

Distrofia muscular deficiente en distrofina en una perra

Ares Burballa¹, Diane Shelton², Elsa Beltran³

1) Hospital Veterinari Vilassar 2) Comparative Neuromuscular laboratoy. University of California. San Diego 3) Royal Veterinary College. London.UK

INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular por déficit de distrofina (DM-DD) es una miopatía hereditaria ligada al cromosoma X, recesiva y degenerativa. La forma humana de DM-DD se conoce como enfermedad de Duchenne o Becker.¹ Al menos 17 razas caninas con DM se han caracterizado fenotípicamente. Aunque los perros son los más afectados, las perras pueden ser portadoras y expresar signos clínicos. Sin embargo, hay descripciones limitadas en medicina veterinaria.³ Este caso describe la presentación clínica y los hallazgos histopatológicos con el análisis inmunohistoquímico en una perra mestiza de Boyero de Berna y Gos de Atura, con diagnóstico presumptivo de DM-DD.

DESCRIPCIÓN DEL CASO/S CLINICO/S

Una hembra mestiza de cuatro meses de edad, se presentó con historia de dos meses de debilidad y colapso después del ejercicio intenso. El examen físico reveló una hipertrofia discreta bilateral de los músculos gracilis. En el examen neurológico se observó marcha rígida y en saltos en las cuatro extremidades después de un ejercicio corto y con debilidad severa y temblor después de un ejercicio extenuante. El resto de examen neurológico fue normal. La localización de la lesión fue en el sistema neuromuscular. El diagnóstico diferencial incluyó miastenia gravis, polimiositis (inflamatoria, infecciosa, inmunomediada) y miopatía degenerativa (DM u otras miopatías congénitas).

Los resultados del hemograma, bioquímica sanguínea y ácidos biliares mostraron un aumento de la alanina-aminotransferasa (168U/l;VR:8-75U/L) y de la creatina-quinasa sérica (30090U/l;VR:69-309U/L). La serología para *Toxoplasma gondii* y *Neospora caninum* fueron negativas. Las radiografías torácicas, ecografía abdominal y ecocardiografía fueron normales. Se obtuvieron muestras de biopsia del músculo bíceps femoral derecho fijándose en paraformaldehído al 4% para el examen histológico. Las muestras que permanecieron sin fijar fueron congeladas y se usaron para el análisis inmunohistoquímico.

Se observó gran variabilidad del tamaño de las miofibras con predominio de fibras tipo 1. Se observó un aumento de la población de fibras tipo 2C (regenerativas) y fibras necróticas dispersas, algunas fagocitadas (degeneración).

No se observó inflamación, pérdida de fibras, fibrosis, organismos, productos de almacenamiento u otras anomalías citoarquitectónicas específicas. Estos hallazgos fueron consistentes con una miopatía degenerativa y regenerativa de naturaleza distrófica.

Se incubaron crio-secciones de músculo del paciente y músculo control con varios anticuerpos policlonales y monoclonales comerciales contra proteínas asociadas a distrofia, incluyendo la barra y el extremo carboxilo de distrofina, urotrofina, espectrina, laminina $\alpha 2$ (4F11), disferlina(Hamlet), Emerin y MHC-I así como marcadores de leucocitos CD3, CD4, CD8, CD11 y CD21. La tinción de los anticuerpos tanto en la barra como en el extremo carboxilo de la distrofina estaban disminuidas y la tinción del sarcolema para la urotrofina aumentada. Se identificaron clusters de fibras regenerando con el anticuerpo contra la cadena pesada de la miosina en desarrollo. La tinción para laminina $\alpha 2$, las proteínas asociadas a la distrofina (α , β y γ -sarcoglicanos, β -dystroglycan), emerina y caveolina-3 fueron similares al músculo control. La disminución de la tinción para distrofinas y el aumento de tinción para urotrofina y regeneración de fibras apoya una posible DD-DM.

El perro comenzó con 100 mg de coenzima Q10(CoQ10) una vez al día y 50 mg/kg de L-carnitina cada 12 horas. Actualmente, tras 5 meses del diagnóstico, la perra está clínicamente estable y continúa con el mismo tratamiento. Los padres están clínicamente normales y no se han detectado problemas en el resto de camada (2 machos y 3 hembras).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las DMs son un grupo heterogéneo de miopatías hereditarias, degenerativas, en su mayoría no inflamatorias, caracterizadas por debilidad muscular progresiva y deterioro². La forma más común de DM en perros, gatos y humanos es la causada por deficiencia de distrofina.² La distrofina es una proteína grande (400 kDa) que conecta el citoesqueleto de la fibra muscular a la matriz extracelular a través de la membrana celular para estabilizar el sarcolema durante la contracción, y está codificada por un gen grande ubicado en el cromosoma X.⁴ Debido al gran tamaño del gen y su ubicación, las mutaciones son comunes.⁴ Las mutaciones causantes de enfermedad ocurren con mayor frecuencia en los hombres y las mujeres con deficiencia de distrofina u otras formas de DM pueden no ser diagnosticadas o diagnosticadas erróneamente.³

Aunque no se ha realizado un análisis genético en este perro o en los padres, los resultados sugieren que probablemente tenga una distrofinopatía. Si una hembra portadora es cruzada con un macho afectado (incluso levemente afectado), puede haber una hembra clínicamente afectada.³ Una mutación espontánea en el perro afectado también es una posibilidad.³ No existe un tratamiento definitivo para la DM, y el pronóstico para perros distróficos es reservado, sin embargo, los signos clínicos pueden estabilizarse y no progresar.³ Recientemente se ha publicado que la falta de distrofina funcional conduce a una disminución en la concentración intracelular de L-carnitina y se asocia con cambios en la fluidez de la membrana.⁵ Se ha comprobado que la suplementación de L-carnitina restaura la función metabólica y la fluidez de la membrana en pacientes con DM-DD.⁵ Las concentraciones total y libre de L-carnitina no se cuantificaron en este paciente.

En conclusión, la DM asociada a la pérdida de distrofina puede ocurrir en perras y debe considerarse, como diagnóstico diferencial, en una hembra que presenta debilidad, intolerancia al ejercicio y atrofia/hipertrofia muscular. Aunque las DM ocurren de manera más frecuente en machos de pura raza por estar asociadas a mutaciones en el cromosoma X, las hembras y los mestizos también pueden verse afectados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Valentine,BA., Cooper,BJ.,de Lahunta, A., O'Quinn R, Blue JT:Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinical studies.*JNS* 1988;88,69-81
- 2.- Shelton GD, Engvall E. Muscular dystrophies and other inherited myopathies. *Vet Clin North Am Small Anim*

Pract 2002;32:103–124.

3.-Shelton D, Liu LA, Guo L.T, Smith G.K et al.Muscular Dystrophy in Female Dogs.*J Vet Intern Med* 2001;15:240–244

4.-Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus.*Cell* 1987;51:919–928.?

5.-Borgne,F., Guyot,S., Logerot,M ., Baney L, Gervais P, Demarquoy J. Exploration of lipid metabolism in relation with plasma membrane properties of Duchenne muscular dystrophy cells:influence of L-carnitine.*PLoS One*2012;7,e49346