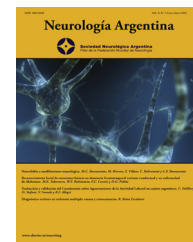




Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



## Artículo original

# Análisis del espectro mutacional de la distrofia muscular de Duchenne en un grupo de pacientes colombianos

Mary García-Acero<sup>a</sup>, Tatiana Pineda<sup>b</sup>, Mariana Guerra-Torres<sup>a</sup>, Reggie García-Robles<sup>a,c</sup>, Paola Ayala-Ramírez<sup>a</sup>, Tatiana Buitrago<sup>c</sup>, Alisson Poveda<sup>a</sup> y Fernando Suárez-Obando<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Biotecnología y Genética, Biotecgen S. A., Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> Servicio de Genética, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2018

Aceptado el 4 de mayo de 2018

On-line el xxx

### Palabras clave:

Distrofias musculares

Distrofia muscular de Duchenne

Mutación

Análisis de secuencia de ADN

Secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento

Amplificación de sondas

dependiente de ligandos múltiples

## R E S U M E N

**Introducción:** La distrofia muscular de Duchenne (OMIM: 310200, ORPHA: 98896) es una miopatía hereditaria, recesiva, ligada a X. Es el desorden neuromuscular de etiología genética más frecuente, con una incidencia de uno por cada 3.500 hombres y una prevalencia global de 4,78 por cada 100.000 personas.

**Métodos:** Se llevó a cabo una evaluación clínica de 63 pacientes con distrofia muscular de Duchenne en un centro de referencia de Colombia. Se realizó a todos los sujetos un análisis molecular a través de MLPA y una secuenciación masiva en paralelo.

**Resultados:** En 47 de los 62 sujetos (75%) se detectaron variantes tipo delección/duplicación de exones en el gen de la distrofina, mediante MLPA. Se encontraron 33 probandos con delecciones (53,2%) y 14 casos de duplicaciones (22,5%) de uno o más exones. El estudio de secuenciación del gen DMD por la técnica de secuenciación masiva en paralelo fue realizado en 15 individuos (24,2%) con MLPA negativo. Se evidenciaron mutaciones sin sentido (nonsense) en 6 casos (9,6%), mutaciones que afectan el marco de lectura en 7 casos (11%) y mutaciones que afectan el splicing en 2 probandos (3,2%). No se encontraron mutaciones missense. Las variantes se distribuyeron a lo largo del gen y se encontraron 5 variantes que no habían sido previamente reportadas, identificadas en 7 individuos.

**Conclusiones:** El diagnóstico molecular de mutaciones puntuales a través de secuenciación masiva paralela permitió alcanzar de manera eficiente la confirmación diagnóstica, definiendo para los casos negativos para delección/duplicación, la asesoría adecuada y la implementación de un manejo terapéutico apropiado.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Neurológica Argentina.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernando.suarez@javeriana.edu.co (F. Suárez-Obando).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.05.001>

1853-0028/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Neurológica Argentina.

## Analysis of the mutational spectrum of Duchenne muscular dystrophy in a group of Colombian patients

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Muscular dystrophies  
Muscular dystrophy of Duchenne  
Mutation  
DNA sequence analysis  
High-throughput nucleotide sequencing  
Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

**Introduction:** Muscular dystrophy of Duchenne (OMIM: 310200, ORPHA: 98896) is a recessive X-linked primary myopathy. It is the most frequent neuromuscular disorder of genetic etiology, with an incidence of one per 3,500 men and an overall prevalence of 4.78 per 100.000 people.

**Methods:** A clinical evaluation of 63 patients with Duchenne muscular dystrophy was carried out in a Colombian reference center. We performed all the subjects, molecular analysis through MLPA and massive sequencing in parallel.

**Results:** In 47 of the 62 subjects (75%), deletion/duplication variants of exons were detected in the dystrophin gene, using MLPA. We found 33 probands with deletions (53.2%) and 14 cases of duplications (22.5%) of one or more exons. The sequencing study of the DMD gene by the mass sequencing technique in parallel was performed in 15 individuals (24.2%) with negative MLPA. There were nonsense mutations in 6 cases (9.6%), mutations affecting the reading frame in 7 cases (11%) and mutations affecting splicing in 2 cases (3.2%). No missense mutations were found. The variants were distributed throughout the gene, and five variants were found that had not been previously reported, identified in 7 individuals.

**Conclusions:** The molecular diagnosis of point mutations through massively parallel sequencing allowed to reach the diagnostic confirmation efficiently, defining for the negative cases for deletion/duplication, the adequate advice and the implementation of appropriate therapeutic management.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Neurológica Argentina.

## Introducción

Las miopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan el músculo; se clasifican en miopatías primarias (distrofias musculares, miopatías congénitas y miopatías metabólicas) y miopatías adquiridas (de origen endocrínológico, metabólico, reumatológico, inflamatorio o secundario al uso de medicamentos)<sup>1</sup>. Las distrofias musculares más frecuentes son las de origen genético y se caracterizan por degeneración y debilitamiento progresivo, principalmente del músculo esquelético<sup>2</sup>. Las mutaciones que originan estos trastornos afectan proteínas de la membrana plasmática, de la matriz extracelular o proteínas de la membrana nuclear, alterando la integridad de la célula y generando ciclos sucesivos de degeneración y regeneración de la fibra muscular, con consecuencias deletéreas, como la atrofia muscular y el posterior reemplazo de la fibra por tejido graso y fibroso<sup>3</sup>.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD, OMIM: 310200, ORPHA: 98896) es una miopatía hereditaria, recesiva, ligada a X. Es el desorden neuromuscular de etiología genética más frecuente, con una incidencia de uno por cada 3.500 hombres y una prevalencia global de 4,78 por cada 100.000<sup>4,5</sup>. Tiene un espectro de severidad variable, que incluye desde una presentación muy severa, como la DMD, hasta una presentación atenuada, como es el caso de la distrofia muscular de Becker (DMB). La forma severa se caracteriza por un desgaste muscular proximal progresivo, que comienza alrededor de los 3 años de edad y se caracteriza clínicamente por retraso en el desarrollo motor, debilidad proximal,

pseudohipertrofia de los gastrocnemios, elevación en los niveles de creatina cinasa (CK) en sangre y cambios miopáticos en la electromiografía. Alrededor de los 12 años de edad, el paciente requiere el uso de silla de ruedas para su movilización. La enfermedad culmina con insuficiencia respiratoria, falla cardíaca y muerte prematura alrededor de los 20 años de edad del sujeto afectado<sup>3,5</sup>. En el caso de la DMB, esta inicia sus manifestaciones entre los 20 y los 30 años de edad, con compromiso leve del músculo esquelético, y su morbilidad más relevante es la falla cardíaca y las arritmias asociadas<sup>6</sup>; las arritmias tienen una amplia variedad de presentación clínica, que incluye: falla cardíaca en el adulto joven, muerte súbita cardíaca o incluso anomalías subclínicas<sup>7</sup>.

El gen causante de la DMD/DMB (Xp21.2) es uno de los más largos del genoma humano ( $\approx 2,4$  Mb) y está compuesto por 79 exones<sup>8</sup>. El gen DMD (Xp21.2-p21.1) codifica la proteína intracelular distrofina, que participa dentro de un complejo de proteínas relacionado con la resistencia al estrés mecánico, generado durante la contracción muscular<sup>9</sup>. Se han descrito diversas formas de mutaciones en el gen DMD; entre el 65 y el 70% de los casos se debe a delecciones de uno o más exones, mientras que las duplicaciones comprenden entre el 7 y el 18%. El resto de los casos se deben a mutaciones puntuales<sup>10,11</sup>.

Actualmente solo se dispone de manejo paliativo para la DMD, el cual se basa en terapia física, el uso de apoyos ortopédicos y el tratamiento de las complicaciones respiratorias y cardíacas, junto con la administración de glucocorticoides<sup>12</sup>. Algunos estudios clínicos han indicado que los glucocorticoides pueden prolongar la marcha y mejorar la función y la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8689203>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8689203>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)