

INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

## **Distrofia muscular progresiva en niñas. Presentación de 3 casos**

Por los Dres.:

IBIS MENENDEZ ALEJO\*, SANTIAGO LUIS GONZALEZ\*\*, REINALDO MUSTELIER  
BECQUER\*\* y NORBERTO SARDIÑAS HERNANDEZ\*\*

Menéndez Alejo, I. y otros. *Distrofia muscular progresiva en niñas. Presentación de 3 casos*. Rev Cub Ped 56: 5, 1984.

Se realizó estudio clínico y genético en 3 niñas con distrofia muscular progresiva. El estudio de los árboles genealógicos arrojó en 2 de las pacientes un modo de herencia autosómica recesiva. La tercera paciente parece corresponder a aquellos casos en los que puede aplicarse la hipótesis de *Mary Lyon*.

---

\* Especialista de I grado en genética clínica.

\*\* Especialista de I grado en neurología.

Las distrofias musculares son miopatías degenerativas progresivas primarias determinadas genéticamente y bien caracterizadas desde el punto de vista clínico.<sup>1</sup> Aunque para la descripción original de la forma pseudohipertrófica Duchenne incluyó 2 hembras en el grupo de pacientes estudiadas por él (13 en total). El hallazgo de este tipo de distrofia en el sexo femenino es raro, pues, como se sabe, esta enfermedad está determinada por un gen recesivo ligado al cromosoma X.<sup>2-4</sup>

En este trabajo presentamos 3 pacientes con distrofia muscular progresiva pseudohipertrófica estudiados en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, y se analizan los posibles mecanismos de aparición de este cuadro en hembras.

### Presentación de casos

**Caso 1** (IV-1 esquema 1). Paciente M.M.A. 6 años de edad. Mestiza.

Consulta por dificultad para la marcha. Nació de parto eutócico, con llanto inmediato. Caminó a los 2 años. A los 4 años comenzó a presentar caídas frecuentes y dificultad para incorporarse del suelo desde la posición de sentada y para subir escaleras.

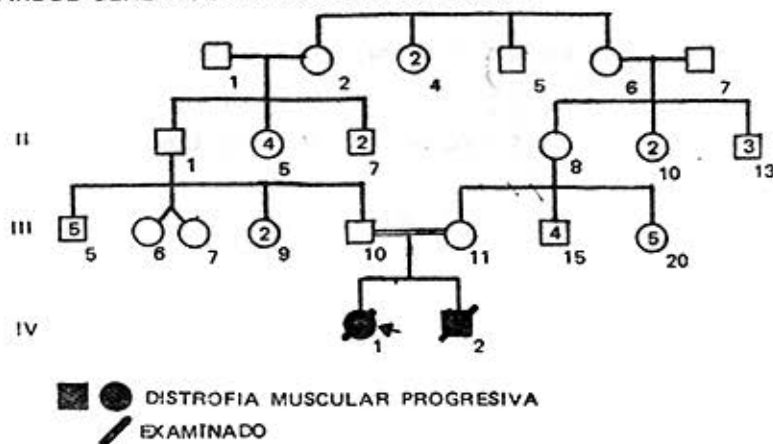
**Antecedentes familiares:** Padres, primos hermanos. Su único hermano a la edad de 3 años, comenzó con un cuadro de debilidad motora similar al de la paciente con pseudohipertrófia gemelar.

Fue estudiado en nuestro centro y diagnosticado como distrofia muscular progresiva (DMP) tipo Duchenne.

**Examen físico:** Marcha anadeante. Hiperlordosis lumbar. Debilidad muscular moderada en la cintura pélvica y escapular con atrofia de la musculatura de estas regiones. Pseudohipertrófia gemelar. Signo de Gower. Hipotonía muscular generalizada. Hiporreflexia osteotendinosa (figura 1).

### Esquema 1

ARBOL GENEALOGICO DEL PACIENTE NO. 1



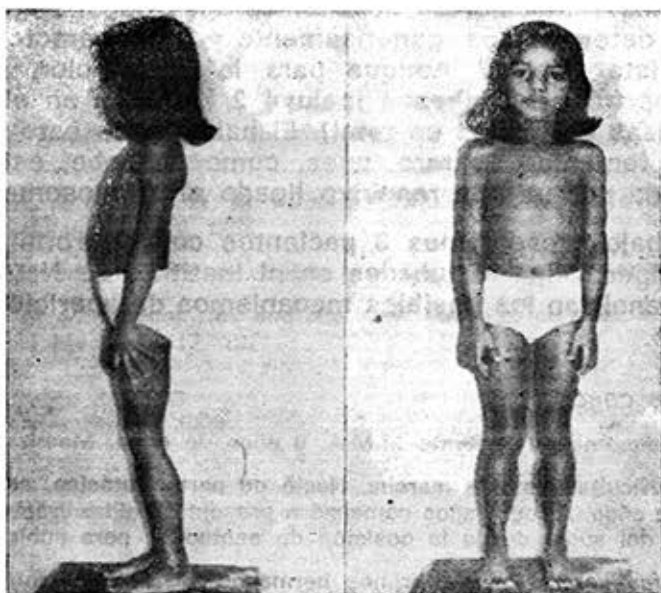


Figura 1

Vistes anteroposterior y lateral del caso 1. Se aprecia la seudohipertrofia gemelar y las escápulas aladas.

#### Resultado de las investigaciones

Estudio enzimático realizado en suero:

Creatinfosfoquinasa (CPK): 3 800 UI a 25°C (normal 10-50 UI)

Aldolasa sérica: 23,5 U a 25°C (normal hasta 3,1 UI)

TGO 79 UI (normal hasta 12 UI)

TGP 45 UI (normal hasta 12 UI)

Biopsia muscular (gemelo izquierdo): alteraciones hísticas características de distrofia muscular progresiva.

Electromiograma: Patrón distrófico.

Electrocardiograma: Onda Q profunda en D III, V5 y V6. Onda R alta en V1, V2 y V3.

Cromatina sexual: normal

Dermatoglifos: normales.

El estudio enzimático realizado a la madre fue normal.

**Caso 2** (V-4 esquema 2) Paciente M.R.P. 12 años. Raza blanca. Comenzó con dificultad para la marcha y caídas frecuentes a los 8 años. Actualmente no es capaz de incorporarse del piso por sí misma desde la posición de sentada. Necesita apoyo para caminar.

**Antecedentes familiares:** Padres y abuelos: primos hermanos. Tiene un hermano inválido, con distrofia muscular progresiva.

**Examen físico:** Marcha anadeante. Hiperlordosis lumbar y cifosis dorsal. Escápulas aladas. Atrofia muscular de la cintura pélvica y escapular. Fuerza muscular disminuida proximal y distalmente en los 4 miembros. Hipotonía muscular generalizada. Hiporreflexia osteotendinosa. Pseudohipertrofia gemelar (figura 2).

## Esquema 2

### ARBOL GENEALOGICO DEL PACIENTE NO. 2

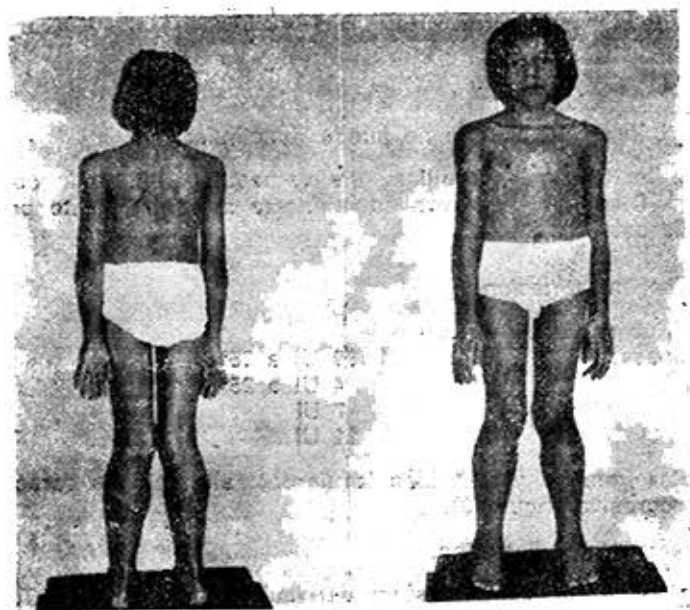
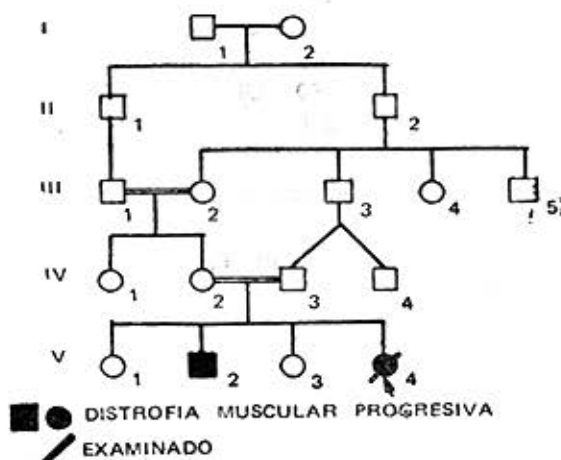


Figura 2

*Vistas anteroposterior y posteroanterior del caso No. 2. Se observa la atrofia de la cintura de los miembros y la pseudohipertrofia gemelar.*

### Resultados de las investigaciones

Estudio enzimático realizado en suero:

|                             |      |                                 |
|-----------------------------|------|---------------------------------|
| Creatinfosfoquinasa sérica: | 890  | UI a 25°C                       |
| Aldolasa sérica:            | 10,8 | UI a 25°C                       |
| TGP                         | 55   | UI                              |
| TGO                         | 60   | UI                              |
| LDH                         | 278  | UI a 25°C (normal hasta 120 UI) |

Electromiograma: Patrón distrófico.

Biopsia muscular (gemelo y deltoides izquierdo): distrofia muscular progresiva (figura 2).

Electrocardiograma: onda Q profunda en DIII, AVL, V5 y V6. Onda R alta en V1, V2 y V3.

Dermatoglifos: normales.

Cromatina sexual: normal.

Creatinfosfoquinasa (madre): normal.

Caso 3 (III-4) (esquema 3). Paciente M.B.C. 16 años. Raza negra. Condiciones normales al nacimiento. Desarrollo psicomotor normal.

A los 7 años caminaba en punta de pie y presentaba caídas frecuentes al piso. A los 9 años mayor dificultad para la marcha; es incapaz de incorporarse por sí sola del suelo.

A los 12 años ya no caminaba. A partir de los 15 años la disminución de la fuerza muscular aumenta.

Se instalan deformidades esqueléticas y fijaciones articulares. Falleció a los 20 años en un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva.

Antecedentes familiares: un hermano (III-1 esquema 3) que a los 6 años comenzó a presentar un cuadro clínico parecido al de la paciente. Invalidado antes de la adolescencia. Falleció por sepsis bronconeumónica a los 20 años.

### Examen físico:

Marcha: no se explora (la paciente no puede deambular).

Anquilosis en flexión de las rodillas. Pie varoéquino bilateral, con retracción del tendón de Aquiles. Disminución severa de la fuerza muscular, tanto proximal como distalmente. Arreflexia osteotendinosa.

### Resultado de las investigaciones

Estudio enzimático realizado en suero

|                      |       |           |
|----------------------|-------|-----------|
| Creatinfosfoquinasa: | 1 180 | UI a 25°C |
| Aldolasa:            | 4     | UI a 25°C |
| TGP                  | 7     | UI        |
| TGO                  | 11    | UI        |

Biopsia muscular (gemelo y deltoides izquierdo): alteraciones características de distrofia muscular progresiva (figura 3).

Electromiograma: patrón distrófico.

Electrocardiograma: microcomplejos en derivaciones estándares. Taquicardia sinusal

Extrasístoles ventriculares. Onda T plana en derivaciones estándares y negativas en V4, V5 y V6.

Cromatina sexual: normal.

Estudio enzimático de la madre con valores normales.

### Esquema 3

#### ARBOL GENEALOGICO DEL PACIENTE NO. 3

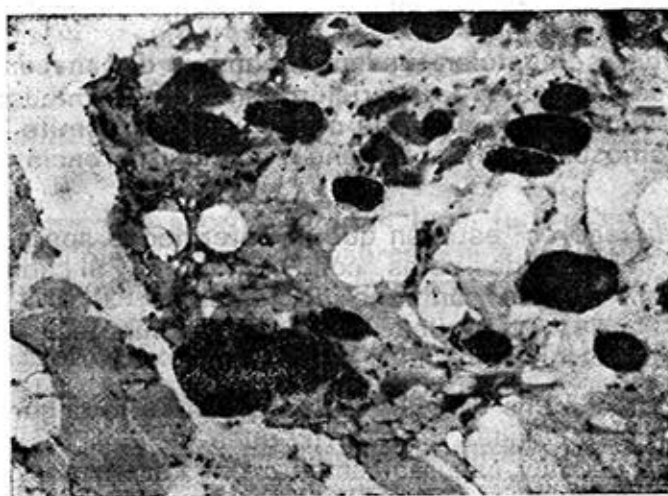
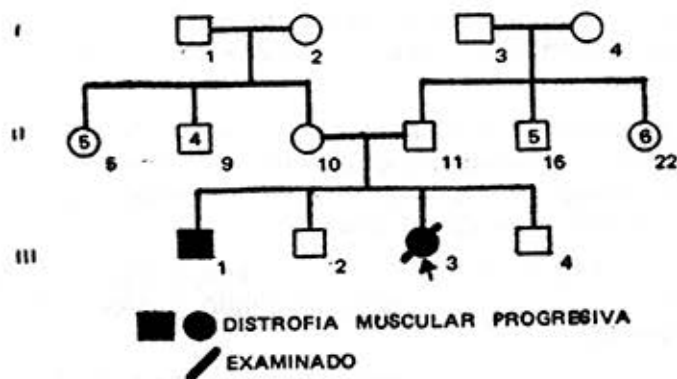


Figura 3

*Biopsia muscular del caso No. 3. El estudio histológico mostró fibras musculares balonadas y de aspecto homogéneo con aumento del tejido adiposo y colágeno endomisial. (Tricrómica de Masson.)*

#### DISCUSION

De las distrofias musculares, la de Duchenne es la forma más común y, por ello, la más conocida.<sup>5,6</sup> Por lo regular, se manifiesta en los primeros 5 años de vida, y se caracteriza por debilidad de los miembros inferiores y la musculatura de la cintura pélvica. En casi todos los casos el primer síntoma es la dificultad para subir escaleras e incorporarse desde la

posición de sentado o acostado del piso, lo que determina que para incorporarse desde estas posiciones el paciente necesita "trepar sobre sí mismo" (signo de Gower).

La debilidad y la atrofia comienzan por la cintura pélvica y progresan hasta la cintura escapular y, más tardíamente, la musculatura distal de los miembros superiores.

Todos los pacientes que aún caminan muestran aumento del volumen de las pantorrillas (pseudohipertrofia gemelar). Generalmente quedan confinados a un sillón de ruedas cuando tienen alrededor de 10 ó 12 años de vida, y rara vez viven más de 20 años.

La muerte suele depender de infección respiratoria o insuficiencia cardíaca.<sup>6</sup> Se transmite por un gen recesivo ligado al cromosoma X, por lo que ataca sólo a varones.

Si el hallazgo de la debilidad muscular en heterocigotas es raro, mucho más lo es la aparición del cuadro florido en hembras.<sup>7-9</sup>

*Penn y colaboradores*,<sup>3</sup> después de una minuciosa revisión de las publicaciones, concluyeron que no habían encontrado un solo caso de distrofia muscular verdadera en una mujer con cariotipo normal.

En la actualidad se postulan fundamentalmente dos mecanismos por medio de los cuales se explica la aparición de esta enfermedad en hembras. El primero considera que la distrofia muscular se transmite por una herencia ligada al cromosoma X, y el segundo, por una herencia autosómica recesiva.

*Ryuji y colaboradores*<sup>2</sup> estiman que la enfermedad aparece en hembras sólo si ocurre alguna de estas condiciones: 1) Si son homocigotas  $X^dX^d$ ; 2) si son  $X^dY$ , pero con fenotipo femenino; 3)  $X^dO$  (fenotipo Turner); 4) casos en los que puede aplicarse la hipótesis de *Mary Lyon* ( $d = \text{gen para la distrofia muscular progresiva}$ ).

El análisis de cada una de ellas arroja que sólo la segunda y la cuarta tienen mayores posibilidades de ocurrir, pues las dos restantes presuponen situaciones que muy esporádicamente encontraríamos en la práctica.

La determinación de la cromátina sexual, el estudio de los dermatoglicos y la delineación del fenotipo de la paciente nos permitirán descartar el síndrome de Turner.

En aquellos casos con fenotipos que no corresponde al síndrome de Turner y antecedentes de un hermano y/o tíos maternos afectos y ninguna consanguinidad entre los padres debe considerarse muy fuertemente la posibilidad de que haya ocurrido el fenómeno de lyonización negativa.

La hipótesis de *Mary Lyon* postula que uno de los dos cromosomas X de la hembra se inactiva durante el período embrionario. Este fenómeno de inactivación se produce al azar y existen las mismas posibilidades para cualquiera de los cromosomas X heredados de los padres. En promedio,



la mitad de los cromosomas X de ambos progenitores se inactivan y forman los corpúsculos de Barr. Sin embargo, esta proporción puede ser alterada por el azar, selección u otros factores y ocurrir la expresión fenotípica del rasgo en mujeres heterocigotas en proporción directa con la distribución del cromosoma X activo y con la consecuente variabilidad en la expresión de la enfermedad.<sup>10</sup>

Se han informado varios estudios genealógicos en los que la distrofia muscular progresiva (DMP) de Duchenne atacó por igual a personas de uno y otro sexo al seguir un patrón de herencia mendeliana autosómica recesiva (segundo mecanismo). Se señala que en estos casos las hembras sufren un padecimiento similar al Duchenne, pero más benigno. El comienzo suele aparecer entre los 5 y 14 años de edad y la evolución es más lenta. La pseudohipertrofia es frecuente, y los niveles de CPK, por lo general, son menores que los que se observan en la forma grave ligada al X. Tampoco existen las alteraciones electrocardiográficas características descritas para el Duchenne.<sup>2,11</sup>

Los casos 1 y 2 aquí informados, presentaron el antecedente de consanguinidad importante entre los padres. Ambos casos fueron concluidos como distrofia muscular progresiva autosómica recesiva parecida al Duchenne. Como puede observarse en el análisis realizado por nosotros, asignamos al estudio de los árboles genealógicos un gran valor, de tal forma que el tipo de herencia descartó la distrofia muscular progresiva de Duchenne.

Por los elementos que aportan la genealogía (un hermano afecto y ausencia de consanguinidad entre los padres), la clínica (cuadro típico de distrofia muscular) y los estudios enzimáticos (CPK: 1 180 UI) creemos que es aplicable la hipótesis de *Mary Lyon* al tercer caso que aparece en este trabajo. Por último, debemos destacar que este informe demuestra que el fenómeno de la heterogeneidad genética —trastornos determinados por genes diferentes que producen cuadros clínicos similares— también ocurre en las distrofias musculares y puede llevarnos a diagnósticos erróneos. Además, confirma la importancia del estudio de los árboles genealógicos en estas enfermedades, al definir el modo de transmisión del rasgo en las familias y aportar los elementos necesarios para ofrecer un consejo genético adecuado a las mismas.

#### SUMMARY

Menéndez Alejo, I. et al. *Progressive muscular dystrophy in girls. Presentation of three cases.* Rev Cub Ped 56:5, 1984.

A clinical and genetic study was carried out on three girls with progressive muscular dystrophy. The study of their genealogic tree showed autosomal recessive inheritance in two of the patients. The third patient looks to be one of those cases where *Mary Lyon* hypothesis can be applied.



## RÉSUMÉ

Menéndez Alejo, I. et al. *Dystrophie musculaire progressive chez des filles. A propos de trois cas.* Rev Cub Ped 56: 5, 1984.

Les auteurs ont fait l'étude clinique et génétique de trois filles atteintes de dystrophie musculaire progressive. L'étude de l'arbre généalogique de deux patients a révélé un mode d'hérédité autosomique récessive. La troisième patiente correspond apparemment au groupe où l'on peut appliquer l'hypothèse de *Mary Lyon*.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Walton, J. N.; D. Gardner Medwin: Progressive Muscular Dystrophy and the Myotonic Disorder.* In: Walton, J. N. (ed). *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974. P. 561.
2. *Ryuji Hazama et al.: Muscular dystrophy in six young girls.* Neurology 29: 11: 1486-1491, 1979.
3. *Penn, H. S.; R. P. Lisak et al.: Muscular dystrophy in young girls.* Neurology 20: 147-149, 1970.
4. *Ionasescu, V.; H. Zellweger: Duchenne muscular dystrophy in young girl.* Acta Neurol Scand 50: 619-630, 1974.
5. *Zellweger, H. et al.: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy.* Pediatrics 55: 1: 30, 1975.
6. *Walton, J. N. et al.: On the classification, natural history and treatment for the myopathies.* Brain 77: 169, 1954.
7. *Emery, E. H.: Clinical manifestations in two carriers of Duchenne muscular dystrophy.* Lancet 1: 1126, 1963.
8. *Zatz, M. et al.: Clinical symptoms in a female carriers of Duchenne muscular dystrophy.* J Genet Hum 21: 297, 1973.
9. *Zatz, M. et al.: Frequency of Duchenne muscular dystrophy carriers.* Lancet 1: 759, 1977.
10. *Thompson and Thompson: Genética Médica*, 2da. ed. Salvat Editores S.A., 1976. Pp. 169-173.
11. *Kloepfer, H. W. et al.: Autosomal recessive inheritance of Duchenne type muscular dystrophy.* Ann Hum Genet 22: 138, 1958.

Recibido: 9 de septiembre de 1983.

Aprobado: 18 de noviembre de 1983.

Dra. Ibis Menéndez Alejo  
Instituto de Neurología y Neurocirugía.  
Calle 29 esq. a D. Vedado.  
Ciudad de La Habana.