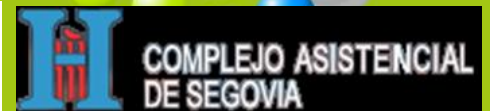


XII Enfermedades musculares de la infancia y la adolescencia  
27 Marzo 2015

**AFECCIÓN SNC  
Y  
DISTROFIA MUSCULAR DE  
DUCHENNE**



**Dra Raquel Buenache**  
**Dra Eva Dominguez**



# INTRODUCCIÓN

- Caso clínico
- Afectación de SNC en Duchenne:
  - Epidemiología
  - Causas
  - Distrofina
  - DP140
  - Síndrome de genes contiguos Xp21
- Conclusiones.

# DUCHENNE

---

**Distrofia muscular**

**Ausencia de DISTROFINA**

**DISTROFINA= proteína estructural de membrana del músculo.**

**FENOTIPO clásico:**

**Debilidad muscular progresiva proximal**

- Fase de inicio: Inicio de los síntomas a los 2-4 años**
- Fase meseta: estancamiento de habilidades motoras (6-8 años)**
- Fase empeoramiento**

# CASO CLÍNICO

## LACTANTE HIPOTÓNICO CON RETRASO PSICOMOTOR.



# CASO CLÍNICO

- Embarazo y parto normales. Periodo neonatal normal.
- A los **4 meses aun no logra sostén cefálico**, hipotonía axial.
- Centro de Atención Temprana: fisioterapia y estimulación.
- **Sedestación 8 meses**, no gateo hasta los 18 meses, a los 22 meses no gatea de forma ágil ni consigue marcha autónoma.
- A los 24 meses marcha con un apoyo, puntillas, hiperlordosis.
- Inicia **marcha libre a los 30 meses**. Hipotonía proximal, debilidad de cinturas.
- **Retraso en el inicio del lenguaje**, frases de 2-3 palabras a los 3 años.



- [MOV\\_1577.mp4](#)



# EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

- Tío-abuelo: enfermedad neuromuscular, silla de ruedas, falleció a los 12 años.



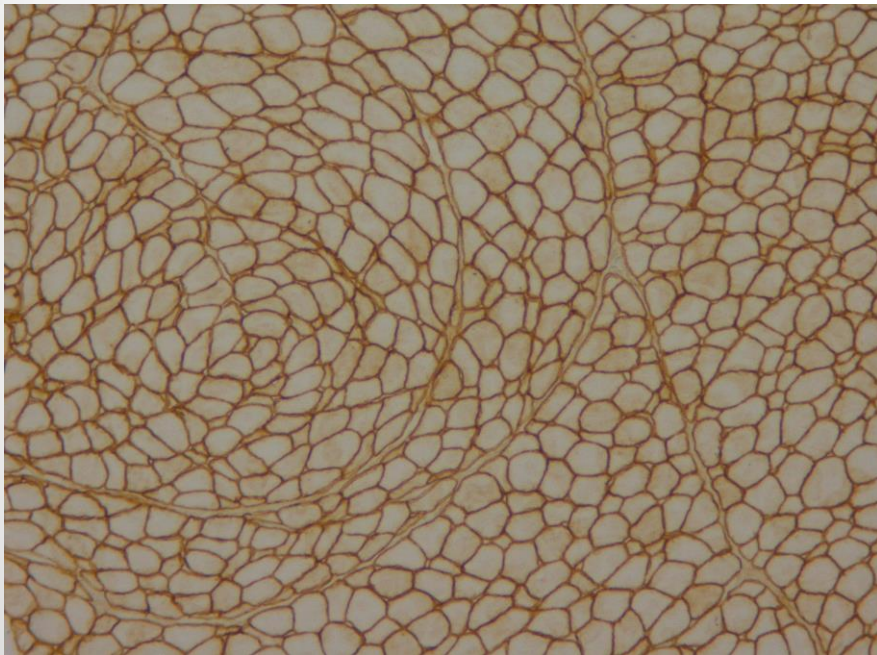
# CASO CLÍNICO

- **Cariotipo** normal.
- **RM cráneo – medular:** normal.
- **CPK:** **11103 – 16152 – 14788**
- Amonio, lactato normales.
- Triglicéridos normales. Glicerol orina normal.
- **EMG-ENG:** Cambios miopáticos generalizados de predominio en grupos proximales, sin afectación de nervio periférico.
- **Ecocardiograma:** normal.



- **Biopsia muscular:**

Fibras atroficas redondeadas distribuidas al azar, fibrosis y depósito de grasa. Músculo estriado (cuádriceps) con ausencia de inmunotinción con anticuerpos frente a la distrofina DYS1, DYS 2 , DYS3.

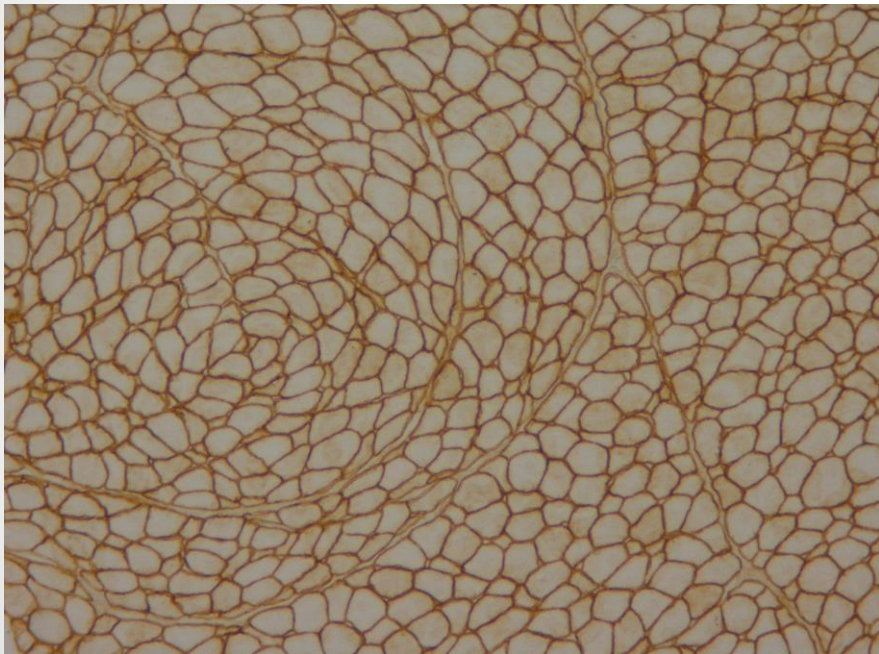


CONTROL



DYS 1

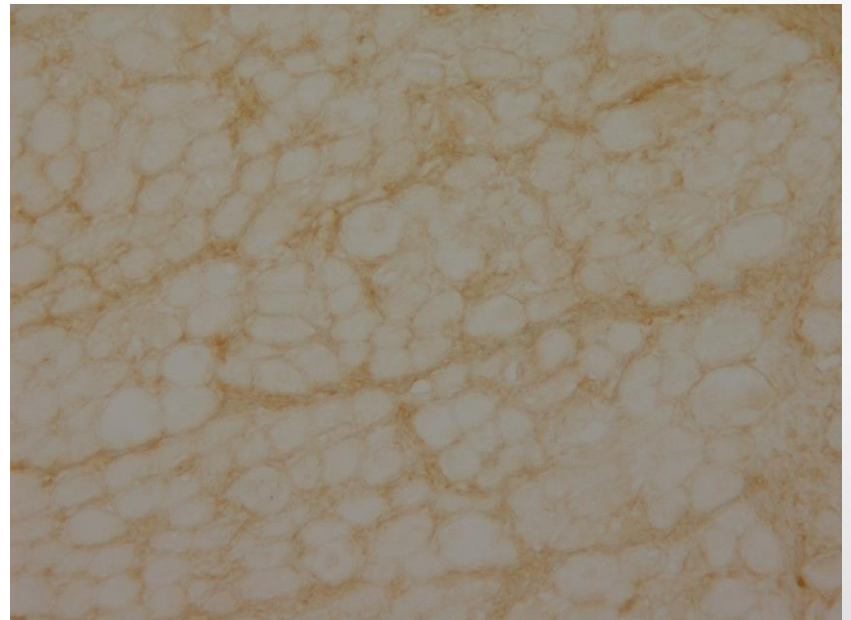
- **Biopsia muscular:**



CONTROL



DYS 2

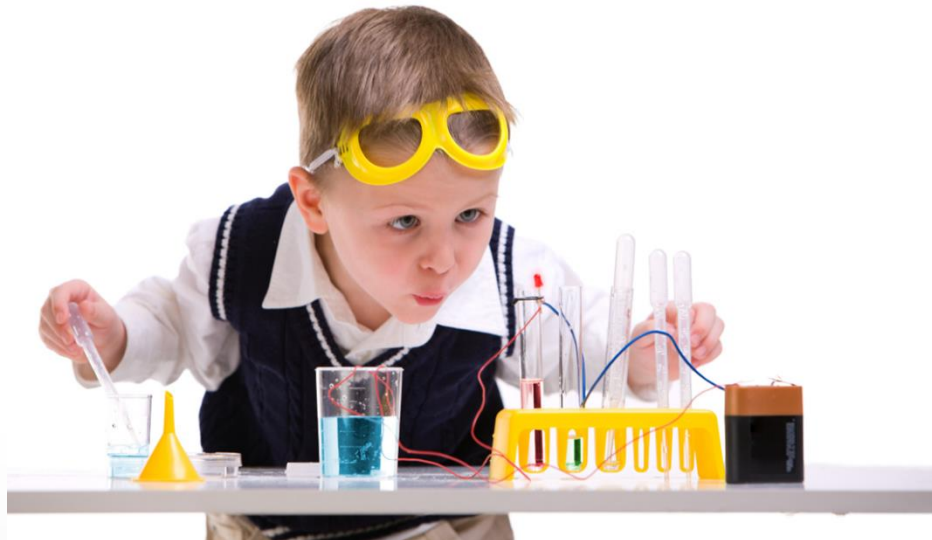


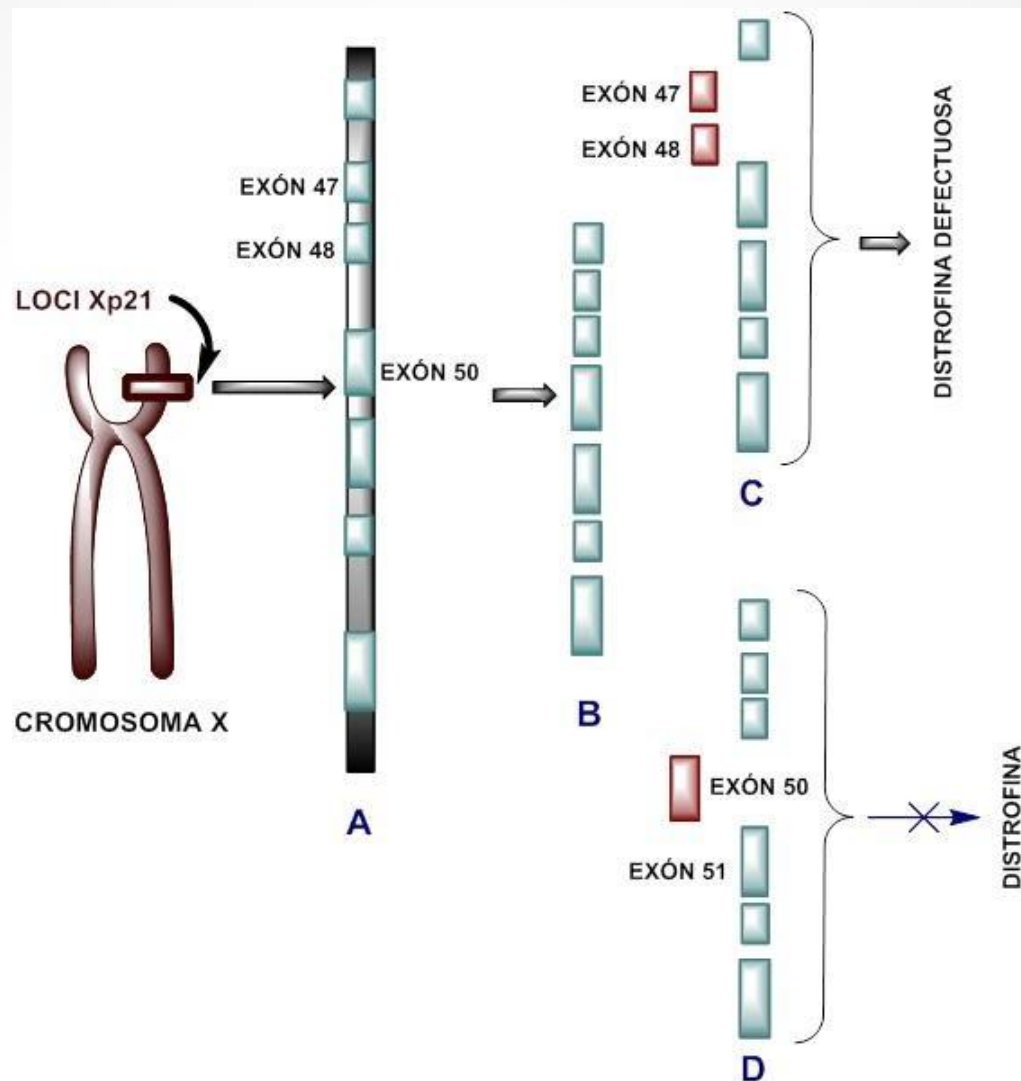
DYS 3

- **Estudio genético:**

Delección del **EXÓN 50** del gen de la distrofina.

(Técnica MLPA) Dr. Molano.





A: ARN MENSAJERO SIN PROCESAR (CONTIENE INTRONES Y EXONES)

B: ARN MENSAJERO PROCESADO (SE ELIMINAN LOS INTRONES)

C: DELECIÓN DE LOS EXONES 47 Y/O 48: SÍNTESIS DE DISTROFINA DEFECTUOSA PERO PARCIALMENTE FUNCIONAL (DISTROFIA DE BECKER)

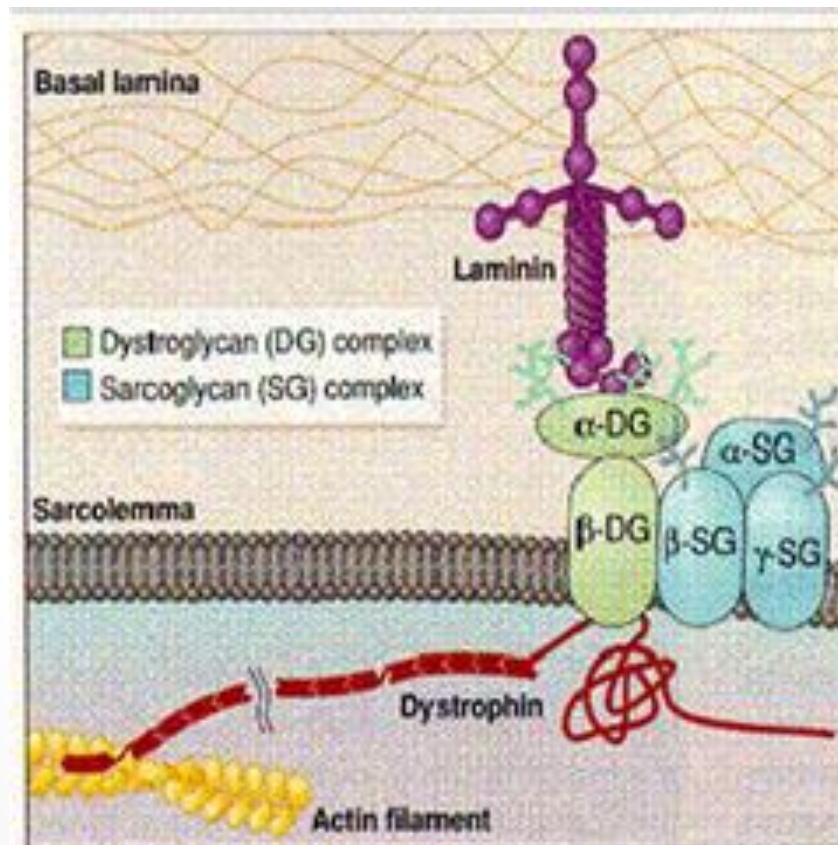
D: DELECIÓN DEL EXÓN 50: NO SÍNTESIS DE DISTROFINA: DISTROFIA DE DUCHENNE

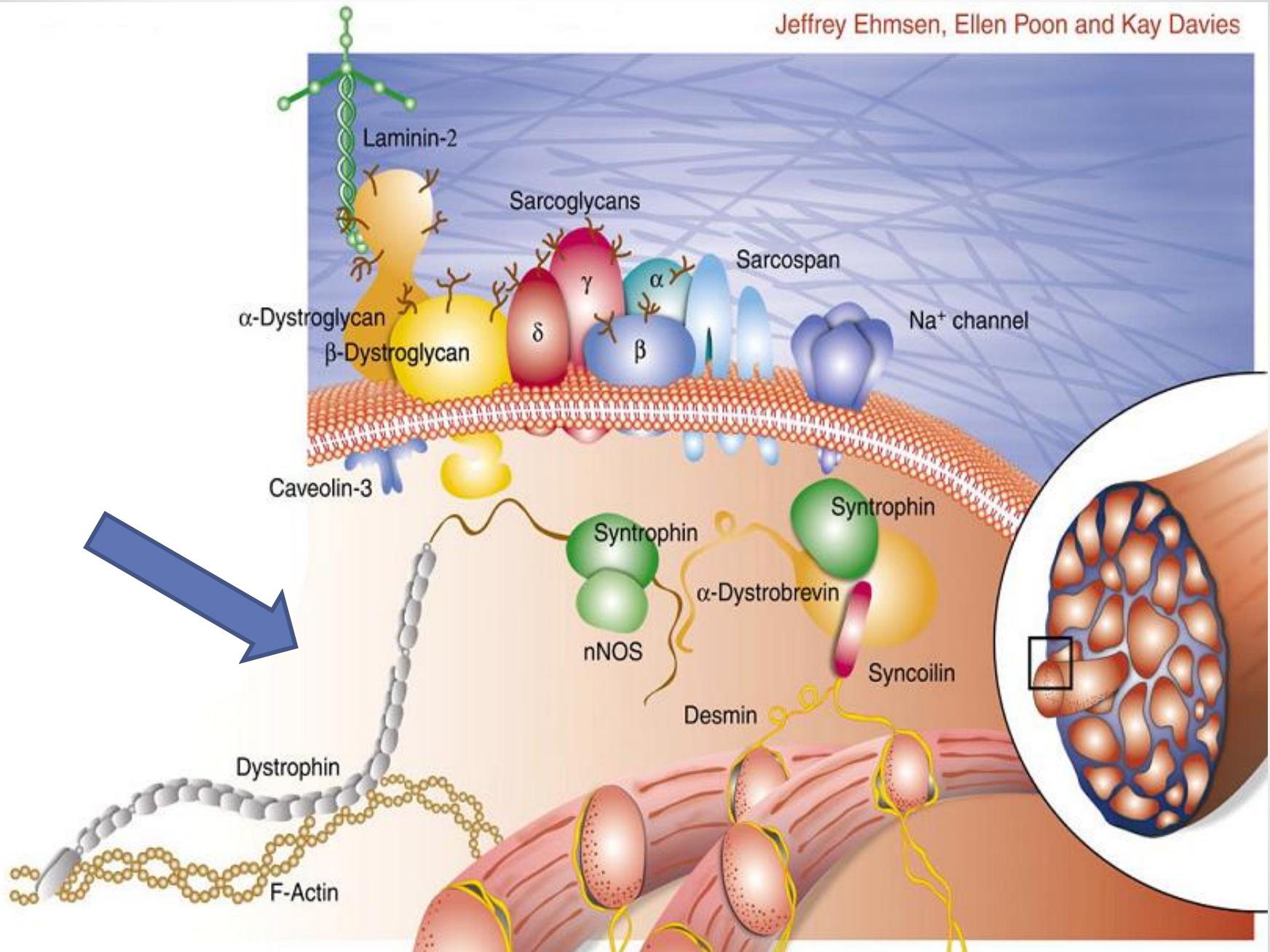
# LA DISTROFINA Y EL SNC



# LA DISTROFINA

- Une el citoesqueleto con la matriz extracelular, protegiendo a la célula durante la contracción



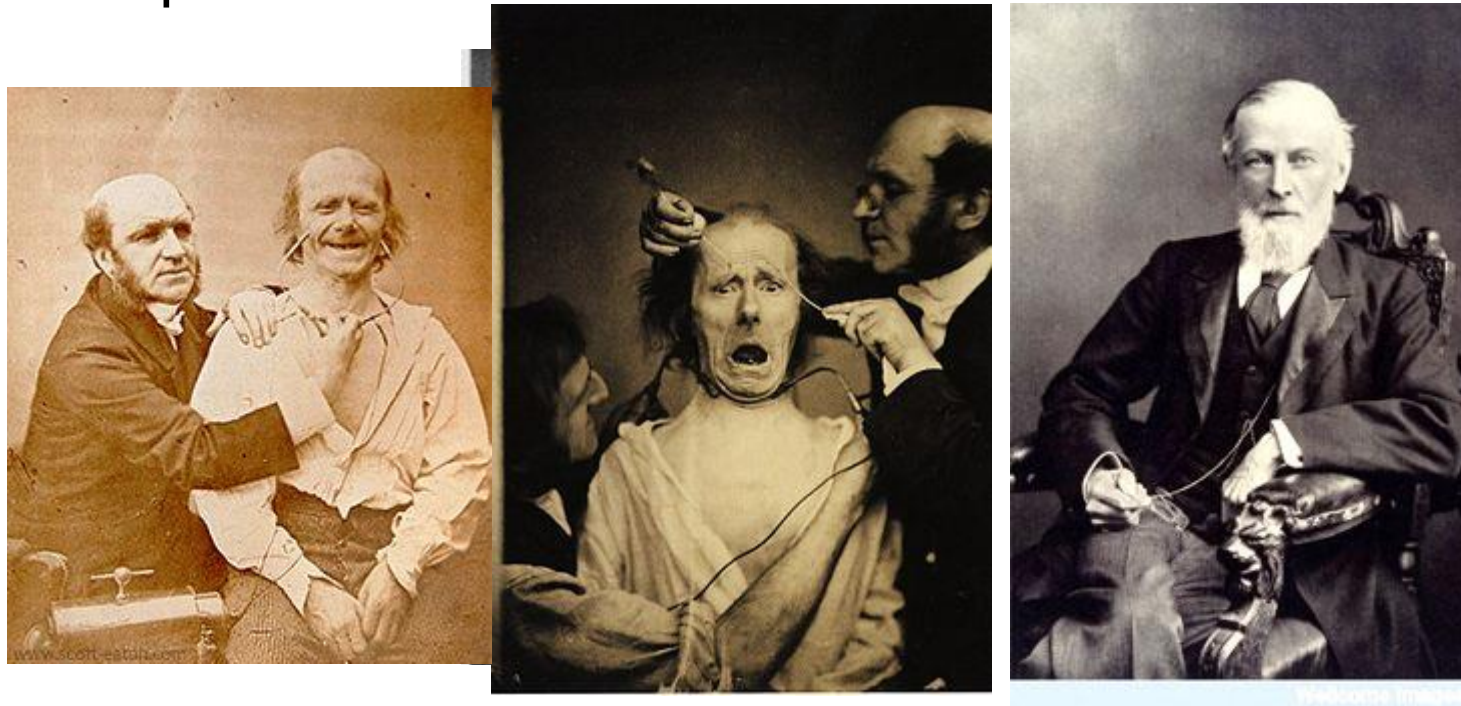




- Ausencia: **DM de Duchenne.**
- **1/3300 varones nacidos vivos.**
- **Afectación muscular:** inicial debilidad muscular proximal, posteriormente distal, de MMSS y PPCC. Cardiopatía...
- Variabilidad de afectación de SNC:  
***afectación neurocognitiva.***

# CEREBRO Y DUCHENNE

G. Duchenne (1868) afectación neurocognitiva sus pacientes.



Gowers (1879) en la mayoría de los casos la mente no está afectada, por lo que se concluye que la afectación de SNC no forma parte de la enfermedad.



- Deficits en expresión verbal y en memoria. *Karagan et al. (1980)*
- Dificultades de lecto-escritura y matemáticas. *Dorman et al. (1988)*
- Afectación cognitiva en Duchenne: Carácter no progresivo e independiente de la severidad de la afectación muscular. Puede manifestarse de forma muy amplia. *Emery et al. (1989)*

# DUCHENNE Y FUNCIÓN COGNITIVA

---

- CIT medio niños DMD = 85.
- No grandes diferencias en estudios que comparan CIT. Valores medios de CI son algo más bajos (90-75) de media.
- 30% de niños DMD:  $CIT < 70$ .
- En población general 3-4% de la población (OMS)



- **Hendriksen. J Child Neurol 2008.** Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy.

351 varones Duchenne:

- 11.5% TDAH
- 3.5% TEA
- 4.8% TOC



- **Banihani. J Child Neurol 2015.** Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy

59 varones Duchenne:

- 27 % CI < 70
- 44% dificultades de aprendizaje
- 19% Discapacidad intelectual
- 32% TDAH
- 15% TEA



# PERFIL ESPECIFICO COGNITIVO

---

## TEL – dislexia

Expresión verbal

Comprensión

Narrativa

Memoria

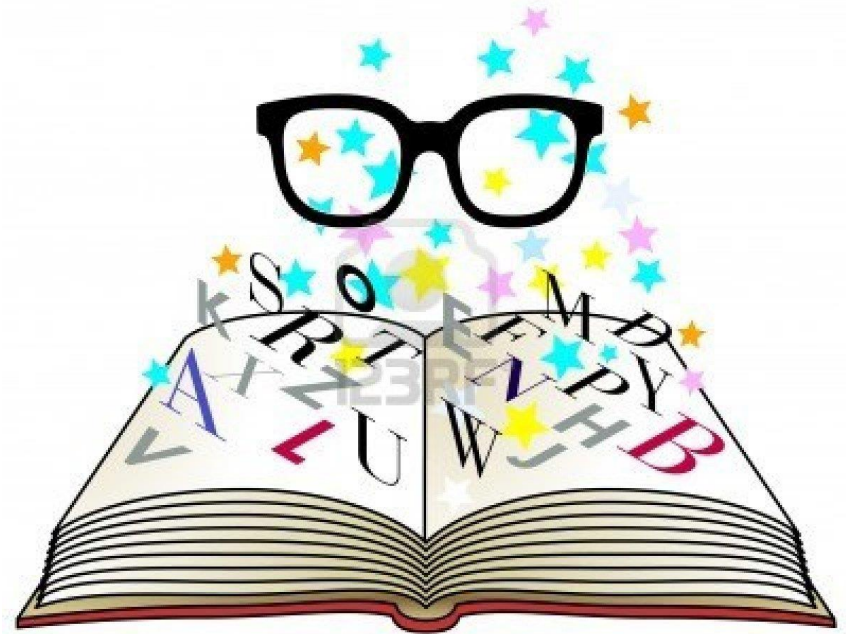
Dificultades de aprendizaje

Lectura

# LECTURA

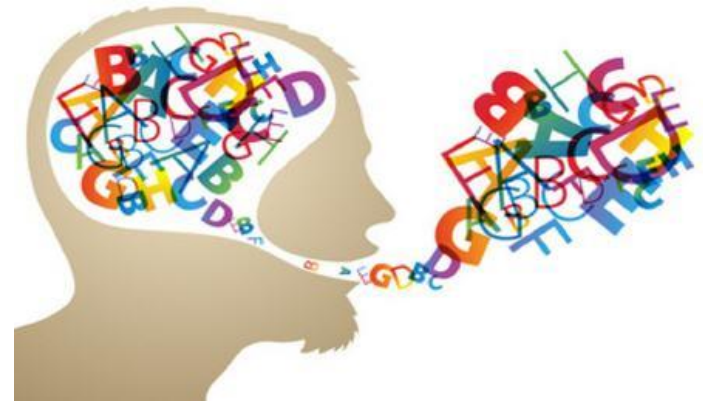
**Hendriksen.** Pediatr Neurol. 2006 Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities?

Problemas de lectura independientes del nivel intelectual.



# LENGUAJE

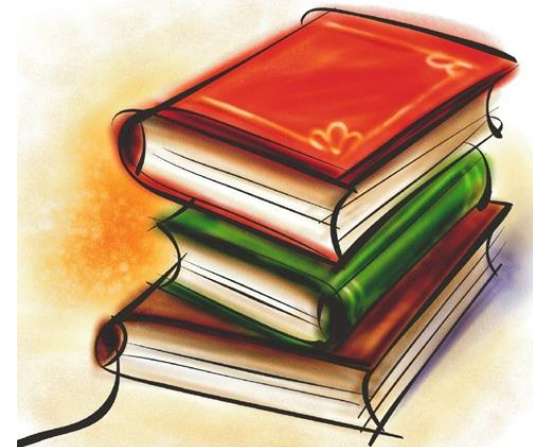
- Retraso en el lenguaje. Delayed Developmental Language Milestones in Children with Duchenne's Muscular Dystrophy. Cyrulnik. Pediatrics 2007.
- Independientemente del CI, perfil cognitivo específico con **peor comprensión, narrativa** y reconocimiento de dígitos. Hinton et al (2000).



## ¿Cómo es el desarrollo psicomotor temprano en DMD?

- Smith et al. **Early** development of boys with Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol. 1990.
- Niños DMD diagnosticados antes de los 6 años, retraso global del desarrollo. Especialmente del lenguaje y motor, con una leve mejoría con la edad.

Los **déficits cognitivos** ya se expresan en fases tempranas de la enfermedad, **antes incluso de la afectación motora.**





- **Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: implication for early diagnosis.** Mirski. J Pediatr. 2014
- Estudio prospectivo 1989-2012
- Estudiaron si existía correlación en los niños con DMD entre tener un retraso en el inicio de la marcha (>16 meses) y afectación cognitiva. Encontrando **ALTA CORRELACIÓN** (X3). Independiente de la edad de regresión motora y de la edad del diagnóstico.
- Concluyen: “*DMD should be included among those disorders causing global developmental delay*”
- Sugieren pedir CPK como protocolo de todos los varones con retraso global del neurodesarrollo.

# Ratón MDX

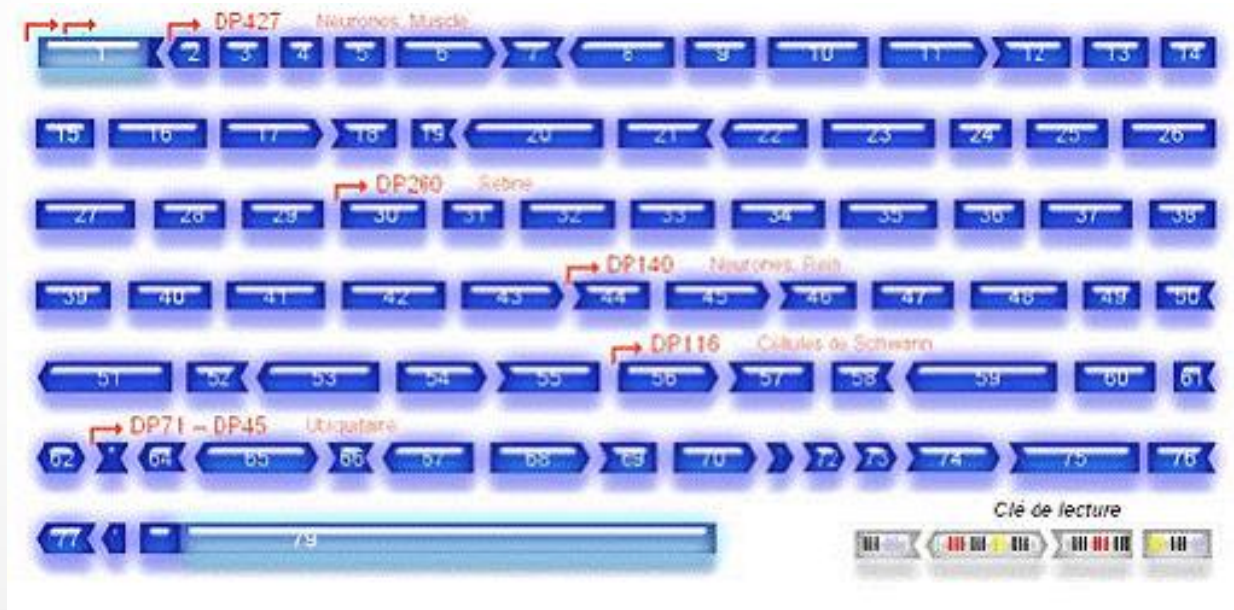
- Ratón MDX ausencia de la forma larga de distrofina.
- Muntoni et al (1991) es el primero en describir déficit cognitivo en el ratón. Dificultad para aprendizaje pasivo de evitación.



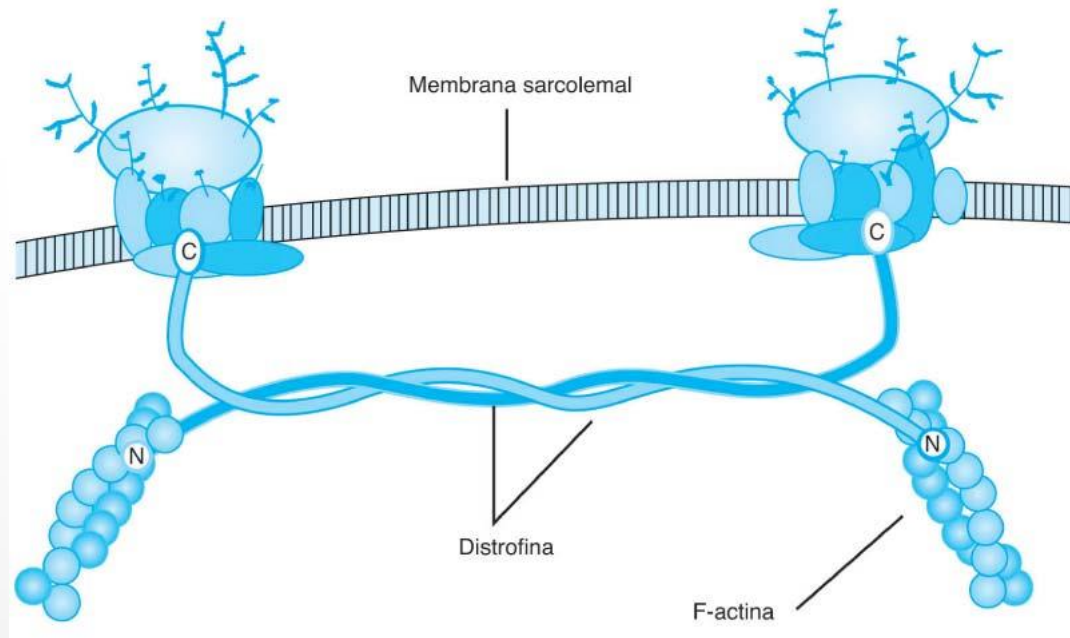
# DISTROFINA

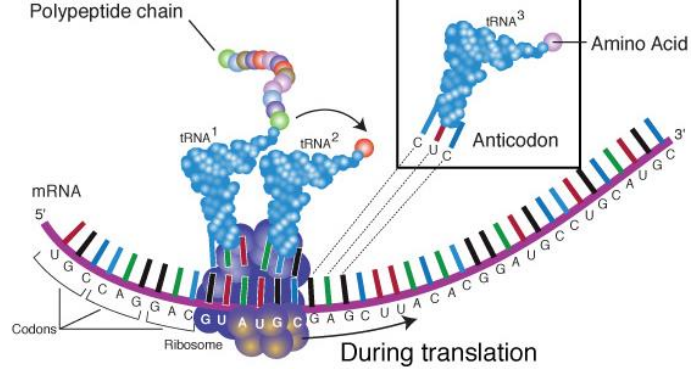
El gen humano más grande  
79 exones

8 promotores para transcribir distintas isoformas



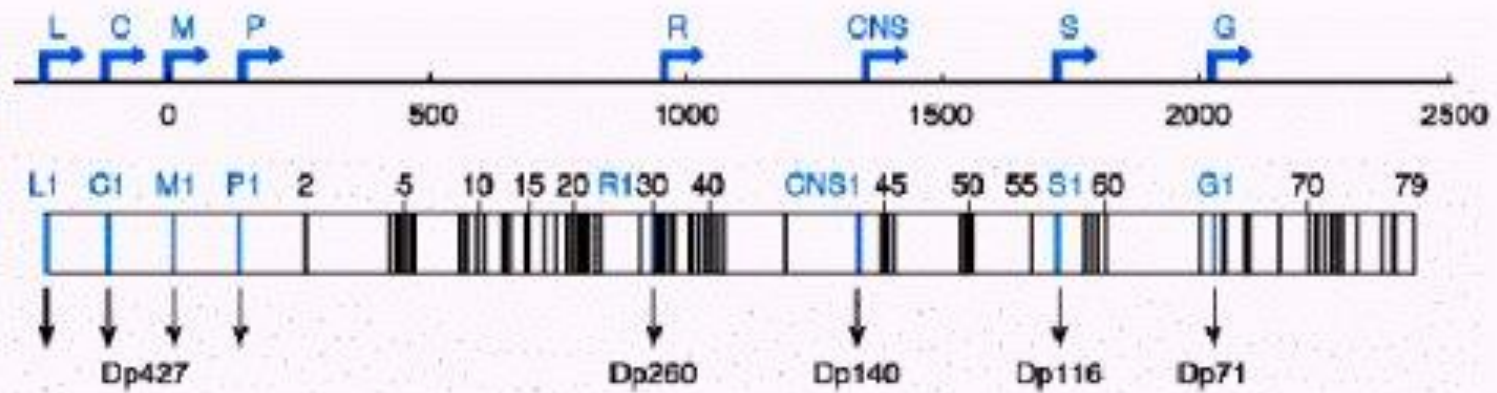
- El producto principal del proceso de traducción de este gen es la **distrofina de extensión completa**, una proteína muy larga, con forma de varilla, constituida por 3.685 aminoácidos.
- La distrofina es parte de los costámeros, que conectan los discos Z del sarcómero, las unidades contráctiles, con el sarcolema o la membrana celular.





# ISOFORMAS

- La transcripción del gen de la distrofina en ARNm está bajo el control de 8 **promotores**, que gobiernan el proceso de expresión en distintos tejidos, generando **distintos tipos de proteínas**.
- El gen de Duchenne produce un rango de diferentes transcriptos o **promotores que contienen las instrucciones para las diferentes isoformas de la distrofina**, las cuáles son proteínas que varían en longitud y **que contienen diferentes fragmentos de la secuencia de la distrofina básica**.



# ISOFORMAS DISTROFINA

DP 427M, DP 427c, DP 427P, y varias isoformas más pequeñas DP71, DP116, DP140 .

## •LA LOCALIZACIÓN CEREBRAL DE LAS ISOFORMAS:

- DP 427 M:** glía y endotelio vascular cerebral
- DP 427 C:** córtex e hipocampo
- DP 427 P:** córtex cerebral fetal, células de Purkinje.

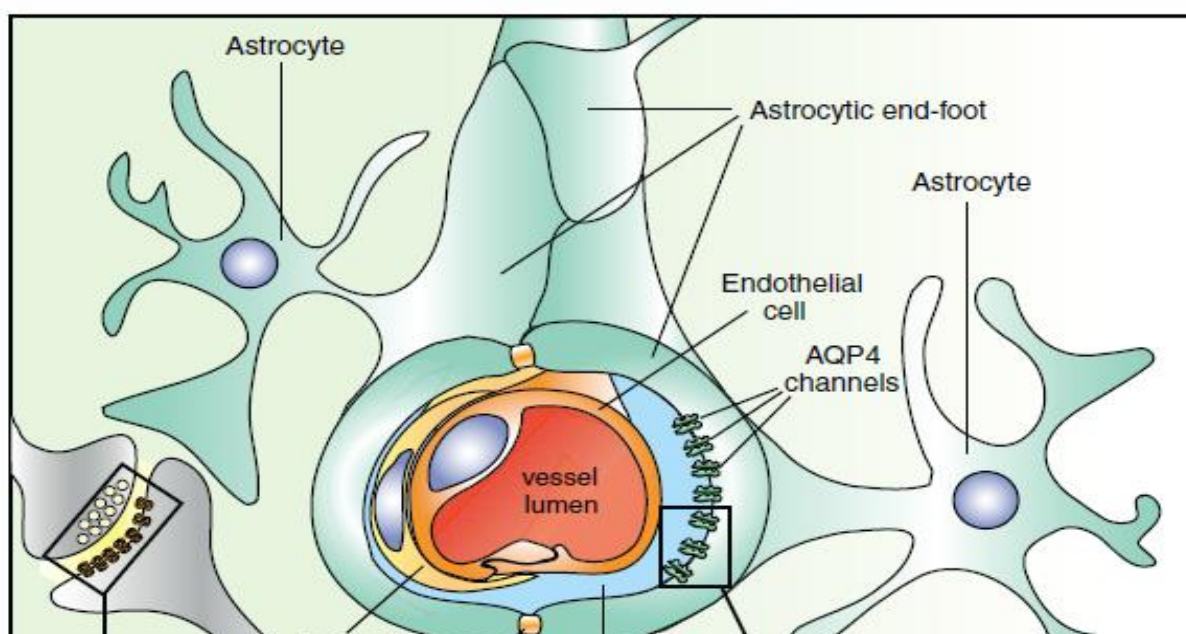
-**DP 71:** astrocitos y células gliales. Sinapsis GLUT hipocampo.

-**DP140:** localización predominante cerebral.

-Interviene en la formación de astroglia en el desarrollo cerebral, presencia en superficies leptomenigeas y neurohipófisis.

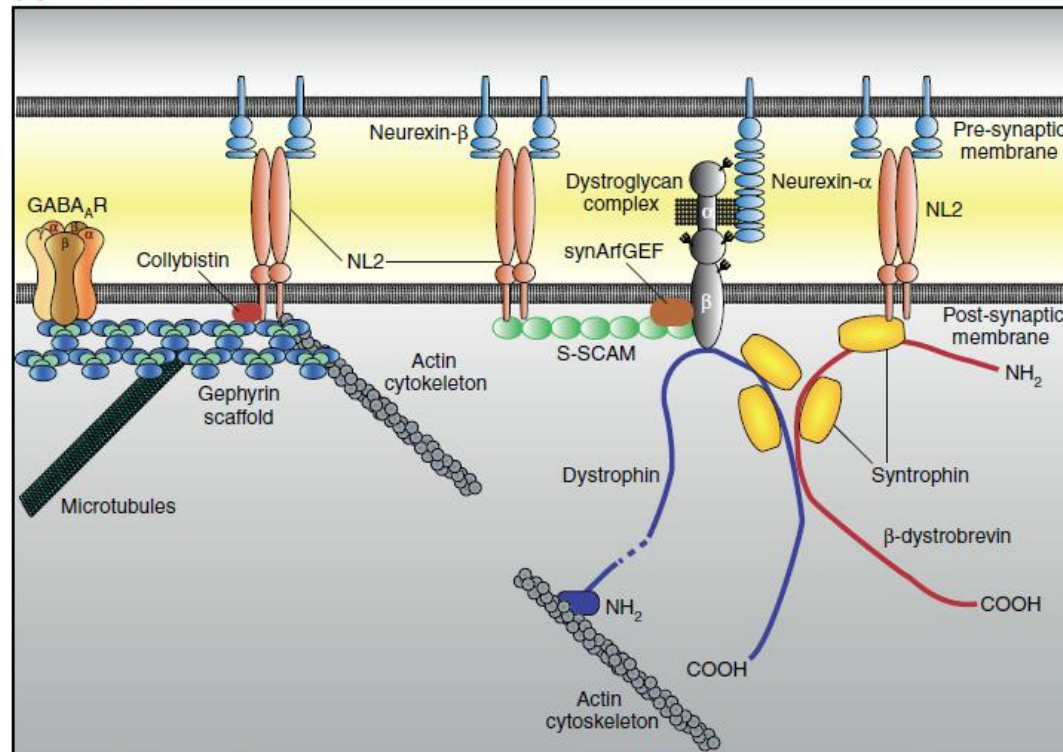
D ´Angelo. 2006.

(a)

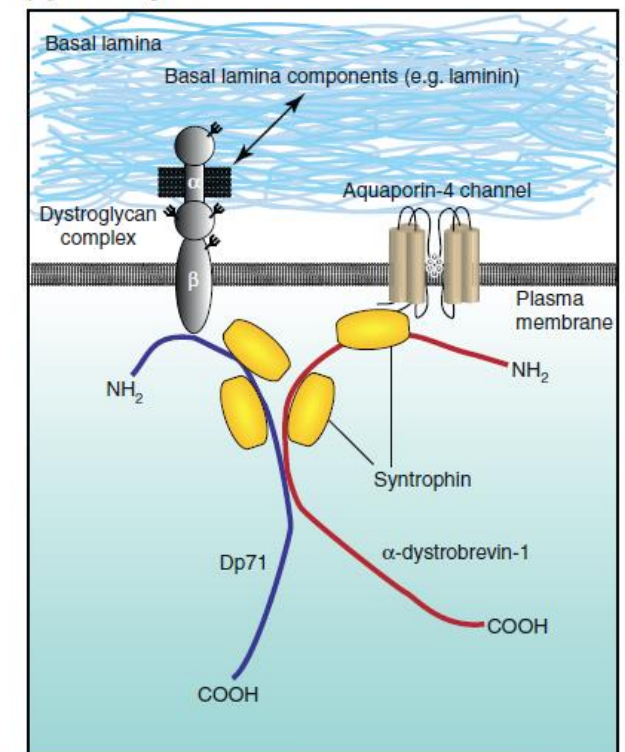


Waite. 2012. The dystrophin–glycoprotein complex in brain development and disease.

(b) Neurons



(c) Astrocytes

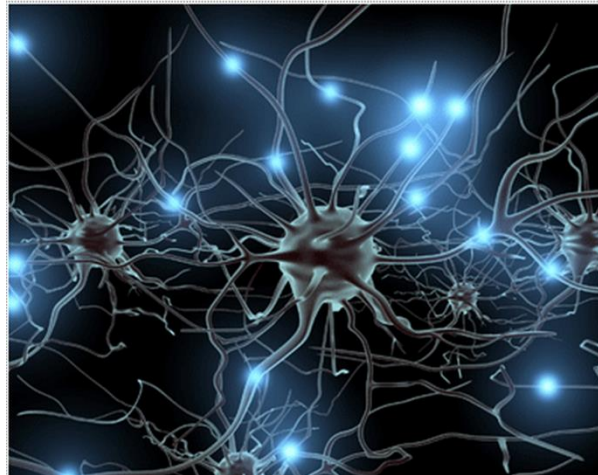


# DISTROFINA Y NEURODESARROLLO

- F. Mark. Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation
- Durante el neurodesarrollo la **distrofina** se expresa en el tubo neural, para regular distintos aspectos de la **neurogenesis, migración neuronal y diferenciación celular**.

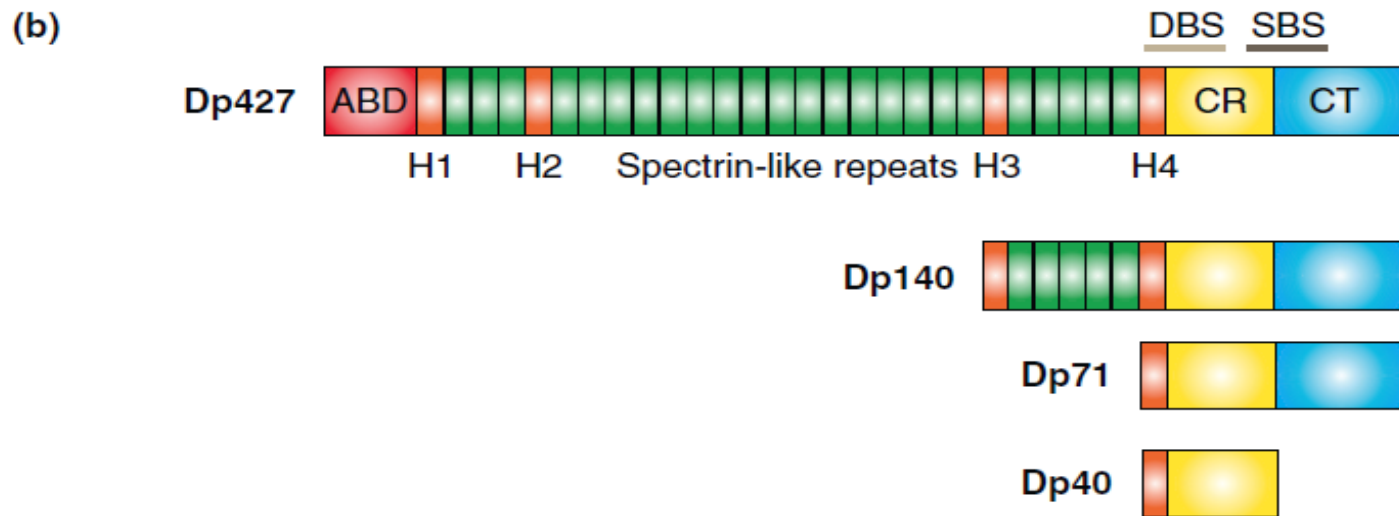
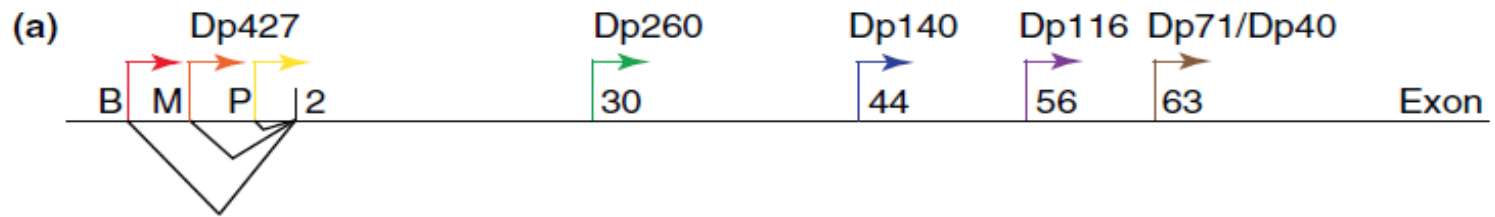


- En el cerebro adulto, hay evidencia científica que sugiere que la distrofina actúa modulando la integridad de la terminal sináptica y la plasticidad neuronal.



*F. Mark. Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation*

# ISOFORMAS DISTROFINA



# GENOTIPO - FENOTIPO

---

- Waite (2012)
- Mutaciones en todo el gen DMD pueden asociarse con retraso cognitivo.
- Aunque no hay un genotipo-fenotipo definido, parece que la localización de la mutación en el gen DMD en regiones distales están asociadas más frecuentemente con estas alteraciones.
- Estas mutaciones más distales a menudo engloban **Dp140 y Dp71**, mientras que las mutaciones proximales no afectan estas isoformas.

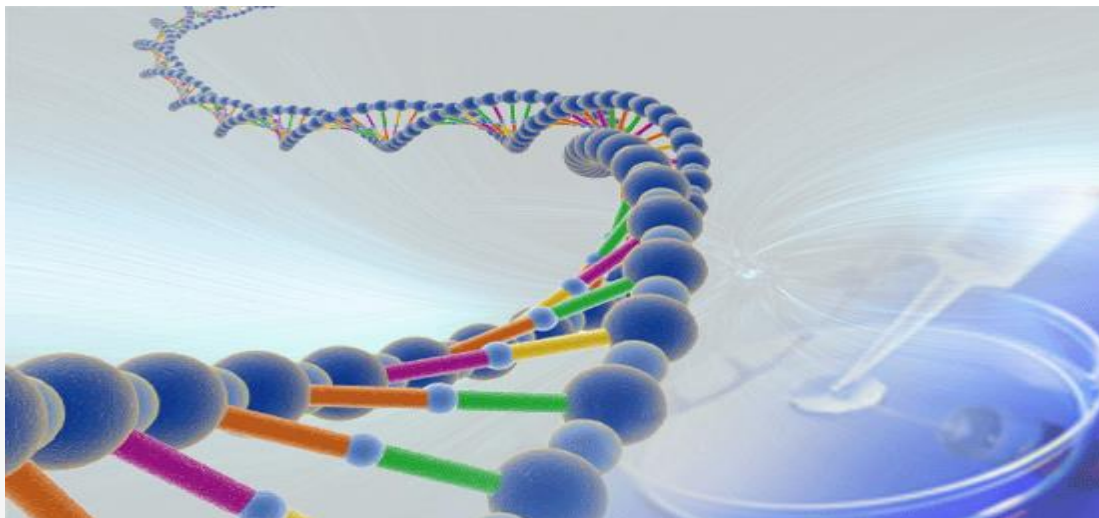


# GENOTIPO - FENOTIPO

---

- Mutaciones que contengan **DP 71 y DP 140** se asocian más frecuentemente a trastornos cognitivos (D'Angelo).
- Estas isoformas se encuentran codificadas en exones **62-63** y son transcritas **desde exón 44**.
- Mutaciones en regiones más distales peor pronóstico cognitivo.
- Wingeier et al (2011): pacientes con mutaciones en las que falta la isoforma DP140 de la distrofina tienen en mayor número trastornos cognitivos.

- ***Association between loss of DP140 and cognitive impairment in Duchenne. Chamova et al. BJMG (2013).***
- Mayor prevalencia de afectación cognitiva en mutaciones desde exon 44. Comprueban en estos ausencia de DP140.
- DP 140 se expresa en mayor medida en cerebros en desarrollo (fetos, neonatos)



# TGD y Duchenne

---



- Algunos niños debutan como TGD antes de manifestarse como un Duchenne
- **Essex et al. BMJ 2001.**

Recomendamos considerar el diagnóstico de Duchenne en un niño con retraso del neurodesarrollo, incluso sin retraso motor.

Solicitar cifras de CPK.

# TGD Y DMD

- Trastornos del neurodesarrollo como forma de presentación de la DMD. *A. Camacho. Rev Neurol. 2014.*
- Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *Wu. J Child Neurol 2005.*
- Poor facial affect recognition among boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Hinton. J Autism Dev Disorder. 2007.*



LOUDLY  
CRYING FACE



HAPPY FACE  
WITH OPEN  
MOUTH



HAPPY FACE  
WITH OPEN  
MOUTH AND  
SQUINTING  
EYES



WINKING  
FACE

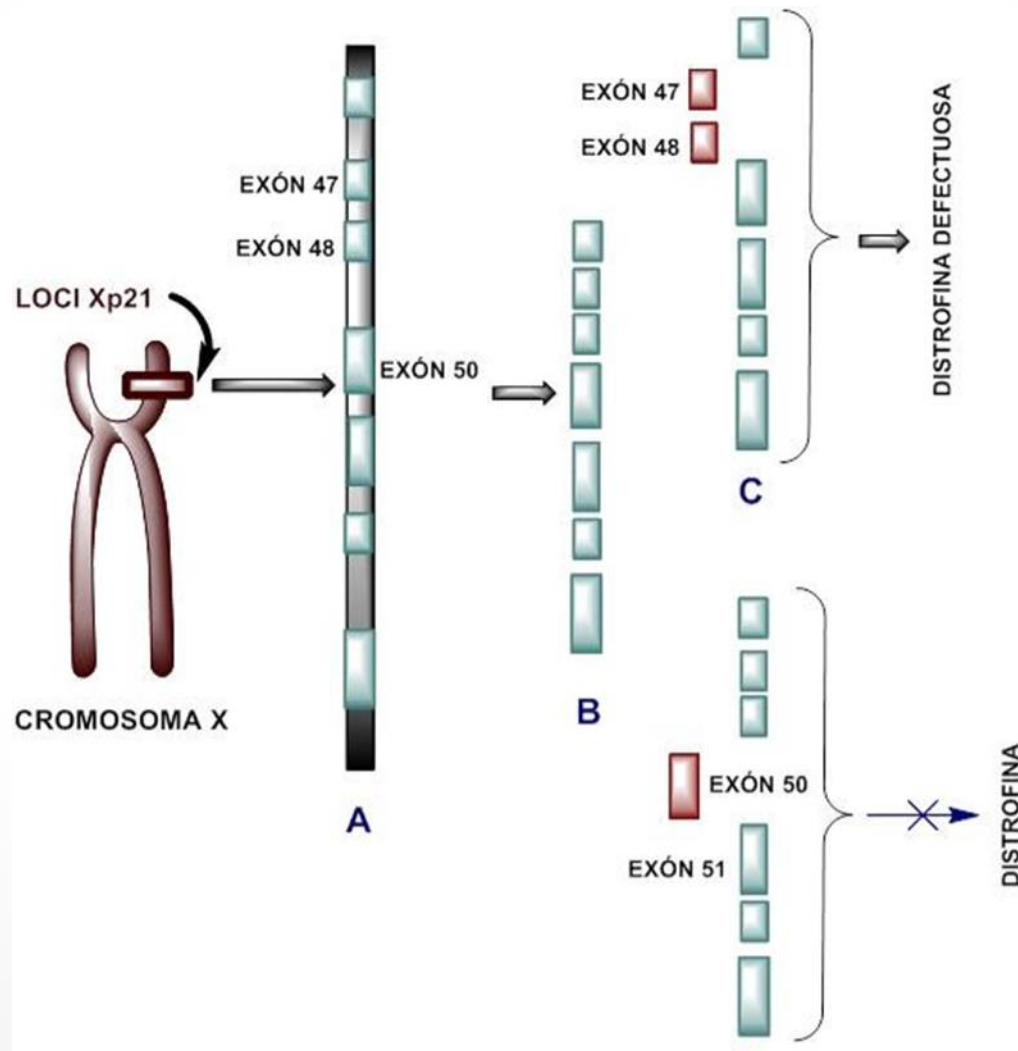


EXPRESSION-  
LESS FACE



PERSON  
FROWNING

# ¿Explica todo la distrofina?



# Deleciones de la Región Xp21

- **SE ENCUENTRAN LOS LOCI DE:**
  - ✓ Enfermedad granulomatosa crónica
  - ✓ **Distrofina (DMD)**
  - ✓ GKD Gen de la glicerolkinasa
  - ✓ Hipoplasia adrenal congénita
  - ✓ OTC: gen de la ornitin-carbamil-transferasa
  - ✓ Gen de la retinitis pigmentosa



La mayoría de estas deleciones implican al gen de la glicerolkinasa

# Xp22

- Retraso mental
- Anosmia
- Ictiosis
- Aicardi
- Condrodisplasia





# Caso clínico:



- **Síndrome de delección de genes contiguos en Xp21: una forma inusual de presentación.**  
Sanz Ruiz, I y cols. Rev Neurol; 49(9): 472-474, Nov. 2009
- 7 meses remitido por retraso psicomotor. Hipotonía axial marcada.
- Analítica CPK 12.829 UI/L, cifras elevadas de triglicéridos en sangre.
- EMG: afectación miopática.
- **Delección en el gen de la distrofina.**
- Concentraciones elevadas de glicerol tanto en sangre como en orina, compatibles con un **déficit de glicerolcinasa.**
- **El estudiogenético confirmó la existencia de una delección en Xp21 de los genes responsables de la DMD, del déficit de glicerolcinasa, de la hipoplasia suprarrenal congénita (gen DAX1) y del retraso mental (gen IL1RAPL1).**
- Conclusiones. **En lactantes y niños pequeños con afectación miopática, la elevación de las cifras de CPK y pseudohipertrigliceridemia debe considerarse el síndrome de delección de genes contiguos en Xp21 para prevenir y tratar las complicaciones metabólicas derivadas de la hipoplasia suprarrenal.**

# Sd de genes contiguos Xp21

---

- **Deficiencia de glicerolkinasa:** aumento de glicerol y pseudohipertrigliceridemia
- Aislado o en combinación con **hipoplasia adrenal congénita** (gen DAX 1) y/o **DMD**.
- Habitualmente tienen **retraso mental** si el gen **IL1RAPL1** está perdido.
- Es esencial no dejar pasar el diagnóstico de hipoplasia adrenal congénita por el riesgo potencial de episodios de insuficiencia adrenal (vómitos, deshidratación, hiperkaliemia, acidosis y shock)

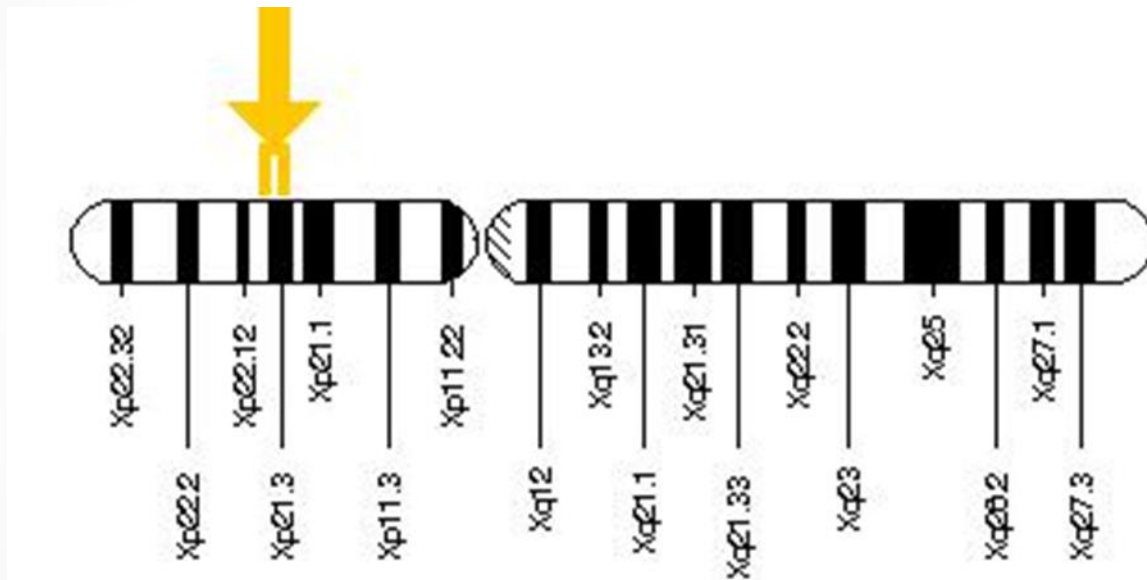


# Retraso mental (gen IL1RAPL1)

- Codifica para la proteína accesoria del receptor de IL1.
- Mutaciones y deleciones de este gen están relacionadas con retraso mental.
- El gen se expresa en cerebro con altos niveles en periodo post-natal. Relacionado con sistema de memoria hipocámpico. Rol en memoria y habilidades de aprendizaje.
- Posición: entre **Xp22.1** y **Xp21.3**.



- Retraso mental ligado a Xp21: caracterizado por inteligencia general inferior a la media y discapacidad en conducta social adaptativa,



# CONCLUSIONES: 1

- **Prevalencia Duchenne:**  
1 / 3300 – 5500 **varones** RNV.

**La afectación cognitiva , psicomotriz, puede incluso aparecer antes de la debilidad motora.**

**Pedir a todos los niños con “retraso madurativo del desarrollo”, retraso psicomotor”, o retraso puramente cognitivo: CPK**



# CONCLUSIONES: 2

Lactante con Duchenne:

**Pedir:**

**Triglicéridos**

**Glicerol plasma y orina**

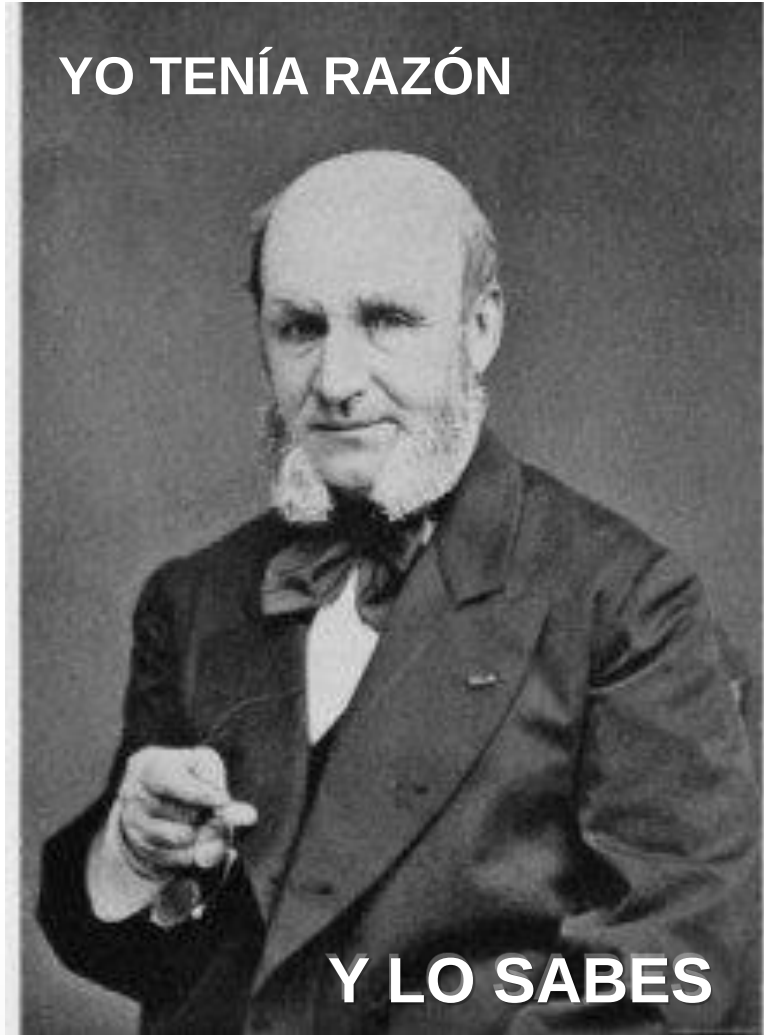
**CPK**

**Vigilar posibilidad de hipoplasia adrenal**

Posible síndrome de genes contiguos Xp21.



**YO TENÍA RAZÓN**



**Y LO SABES**

# Gracias por su atención!!

