

ARTICULO CIENTÍFICO

Diagnóstico prenatal de la distrofia muscular de Duchenne. Presentación de una familia

Prenatal Diagnosis of the Duchenne Muscular Dystrophy. A Family Presentation

Lic. Humberto Perera Navarro¹, Dra. Tatiana Zaldivar-Vaillant², Lic. Carlos Viñas-Portilla³, Lic. Ariel Medina Concepción⁴, Téc. Rosa Guerra Badía⁵, Téc. Mariesky Zayas Guillot⁶.

¹ Licenciado en Biología molecular. Profesor instructor. Reserva científica.² Especialista de II Grado en Genética clínica. Investigador auxiliar. Profesora auxiliar. ³ Licenciado en Biología, Master en Genética médica. Investigador agregado. Profesor asistente. Instituto de Neurología y Neurocirugía. ⁴ Licenciado en Microbiología. Profesor instructor. Aspirante a investigador. ⁵ Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas. ⁶ Técnico en medicina transfusional. ⁶ Técnico en procesos biológicos. Instituto de Neurología y Neurocirugía.

RESUMEN

La distrofia muscular de Duchenne es una de las miopatías hereditarias más frecuentes que existe. Se caracteriza por la degeneración de las fibras musculares esqueléticas, que provocan la invalidez en la primera década de vida y, luego, la muerte por fallos respiratorios o cardíacos. El gen responsable de la enfermedad se conoce como DMD y se localiza en el brazo corto del cromosoma X. Se presenta la historia de una familia en que, con un embarazo de 15 semanas, la hermana del enfermo solicita diagnóstico prenatal. Se realizó el estudio molecular indirecto con el marcador polimórfico STR- 50. Tras el análisis de los resultados obtenidos después de aplicada la metodología de laboratorio el feto resultó estar enfermo, y la familia optó por la interrupción del embarazo.

Palabras clave: Distrofia muscular de Duchenne, Diagnóstico prenatal

ABSTRACT

The Duchenne muscular dystrophy is one of the most frequent hereditary myopathies that exist. It is characterized by degeneration of the muscle skeletal fibers which produce handicap in the first decade of life bringing about death due to cardiac or respiratory failure. The responsible gene of the disease is known as DMD and it is located in the X chromosome shorter arm. A family history is presented in which the pregnant

woman who is the sick patient's sister asks for a prenatal diagnosis. An indirect molecular study was performed with the STR-50 polymorphic marker. After the analysis of the results in which the lab methodology was applied, the fetus was found to be sick and the family decided to interrupt the pregnancy.

Key words: Muscular Dystrophy, Duchenne /cong, Prenatal Diagnosis

INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una de las miopatías hereditarias más frecuentes que existe, con un rango de incidencia de un caso por cada 3.500 varones nacidos vivos (1). Se caracteriza por la degeneración de las fibras musculares esqueléticas, que provocan la invalidez en la primera década de vida y, luego, la muerte por fallos respiratorios o cardíacos (2). Presenta un patrón de herencia recesivo ligado al sexo (3). El gen responsable de la enfermedad se conoce como DMD y se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en la región Xp21.121.3 (4). Es el gen más grande del genoma humano, constituido por 79 exones.

Las mutaciones descritas en este gen son las deleciones aunque también pueden existir duplicaciones e inserciones. Las mutaciones se localizan con mayor frecuencia en una región conocida como "hot spots" entre los exones 44 y 53. A lo largo de los años se han desarrollado diversas técnicas moleculares reportadas por diferentes investigadores que han permitido el

Recibido: 16 de enero de 2007

Aprobado: 20 de febrero de 2007

Correspondencia:

Lic. Humberto Perera Navarro.
Instituto de Neurología y Neurocirugía
E-mail: hperera@infomed.sld.cu

estudio de la enfermedad de una manera más rápida y certera, contribuyendo así a mejorar la calidad de vida de estos pacientes y de las familias con miembros afectados por ella ^(5, 6,7). Se presenta una familia en la que se realizó diagnóstico prenatal por método molecular indirecto con el marcador polimórfico STR- 50.

PRESENTACIÓN DE LA FAMILIA

En el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) desde el año 1991, existe un registro Nacional de familias con

al menos un miembro afectado con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne/Becker (8,9).

Se describe una familia que ingresó a este registro en el año 2003. En el año 2007 asistió a la consulta de Neurogenética una paciente, hermana del enfermo, perteneciente a esta familia, con un embarazo de 15 semanas, solicitando un diagnóstico prenatal. En la semana 18 del embarazo se hace la amniosentesis y se le extraen 20 ml de líquido amniótico para la extracción del ADN y su posterior análisis.

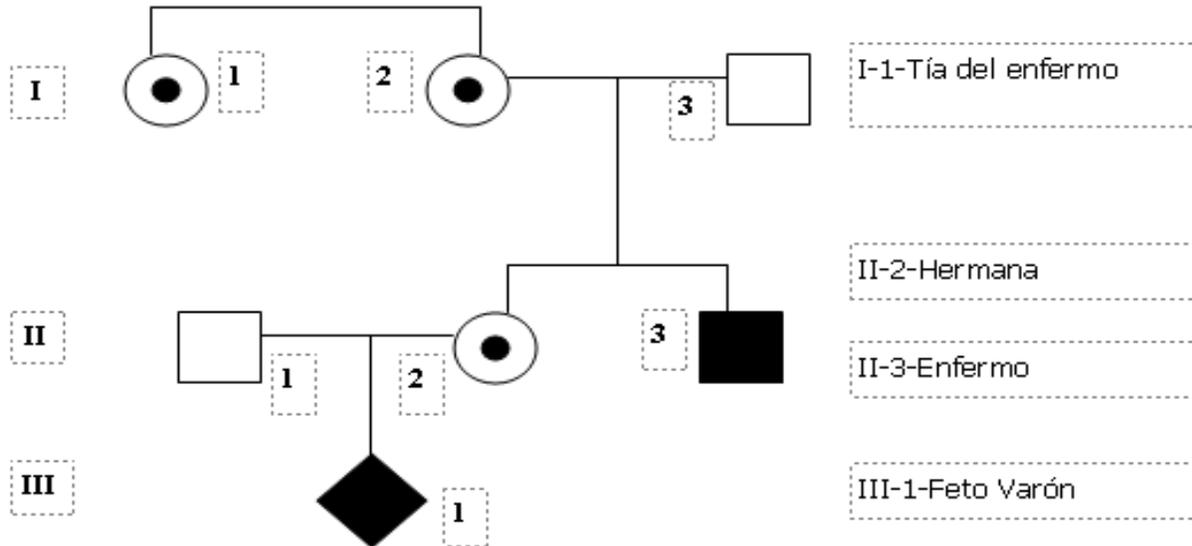


Figura 1. Árbol genealógico de la familia en estudio donde se muestra el patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. II-2 .

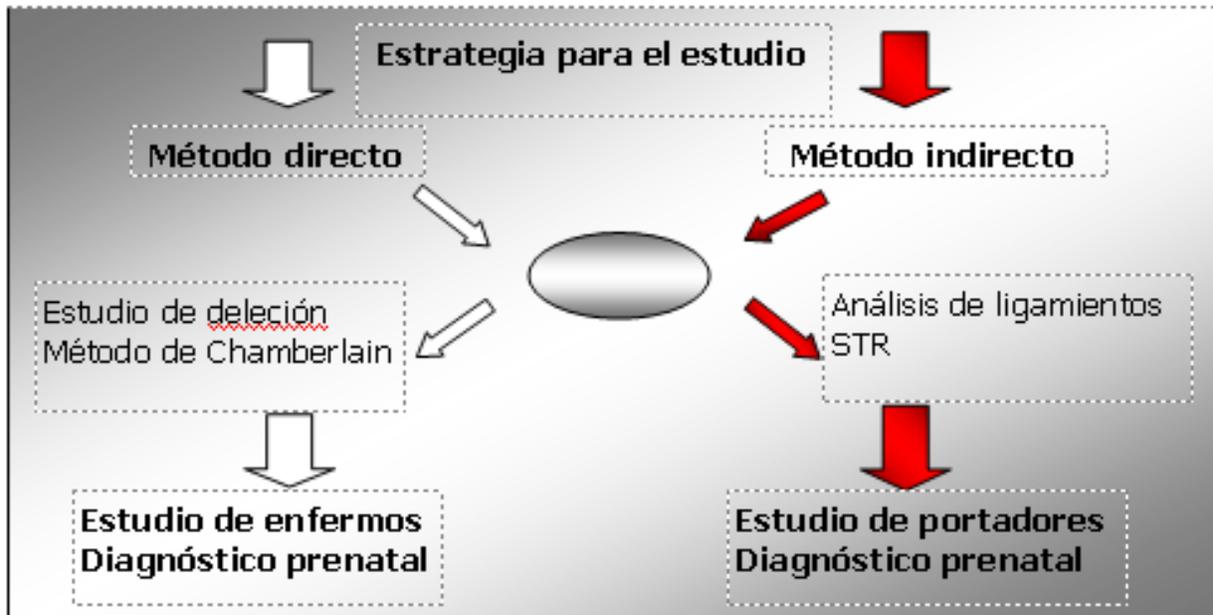


Figura 2. Esquema de la estrategia para el diagnóstico molecular de la distrofia muscular de Duchenne donde se observa el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para cada uno de los métodos utilizados. En esta familia se utilizó el método indirecto.

Tras el análisis de los resultados obtenidos después de aplicada la técnica (10) el feto resultó estar enfermo para el marcador polimórfico STR-50. Obsérvese en la figura no.3 que la banda (alelo) del enfermo (1) coincide con la del feto (5) y con uno de los alelos de la madre y la tía que son portadoras de la enfermedad y heterocigóticas para el marcador aplicado. Este marcador nos muestra qué cromosoma X heredó el feto de su mamá, en este caso el cromosoma que tiene

el gen de la distrofina mutado.

En la sesión de asesoramiento genético para informar el resultado, de feto varón enfermo, la familia se decidió por la interrupción del embarazo.

En conclusión, Los estudios moleculares indirectos del gen DMD ofrecen la posibilidad de: Diagnóstico prenatal en aquellas familias en las que no se llega a confirmar daño molecular en las zonas donde ocurre el mayor número de deleciones de exones del gen DMD.

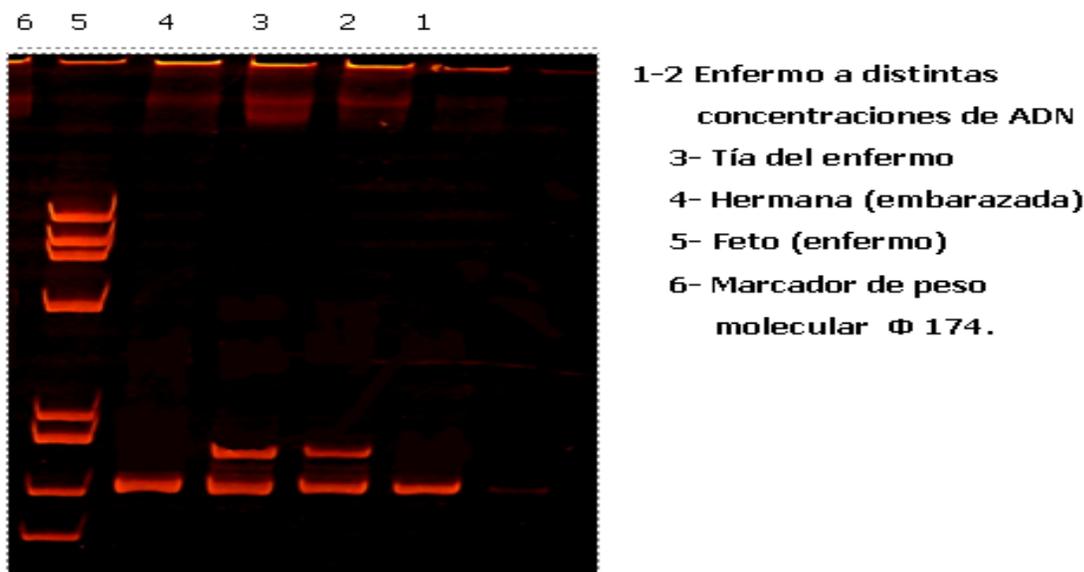


Figura 3. Fotografía de la corrida electroforética en un gel de acrilamida al 10 %, del producto amplificado (PCR) de la familia estudiada con el marcador polimórfico STR-50 ubicado en el intrón 50 del gen DMD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muller U, Grabel MB, Haberhausen G, Kohler A. Molecular basic and diagnosis of neurogenetic disorder. J Neurol Sci. 1994; 124: 11922.
2. Duchenne GA. Recherches sur la paralysis musculaire pseudohypertrophique or paralysie myosclerosique. Arch Gen Med. 1868; 5: 179-209.
3. Matsumo M. Duchenne/Becker muscular dystrophy: from molecular diagnosis to gene therapy. Brain Development. 1996; 18: 167-72.
4. Davies KE, Pearson PL, Harper PS, Murray JM, O'Brien T, Sarfarazi M, et al. Linkage analysis of two cloned DNA sequences flankling the DMD locus on the short arm of the human X chromosome. Nucleic Acid Res. 1983; 11: 2303-2312.
5. Beegs A H, Koenig M, Boyce F M, Kunkel L M . Detection of 98-percent of DMD/DMB gene deletion by PCR. Hum Gen. 1990, 86:45
6. Beggs AH, Kunkel LM. Improved detection of polymorphisms at a CACA repeat in the 3' untranslated region of Dystrophin. Nucleic Acids Res. 1991; 18:19-31.
7. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, Nguyen PN, Caskey CT. Deletions screening of the DMD locus via multiplex DNA amplification. Nucleic Acids Res. 1988; 23:114- 156.
8. Rodríguez M, Ferreira R, Gayol LA, Luis RS. Caracterización de deleciones en la DMD: su frecuencia en la población cubana. Rev Cubana Med. 1996; 35(2): 81-6.
9. Rodríguez M, Ferreira R.. Diagnóstico prenatal y de portadoras de la distrofia muscular de Duchenne mediante análisis de acido desoxinucleotido. Rev Cub Pediatría. 1996; 68(1) :11-22.
10. Clemens P R, Fenwick R G, Chamberlain J S. Linkage analysis for Duchenne and Becker Muscular Dystrophies using dinucleotide repeat polymorphisms . Am J Hum Genet. 1991;49:951.