

## Proceso sugerido de pruebas de diagnóstico

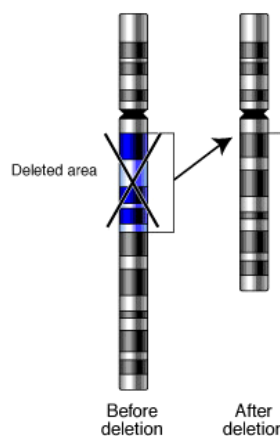
Hace sentido abordar el tema del diagnóstico de la distrofia muscular Duchenne o Becker mediante un proceso de tres pasos. Tenga en cuenta que de manera continua los métodos de pruebas están siendo mejorados y se desarrollan métodos nuevos; recomendamos buscar la actualización si pasa mucho tiempo antes de que inicie los exámenes o pruebas.

### Paso 1. Use una muestra de sangre para detectar en el gen las deleciones y duplicaciones grandes.

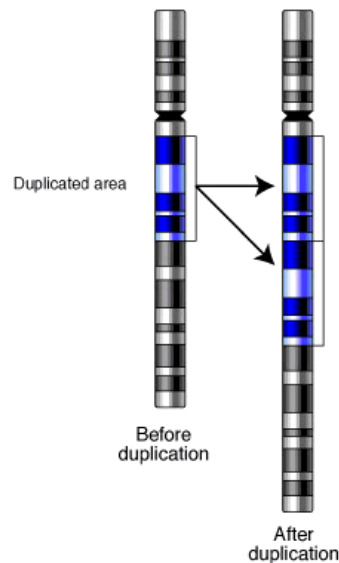
- Su médico debe considerar comenzar con un método de prueba de ADN que **detecte las deleciones y duplicaciones grandes de uno o más exones en el gen de la distrofina**. Este tipo de prueba tendrá un resultado positivo en la mayoría de las personas con distrofia muscular Duchenne o Becker. Se recomienda utilizar un método de prueba con sensibilidad alta (lo que significa que la mayoría de las personas con un tipo particular de mutación tendrán un resultado positivo de la prueba) y para quienes los resultados se tendrán en corto tiempo.
- Debe usted preguntar a su médico sobre el porcentaje de detección para deleciones y duplicaciones, si hay disponible un método de prueba más sensible, si su seguro médico cubrirá la prueba (en casos que aplique), y cuanto tiempo tardarán los resultados.
- Si la prueba sale positiva (se encontró una mutación que causa la enfermedad), normalmente no es necesario hacer más pruebas ni una biopsia muscular.
- **Limitaciones de la prueba:** Los métodos para detectar deleciones y duplicaciones encuentran mutaciones la mayoría de las veces, pero no las detectan en 20-30% de los casos. Si esto ocurre, usted y su médico deben considerar el paso 2. En algunos casos, aunque se encuentre alguna mutación, la prueba no puede distinguir la distrofia muscular Duchenne de la distrofia muscular Becker. Si esto pasa, usted y su médico podrían considerar una biopsia muscular (paso 3).

Aproximadamente 60-70% de los casos de DMD son causados por deleciones grandes del gen de la distrofina, y más o menos 10% son causados por duplicaciones grandes. Aproximadamente 80% de los casos de BMD son ocasionados por deleciones grandes, y más o menos 5% son causados por duplicaciones grandes.

Esto es una ilustración de una deleción:



Esto es una ilustración de una duplicación:



### Paso 2. Use una muestra de sangre para detectar cambios pequeños en el gen.

- Si no se identifican una deleción ni una duplicación después del paso 1, usted y su médico pueden considerar la secuenciación del gen como un método de prueba de seguimiento. La secuenciación detecta cambios pequeños en el gen de la distrofina. Su médico debe buscar laboratorios que ofrezcan la secuenciación completa del gen (secuenciación Sanger) o las tecnologías de resecuenciación array.
- Usted debe preguntar a su médico sobre el porcentaje de detección de la prueba de mutaciones pequeñas, si hay disponible un método de prueba más sensible, si su seguro médico cubrirá la prueba (si aplicable), y cuanto tiempo tardarán los resultados.
- Si la prueba sale positiva (se encuentra una mutación que causa la enfermedad), normalmente no es necesario hacer más pruebas ni una biopsia muscular.
- **Limitaciones de la prueba:** En 1-5% de los casos, no se encontrará ninguna mutación **con las pruebas de deleción/duplicación y secuenciación combinadas**. Además, en algunos casos, aunque se encuentre alguna mutación, la prueba no puede distinguir la distrofia muscular Duchenne de la distrofia muscular Becker. Si no se encuentra ninguna mutación, o si la prueba no puede distinguir la distrofia muscular Duchenne de la distrofia muscular Becker, usted y su médico pueden considerar una biopsia muscular (paso 3).

Cambios pequeños en el gen de la distrofina, incluyendo mutaciones en un solo par de bases, inserciones pequeñas, y deleciones pequeñas, causan aproximadamente 15-30% de los casos de distrofia muscular Duchenne (y más o menos 10-15% de los casos de Becker).

### Paso 3. Biopsia muscular y pruebas bioquímicas

- Si no se encuentra una mutación después de hacer las pruebas genéticas (usando estrategias muy informativas como los pasos 1 y 2 arriba), usted y su médico pueden considerar una biopsia muscular y pruebas bioquímicas. La biopsia muscular también puede ser útil si los estudios genéticos no pueden distinguir la distrofia muscular Duchenne de la distrofia muscular Becker.

- Su médico debe pedir específicamente que se realice la inmunofluorescencia (examina la presencia de la proteína) además de inmunoblot también conocido como Western blot (examina el tamaño, cantidad, y calidad de la proteína).
- **Beneficios:** La biopsia muscular con el análisis bioquímico generalmente da un diagnóstico seguro de la distrofia muscular Duchenne o Becker, con tal de que la prueba haya utilizado proteína cuantificada. También, si su médico no está seguro del diagnóstico, la biopsia muscular puede ayudar a excluir otros diagnósticos.
- **Limitaciones:** La biopsia muscular requiere, generalmente ser realizada con anestesia. Usted o su hijo todavía necesitarían el análisis genético si algunos miembros de la familia están interesados en pruebas para las portadoras o pruebas prenatales. Tome en cuenta que algunos estudios de investigación requieren la información de las pruebas genéticas para participar, y esa información no forma parte de la prueba de biopsia muscular.

La biopsia muscular y las pruebas bioquímicas examinan la cantidad y la composición de la proteína distrofina en el músculo. Una persona tiene distrofia muscular Duchenne si tiene menos del 3% de la cantidad prevista de proteína. Tiene distrofia muscular Becker si tiene más del 20% pero menos del 100% de la cantidad prevista de proteína.

Personas con 3-20% de la cantidad usual de distrofina comúnmente presentan una enfermedad con síntomas entre lo que se esperaría ver con la distrofia muscular Duchenne y Becker.

## **Evaluando los resultados de las pruebas genéticas**

**¿Qué significa si se encuentra una mutación durante las pruebas genéticas?**

**¿Qué significa si no se encuentra una mutación durante las pruebas genéticas?**

**¿Qué pasa si se encuentra una alteración en el gen y no se sabe mucho de esa alteración en particular?**

**¿Qué significa si se encuentra una mutación durante las pruebas genéticas?**

Una mutación que causa las enfermedades en el gen de la distrofina significa que la persona tiene la distrofia muscular Duchenne o Becker. Según la mutación, puede ser que en casos raros el laboratorio no pueda saber si la persona tendrá síntomas de la distrofia muscular Duchenne o Becker. Una biopsia muscular podrá determinar cuál es la enfermedad, en el caso que el laboratorio no pueda saberlo solamente con la mutación específica detectada.

Una mutación identificada permite que otras personas en la familia puedan descubrir si tienen la misma mutación. Quizás los familiares del sexo femenino estarían interesadas en realizarse las pruebas genéticas para descubrir si son portadoras de la mutación y tienen la probabilidad de tener hijos con distrofia muscular. Las portadoras femeninas deben informar a sus doctores y pedir una evaluación del corazón.

Encontrar una mutación también puede significar que la persona califique para ciertos estudios de investigación que evalúan tratamientos nuevos. Si usted (o su hijo) tiene una mutación identificada, el registrar sus datos, le dará acceso a nuestra información más actualizada de los estudios de investigación. Al crear un perfil, usted también ayudaría a los investigadores a conocer más de la relación entre las mutaciones específicas y la progresión de la enfermedad.

**¿Qué significa si no se encuentra una mutación durante las pruebas genéticas?**

La falta del descubrimiento de una mutación **no** significa que una persona no tiene la distrofia muscular Duchenne o Becker. Es importante considerar el método de la prueba usado; a veces es necesario hacer una continuación de las pruebas genéticas o una biopsia muscular. Debe usted colaborar con su médico para considerar las preguntas siguientes:

- ¿Qué porcentaje de los casos son detectados por el método de prueba usado? Ningún método por sí solo puede detectar todas las mutaciones que causan la distrofia muscular Duchenne o Becker.
- ¿Qué otras pruebas han sido realizadas, y qué otras pruebas adicionales todavía están disponibles?

Si usted y su médico deciden que usted ya ha tenido las pruebas genéticas exhaustivas (estimadas para detectar 95-99% de los casos de la distrofia muscular Duchenne), una biopsia muscular puede ser el paso siguiente. Con la biopsia se debe pedir los estudios de inmunoblot y la inmunofluorescencia para detectar la distrofina, y poder confirmar el diagnóstico de la distrofia muscular Duchenne o Becker. Se puede considerar también realizar pruebas adicionales en el tejido muscular como las pruebas de ADNc o mRNA.

Si a usted le han realizado todas las pruebas genéticas disponibles y todas las pruebas han sido negativas, pero el diagnóstico es confirmado por biopsia muscular, es muy probable que usted sea uno del 1-5% de la población para quien la prueba genética de la distrofina no es informativa. Si éste es el caso para usted, lo motivamos a comunicarse con su centro neuromuscular o su consejero genético con regularidad, para comentar sobre las mejoras en los métodos de pruebas genéticas que puedan ayudar a identificar la causa genética en su familia. Usted puede comentar con su médico los beneficios y limitaciones de realizar más pruebas.

### **¿Qué pasa si se encuentra una alteración en el gen, y no se sabe mucho de esa alteración en particular?**

Hay dos tipos de resultados de alteraciones del gen que pueden causar resultados inciertos de las pruebas genéticas.

1. A veces los laboratorios identifican una mutación que causa la distrofia muscular, pero no pueden saber si esa mutación particular causará el tipo Duchenne o Becker. Esta pregunta puede ser resuelta usualmente con una biopsia muscular.
2. Puede existir una secuencia de variantes de significado desconocido- esto quiere decir que hay un cambio en el gen, pero nadie puede determinar si causará la distrofia muscular o no. Hay dos tipos de cambios en el código del ADN:
  - a. Variantes que previenen al gen de hacer su trabajo normal, y causan la enfermedad (éstos se llaman mutaciones), y
  - b. Variantes normales que no tienen ningún impacto en el gen o su Función, y no causan la enfermedad.

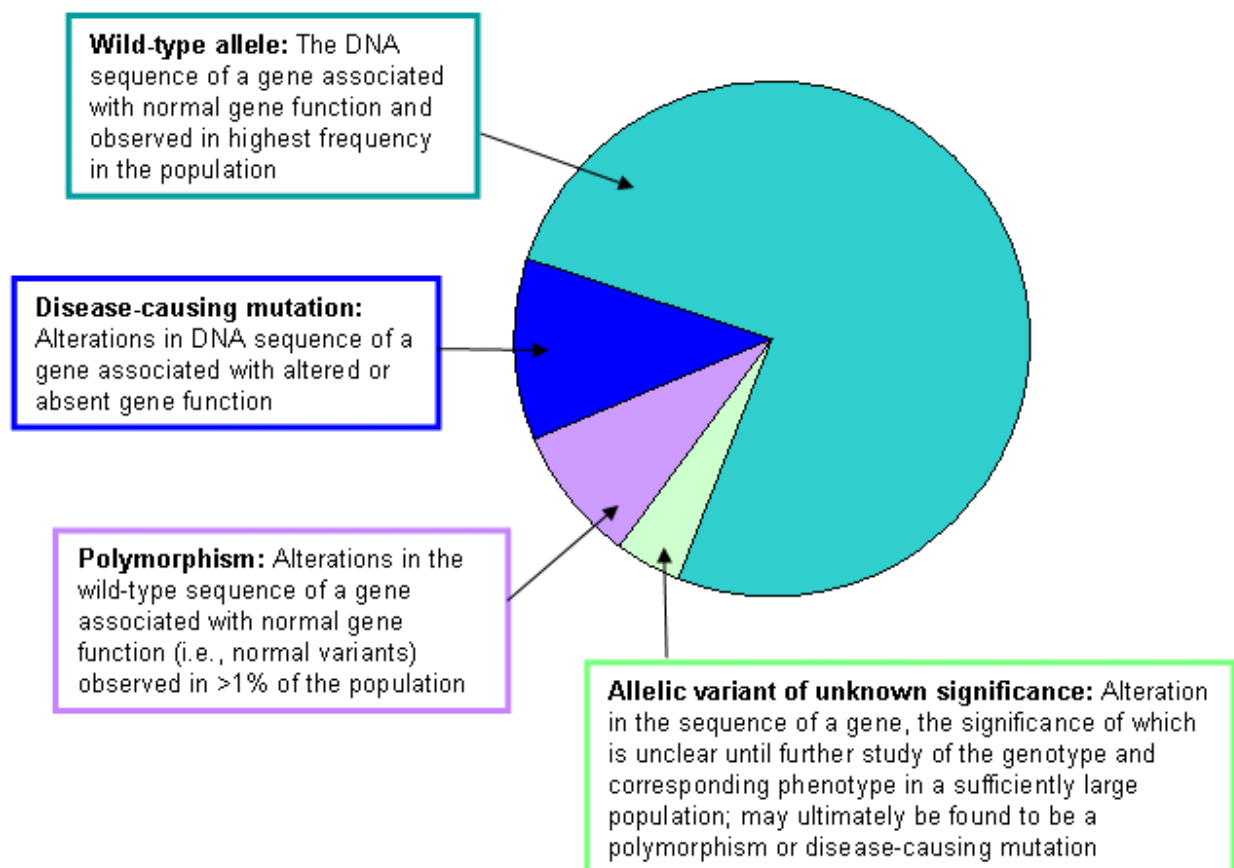
Cuando no es posible distinguir entre las mutaciones y las variantes, el laboratorio le llama una variante de significado desconocido.

- Los laboratorios pueden pedir muestras de la madre de un individuo o miembros de la familia materna para determinar si otros miembros de la familia son portadores de la variante observada.
- Si una variante de significado desconocido se encuentra en alguien con un diagnóstico confirmado por biopsia muscular, puede ser que no sea posible determinar si la variante causó la distrofia muscular hasta que los científicos descubran más.
- Si una variante de significado desconocido es identificada en alguien que aún no tiene un diagnóstico seguro de la distrofia muscular Duchenne o Becker, una biopsia muscular puede confirmar el diagnóstico.

Tanto usted como su médico pueden conseguir ayuda con estas preguntas en UPA! cura duchenne, sus asociaciones miembros y asociaciones filiales como Parent Project MD.

La siguiente figura provee las descripciones de las mutaciones que causan enfermedades, variantes normales (polimorfismos), y variantes de significado desconocido.

**Types of alleles designed by function.** The Figure shows approximate proportions of the alleles for a hypothetical gene locus in a given population. **Note:** Disease-causing mutations, polymorphisms, and allelic variants of unknown significance are all considered "mutant" alleles.



Reproducido del Glosario Interactivo del sitio web de GeneReviews

<http://www.geneclinics.org/servlet/access?qry=ALLTERMS&db=genestar&fcn=term&gtreport2=true&id=8888891&key=8pOlq1Q7mbdUE>

Fuente: Material publicado en inglés el sitio Duchenne Connect de Parent Project Muscular Dystrophy. [www.parentprojectmd.org](http://www.parentprojectmd.org)

Traducido por PPMD en colaboración con UPA!. [www.dmdla.org](http://www.dmdla.org)

UPA! agradece a Pat Furlong la autorización para traducir y utilizar su material sobre DMD publicado por su organización PPMD.