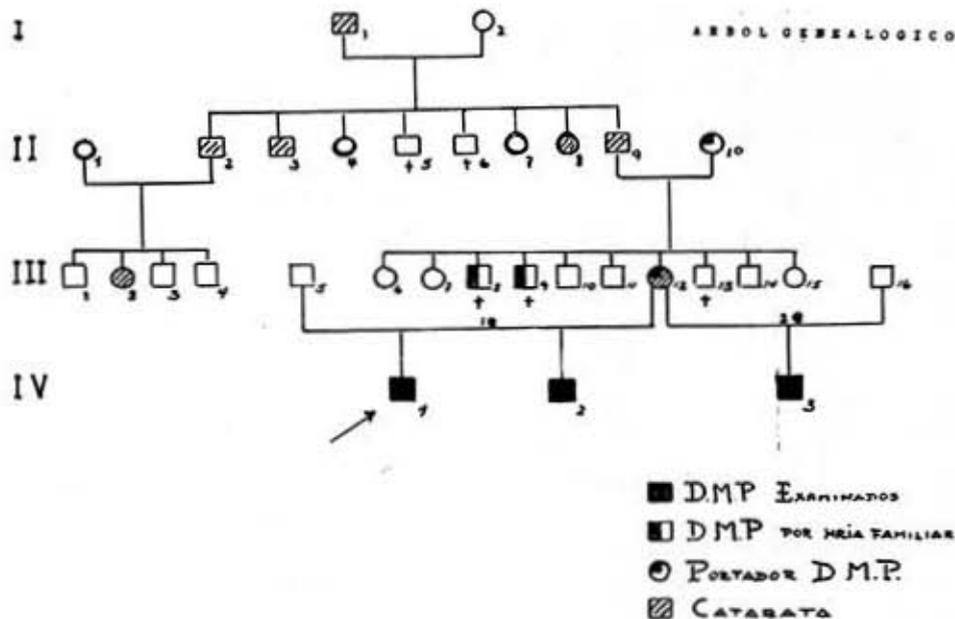
Desde el punto de vista bioquímico podemos encontrar elevación en el suero de ciertas enzimas que reflejan la destrucción muscular, con interferencia del metabolismo intracelular.¹⁴ Estas enzimas séricas son fundamentalmente las transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, la aldolasa y más específicamente la fosfoquinasa de la creatina, que es más sensible que las anteriores, pudiendo encontrarse elevada aun en portadores del rasgo, aunque también la aldolasa puede estar elevada en ellos.¹⁴ Estas alteraciones en-

zimáticas son mucho más evidentes en esta forma clínica que en cualquier otra variedad de distrofia muscular progresiva. En la orina, la alteración metabólica se refleja en un aumento en la eliminación de creatina con disminución de la creatinina. Ninguna de las alteraciones metabólicas señaladas explican el mecanismo intrínseco de la enfermedad.

La distrofia muscular progresiva de tipo *Duchenne* (DMPD) se hereda como un carácter recesivo ligado al sexo,⁶ la cual es genéticamente heterogénea; según *Stern*⁷ es posible que este carácter dependa por lo menos de tres alelos, que son portados por el segmento heterólogo del cromosoma X, que de acuerdo a la hipótesis de *Lyon*,^{8,9} las mujeres heterocigóticas pueden presentar manifestaciones subclínicas, incluyendo concentraciones o actividades enzimáticas moderadamente elevadas,¹⁰ ya que como la inactivación se produce al azar, cabe esperar que en una mujer heterocigótica el número de células con el gen mutante activo en el cromosoma X, se distribuye uniformemente; más aún, en un corto número de ellas cabe esperarse un exceso de genes anormales, por lo que pueden presentar más evidentes las características clínicas de la enfermedad.^{10,11} En esta entidad no se han descrito anomalías cromosómicas.¹³

MATERIAL Y METODO

Nuestro trabajo se basa en la presentación de tres hermanos afectados de distrofia muscular progresiva tipo *Duchenne* en distintas etapas de la enfermedad, estudiados en el Hospital Infantil Docente "José Luis Miranda" de Santa Clara, desde los puntos de vista: clínico, bioquímico, familiar y anatómopatológico.



REPORTE DE LOS CASOS

CASO NO. 1:

Historia Clínica 7476. E.M.M., 12 años. Blanco. Masculino.

Historia familiar. Madre 30 años, 3 embarazos, no abortos. Padece de cataratas, por lo demás saludable. Dos hermanos de la madre fallecieron a los 12 años con imposibilidad para la marcha y aumento de volumen de las pantorrillas. Varios familiares por la línea materna han padecido de cataratas.

Padre de 48 años. Saludable. Antecedentes familiares sin importancia. No consanguinidad.

Antecedentes personales. Perinatales sin importancia. Retardo sicomotor (caminó a los dos años). Ha presentado infecciones respiratorias en 3 ó 4 ocasiones.

HEA: A los 3 años comenzaron a notar la dificultad para la marcha, cayéndose con frecuencia, así como también aumento de volumen de las pantorrillas, todo lo cual ha ido aumentando progresivamente hasta llegar a imposibilidad para ponerse de pie a los seis años. Actualmente no camina.

Examen físico: Mediciones: Peso: 68 lb; talla: 134 cm; índice de Wilkins: 0.9; brazada: 142 cm; circunferencia cefálica: 55½ cm;

circunferencia torácica: 69½ cm; circunferencia abdominal: 59 cm.

Datos positivos de interés: imposibilidad para sostenerse en pie y deambular. Tendencia a mantener la lengua protruida. Atrofia de los músculos del hombro, brazo y pectorales. Seudohipertrofia gemelar evidente, así como ligero engrosamiento del tercio superior del antebrazo. Aumento del panículo adiposo en región lumbosacra a ambos lados de la línea media. Pie cavum. Numerosas caries dentales con destrucción casi total de los dientes superiores. Tono y fuerza muscular muy disminuida, con imposibilidad para elevar los brazos. Reflejos osteotendinosos abolidos, cutaneoabdominales y cremasterianos presentes. Sensibilidad conservada.

Complementarios: Ver cuadro en conjunto de los tres casos.

CASO NO. 2:

H.C. 2596. F.M.M. 10 años. Blanco. Masculino.

Historia familiar: Hermano del caso 1.

Antecedentes personales: Perinatales sin importancia. Caminó a los 2 años y medio. Resto del desarrollo sicomotor normal. Infección respiratoria en dos o tres oportunidades.



Fig. 1.—Casos 2 y 3. Los dos hermanos menores que aún podían sostenerse parados.

Historia de la enfermedad actual: Desde que comenzó a deambular a los 2 años y medio lo hacía con dificultad, cayéndose con frecuencia, sin poder correr ni subir escaleras. A los tres años comenzaron a notarle aumento de volumen de las pantorrillas y más tarde disminución de la fuerza muscular en ambas manos. Estas manifestaciones han ido progresando, no pudiendo ahora elevar los miembros inferiores ni ponerse en pie por sí mismo, aunque aún deambula.

Examen físico. Mediciones: Peso: 60 lb; talla: 127.5 cm; índice de Wilkins: 1. CC: 55 cm; CT: 62.5 cm; CA: 59 cm.

Datos positivos de interés: Mantiene la boca entreabierta con lengua protruida. Numerosas caries dentarias. De pie adopta una posición característica, con ambos pies separados, lordosis y escoliosis dorsolumbar. Deambula con

gran dificultad, inclinando el tronco a ambos lados a cada paso y los hombros hacia atrás (marcha de pato). Atrofia de los músculos pectorales y de la porción proximal de los miembros superiores e inferiores. Seudohipertrofia gemelar. Disminución marcada de la fuerza muscular. Reflejos osteotendinosos todos abolidos. Cutáneos presentes. Sensibilidad conservada.

Caso No. 3:

H. C. 46774. R.A.M. 6 años. Blanco. Masculino.

Historia familiar: Hermano por línea materna de los casos anteriores. Hijo del segundo matrimonio de la madre.

Padre 40 años. Saludable. No se recogen datos de interés por parte de la familia paterna.

No consanguinidad.

Antecedentes personales: Perinatales sin importancia. Caminó a los 2½ años. Varios ingresos por E.D.A. Operado de hernia umbilical a los 9 meses.

HEA: Desde que comienza a caminar lo hace con cierta dificultad. A los 4 años se hace evidente el aumento de volumen de las pantorrillas y 2 años más tarde se nota también engrosamiento del tercio superior del antebrazo. Les llama la atención que para ponerse en pie adopta una serie de posiciones características. Todos estos signos han ido aumentando progresivamente.

Examen físico: mediciones: peso: 44 lbs; talla: 110 cm; índice de Wilkins: 1.1; CC: 53 cm; CT: 57 cm; CA: 57 cm.

Datos positivos de interés: boca entreabierta con lengua protruida. De pie presenta lordosis lumbar ligera. Deambula libremente, aunque con cierta dificultad, separando ambos pies. Tendencia al equinovaro. Para ponerse en pie adopta una serie de posiciones características de esta enfermedad. Se constatan atrofiaciones musculares a nivel de los pectorales. Típica pseudohipertrofia gemelar y también a nivel del antebrazo. Fuerza muscular ligeramente disminuida. Eleva los brazos espontáneamente, aunque tiene tendencia a descenderlos. Reflejos osteotendinosos abolidos, excluyendo el aquileano. Cutáneos presentes y sensibilidad conservada.

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

Caso 1: E. M. M.

Pérdida de la estriación transversal de algunas fibras con vacuolización zonal del citoplasma. Marcada infiltración grasa de las fibras musculares.

Casos 2 y 3: F. M. M. y R. A. M.

Se observan variaciones en tamaño de las fibras musculares. Se borran las estriaciones, tomando algunas un aspecto homogéneo. Hay un reemplazo por tejido fibroso e infiltración grasa.

Densidad

Sedimento

Creatina gramos en 24 horas

Creatinina gramos en 24 horas

Prueba del Cloruro férrico

O R I N A

Caso 1 (E.M.M.)	Caso 2 (F.M.M.)	Caso 3 (R.A.M.)
1020	1018	1020
Normal	Normal	Normal
2.9	4	3
1.3	1.2	1.1
Negativo	Negativo	Negativo



Fig. 2.—Aquí se muestra al mayor de los tres hermanos, que ya no puede sostenerse de pie.



Fig. 3.—Foto de los tres hermanos.



Fig. 4.—Foto mostrando la pseudohipertrofia gemelar.

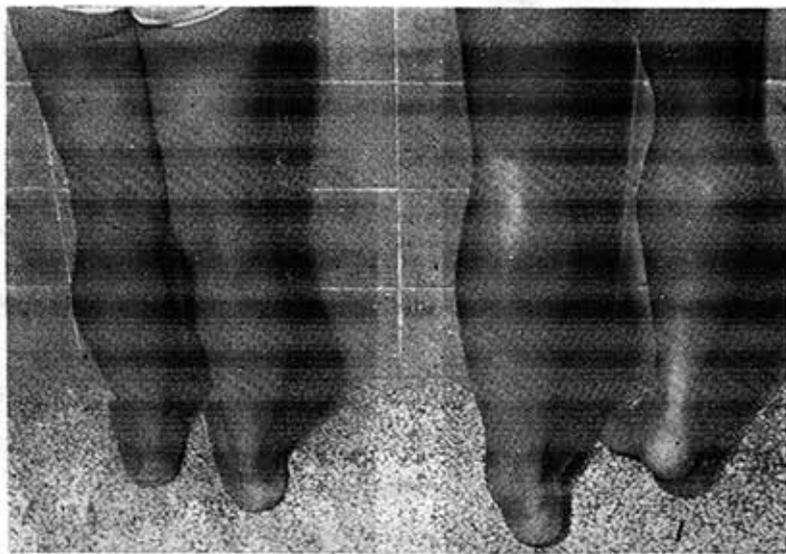


Fig. 5.—Casos 2 y 3. En ellos es muy evidente la pseudohipertrofia de los gemelos.

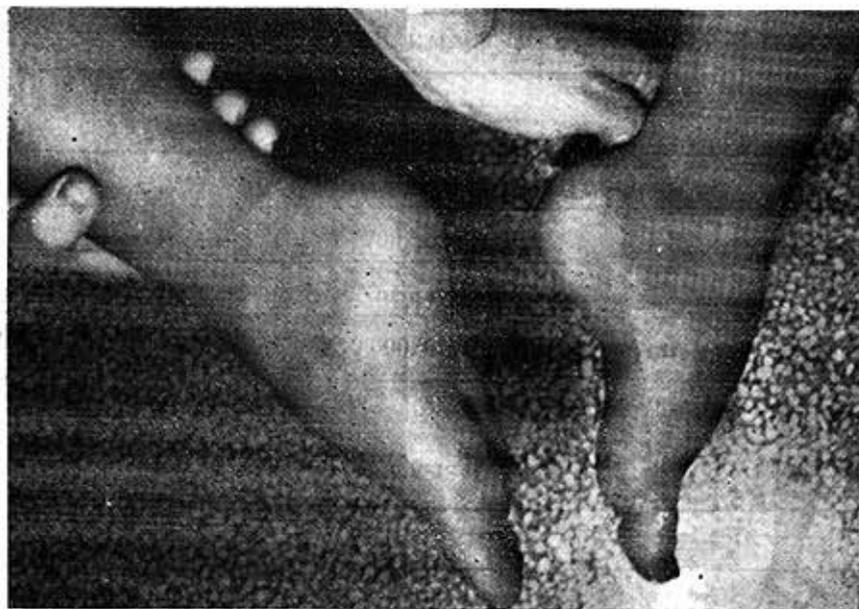


Fig. 6.—Obsérvese el pie cavum de uno de los casos.



Fig. 7



Fig. 8



c

Fig. 9



Fig. 10

Figs. 7, 8, 9, 10 y 11.—Caso 3. Secuencia de fotos mostrando las distintas posiciones que el niño adopta para ponerse de pie.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

	Caso 1 (E.M.M.)	Caso 2 (F.M.M.)	Caso 3 (R.A.M.)
Calcio mg%	10	10.6	10.5
Fósforo mg%	4.7	4.5	4.6
Creatina mg%	3.6	3	3.5
Creatinina mg%	0.6	0.7	0.6
Urea mg%	23.5	17	19
Glicemia mg%	81	94	65
Colesterol mg%	150	160	140
Serología	Negativa	Negativa	Negativa

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

	Caso 1 (E.M.M.)	Caso 2 (F.M.M.)	Caso 3 (R.A.M.)
Grupo Sanguíneo y Factor Rh.	0+	0+	A+
Hemoglobina	11.8 gm%	11.8 gm%	11.4 gm%
Leucocitos	10 200/mm ³	9 300/mm ³	8 400/mm ³
Conteo diferencial	Normal	Normal	Normal
Plaquetas	250 000/mm ³	300 000/mm ³	318 000/mm ³

ELECTROFORESIS DE PROTEINA

	Caso 1 (E.M.M.)	Caso 2 (F.M.M.)
Proteínas Totales —	5.4 gm%	4.6 gm%
Albúminas	2.5 gm% — 46.2%	2.5 gm% — 54.3%
Globulinas		
Alfa 1	0.4 gm% — 7.4%	0.3 gm% — 6.5 %
Alfa 2	0.8 gm% — 14.8%	0.7 gm% — 15.2 %
Beta	0.8 gm% — 14.8%	0.5 gm% — 10.9 %
Gamma	0.9 gm% — 16. %	0.6 gm% — 13.04%

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

	Caso 1 (E.M.M.)	Caso 2 (F.M.M.)	Caso 3 (R.A.M.)
Fosfatasa Alcalina U.B.	7.9	7.3	5
Fosfatasa Acida U.B.	1.7	2.6	2.8
Transaminasa Pirúvica Uds.	52	73	570
Transaminasa Glut. Ox. ^{****}	20	28	—
Aldolasa Sérica** mMol/ml/h	2.26	3.4	2.035

** Método de Sibley y Lehninger. Resultado normal en niños: 0.036 a 0.024 mMol/ml/h.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CIFRAS
DE ALDOLASA SERICA ENCONTRADAS
EN LOS NIÑOS Y EN SUS PADRES

Método de Sibley y Lehninger
modificado por Fleischer.

Valores normales:

0.436 a 0.024 mMol/ml/h.

Padre: 0.66 mMol/ml/h
Madre: 0.962 mMol/ml/h
Niño 1 (E.M.M.): 2.26 mMol/ml/h
Niño 2 (F.M.M.): 3.40 mMol/ml/h
Niño 3 (R.A.M.): 2.035 mMol/ml/h

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

	Caso 1 (E.M.M.)	Caso 2 (F.M.M.)	Caso 3 (R.A.M.)
Survey óseo	Osteoporosis generalizada. Vértebra Transicional lumbosacra. Espina bifida.	Osteoporosis generalizada. Vértebra Transicional lumbosacra.	Espina bifida lumbosacra
Telecardiograma	Normal	Normal	Normal
Electrocardiograma	Normal	Normal	Normal
Electroencefalograma	Normal	Normal	Submental
Pruebas sicométricas	Submental grado moderado	Submental grado moderado	Submental grado ligero.

COMENTARIOS

En el estudio familiar de estos casos se comprueba la forma de transmisión hereditaria ligada al sexo que se ha señalado para esta enfermedad, ya que la madre portadora del carácter patológico, lo transmitió a sus hijos en ambos matrimonios. También la referencia obtenida de que dos hermanos de la madre fallecieron con un cuadro similar al de nuestros pacientes, siendo por el contrario las hermanas normales, es un hecho que resalta la transmisión hereditaria ligada al sexo. En la madre portadora no se en-

contró característica subclínica alguna, como han señalado algunos autores.¹⁰

Desde el punto de vista bioquímico sólo se encontró una ligerísima elevación de la aldolasa sérica. No pudo obtenerse evidencia de esta enfermedad en generaciones anteriores, ya que la abuela por línea materna procede de Islas Canarias y no tiene referencias familiares. Se encontró en esta familia como otro hecho de interés la presencia de cataratas transmitidas en forma dominante y por tanto sin relación con la enfermedad que nos ocupa.



Fig. 11

Desde el punto de vista clínico resultó interesante que los pacientes se encuentran en distintas etapas evolutivas, pudiendo constatare todas las manifestaciones descritas en la enfermedad.

Desde el punto de vista enzimático se encontró una elevación de la cifra de

aldolosa sérica en los tres casos. La transaminasa glutamicopirúvica se encontró por encima de sus valores normales en los tres pacientes, siendo su aumento muy marcado en el caso tres. La transaminasa glutamicooxalacética se encontró dentro de lo normal en los dos casos en que se realizó; este hecho no tiene valor significativo si no se hacen varias determinaciones, ya que todas estas enzimas pueden experimentar notables variaciones en relación directa con la destrucción muscular e inclusive están menos elevadas en etapas avanzadas de la enfermedad.

Se encontró elevación de la cifra de creatina en sangre en los tres pacientes, estando la creatinina dentro de límites normales. En orina se encontró un aumento en la eliminación de creatina en las 24 horas, como se señala en esta entidad, sin embargo esto no se acompañó de una disminución en la cifra de creatinina; la eliminación de estas sustancias al igual que las alteraciones enzimáticas, pueden experimentar notables variantes.¹⁴ Se realizó prueba de cloruro férrico en orina (ya que se han reportado casos asociados a histidemia), siendo negativas en los tres pacientes.

No se encontraron alteraciones cardiovasculares clínicas, radiológicas ni electrocardiográficas.

En el estudio sicométrico se encontró subnormalidad de grado medio a moderado en los casos 1 y 2 y grado ligero en el 3. Se ha señalado por distintos autores, la frecuencia de déficit mental en esta afección. Según Prosser¹⁶ parece existir un daño temprano del cerebro que no es progresivo, pero en muchos casos el retardo se debe a condiciones inherentes a la propia familia. No se encontraron alteraciones electroencefalográficas.

La biopsia muscular en los tres casos, fue compatible con distrofia muscular tipo *Duchenne*.

Se encontraron otras anomalías asociadas, tales como: espina bífida oculta en los casos 1 y 3 y vértebra transicional lumbosacra, en los casos 1 y 2.

CONCLUSIONES

1. En base a los estudios clínicos, de laboratorio y anatomopatológico, los casos presentados se pueden diagnosticar como distrofia muscular progresiva tipo *Duchenne*.
2. En estos pacientes el carácter se transmitió en forma recesiva ligada al sexo.

3. De acuerdo al estudio realizado, la madre como posible portadora no presenta características subclínicas de la enfermedad, y sólo muy ligero aumento de la actividad enzimática.

4. En el estudio familiar se obtuvo información de la presencia de la enfermedad en hermanos de la portadora.

5. Por la línea materna se observó la presencia de cataratas transmitidas al parecer como carácter autosómico dominante.

SUMMARY

Vergara Domínguez, B. et al. *Progressive muscular dystrophy*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

Three cases of progressive muscular dystrophy of Duchenne type in siblings in different evolutive stages of the disease, are presented. Clinical, biochemical, familial and anatomopathological studies were made. The familial study of these patients showed once more the type of hereditary transmission related to sex, which was pointed out for this disease.

RESUME

Vergara Domínguez, B. et al. *Dystrophie musculaire progressive*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

On présente 3 cas de Dystrophie Musculaire Progressive type Duchenne chez des frères, dans différentes étapes évolutives de la maladie, faisant une étude clinique, biochimique, familiale, et anatomopathologique. L'étude familiale de ces patients a démontré, une fois de plus, la forme de transmission héréditaire par rapport au sexe soulignée dans cette maladie.

РЕЗЮМЕ

Вергара Домингез, Б., и др. Прогрессирующая мышечная дистрофия. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

Приводятся три случая прогрессирующей мышечной дистрофии типа Дученне у трех братьев в различные этапы развития заболевания. Проводится клиническое, биохимическое, семейное и анатомопатологическое изучение. Семейное изучение этих больных еще раз показало наследственность передачи, связанная с половой принадлежностью, как уже указывалось об этом заболевании.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Ford, F. R.*: Enfermedades del sistema nervioso en la infancia. 2da. edic. pág. 990. Edic. Revolucionaria. Inst. Cub. del Libro, 1971.
- 2.—*Mc. Comas, A. J. et al.*: Muscular Dystrophy. Evidence for a Neural Factor. *Nature*, 226: 1263-1264, 1970.
- 3.—*Harry, J.; D. Wilson*: Denervation in Murine Dystrophy. *Nature* 229: 61-62, 1971.
- 4.—*Salapsky, B.*: Functional Studies of Regenerated Muscles from Normal and Dystrophic Mice. *Nature*. 229: 270-272, 1971.
- 5.—*Mendell, J. R. et al*: Duchenne Muscular Dystrophy: Functional Ischemia Reproduce its Characteristic Lesions. *Science*. 172: 1143-1145, 1971.
- 6.—*Morton, N. E. and C. S. Chung*: Formal genetic of muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 11: 360-379, 1959.
- 7.—*Stern, C.* Principles of Human Genetic. 2nd. ed. pag. 279. Freeman. San Francisco, 1960.
- 8.—*Lyon, M. F.*: Sex Chromatin and gene action in the X Chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* 14: 135-148, 1962.
- 9.—*Davidson, R. G.*: The Lyon hypothesis. *J. Pediatrics*. 65: 765-775, 1964.
- 10.—*Emery, A. E. and C. S. Lec*: Manifestations in carriers of X linked muscular dystrophy. *Lancet*. II: 1066, 1964.
- 11.—*Thompson, J. S. y M. W. Thompson*: *Genética Médica*, pág. 67. Salvat, Barcelona, 1968.
- 12.—*Terrenato, L.*: La funzione del cromosoma X nella specie humana e l'ipotesi di Mary Lyon. *Rassegna di Fisiopatologia Clin. Terap.* 40: 552-569, 1968.
- 13.—*Armendares, S.*: *Citogenética humana*, pág. 248. Ed. interamericana. México, 1968.
- 14.—*Beckmann, R.*: *Enciclopedia Pediátrica*, pág. 591. Ediciones Morata. Madrid, 1970.
- 15.—*Farreras Valenti, P.*: *Patología y Clínica Médicas A. Pedro-Pons*. Tomo IV, pág. 930. Tercera Edic. Salvat, Barcelona.
- 16.—*Prosser, E. J.*: Intelligency and give for Duchenne Muscular. Dystrophy *Arch. Dis. of Child.* 44: 221-230. Abril 1969.