

## **Distrofia Muscular de Duchenne**

- **Clínica, diagnóstico y diagnóstico diferencial**
- Tratamiento y evolución

**Dra. Karin Kleinsteuber S.**

Profesor Asociado, Programa de Formación de Especialistas en Neurología Pediátrica

Universidad de Chile - Clínica Las Condes

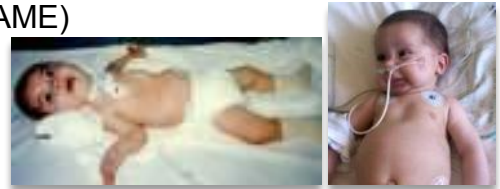

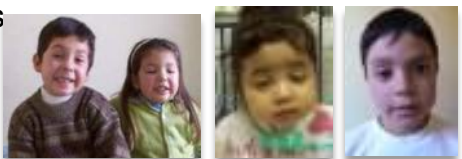
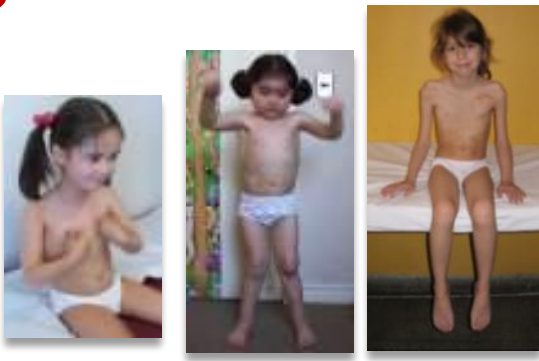
# Declaración de potenciales conflictos de intereses

	Declaro no tener ningún potencial conflicto de interés
✓	Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses:
✓	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Financiada por Laboratorio Genzyme para asistir a: Programa de Entrenamiento en Tratamiento de Enfermedad de Pompe</b> 2006, Cambridge, Massachusetts y Universidad de Duke , Durham, EEUU: 40 horas/totales. Y <b>II Simposio Enfermedad de Pompe</b>, junio 2010, Buenos Aires Argentina: 20 horas/totales</li></ul>
✓	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Principal Investigator : A Phase III, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of GSK2402968 in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy / A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of GSK2402968 in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy - ClinicalTrials.gov identifier: NCT01254019 <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=+DMD114044">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=+DMD114044</a></b> <b>CONCLUIDO</b></li></ul>
✓	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Principal Investigator :</b> A phase III, multicentre, double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of DYSPORT® used in the treatment of lower limb spasticity in children with dynamic equinus foot deformity due to cerebral palsy. <b>Y-55-52120-141 Ipsen Clinical Study CONCLUIDO</b></li></ul>
✓	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Principal Investigator :</b> A phase III, prospective, multicentre, open label, extension study assessing the long term safety and efficacy of repeated treatment with DYSPORT® used in the treatment of lower limb spasticity in children with dynamic equinus foot deformity due to <b>cerebral palsy</b> <b>Y-55-52120-147 Ipsen Clinical Study CONCLUIDO</b></li></ul>
	Dra. Karin Kleinsteuber

**Las imágenes mostradas en esta presentación han sido autorizadas por los pacientes y/o sus padres o están disponibles en acceso libre en la red.**

# Dónde está la Distrofia muscular de Duchenne (DMD) en la...

## CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES Avaria et al, 2002.

<p><b>Motoneurona</b></p> <p><b>ENFERMEDADES DE MOTONEURONA</b></p>	<p>hereditarias</p> <p>adquiridas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪atrofias musculares espinales (AME)</li> <li>▪virales: poliomielitis</li> <li>▪degenerativas : ELA</li> </ul> 
<p><b>Nervio periférico</b></p> <p><b>NEUROPATÍAS</b></p>	<p>hereditarias</p> <p>adquiridas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Charcot Marie Tooth</li> <li>▪Asociadas a trastornos neurodegenerativos hereditarios (Ej: leucodistrofias)</li> <li>▪inflamatorias (SGuillain Barré, PCDI)</li> <li>▪infecciosas</li> <li>▪tóxicas</li> <li>▪metabólicas (Diabetes)</li> </ul> 
<p><b>Unión neuromuscular</b></p> <p><b>ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR</b></p>	<p>hereditarias</p> <p>adquiridas</p>	<p>Síndromes Miasténicos congénitos</p> <p>Miastenia Gravis</p> 
<p><b>Músculo</b></p> <p><b>MIOPATÍAS</b></p>	<p>hereditarias</p> <p>adquiridas</p>	<p><b>distrofias musculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪miopatías congénitas</li> <li>▪miopatías metabólicas</li> <li>▪glicogenosis,</li> <li>▪mitocondriales,</li> <li>▪Canalopatías etc.</li> </ul> <p>inflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪tóxicas</li> <li>▪endocrinas</li> </ul> 

Avaria B. MA, Kleinsteuber S. K.: "Enfermedades Neuromusculares en el recién nacido" en Menéndez P, Hernández M., Pinto F. NEUROLOGÍA PERINATAL, 2002, 21, 274-305.

# Conceptos generales: un esquema didáctico

## Clasificación



Modificado de Esquema de Dra. María de los Ángeles Avaria



# La miología moderna se inicia con

identificación del gen de DMD: 1° ejemplo de genética reversa:

**se identifica gen y proteína (distrofina) y posteriormente múltiples proteínas de membrana, de matriz extracelular y núcleo responsables de las distintas distrofias.**

1868 Duchenne de Boulogne  
“parálisis muscular con hipertrofia muscular”



Crea instrumento capaz de realizar biopsia muscular utilizado hasta la actualidad.

## Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy

Louis M. Kunkel and co-authors\*

Department of Genetics, The Children's Hospital, Boston, Massachusetts 02115-505A

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked recessive genetic disorder for which the biochemical defect is as yet unknown. Recently, two cloned segments of human X-chromosome DNA have been described which detect structural alterations within or near the genetic locus responsible for the disorder.<sup>1,2</sup> Both of the cloned segments were described as tightly linked to the locus and were capable of detecting deletions in the DNA of boys affected with DMD. In an attempt to determine more precisely the occurrence of these deletions within a large population of DMD patients and the accuracy of one of the segments, DXS164 (pER187), determining the inheritance of the DMD X chromosome, sublines 1, 8 and 15 were made available to many investigators throughout the world. Here we describe the combined results of more than 20 research laboratories with respect to the occurrence of deletions at the DXS164 locus in DNA samples isolated from patients with DMD and Becker muscular dystrophy (BMD). Our results indicate that the DXS164 locus apparently recombines with DMD 5% of the time, but is probably located between independent sites of mutation which yield DMD. The breakpoints of some deletions are delineated within the DXS164 locus, and it is evident that the deletions at the DMD locus are frequent and extremely large.

**Nature 1986, 3; 322**

1986 Identificación del gen alterado en Duchenne

## Dystrophin: The Protein Product of the Duchenne Muscular Dystrophy Locus

Eric P. Hoffman,<sup>1</sup> Robert H. Brown, Jr.,<sup>2</sup> and Louis M. Kunkel<sup>1,3</sup>

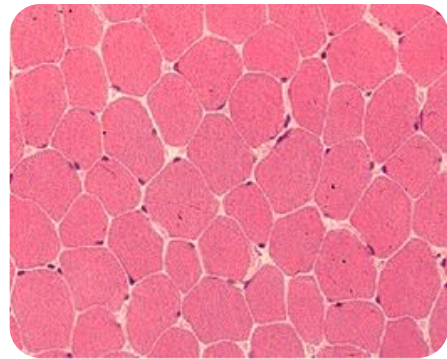
<sup>1</sup> Division of Genetics  
Department of Pediatrics and  
The Howard Hughes Medical Institute  
Children's Hospital  
Boston, Massachusetts 02115  
<sup>2</sup> Program in Neuroscience  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts 02115  
<sup>3</sup> Clay Neuro-muscular Research Center  
and Neurology Service  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts 02114

**Cell 1987; 51 : 919 - 928**

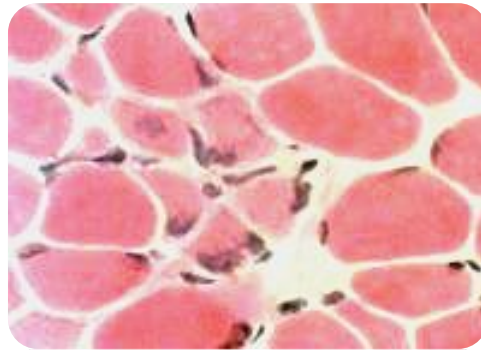
1987 Identificación del producto del gen alterado en DMD: la distrofina

# Distrofias musculares

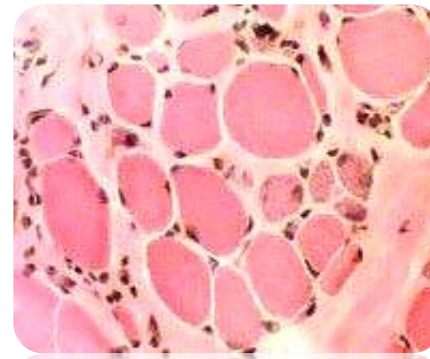
- enfermedades del músculo **genéticamente determinadas**
- **progresiva degeneración del músculo esquelético.**
- caracterizados por debilidad muscular progresiva + patrón histopatológico **distrófico.**
- la más frecuente **Distrofia Muscular de Duchenne**



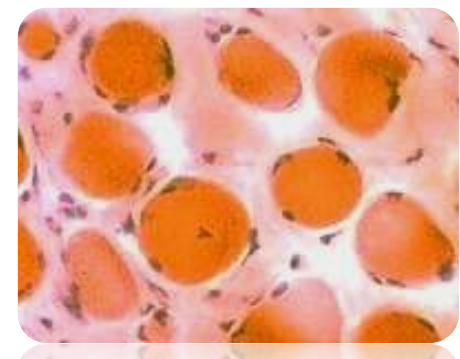
**H&E**  
**Músculo normal**



**H&E: "Agrupamiento miopático"**  
Pequeños grupos de fibras musculares en regeneración



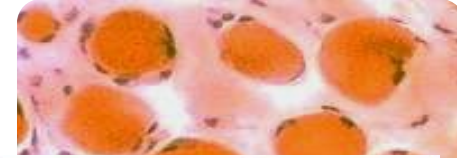
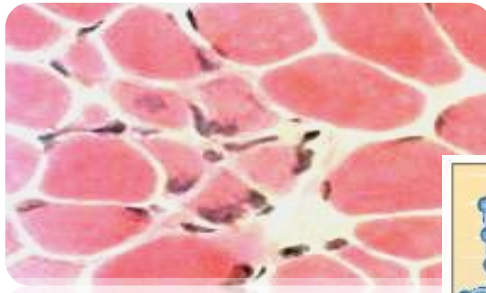
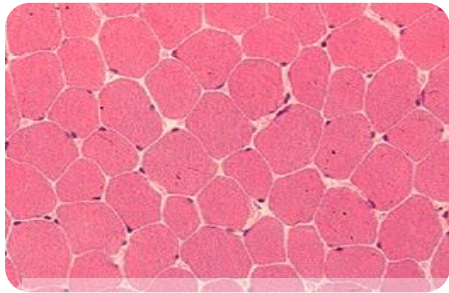
**Biopsia DMD 5 años,**  
**H&E:** tejido conectivo endomisial. Variabilidad tamaño de las fibras.  
Fibras pequeñas redondeadas



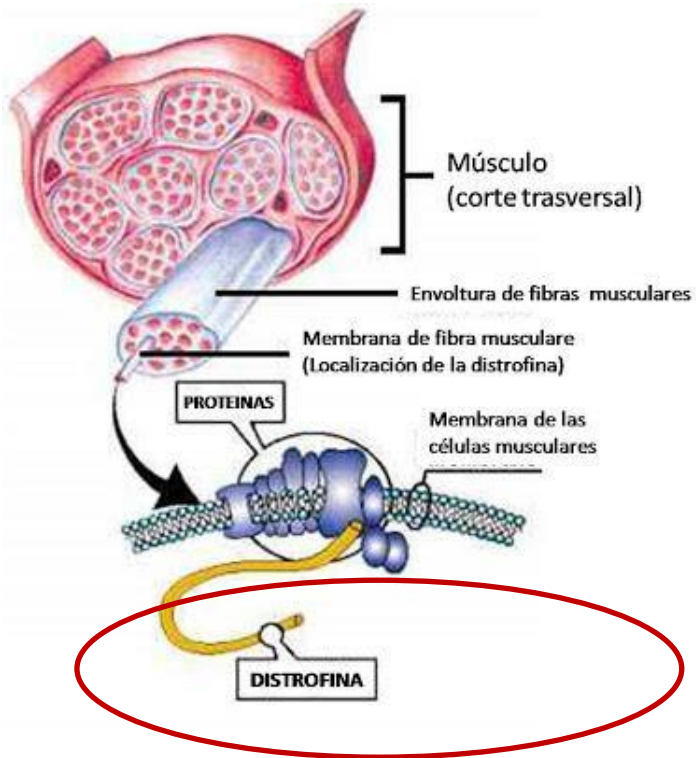
**Biopsia DMD 10 años**  
**H&E:** marcado aumento tejido conectivo endomisial  
Gran cantidad de fibras hipercontraídas basófilas



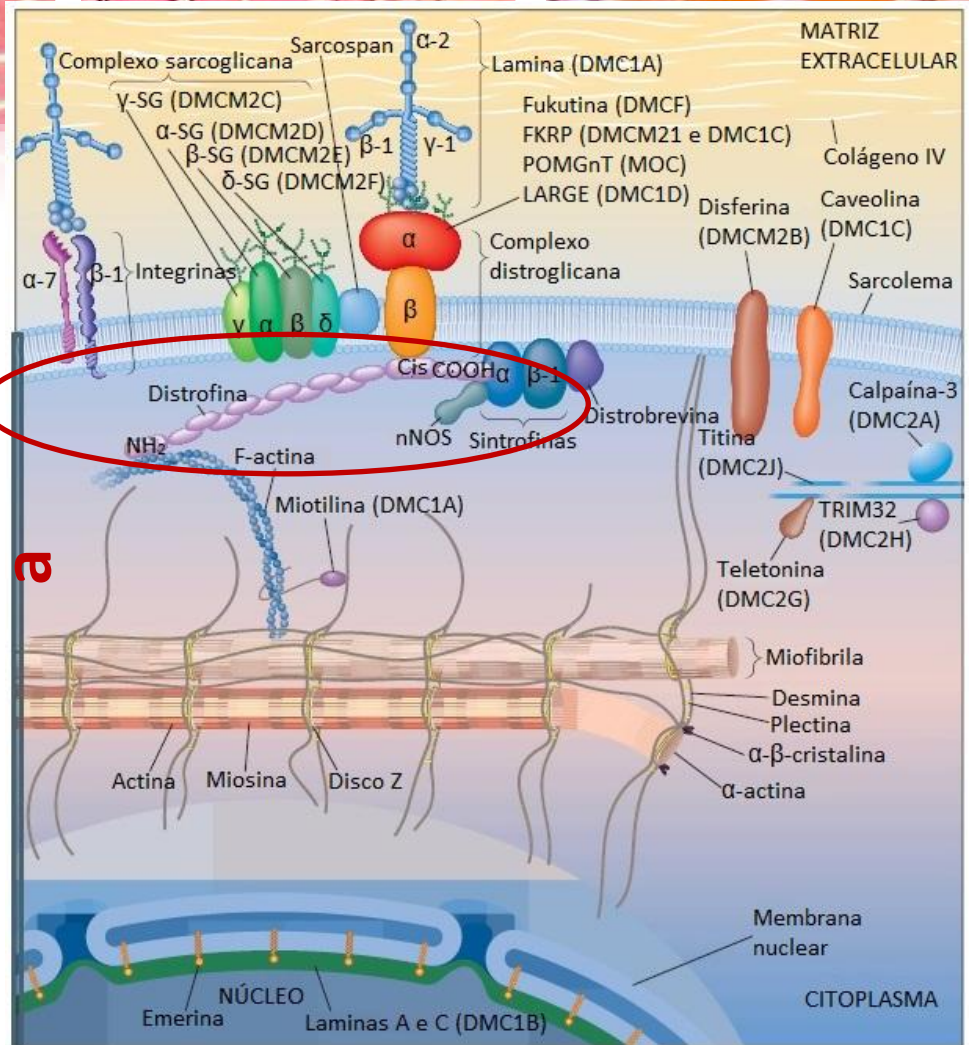
# Distrofia muscular de Duchenne



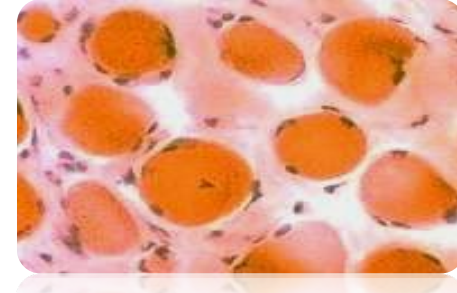
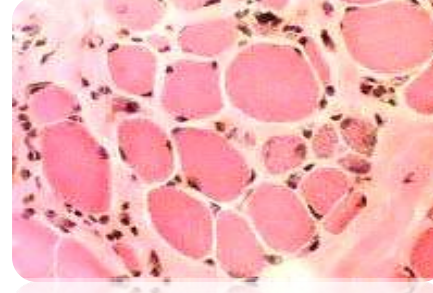
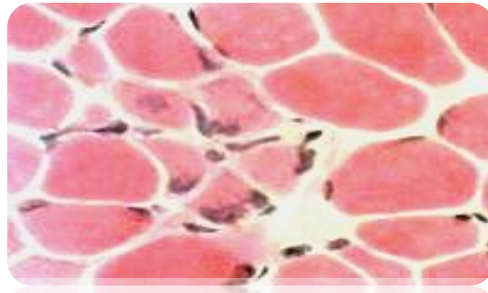
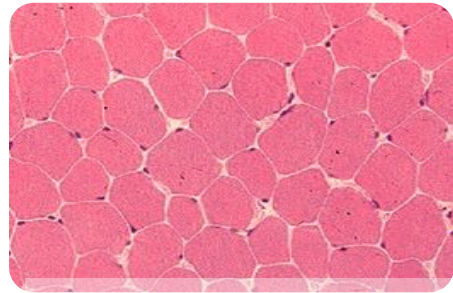
## Déficit de distrofina



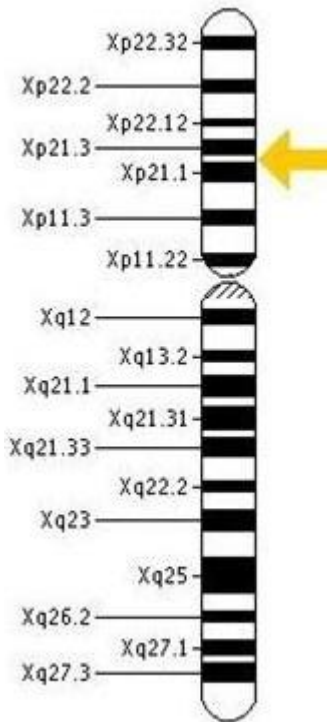
## Distrofin



# Distrofia muscular de Duchenne



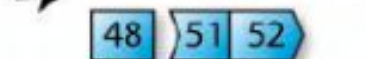
**Déficit de la proteína distrofina = alteración en gen de distrofina**



Normal



DMD patients

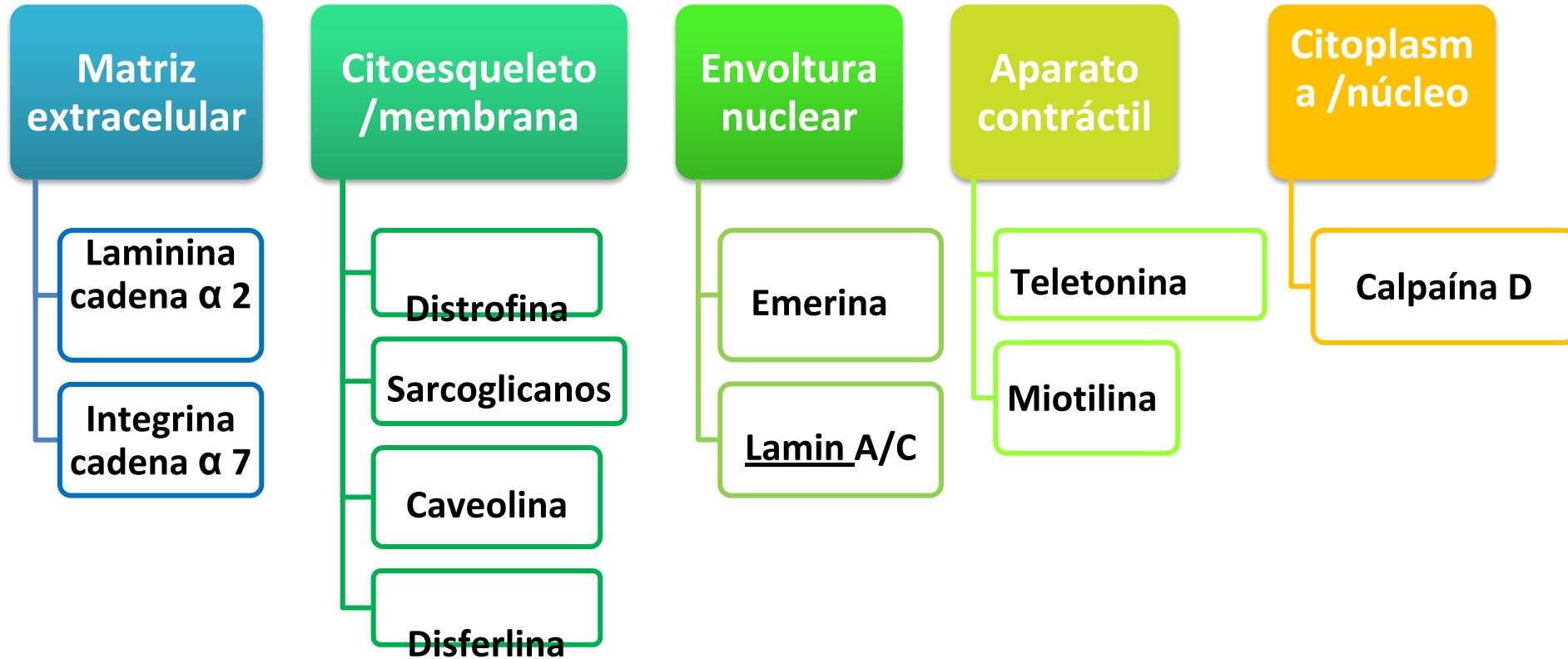


gen de distrofina

distrofina



# Clasificación molecular

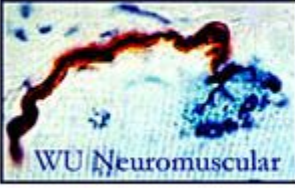


O trastornos de organelos celulares: Mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, Golgi, etc...

Esquema de Dra. María de los Ángeles Avaria



# LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY (LGMD) SYNDROMES

<p><b>Limb girdle dystrophies: <u>Dominant</u></b>  <u>1A:</u> Myotilin; 5q31; Dysarthria  <u>1B:</u> Lamin A/C; 1q21; + Cardiac  <u>1C:</u> Caveolin-3; 3p25; Child onset  <u>1D:</u> 7q</p>	<p><b>Limb girdle dystrophies: <u>Recessive</u></b>  <u>2A:</u> Calpain-3 ;15q15  <u>2B:</u> Dysferlin; 2p13.1  <u>2C:</u> <math>\gamma</math>-Sarcoglycan; 13q12  <u>2D:</u> <math>\alpha</math>-Sarcoglycan; 17q21</p>	<p><b>Other inherited myopathy syndromes</b>  <u>Barnes's myopathy</u>          Cardiac + Myopathy  <u>Cardiomyopathy-associated myopathy</u>  <u>Cardiomyopathy</u> (?LGMD1B)</p>
<p><u>Dilat</u>  <u>1F:</u> 7  <u>1G:</u> 4  <u>Ank</u>  <u>Beth</u>  <u>Cent</u>  <u>Cyto</u>  <u>Dist</u>  <u>MP</u></p>	 <h2>NEUROMUSCULAR DISEASE CENTER</h2> <p>Washington University, St. Louis, MO USA</p>	
<p><u>Emery-Dreifuss</u>  <u>Lamin A/C:</u> 1q21  <u>SYNE1:</u> 6q25  <u>SYNE2:</u> 14q23  <u>Facioscapulohumeral</u>  <u>Myofibrillar (Desm)</u>  <u>Desmin:</u> 2q35; AT</p>	<p><u>2N:</u> POMT2; 14q24          Merosin (Laminin <math>\alpha</math>2)  <u>Absent:</u> 6q22</p>	<p><u>Hereditary IBM syndromes</u>  <u>IBM1:</u> Desmin; 2q35; Dominant  <u>IBM2:</u> GNE; 9p12; Recessive</p>
<p><u><math>\alpha</math>B-crystallin:</u> 11q22  <u>Filamin C:</u> 7q32  <u>LGMD 1A:</u> Myotilin; 5q31  <u>Congenital:</u> SEPNI; 1p36  <u>ZASP myopathy:</u> 10q22  <u>BAG3:</u> 10q25  <u>Other</u>  <u>Myotonic (DM1):</u> DMPK; 19q13  <u>Myotonic (DM2):</u> ZNF9; 3q21  <u>Oculopharyngeal:</u> PABP2; 14q11          Skeletal + Myopathy  <u>Bone fragility:</u> 9p21  <u>Paget disease:</u> VCP; 9p13</p>	<p><u>DPM3:</u> 1q12  <b>Limb girdle dystrophies: <u>X-linked</u></b>  <u>Barth:</u> G4.5 (Tafazzins); Xp28  <u>Becker:</u> Dystrophin; Xp21  <u>Duchenne:</u> Dystrophin; Xp21  <u>Emery-Dreifuss:</u> Emerin; Xq28          Manifesting carriers  <u>Dystrophinopathy</u>  <u>Myotubularin</u>  <u>McLeod Syndrome:</u> XK; Xp21.1;  <u>Vacuolar</u>  <u>Danon's disease:</u> LAMP-2; Xq24  <u>Excessive Autophagy:</u> VMA21; Xq28  <u>Mental retardation &amp; Cardiomyopathy</u></p>	<p><u>Lipid</u>  <u>Mitochondrial</u>  <u>Myopathy + PEO:</u> 17p13; Recessive  <u>Myotonic dystrophy</u>  <u>Other dystrophies</u>  <u>Reducing body</u>  <u>Respiratory failure</u>  <u>Scapuloperoneal syndromes</u>  <u>Skeletal + Myopathy</u>  <u>Diaphyseal dysplasia:</u> TGFB1; 19q13  <u>Epiphyseal dysplasia:</u> COL9A3; 20q13  <u>Spheroid body (Myotilin)</u>  <u>Tubular aggregates</u>  <u>Tubular arrays</u></p>

<http://neuromuscular.wustl.edu/>

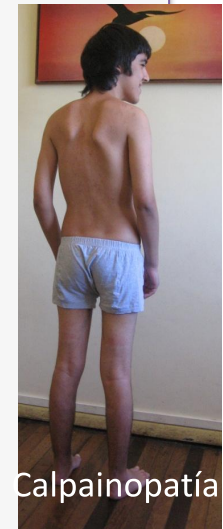
## Distrofinopáticas

- Duchenne
- Becker



## No-Distrofinopáticas

- Distrofias de Cinturas
- Distales
- Congénitas: Con compromiso SNC /Sin compromiso SNC
  - Merosina - Merosina +
- Otras:
  - Facio –escápulo- humeral
  - Emery Dreyfuss
  - Distrofia Miotónica \*\*\*





# Aproximación clínica a las Distrofias musculares

**Patrón selectivo y distribución de la debilidad**

**Atrofia /hipertrofia**

**Contracturas**

**Perfil temporal**

- **Edad de inicio**
- **Velocidad de progresión**

**Debilidad**

**Familia**

- **Patrón de herencia**

**Otras características del examen y laboratorio**

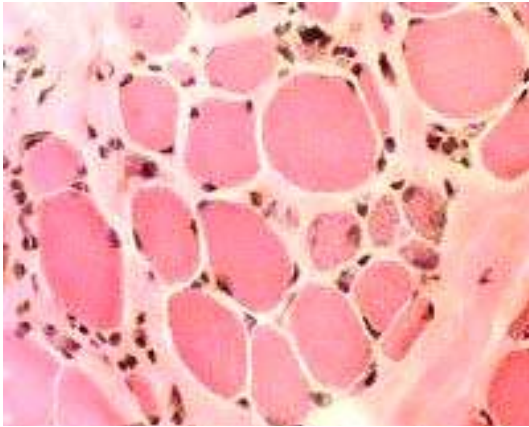
- **Compromiso de otros sistemas**

# De lo general: miopatías = semiología común

Debilidad	Atrofia	ROT	Compromiso sensitivo	Contracturas
proximal	++	disminuidos proximales	no	precoces

.... cuadros muy diversos y gran variabilidad de fenotipos

## distrofias musculares



Biopsia DMD 5 años, H&E: tejido conectivo endomisial. Variabilidad tamaño de las fibras. Fibras pequeñas redondeadas

1. enfermedades genéticamente determinadas,
2. caracterizadas por debilidad muscular progresiva
3. histopatología distrófica: pérdida de miocélulas y reemplazo por fibrosis.

Grupo heterogéneo de trastornos causados por alteraciones en diferentes genes y sus productos.

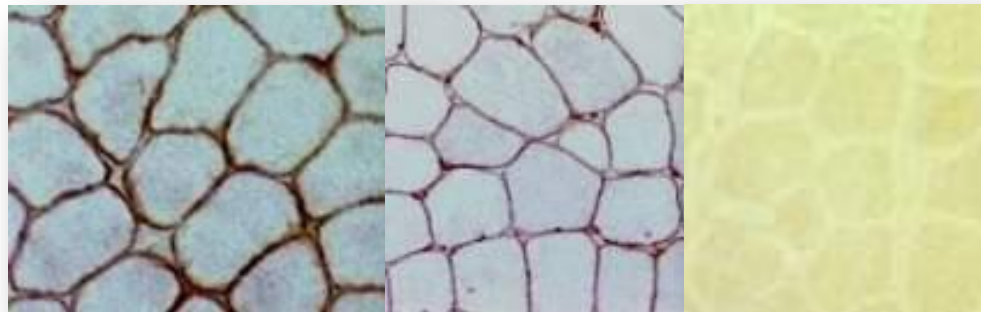
Edad de inicio, distribución de la debilidad, velocidad de progresión, patrón de herencia y compromiso de otros sistemas, permiten una aproximación diagnóstica.

# Distrofias distrofinópáticas

## Distrofia Muscular de Becker



## Inmunohistoquímica para distrofina



Normal

Inmunomarcación  
positiva todas las  
fibras

DMB

Distrofina  
reducida

DMD

Distrofina  
ausente

## Westernblot



- 1 DMB distrofina reducida tamaño normal
- 2 DMB distrofina reducida en tamaño y cantidad
- 3 Distrofina normal
- 4 Distrofina ausente

Duchenne: niño y  
hermana  
sintomática



**Programa de colaboración Brasil Chile.**  
**Proyecto C-13398/6 Fundación Andes 1998-2000.**  
**Zatz, Carvalho, Avaria, Kleinsteuber**  
**Rev Med Chile 1999;127:65-70**  
**Rev Méd Chile 2000;128:772-777.**

**European Journal of Human Genetics 2001, 9.**  
**Suppl.1: may:394. "Duchenne and Becker Muscular**  
**dystrophies in Chilean Patients; Frecuency and**  
**Distribution of Deletions in the Dystrophin Gene".**

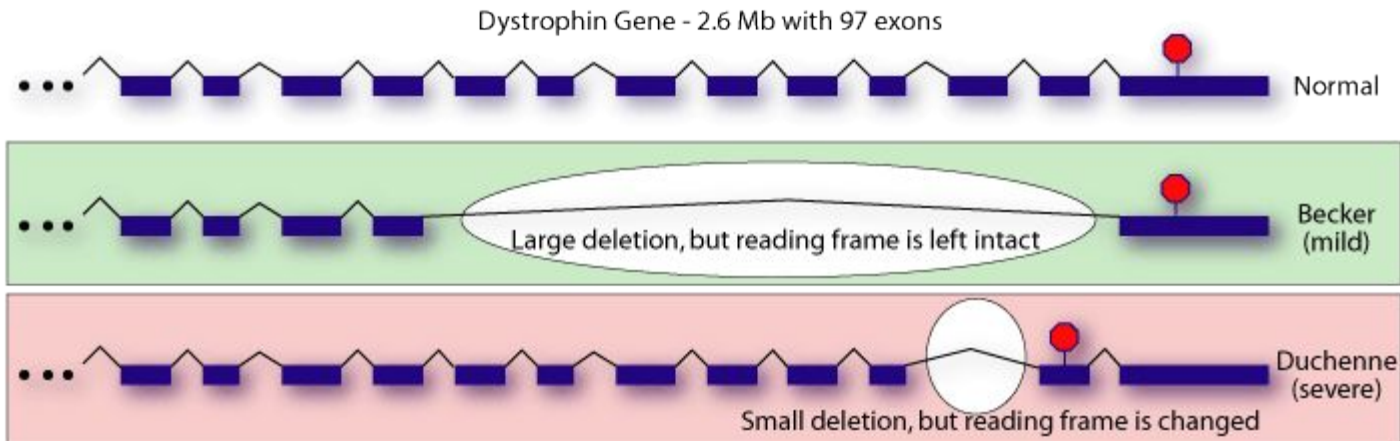
# Distrofias distrofinópáticas



- **DMD y DMBecker:**
- **Ambos comparten mutaciones en el mismo gen**
- **Diferencias : preservación del marco de lectura**

LOS DOS DAN MAS SAL SIN SOL  
LOX D OSD ANM ASS ALS INS OL

LOS DOS DAN XXX XXX SIN SOL



<http://compbio.berkeley.edu/people/ed/rust/Dystrophin.html>

Dra. MARIA DE LOS ANGELES AVARIA B

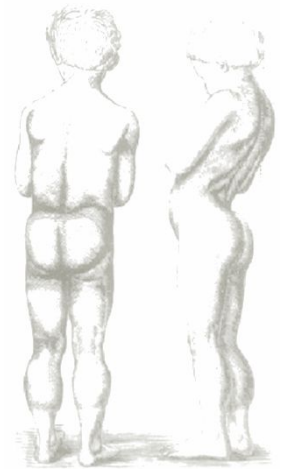


# Motivos de consulta en Duchenne

- Retardo de la marcha
- Marcha anormal, bamboleante o marcha en puntas de pie
- Caídas frecuentes
- Dificultad para incorporarse del suelo (signo de Gowers)
- Otros motivos **NO NEUROMUSCULARES** \*



- Debilidad predominio proximal >EII
- Contracturas flexores de cadera y Aquiles
- ↑ CPK >100 veces normal
- ↑ Transaminasas
- Historia familiar : 70% hereditarios



# DMD Clínica en distintas etapas ¿qué dice la literatura?



“Los niños con DMD pueden tener retraso en adquisición de hitos del desarrollo motor, la mayoría no logra correr ni saltar y se paran del suelo con maniobra de Gowers.

**La mayoría de los niños son diagnosticados hacia los 5 años, cuando su habilidades motoras son discrepantes respecto de sus pares”**

Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999; 353: 55–78.



**“Sin tratamiento, la debilidad progresa, y los niños requieren silla hacia la adolescencia mayoría, con pérdida de la marcha antes de los 13 años”**

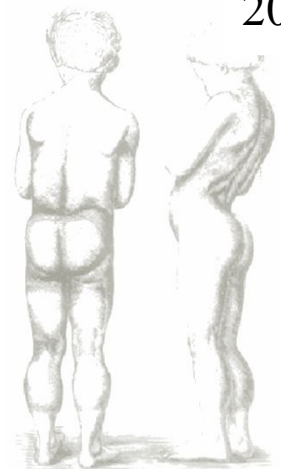
Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–28

# Clínica en DMD en distintas etapas ¿qué dice la literatura?

**“Puede haber compromiso cognitivo no progresivo. Posteriormente aparecen las complicaciones respiratorias, ortopédicas y cardíacas”.**

**Without intervention, the mean age at death is around 19 years.**

Poysky J, Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8–9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 986–94.







Avaria B., María de los Ángeles; Kleinsteuber S., Karin;  
Herrera C., Luisa; Carvallo, Pilar.

## **Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile / Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Chile. Rev Med Chile 1999;127(1):65-70.**

Duchenne muscular dystrophy is the most frequent neuromuscular disease in children. Aim: To determine the causes of delayed diagnosis of the disease. Patients and methods: The clinical records of **61 children** diagnosed as Duchenne progressive muscular dystrophy were analyzed. Results: the first symptoms of the disease were noticed at a **mean age of 1.5 years. Parents consulted at the mean age of 3 years, but the accurate diagnosis was made at a mean age of 5.7 years.** In only 15 percent of children, the disease was diagnosed in the first four years of age. Less than 20 percent of children were referred for an adequate study and the rest were managed mainly as flat feet.

Conclusions: Duchenne dystrophy is the most common neuromuscular disorder in children, with an incidence of 1 in 3679 male newborns. **The lack of recognition of non specific symptoms such as retardation in independent walking and frequent falls as forms of presentation, is probably the most important cause of diagnostic delay.** Strong recommendation is made to measure creatinphosphokinase and to study every male child that is not walking independently by the age of 18 months.

# Tardanza en el diagnóstico

**Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. Lancet 1999; 353: 55–78.**

## Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy

*K M D Bushby, A Hill, J G Steele*

Boys with Duchenne muscular dystrophy, a sex-linked disease, have progressive weakness of skeletal musculature. Management has improved, but the disease still usually becomes apparent in the early 20s. Since the discovery of the gene, genetic counselling and the increasing sophistication of 'muscle testing' has led to fewer boys with DMD in known families. However, the high rate of mutation of the large dystrophin gene results in the emergence of new carriers and patients. DMD allows the family to make choices for genetic planning: in addition, any future therapies are likely to make a real difference to prognosis if they can be instituted early.<sup>2</sup> In this context, we report our experience with the diagnosis of DMD in the former Northern Region of England, 1998, in the former Northern Region of England.

25 new cases of DMD with no family history were diagnosed at the Newcastle Muscle Centre in the period September, 1998, in the former Northern Region of England. The diagnosis of DMD was confirmed by molecular analysis with absent or nearly absent dystrophin in muscle. Dystrophin gene deletions were found in 15 (60%). The mean age at diagnosis in this group was 4 years 10 months (SE 3·9 months, range 16–99 months). Only eight children were diagnosed before the age of 4 years (32%), so most boys were at school or at least nursery before the diagnosis was made. Apart from parental anxiety, the most commonly voiced concerns about physical performance were from teachers, not health professionals.

One boy (who had Down's syndrome) never walked: the mean age at diagnosis was 17·7 months (SE 0·8 months, range 12–24 months). Boys (54%) first walked at age 18 months. Checking creatine kinase concentrations

In this context, we have reviewed our experience with the diagnosis of DMD in the 5 years to September, 1998, in the former Northern Region of England.

**25 new cases of DMD with no family history were diagnosed at the Newcastle Muscle Centre in this period.**

The diagnosis of DMD was confirmed by molecular analysis with absent or nearly absent dystrophin in muscle.

**Dystrophin gene deletions were found in 15 of 25 boys (60%).**

The mean age at diagnosis in this group was 4 years 10 months (SE 3·9 months, range 16–99 months). Only eight children were diagnosed before the age of 4 years (32%), so most boys were at school or at least nursery before the diagnosis was made. Apart from parental anxiety, the most commonly voiced concerns about physical performance were from teachers, not health professionals.

## Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999; 353: 55–78.

### Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy

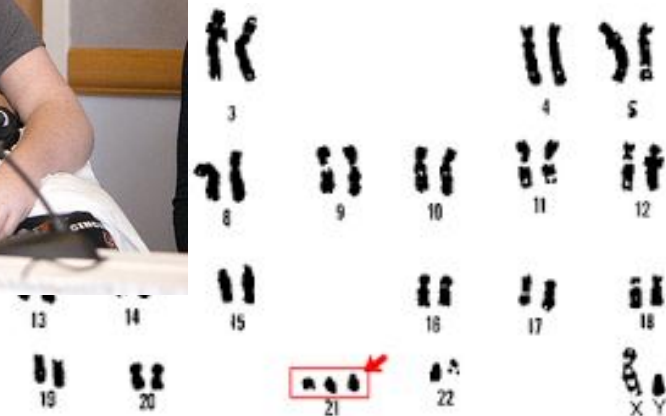
K M D Bushby, A Hill, J G Steele

Boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD), a linked disease, have progressive weakness and wasting skeletal musculature. Management of complications improved, but the disease still usually causes death in the early 20s. Since the discovery of the gene in 1987, genetic counselling and the increasing sophistication of 'molecular testing' has led to fewer boys with DMD being born to known families. However, the high rate of new mutations in the large dystrophin gene results in the continuing emergence of new carriers and patients. Early diagnosis of DMD allows the family to make choices about family planning: in addition, any future therapeutic interventions are likely to make a real difference to prognosis only if they can be instituted early.<sup>2</sup> In this context, we have reviewed our experience with the diagnosis of DMD in the 5 years to September, 1998, in the former Northern Region of England.

25 new cases of DMD with no family history were diagnosed at the Newcastle Muscle Centre in this period. The diagnosis of DMD was confirmed by molecular analysis with absent or nearly absent dystrophin in muscle. Dystrophin gene deletions were found in 15 of 25 boys (60%). The mean age at diagnosis in this group was 4 years 10 months (SE 3.9 months, range 16–99 months). Only eight children were diagnosed before the age of 4 years (32%), so most boys were at school or at least nursery before the diagnosis was made. Apart from parental anxiety, the most commonly voiced concerns about physical performance were from teachers, not health professionals.

One boy (who had Down's syndrome in addition to DMD) never walked: the mean age at walking in the others was 17.7 months (SE 0.8 months, range 12–24 months). 13 boys (54%) first walked at age 18 months or older.

One boy (who had Down's syndrome in addition to DMD) never walked: the mean age at walking in the others was 17.7 months (SE 0.8 months, range 12–24 months). 13 boys (54%) first walked at age 18 months or older.





**Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. Lancet 1999; 353: 55–78.**

## **Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy**

*K M D Bushby, A Hill, J G Steele*

Boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD), an X-linked disease, have progressive weakness and wasting of the skeletal musculature. Management of complications has improved, but the disease still usually causes death in the early 20s. Since the discovery of the gene in 1987, genetic counselling and the increasing sophistication of carrier testing<sup>1</sup> has led to fewer boys with DMD being born in known families. However, the high rate of new mutations in the large dystrophin gene results in the continuing emergence of new carriers and patients. Early diagnosis of DMD allows the family to make choices about family planning: in addition, any future therapeutic interventions are likely to make a real difference to prognosis only if they can be instituted early.<sup>2</sup> In this context, we have reviewed our experience with the diagnosis of DMD in the 5 years to September, 1998, in the former Northern Region of England.

25 new cases of DMD with no family history were diagnosed at the Newcastle Muscle Centre in this period. The diagnosis of DMD was confirmed by molecular analysis with absent or nearly absent dystrophin in muscle. Dystrophin gene deletions were found in 15 of 25 boys (60%). The mean age at diagnosis in this group was 4 years 10 months (SE 3·9 months, range 16–99 months). Only eight children were diagnosed before the age of 4 years (32%), so most boys were at school or at least nursery before the diagnosis was made. Apart from parental anxiety, the most commonly voiced concerns about physical performance were from teachers, not health professionals.

One boy (who had Down's syndrome in addition to DMD) never walked: the mean age at walking in the others was 17·7 months (SE 0·8 months, range 12–24 months). 13 boys (54%) first walked at age 18 months or older. Checking creatine kinase concentrations in 18-month-old

**This review of the diagnosis of DMD over the past 5 years makes disheartening reading. The age at diagnosis and the delay in diagnosis is almost identical to that reported in the studies of the early 1980s.**

**The advances in the molecular understanding of DMD, and the improved range of tests available for diagnosis and carrier testing cannot be offered to their full advantage when early symptoms are not recognised.**

Neonatal screening by creatine kinase estimations has been piloted and shown to be effective in various centres worldwide and may be the only option for timely diagnosis.

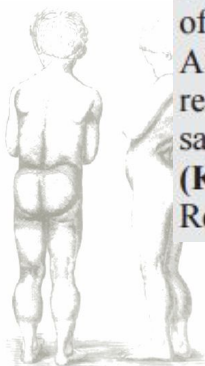
## Aumento de transaminasas: una manifestación de distrofia muscular de Duchenne

MARÍA DE LOS ÁNGELES AVARIA<sup>1,3</sup>, MARÍA DE LOS ÁNGELES BEYTÍA<sup>3</sup>,  
KARIN KLEINSTEUBER<sup>3,4</sup>, ELIANA RODILLO<sup>4</sup>, SYLVIA ALEGRÍA<sup>2,3</sup>

### Transaminases increase: a manifestation of Duchenne's muscular dystrophy

Commonly used in clinical practice, glutamic oxalacetic (GOT) and glutamic pyruvic (GPT) transaminases are produced in various body tissues, including striated muscle, so their blood elevation is not due exclusively to liver disease. The objective of this study is to demonstrate the correlation between elevated creatin kinase (CK) and transaminases in patients with diagnosis of Duchenne muscular dystrophy (DMD), the most frequent neuromuscular disease in children. **Patients and Method:** Assessment in 61 children with diagnosis of DMD of CK, AST and ALT levels, and their correlation. **Results:** All patients had increase of CK ( $\bar{x} = 13.363$  IU/L), AST ( $\bar{x} = 203$  IU/L) and ALT ( $\bar{x} = 194$  IU/L) above normal values. The increase of transaminases related directly with the increase of CK. **Conclusion:** Patients with DMD have increased transaminases, so it is necessary to include this diagnostic possibility in a child with hypertransaminemia, prior to performing liver biopsy. **(Key words:** Duchenne, muscular dystrophy, transaminases, creatin kinase).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (3): 258-261



# Motivos de consulta en Duchenne

## Otros motivos NO NEUROMUSCULARES \*

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (3): 258-261

ARTÍCULO ORIGINAL  
RESEARCH REPORT

## Aumento de transaminasas: una manifestación de distrofia muscular de Duchenne

61 niños evaluados entre los años 1999 y 2011

MARÍA DE LOS ÁNGELES AVARIA<sup>1,3</sup>, MARÍA DE LOS ÁNGELES BEYTÍA<sup>3</sup>,  
KARIN KLEINSTEUBER<sup>3,4</sup>, ELIANA RODILLO<sup>4</sup>, SYLVIA ALEGRÍA<sup>2,3</sup>

1. Unidad Neurología Pediátrica. Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.
2. Unidad Gastroenterología Infantil. Clínica Las Condes.

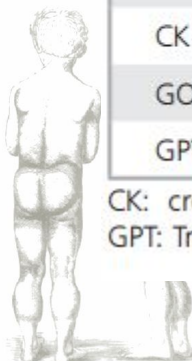
**Tabla 1. Valores promedio y de referencia de enzimas Creatinkinasa y Transaminasas**

rsidad de Chile.

n = 61	Valor promedio		Valor referencia
CK	13 363	(4 170 - 69 710) IU/L	≤ 220 IU/L
GOT	203	(53 - 642) IU/L	≤ 37 IU/L
GPT	194	(76 - 898) IU/L	≤ 41 IU/L

CK: creatinkinasa. GOT: Transaminasa glutámico oxalacética.  
GPT: Transaminasa glutámico pirúvica.

Reconocer la distrofia muscular como causa de hipertransaminemia tiene consecuencias inmediatas de extrema importancia: **evitar realizar biopsias hepáticas innecesarias y hacer un diagnóstico precoz de distrofia muscular para iniciar el tratamiento adecuado.**







# Distrofia Muscular de Duchenne

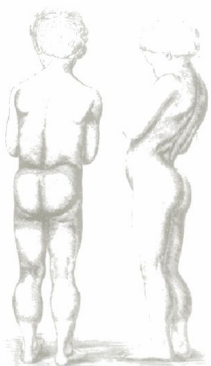




# Motivos de consulta en Duchenne

Frecuencia con que el síntoma o signo motivó a los padres a consultar (en 61 pacientes).

Motivos de consulta	Nº de consultas
Alteración de la marcha	49
Caídas frecuentes	41
Dificultad para incorporarse del suelo	11
Retardo del desarrollo	8
Debilidad	6
Hipertrofia de las pantorrillas	5
Antecedentes familiares	2
Retraso de lenguaje	1



**Avaria M, Kleinsteuber K, Herrera L, Carvallo P. Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile. Rev Med Chile 1999; 127: 65-70.**

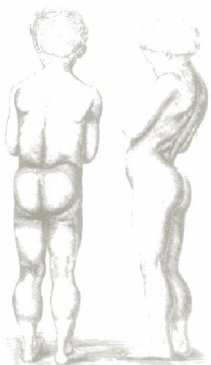
# Motivos de consulta en Duchenne

Conducta seguida por el médico **no especialista** tras la primera consulta.

Conducta	Porcentaje de casos
Esperar evolución	34,4
Intervención ortopédica	45,9
Referencia a especialista	19,7

**Uso de plantillas**

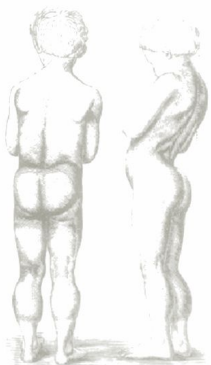
**Avaria M, Kleinsteuber K, Herrera L, Carvallo P. Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile. Rev Med Chile 1999; 127: 65-70.**



# Motivos de consulta en Duchenne

## Signos clínicos presentes al momento del diagnóstico.

Signos clínicos	Porcentaje de casos
Debilidad muscular	100
Hipertrofia de pantorrillas	100
Contractura tendón de Aquiles	97
Arreflexia rotuliana	95
Signo de Gowers	83
Deficit cognitivo	49



**Avaria M, Kleinsteuber K, Herrera L, Carvallo P. Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile. Rev Med Chile 1999; 127: 65-70.**

# Distrofia de Duchenne: la historia clásica



1 **Histología y laboratorio:** alterados desde el nacimiento

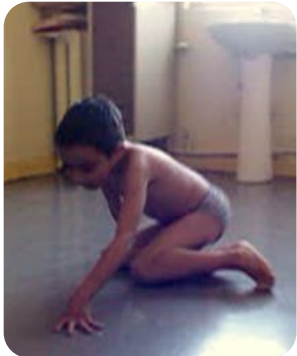
2 **Diagnóstico:** promedio a los 5 a 7 años: debilidad y alt. de la marcha se hacen evidentes.

3 **Debilidad** es proximal, primero cintura pélvica y extremidades inferiores.

4 Manifiesta por alt.en la **marcha**, dificultad para **subir escaleras, correr** y caídas frecuentes.

5 Luego **cintura escapular** / extremidades superiores.

6 La debilidad muscular es progresiva con **pérdida de la marcha** antes de los 13 años.



# Distrofia de Duchenne: examen neurológico



- hipertrofia de las pantorrillas.
- también de: vasto lateral de cuádriceps, glúteos, infraespinoso y deltoides.
- debilidad no homogénea
- Retracciones de flexores de caderas y tríceps surales (Aquiles)
- hiperlordosis lumbar compensatoria,
- marcha bamboleante o anadina
- arreflexia o hiporreflexia de predominio proximal.

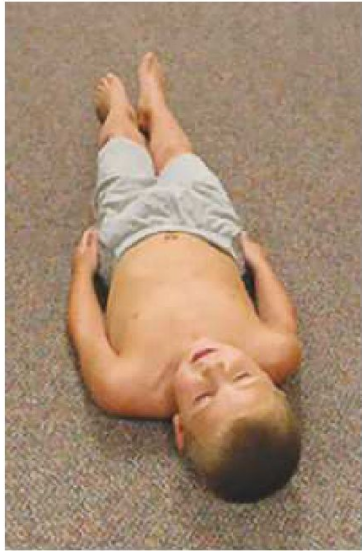
- **Presentan dificultad para pararse del suelo, ocupando la maniobra conocida como Signo de Gowers, en que el niño se levanta apoyando las manos en las rodillas hasta llegar a la posición erecta.**





# Distrofia de Duchenne: examen: Signo de Gowers,

dificultad para pararse del suelo, maniobra en que el niño se levanta apoyando las manos en las rodillas hasta llegar a la posición erecta.



# Distrofia de Duchenne: examen: Signo de Gowers,

dificultad para pararse del suelo, maniobra en que el niño se levanta apoyando las manos en las rodillas hasta llegar a la posición erecta.



Bushby K, et al. The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management, Lancet Neurology 2010, 9(1) 77-93.

Bushby K, et al. The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care, Lancet Neurology 2010, 9(2) 177-189.

<http://www.treat-nmd.eu/diagnosis-and-management-of-DMD>



# Distrofia de Duchenne

## COMPROMISO SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



<http://mda.org/disease/duchenn>  
e-muscular-dystrophy/signs-and-symptoms

- bien documentados y frecuentes: déficits de habla y desarrollo del lenguaje, memoria verbal a corto plazo y procesamiento fonológico, retrasos cognitivos y trastornos específicos del aprendizaje están.
- trastornos de conducta: TOposicionista, TDA, TOC, y trastornos del espectro autista.
- **prevalencia de déficit intelectual en niños con DMD fluctúan entre 20% hasta un 50% en algunos estudios.**

Dos isoformas de la Distrofina, Dp71 y Dp140, se han implicado en el retardo mental en niños con DMD, pero no todos los niños afectados tienen deleciones detectables en estas regiones del gen.

# Distrofia de Duchenne

## COMPROMISO CARDIACO

- La miocardiopatía dilatada es de inicio precoz en DMD.
- 25% de niños a los 6 años de edad y en el 59% a los 10 años.
- Casi todos los adultos tienen miocardiopatía significativa, aunque se reconoce como causa de muerte en sólo el 20%.
- El tratamiento con corticoides tiene un efecto protector para la aparición de disfunción ventricular. Estudios realizados sugieren que el uso precoz de bloqueadores de receptores de angiotensina II o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tendría un efecto protector en este grupo de pacientes.
- **No hay correlación entre gravedad de la debilidad y miocardiopatía, por lo que la función cardíaca debe ser evaluada periódicamente mediante ecografía para detectar alteraciones sub clínicas de la contractibilidad y relajación del músculo.**
- **Se recomienda un ecocardiograma y ECG en el momento del diagnóstico, cada 2 años hasta los diez años de edad, y anualmente después de los diez años.**



<http://mda.org/publications/cardiovascular-health-dmd-and-bmd>



# Distrofia de Duchenne

## COMPROMISO OSTEOARTICULAR

- **21% aprox. de los niños: fracturas relacionadas a caídas frecuentes y a osteoporosis propia de la falta de movilidad y agravada por el tratamiento corticoesteroidal.**
- **Más frecuentes: a nivel de columna vertebral, habitualmente asintomáticas.**
- **La debilidad de los músculos intercostales y diafragma conduce a escoliosis progresiva que se hace evidente cuando el niño ha perdido la marcha y que es de manejo quirúrgico.**



[http://mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/medical-management#spinal\\_curvatures](http://mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/medical-management#spinal_curvatures)

# Distrofia de Duchenne



## COMPROMISO RESPIRATORIO

La debilidad afecta la función pulmonar provocando hipoventilación, alteraciones en el intercambio gaseoso y en la actividad mucociliar, provocando hipercapnia especialmente nocturna, con trastornos del sueño y malestar y somnolencia durante el día.

La ventilación no invasiva es efectiva en el manejo de los síntomas y aumenta la sobrevida.

<http://mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/s>



# Distrofia de Duchenne: Diagnóstico



[https://sites.google.com/site/cmko eski18/webtext/poebo070809w\\_rg bb.jpg](https://sites.google.com/site/cmko eski18/webtext/poebo070809w_rg bb.jpg)

- **El diagnóstico se basa en:**
  - historia clínica y el examen físico,
  - Muy importante la historia familiar de individuos afectados en la línea materna.
- El examen más utilizado:** Creatinkinasa sérica, habitualmente aumentados en más de 10 veces los valores normales. Otras enzimas con valores aumentados incluyen la Aldosa, LDH y transaminasas.
- La **biopsia muscular** muestra degeneración de fibras musculares con reemplazo por tejido conectivo y el estudio con inmunomarcación con anticuerpos anti-distrofina confirma la ausencia de la proteína distrofina.
  - El **estudio genético** realizado mediante técnica de PCR / MLPA detecta un 70% de las mutaciones.

- diagnóstico precoz tiene implicancias para el paciente y para su familia, ya que 60-70% de las madres son portadoras de la mutación.

# otros fenotipos de distrofinopatías

## Otras formas de presentación de las Distrofinopatías incluyen:

1. miocardiopatía dilatada,
2. mialgias y calambres con el ejercicio, miopatía aislada del cuádriceps y
3. portadoras sintomáticas de distrofia muscular de Duchenne y Becker.
4. portadoras de DMD pueden tener miocardiopatía dilatada o alteraciones cardíaca subclínicas.



Kleinsteuber, Avaria et al. Mialgias postejercicio como forma de presentation de una Distrofinopatía Rev Méd Chile 2000;128:772-777.

<https://www.flickr.com/photos/campasca/177240313>

Camp ASCCA

- **DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER**
- **Edad de inicio de síntomas: 5 a 15 años con edad promedio de 12 años.**
- **El compromiso clínico es menor, afectación cardíaca y cognitiva no tan comunes o tan graves como en distrofia de Duchenne.**
- **Escoliosis es infrecuente y las contracturas habitualmente se reducen sólo al tendón de Aquiles.**
- **mantienen marcha más allá de los 16 años y hasta la edad adulta.**
- **El fallecimiento es secundario a insuficiencia respiratoria o miocardiopatía entre los 30 y 60 años, con un promedio a los 40 años.**
- **El espectro incluye pacientes con estudios genético moleculares o de distrofina positivos y con inicio de los síntomas después de los 40 años, estos pacientes se clasifican como DMB benigna.**
- **El patrón de compromiso muscular es similar a la DMD, con compromiso inicial de cintura pélvica y cuádriceps e hipertrofia de pantorrillas.**
- **El compromiso de miembros superiores es más tardío, cerca de los 30 años. Aproximadamente el 25 % de casos se presentan con dolor o calambres de las pantorrillas durante el ejercicio. El valor de CK está muy aumentado.**
- **El diagnóstico diferencial es con distrofias de las cinturas, en casos sin historia familiar.**

# Clínica en DMD en distintas etapas



Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Pre sintomática	Ambulatoria temprana	Ambulatoria tardía	No-ambulatoria temprana	No-ambulatoria tardía
Puede ser diagnosticado en esta etapa por CK elevada o por historia familiar positiva	Signo de Gowers	Aumento de las dificultades de la marcha		Severa limitación en la función motora de extremidades superiores y en control de tronco.
Retraso en adquisición de la marcha (pero no alteración de la marcha*)	Marcha anadina	Pérdida de la capacidad de subir escaleras	Preservación de control de tronco (mantención de la postura)	
	Marcha en punta de pies	Pérdida de la capacidad de pararse del suelo	Puede desarrollar escoliosis	
	Puede subir escaleras			



**Evaluación diagnóstica y consejería genética**

**Pudiera diagnosticarse en esta etapa debido a patología concomitante.**



# Clínica en DMD en distintas etapas

## Etapa 1

### Pre sintomática

Puede ser diagnosticado en esta etapa por CK elevada o por historia familiar positiva

Retraso en adquisición de la marcha (pero no alteración de la marcha\*)

### Nuestra experiencia:

**Edad promedio de inicio de síntomas** (edad en que para los padres fue evidente un trastorno en el área motora o psicomotora) = 2 años (rango entre 0,2 y 6 años) .

**50,8% de los pacientes adquirieron marcha post los 18 meses; 85% de los casos no gateo previo a la adquisición de la marcha**

Primera consulta (edad en que los padres consultan a médico no especialista): en promedio a los 3 años determinando una tardanza en consultar (latencia entre el inicio y el diagnóstico promedio) de 3,61 años.

El diagnóstico se realizó en promedio a los 5,7 años, originando un tardanza entre la primera consulta y el diagnóstico de 2,7 años.

Avaria B., MA; Kleinsteuber S., K; Herrera C., L; Carvallo, P. **Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile / Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Chile.** Rev Med Chile 1999;127(1):65-70.



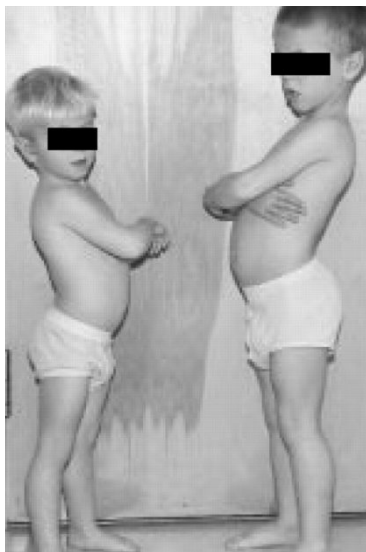
# Clínica en DMD en distintas etapas

## Etapa 1

### Pre sintomática

Puede ser diagnosticado en esta etapa por CK elevada o por historia familiar positiva

Retraso en adquisición de la marcha (pero no alteración de la marcha\*)



Frecuencia con que el síntoma o signo motivó a los padres a consultar. N: 61

Motivos de consulta	Nº de consultas
<b>Alteración de la marcha</b>	<b>49</b>
<b>Caídas frecuentes</b>	<b>41</b>
<b>Dificultad para incorporarse del suelo</b>	<b>11</b>
<b>Retardo del desarrollo</b>	<b>8</b>
<b>Debilidad</b>	<b>6</b>
<b>Hipertrofia de las pantorrillas</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes familiares</b>	<b>2</b>
<b>Retraso de lenguaje</b>	<b>1</b>

Avaria B., MA; Kleinsteuber S., K; Herrera C., L; Carvallo, P. **Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile / Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Chile.** Rev Med Chile 1999;127(1):65-70.

# Clínica en DMD en distintas etapas

## Etapa 1

### Pre sintomática

Puede ser diagnosticado en esta etapa por CK elevada o por historia familiar positiva

Retraso en adquisición de la marcha (pero no alteración de la marcha\*)



**Frecuencia con que el síntoma o signo motivó a los padres a consultar. N: 61**

La sintomatología clínica en DMD se inicia precozmente dentro de los primeros 4 de vida en la gran mayoría de los pacientes, sin embargo, sus manifestaciones no son reconocidas sino hasta después de los 3 años.

[Miller G, Wessel HB. Diagnosis of dystrophinopathies: Review for the clinician. Pediatr Neurol 1993; 9: 3-9.](#)

**Existe tardanza tanto en la primera consulta como en el diagnóstico.**

En nuestra experiencia en más del 85% de los casos los síntomas se iniciaron dentro de los primeros 4 años de vida, en este mismo período consultó sobre el 70% y se diagnosticó sólo cerca del 15%.

La gran mayoría de los casos se diagnosticaron después de los 6 años de edad, **existiendo en más del 50% de los casos hermanos menores al momento del diagnóstico, lo que pone de manifiesto la ocurrencia de un diagnóstico y la posibilidad de un consejo genético tardíos.**

# Clínica en DMD en distintas etapas

## Etapa 1

### Pre sintomática

Puede ser diagnosticado en esta etapa por CK elevada o por historia familiar positiva

Retraso en adquisición de la marcha (pero no alteración de la marcha\*)

### Otras manifestaciones

- Hipertransaminasemia
- HiperCKemia en estudio de retraso pondoestatural
- Retraso lenguaje
- Trastorno de conducta / comunicación (espectro autista)



Avaria B., MA; Kleinsteuber S., K; Herrera C., L; Carvallo, P. **Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile / Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Chile.** Rev Med Chile 1999;127(1):65-70.



# Clínica en DMD en distintas etapas

## Etapa 2

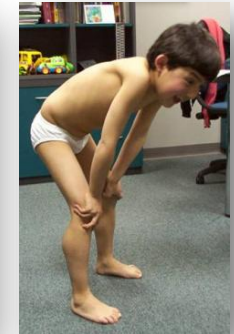
**Ambulatoria temprana**

Signo de Gowers

Marcha anadina

Marcha en punta de pies

Puede subir escaleras





# Clínica en DMD en distintas etapas

## Etapa 3

### Ambulatoria tardía

Aumento de las dificultades de la marcha

Pérdida de la capacidad de subir escaleras

Pérdida de la capacidad de pararse del suelo





# Clínica en DMD en distintas etapas

## Etapa 4

**No-ambulatoria temprana**

Preservación de control de tronco (mantención de la postura)

Puede desarrollar escoliosis



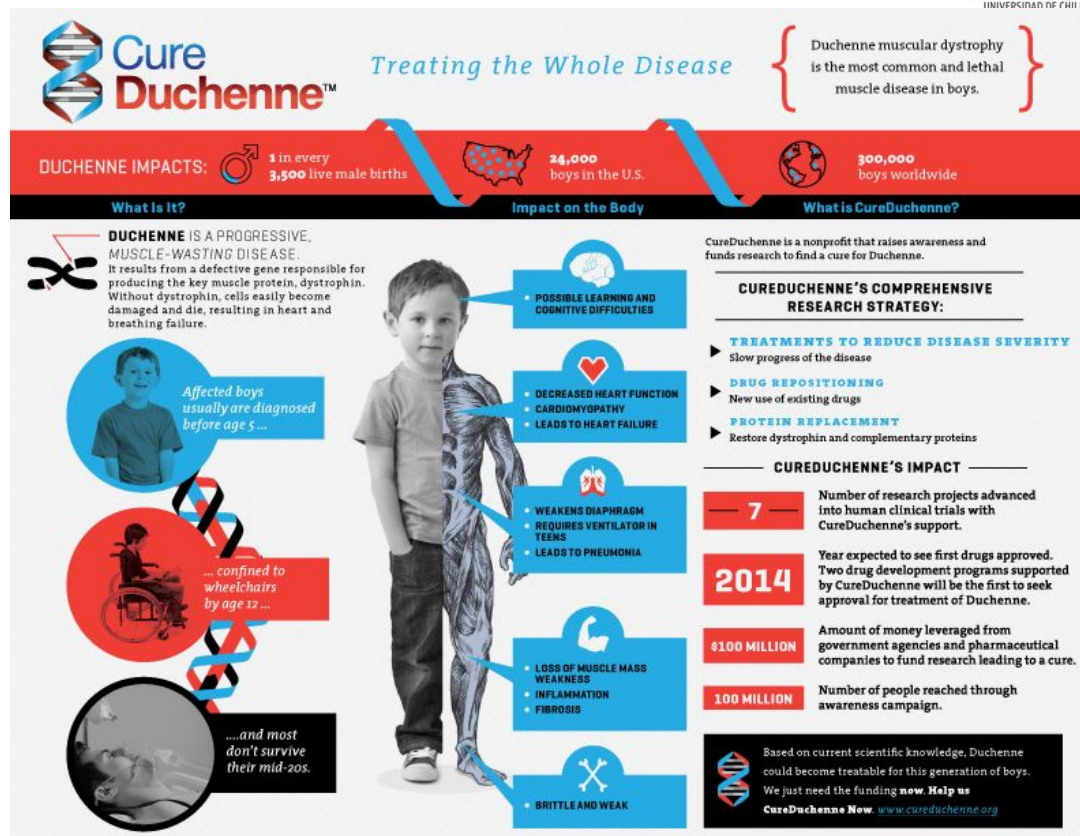
<https://youtu.be/AF4D4TyE9NM>

# Clínica en DMD en distintas etapas

## Etapa 5

No-ambulatoria tardía

Severa limitación en la función motora de extremidades superiores y en control de tronco.



**Cure Duchenne™** Treating the Whole Disease

Duchenne muscular dystrophy is the most common and lethal muscle disease in boys.

**DUCHENNE IMPACTS:** 1 in every 3,500 live male births, 24,000 boys in the U.S., 300,000 boys worldwide

**What is it?** DUCHENNE IS A PROGRESSIVE, MUSCLE-WASTING DISEASE. It results from a defective gene responsible for producing the key muscle protein, dystrophin. Without dystrophin, cells easily become damaged and die, resulting in heart and breathing failure.

**Impact on the Body:**

- POSSIBLE LEARNING AND COGNITIVE DIFFICULTIES
- DECREASED HEART FUNCTION, CARDIOMYOPATHY, LEADS TO HEART FAILURE
- WEAKENS DIAPHRAGM, REQUIRES VENTILATOR IN TEENS, LEADS TO PNEUMONIA
- LOSSES OF MUSCLE MASS, WEAKNESS, INFLAMMATION, FIBROSIS
- BRITTLE AND WEAK

**What is CureDuchenne?** CureDuchenne is a nonprofit that raises awareness and funds research to find a cure for Duchenne.

**CUREDUCHENNE'S COMPREHENSIVE RESEARCH STRATEGY:**

- TREATMENTS TO REDUCE DISEASE SEVERITY**
  - Slow progress of the disease
- DRUG REPOSITIONING**
  - New use of existing drugs
- PROTEIN REPLACEMENT**
  - Restore dystrophin and complementary proteins

**CUREDUCHENNE'S IMPACT**

- 7** Number of research projects advanced into human clinical trials with CureDuchenne's support.
- 2014** Year expected to see first drugs approved. Two drug development programs supported by CureDuchenne will be the first to seek approval for treatment of Duchenne.
- \$100 MILLION** Amount of money leveraged from government agencies and pharmaceutical companies to fund research leading to a cure.
- 100 MILLION** Number of people reached through awareness campaign.

Based on current scientific knowledge, Duchenne could become treatable for this generation of boys. We just need the funding **now**. **Help us CureDuchenne Now.** [www.cureduchenne.org](http://www.cureduchenne.org)

# Evaluaciones : correlación con etapas de la enfermedad



Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
<b>Pre sintomática</b>	<b>Ambulatoria temprana</b>	<b>Ambulatoria tardía</b>	<b>No-ambulatoria temprana</b>	<b>No-ambulatoria tardía</b>
Puede ser diagnosticado en esta etapa por CK elevada o por historia familiar positiva	Signo de Gowers	Aumento de las dificultades de la marcha		Severa limitación en la función motora de extremidades superiores y en control de tronco.
Retraso en adquisición de la marcha (pero no alteración de la marcha*)	Marcha anadina	Pérdida de la capacidad de subir escaleras	Preservación de control de tronco (mantención de la postura)	
	Marcha en punta de pies	Pérdida de la capacidad de pararse del suelo	Puede desarrollar escoliosis	
	Puede subir escaleras			

**Diagnóstico**



Evaluación diagnóstica y consejería genética	Pudiera diagnosticarse en esta etapa debido a patología concomitante.
--	---

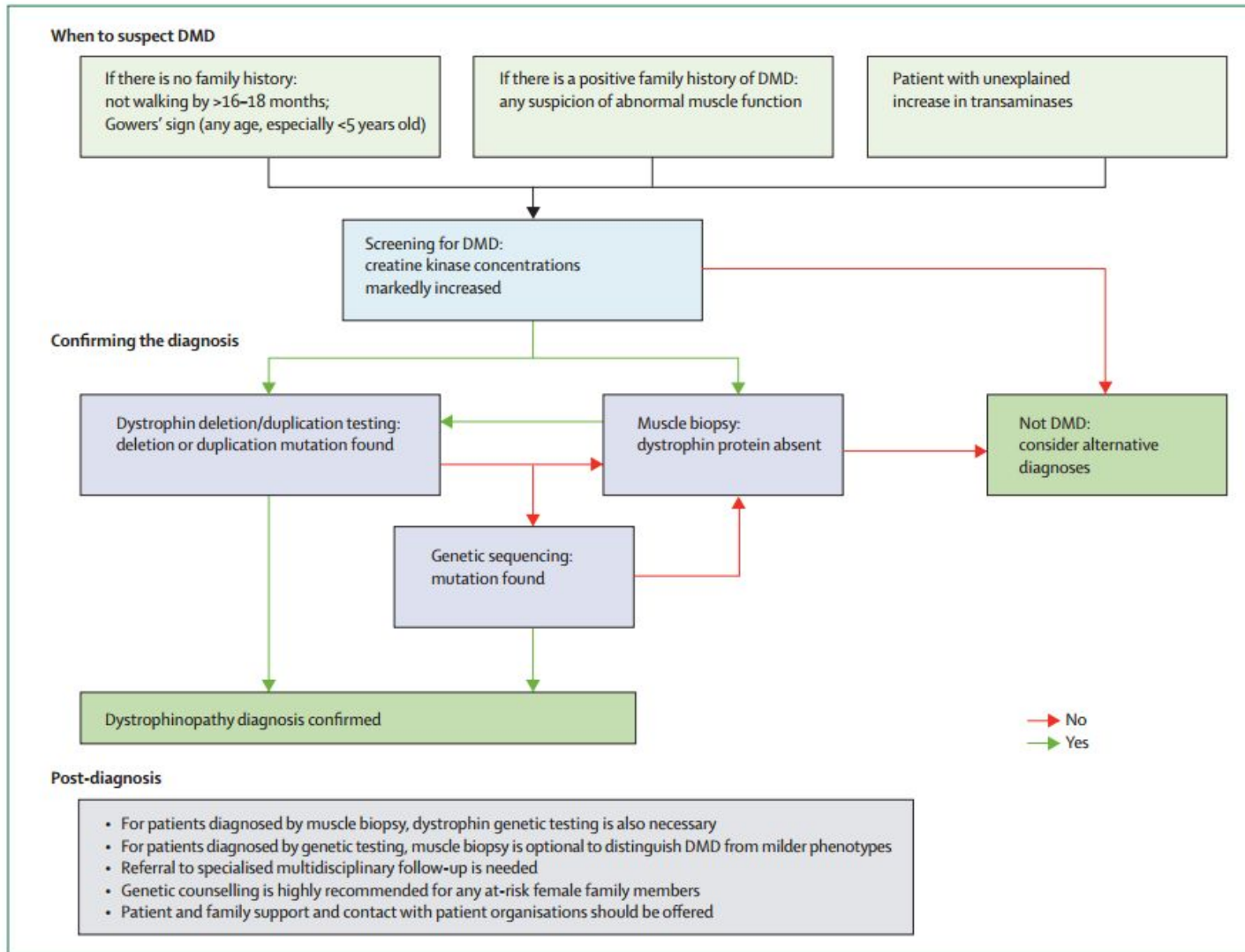
# Distrofia de Duchenne



- El curso natural es siempre de un deterioro progresivo de la fuerza muscular y pérdida de la marcha antes de los 13 años. Este deterioro puede adelantarse a consecuencia de enfermedades intercurrentes o intervenciones quirúrgicas con reposo prolongado.
- Las contracturas y escoliosis representan las principales complicaciones. La mayoría de los pacientes fallecía sin intervenciones (Asistencia Ventilatoria No invasiva , AVNI) hacia los 20 años a causa de insuficiencia respiratoria o infecciones pulmonares.
- El compromiso de músculo liso se manifiesta por trastornos gastrointestinales: dilatación gástrica aguda y retardo en el vaciamiento gástrico.



# Qué hacer cuando se sospecha un Duchenne?

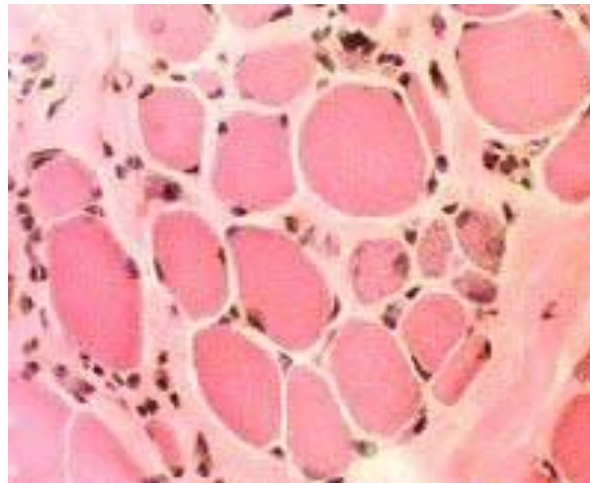
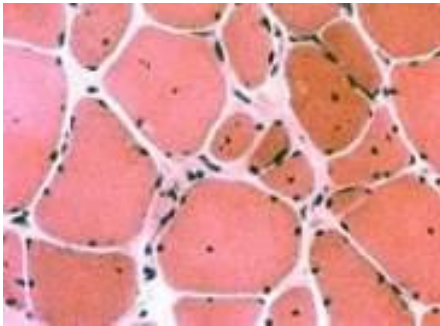
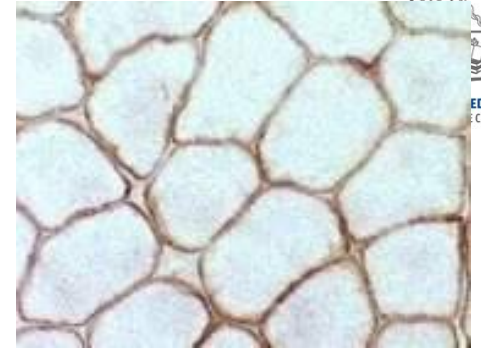


**Figure 3: Diagnosis of DMD: the pathway from suspicion of the diagnosis to its confirmation**

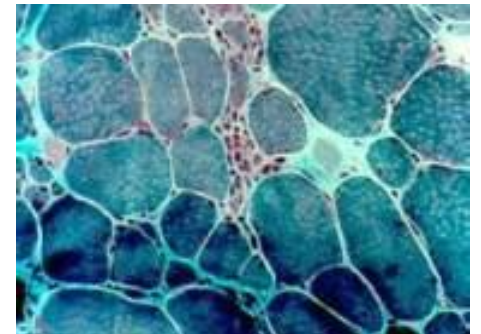
In cases in which DMD is suspected, the route for further diagnostic testing depends on the increase in CK. In rare cases, a dystrophinopathy diagnosis could be confirmed by absent dystrophin protein on muscle biopsy even if all genetic testing is negative. If a dystrophinopathy diagnosis is not confirmed by either muscle biopsy or genetic testing, the diagnosis of alternative muscular dystrophies is complex and requires specialised input. CK=creatine kinase. DMD=Duchenne muscular dystrophy.

# Duchenne: diagnóstico

- Biopsia muscular
- Análisis de distrofina
- **Análisis de deleciones Xp21**



Biopsia muscular H&E: aumento de tejido conectivo endomisial  
Tamaño variable de las fibras: pequeñas fibras redondeadas y grandes hipertróficas



Biopsia muscular Tricrómico.  
Ocasional Degeneración;  
Regeneración

# Programa de Formación de Especialistas en Neurología Pediátrica

**Dra. María de los Ángeles Avaria**

**Dr. Felipe Castro**

**Dra. Rocío Cortés**

**Dra. Carolina Heresi**

**Dra. Karin Kleinsteuber**

**Dra. Ximena Varela**

**Dra. Carmen Paz Vargas**

Las imágenes de esta presentación han sido autorizadas por los pacientes y/o sus padres o son de acceso libre en la red.

# Gracias



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

