

# DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Otras denominaciones: distrofia muscular de Duchenne, miopatía de Duchenne, enfermedad de Duchenne, DMD.

## ¿Cuáles son las últimas novedades sobre las amiotrofias espinales ligadas al cromosoma 5?

Actualmente está en curso una prueba de terapia génica en fase I (estudio de tolerancia y factibilidad, sin perspectiva de beneficio terapéutico). Ya se han incluido en la misma (abril de 2002) a siete adultos jóvenes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) o distrofia muscular de Becker (DMB), de un total previsto de nueve. Se les administra una inyección intramuscular de ADN, que contiene la secuencia que codifica la distrofina. Este estudio se está desarrollando en el Instituto de Miología (París), en colaboración con la sociedad Transgène.

En Francia (Hospital R. Debré, París) está llevándose a cabo un ensayo para probar la eficacia de la glutamina en niños con DMD de edades comprendidas entre 7 y 15 años (a finales de abril de 2002 había 25 preselecciones, de un total previsto de 50). La glutamina es un aminoácido esencial de las proteínas que contribuye a la regulación de su metabolismo.

En el marco del CINRG (*Cooperative International Neuromuscular Research Group*) se están realizando estudios clínicos con niños con DMD en diferentes países (Estados Unidos, Canadá, Bélgica, Argentina, Australia e India). En Estados Unidos ya se ha iniciado un ensayo clínico para evaluar la eficacia de la glutamina y de la creatinina en niños de 5 a 9 años con DMD. Está previsto un ensayo piloto con oxatomida y otro con pentoxifilina que debe comenzar hacia mayo-junio de 2002. Por lo que se refiere al ensayo con oxandrolona (un anabolizante), los primeros resultados no han sido los esperados.

Gracias a las nuevas técnicas de decodificación (chips con cDNA) un grupo de investigadores franceses han podido determinar que la titina está infraexpresada en los pacientes con DMD. Estos trabajos son interesantes desde el punto de vista terapéutico para tratar de compensar las carencias causadas por las mutaciones del gen responsable de la enfermedad.

## ¿Qué es la distrofia muscular de Duchenne?

La distrofia muscular de Duchenne (en inglés *Duchenne Muscular Dystrophy*), descrita en 1860 en Boulogne-sur-Mer (Francia), es la más frecuente de las miopatías infantiles. Afecta a uno de cada 3.500 varones recién nacidos.

Se trata de una enfermedad genética de transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Sólo afecta a los varones, mientras que las mujeres son transmisoras.

## ¿Cómo se manifiesta?

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad que afecta al conjunto de los músculos del cuerpo (músculos esqueléticos, músculo cardíaco y músculos lisos).

En general el niño afectado presenta escasos signos de la enfermedad antes de los 3 años, aunque puede que empiece a andar tarde, se caiga con frecuencia y se levante con dificultad. Al cabo de los años aparece una debilidad muscular progresiva de los miembros y del tronco. Pronto se hace imposible subir escaleras, más tarde, hacia los 10 ó 12 años, andar y la capacidad para utilizar los miembros superiores se ve progresivamente limitada. De manera habitual, tras la pérdida de la marcha, aunque a veces antes, se desarrolla una escoliosis que con frecuencia es grave.

La afectación de los músculos respiratorios comporta, en el niño, una especial predisposición a contraer infecciones broncopulmonares.

Aunque la afectación del músculo cardíaco se manifieste sólo de forma tardía, debe intentar detectarse a partir de los 6 ó 7 años.

## Síntomas

Los síntomas frecuentemente aparecen antes de los 6 años de edad. Pueden darse incluso desde el período de la lactancia. La mayoría de los varones no muestran síntomas en los primeros años de vida.

Los síntomas pueden incluir:

- Fatiga
- Problemas de aprendizaje (el CI puede estar por debajo de 75)
- Discapacidad intelectual (posible, pero que no empeora con el tiempo)

Debilidad muscular:

- Comienza en las piernas y la pelvis, pero también se presenta con menos gravedad en los brazos, el cuello y otras zonas del cuerpo
- Problemas con habilidades motoras (correr, trotar, saltar)
- Caídas frecuentes
- Dificultad para levantarse de una posición de acostado o para subir escaleras
- Dificultad para respirar, fatiga e inflamación de los pies debido a la debilidad del músculo cardíaco
- Problemas respiratorios causados por debilidad en los músculos respiratorios
- Empeoramiento gradual de la debilidad muscular

Dificultad progresiva para caminar:

- La capacidad de caminar se puede perder hacia los 12 años de edad y el niño tendrá que usar una silla de ruedas.
- La dificultad para respirar y la enfermedad cardíaca con frecuencia comienzan hacia los 20 años.

## ¿Cómo evoluciona?

La evolución de la enfermedad está marcada por la aparición de retracciones de los tendones y, posteriormente, por la pérdida de la marcha y la aparición de escoliosis. De modo general, hacia los 8 ó 9 años se hace necesario el uso ocasional de la silla de ruedas. Su utilización definitiva a partir del inicio de la adolescencia permite al joven afectado recuperar la autonomía de desplazamiento.

El niño afectado, gracias a un tratamiento global y adaptado, llega con mucha frecuencia a una edad de 20 ó 30 años, por lo que es importante construir un proyecto vital con él y en su entorno.

## Expectativas (pronóstico)

La distrofia muscular de Duchenne lleva a una discapacidad que empeora de manera progresiva. A menudo, la muerte ocurre hacia la edad de 25 años, típicamente a raíz de trastornos pulmonares. Sin embargo, los avances en los cuidados de apoyo han dado como resultado que muchos hombres más tiempo.

## Posibles complicaciones

Las complicaciones pueden incluir:

- Miocardiopatía (también puede ocurrir en portadoras femeninas, que también se deben examinar)
- Insuficiencia cardíaca congestiva (poco común)
- Deformidades
- Arritmias cardíacas (poco comunes)
- Deterioro mental (varía y generalmente es mínimo)
- Discapacidad progresiva y permanente, que incluye disminución de la movilidad y disminución de la capacidad para ocuparse de los cuidados personales
- Neumonía u otras infecciones respiratorias
- Insuficiencia respiratoria

## ¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Un análisis de sangre permite cuantificar el nivel de algunas enzimas musculares, las creatinfosfoquinasas o la CPK. Los niños que padecen distrofia muscular de Duchenne, y también en ocasiones la madre portadora de la anomalía genética, presentan niveles muy elevados de estas enzimas.

La biopsia muscular, gracias al estudio de la proteína causante de estas enfermedades, la distrofina, permite confirmar el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o de Becker.

Actualmente es posible diferenciar la enfermedad de Duchenne de la de Becker y de otras distrofias musculares progresivas. Dado que no todas las distrofias progresivas tienen el mismo modo de transmisión, es importante confirmar el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne para lograr un consejo genético preciso.

## ¿Qué se puede hacer?

Hay mucho que hacer. Aunque todavía no existe un tratamiento curativo para la enfermedad, se puede retrasar su evolución por medio de un tratamiento multidisciplinar: ortopédico, respiratorio, cardíaco, nutricional, etc. Este tratamiento que es indispensable, debe ser precoz, regular y permanente, permite al niño conservar su calidad de vida, al limitar los efectos de la enfermedad.

## Tratamiento

No existe una cura conocida para la distrofia muscular de Duchenne. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas para optimizar la calidad de vida.

Los esteroides pueden disminuir la pérdida de fuerza muscular. El niño puede empezar a tomarlos cuando recibe el diagnóstico o cuando la fuerza muscular comienza a declinar.

Otros tratamientos pueden incluir:

- Albuterol, un medicamento que se usa para las personas con asma
- Aminoácidos
- Carnitina
- Coenzima Q10
- Creatina
- Aceite de pescado
- Extractos de té verde
- Vitamina E

Sin embargo, los efectos de estos tratamientos no han sido comprobados. Las células madre y la terapia génica tal vez se usen en el futuro.

El uso de esteroides y la falta de actividad física pueden llevar a un aumento de peso excesivo. Se estimula la actividad muscular. La inactividad (como permanecer en cama) puede empeorar la enfermedad muscular. La fisioterapia puede ser de gran ayuda para mantener la fuerza y la función musculares. Con frecuencia, se necesita terapia del lenguaje.

Otros tratamientos pueden incluir:

- Ventilación asistida (utilizada durante el día o la noche)
- Fármacos para ayudar a la actividad cardíaca, tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueadores y diuréticos
- Aparatos ortopédicos (tales como corsés y sillas de ruedas) para mejorar la movilidad
- Cirugía de la columna para tratar escoliosis progresiva en algunas personas
- Inhibidores de la bomba de protones (para personas con reflujo gastroesofágico)

Se están estudiando varios tratamientos nuevos en ensayos clínicos.

## ¿Cuáles son las causas de la DMD?

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) está relacionada con la carencia de una proteína de las fibras musculares denominada distrofina. La distrofina está codificada por el gen DYS, localizado en el cromosoma X. Este gen se identificó en 1986 y la distrofina se descubrió en 1987.

La distrofina se encuentra en la parte interior de la membrana celular de la fibra muscular. Está asociada a proteínas que forman un complejo que, a través de la membrana celular, enlaza el exterior (matriz extracelular) y el interior (citoesqueleto) de la fibra muscular. Una carencia de distrofina supone la ruptura de este enlace y provoca la fragilidad de la membrana de la célula muscular. La fragilidad de la membrana muscular ya no permite resistir las tensiones ocasionadas durante la contracción, lo que provoca la destrucción de la fibra muscular y la liberación de enzimas musculares (CPK) en la sangre.

## ¿Cuál es el estado actual de la investigación?

La existencia de modelos animales (ratones, perros, etc.) con DMD ha permitido realizar en 1997 los primeros ensayos de terapia génica en animales. La elaboración de un «minigen» (ADN complementario abreviado) de la distrofina permite su inclusión en un vector de tipo AAV (adenovirus asociado, diez veces más pequeño que el adenovirus). Tras la inyección intramuscular del vector se detectan las distrofinas truncadas producidas en la membrana celular de ratones mdx, en los que, de este modo, se puede corregir la distrofia muscular hasta en un 80%. Actualmente están en curso una serie de estudios para probar la potencialidad terapéutica de esta estrategia.

Algunos estudios científicos recientes han mostrado que en la miopatía de Duchenne se produce un defecto de oxigenación del músculo durante el ejercicio, susceptible de provocar sufrimiento tisular, ligado a la falta de oxígeno (isquemia). El déficit de distrofina, tanto en la fibra muscular como en el revestimiento de los vasos arteriales (endotelio vascular), conllevaría una perturbación en la producción de monóxido de nitrógeno (NO). La ausencia o disminución de este vasodilatador local podría entrañar una falta de oxigenación (isquemia) del músculo durante el esfuerzo. Por otra parte, el NO desencadena una beneficiosa producción de utrofina en el ratón mdx, privado tanto de distrofina como de utrofina. La AFM financia estudios preclínicos (ratón mdx y perro GRDM) con arginina, que aporta monóxido de nitrógeno (NO).

## ¿Qué líneas terapéuticas están en estudio?

Una de las líneas de investigación consiste en desarrollar medios para sobre expresar la utrofina, proteína presente en el feto y similar a la distrofina en un 80%. En la edad adulta la utrofina sólo está presente en

la placa motora, zona de unión entre el músculo y el nervio. La utrofina sobre expresada podría ocupar el lugar y asumir la función de la distrofina ausente.

Los corticoides siguen siendo objeto de controversia. Varios estudios clínicos han mostrado una mejora de la fuerza muscular o un retraso en la edad de pérdida de la marcha, pero esto conlleva efectos secundarios que algunos médicos franceses consideran demasiado importantes (aumento de peso, osteoporosis o cataratas).

Están en vías de desarrollo moléculas capaces de saltar el codón stop para restablecer la lectura del gen y asegurar una síntesis parcial de la distrofina.

Généthon, en colaboración con la Universidad de Harvard, realiza trabajos experimentales sobre células madre de la médula ósea y del músculo.

Se han realizado estudios preclínicos (ratón mdx) sobre moléculas con incidencia en la sobrecarga de calcio intracelular (presente en las DMD). Los resultados, de carácter muy preliminar, muestran el efecto beneficioso de algunos de estos productos sobre la función muscular.

La electro transferencia de ADN «desnudo» ha sido probada con éxito en tres modelos animales, entre ellos el ratón mdx, para la DMD (Instituto de Miología de París en colaboración con los investigadores canadienses y GenCell Aventis Pharma). Se trata de un método de transferencia genética que no utiliza vectores virales. Su interés radica en la no inducción de respuesta inmunitaria, con lo que se evita el tener que recurrir a inmunosupresores.

En ensayos preliminares de terapia génica se reinyectan mioblastos de un paciente con DMD tras la introducción del gen correcto de la distrofina. Se utiliza la electroporación para permeabilizar temporalmente las membranas, por medio de una descarga eléctrica, e introducir el gen de la distrofina.