

[Home](#)[Busca Avançada](#)[Normas de Publicação](#)[Assinaturas](#)[Fale Conosco](#)  
[Contact Us](#)[Dados das Publicações](#)  
[Expediente](#)  
[Quem somos](#)  
[Publicidade](#)[Política de Privacidade](#)

Copyright  
Moreira Jr Editora  
Proibida a reprodução  
sem autorização  
expressa



## Distrofia muscular de Duchenne

*Duchenne's muscular dystrophy*

**Carlos Michell Torres Santos**

*Professor mestrando do Departamento de Psicologia da Associação de Ensino e Cultura "Pio Décimo", Aracaju - SE.*

**Carlos Umberto Pereira**

*Professor adjunto doutor do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS) - Aracaju - SE.*

**Aníbal de Araújo Moraes**

*Professor mestre do Departamento de Fisioterapia da Universidade Tiradentes (UNIT) - Aracaju - SE.*

**Egmond Alves Silva Santos**

*Médico residente em Neurocirurgia pelo SUS de São Paulo, São Paulo - SP.*

**João Tiago Silva Monteiro**

*Doutorando de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS) - Aracaju - SE.*

*Endereço para correspondência:  
Prof. Carlos Michell Torres Santos  
Av. Cezartina Regis, 134 - Conjunto Sol Nascente  
CEP 49095-100 - Aracaju - Sergipe  
E-mail michellfisio@hotmail.com*

*Recebido para publicação em 04/2005.  
Aceito em 11/2005.*

*© Copyright Moreira Jr. Editora.  
Todos os direitos reservados.*

Unitermos: distrofia muscular, Duchenne, distrofia  
Uniterms: muscular dystrophy, Duchenne, dystrophin

### Sumário

Em 1861, na segunda edição de seu livro "Paraplégie Hyperirrophique de l'enfance de cause cérébrale", Guillaume Benjamin Amand Duchenne descreveu um garoto com a forma de distrofia muscular que leva seu nome. A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a patologia neuromuscular mais freqüente em seres humanos, sendo diretamente ligada ao cromossomo X. Tipicamente, seus sintomas se tornam aparentes por volta dos três anos de idade, através de uma fraqueza muscular progressiva. Apesar do rápido avanço na pesquisa básica da etiologia e fisiopatologia da DMD, nenhuma terapia clínica curativa é disponível. Sabe-se, entretanto, que a complexa inter-relação entre os déficits na força muscular, arco de movimento e função física, mostra a necessidade de uma intervenção terapêutica totalmente holística. O presente estudo busca revisar vários aspectos inerentes à DMD para que seja possível elucidar questões variadas acerca desta patologia.

### Summary

In 1861 in the second edition of his book "Paraplégie Hypertrophique de l'enfance de cause cérébrale", Duchenne described a boy with the form of muscular dystrophy that now bears his name. Duchenne's muscular dystrophy (DMD) is the most common neuromuscular pathology in human, and is directly linked with X chromosome. Typically, clinical symptoms arise around the age of 3 years with progressive muscle weakness. In spite of the fast advance in DMD's etiology and pathophysiology none curative clinical therapy is available. Meanwhile, it's clear that the complex inter-relationship between muscle strength, range of motion and physical function means that assessment of outcome of therapeutic intervention requires a holistic approach. The present research, make a review about several inerents aspects from DMD to be possible an elucidation about varied questions correspondents to this pathology.

Numeração de páginas na revista impressa: **611 à 615**

### RESUMO

Em 1861, na segunda edição de seu livro "Paraplégie Hyperirrophique de l'enfance de cause cérébrale", Guillaume Benjamin Amand Duchenne descreveu um garoto com a forma de distrofia muscular que leva seu nome. A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a patologia neuromuscular mais freqüente em seres humanos, sendo diretamente ligada ao cromossomo X. Tipicamente, seus sintomas se tornam aparentes por volta dos três anos de idade, através de uma fraqueza muscular progressiva. Apesar do rápido avanço na pesquisa básica da etiologia e fisiopatologia da DMD, nenhuma terapia clínica curativa é disponível. Sabe-se, entretanto, que a complexa inter-relação entre os déficits na força muscular, arco de movimento e função física, mostra a necessidade de uma intervenção terapêutica totalmente holística. O presente estudo busca revisar vários aspectos inerentes à DMD para que seja possível elucidar questões variadas acerca desta patologia.

### INTRODUÇÃO

Guillaume Benjamin Amand Duchenne nasceu em 17 de setembro de 1806, na França. Descendia de uma família de pescadores, comerciantes e capitães marítimos residentes na cidade portuária de Boulogne-sur-Mer, no norte da França, desde a primeira metade do século XVIII. Apesar dos esforços de seu pai para que seguisse a tradição marítima da família, seu amor pela ciência prevaleceu. Aos 19 anos recebeu seu bacharelado em um colégio local de Douai e, em 1827, aos 21 anos iniciou seus estudos em Medicina. Graduou-se em Paris, em 1831, e, provavelmente influenciado por um de seus professores, Guillian Dupuytren, defendeu sua monografia desenvolvendo o tema sobre queimados(1).

Por não ter conseguido seguir a carreira acadêmica e devido ao falecimento de seu pai, retornou a Boulogne, onde trabalhou como clínico durante dez anos. Duchenne se casou em 1831, porém sua esposa faleceu dois anos depois, devido à uma febre puerperal. Além disso, um desentendimento familiar fez com que ele e seu filho se isolassem da família de sua esposa. Após um novo casamento, curto e infeliz, retornou a Paris no ano de 1842 em busca do sonho de realizar pesquisas médicas(1).

Devido à resistência dos círculos médicos, Duchenne se tornou uma figura isolada nos hospitais parisienses, contudo demonstrou uma enorme coragem e determinação. Algum tempo depois obteve boa reputação como neurologista, ganhando assim os primeiros degraus da vida acadêmica. A ausência de rotinas hospitalares diárias lhe deu a oportunidade de desenvolver seu interesse no campo das doenças musculares, eletrodiagnóstico e estimulação elétrica(1-4).

Mais que qualquer outra pessoa, Duchenne foi responsável por desenvolver a meticulosa técnica do exame neurológico, promovendo um interesse inicial pela eletrofisiologia. Construindo seu próprio equipamento de estimulação neuromuscular e desenvolvendo a técnica com o uso de eletrodos de superfície, descobriu que uma estimulação elétrica poderia causar movimentos musculares, passando inicialmente a utilizar este conhecimento como forma de terapia e, posteriormente, como um método diagnóstico(2-4).

Em 1861, na segunda edição de seu livro "Paraplégie Hyperirrophique de l'enfance de cause cérébrale", Duchenne descreveu um garoto com a forma de distrofia muscular que leva seu nome(5). Duchenne(6) e, posteriormente, Gowers(7) descreveram a herança genética e outras características da patologia, além do sinal de Gowers. Meryon(8) elaborou o primeiro relato acerca da DMD em uma família com quatro garotos afetados; nenhuma das seis irmãs possuía sintomas semelhantes. Em um exame pós-

morte realizado em um destes garotos, notou-se uma atrofia muscular sem danos nos nervos ou medula espinhal.

Tragicamente, o filho de Duchenne faleceu em 1871, devido à febre tifóide. Algum tempo mais tarde, a aterosclerose cerebral promoveu uma rápida deteriorização, levando-o a óbito, em 1875, devido a uma hemorragia cerebral(1)

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a patologia neuromuscular mais freqüente em seres humanos, sendo diretamente ligada ao cromossomo X(9-14). Apesar da predominância de acometimento sobre o sexo masculino, este distúrbio também é ocasionalmente relatado em indivíduos do sexo feminino em casos de inativação ou anormalidade do cromossomo X(9,15,16). Sua incidência, baseada em estudos populacionais e programas seletivos, é de aproximadamente 1:3500 indivíduos do sexo masculino nascidos vivos(9-12,14,17,18). Sua prevalência global chega a ser de 63 casos por milhão de indivíduos(17). Em somação a isso, esta desordem tem uma alta velocidade de mutação espontânea, estimando-se que aproximadamente um terço dos casos sejam devido a novas mutações(18).

O gene responsável por essa enfermidade, localizado no braço curto do cromossomo X (região Xp 21)(14), foi sequenciado por Koenig e cols. no final da década de 80(19), o que permitiu adquirir informações valiosas sobre sua estrutura e organização funcional(14,20-22). O produto protéico codificado por este gene é denominado distrofina. Esta tem um peso molecular aproximado de 427 kDa e se localiza no sarcolema, dentro das fibras musculares esqueléticas, onde está envolvido em uma série de interações moleculares que formam uma ligação mecânica entre seu citoesqueleto miofibrilar e a matriz extracelular(14,23-27). Uma importante característica do gene DMD é que a deleção é o defeito genético mais freqüente, com índices de até 70% em algumas populações estudadas(28). A abstinência da distrofina na DMD resulta numa perda do complexo protéico associado à distrofina no sarcolema e degeneração muscular(29).

A caracterização das deleções do gene DMD é de grande importância para se estabelecer a patogênese da enfermidade. Não obstante, mesmo tendo sido realizados vários estudos visando a correlação entre o tipo de deleção e o quadro clínico da DMD, ainda não foi possível estabelecer nenhum tipo de conclusão com a qual se tenha demonstrado a complexidade genótipo-fenótipo nesta patologia(17).

Tipicamente, seus sintomas se tornam aparentes por volta dos três anos de idade, através de uma fraqueza muscular progressiva(13,14,35-38). Os garotos que carregam esta mutação genética, mas que não demonstram um dano muscular acentuado, na ausência de história familiar pregressa, geralmente não têm a patologia diagnosticada até a pré-adolescência(11). Comumente, o portador da DMD vai a óbito em torno da segunda ou terceira década de vida, principalmente devido a complicações cardíacas e/ou respiratórias(14,18,39). Apesar do rápido avanço na pesquisa básica da etiologia e fisiopatologia da DMD(40,41), nenhuma terapia clínica curativa é disponível(42). Entretanto, a complexa inter-relação entre os déficits na força muscular, arco de movimento e função física mostra a necessidade de uma intervenção terapêutica totalmente holística(43). Os autores do presente estudo objetivam promover uma discussão acerca da DMD, abordando desde os aspectos históricos às características desta patologia e novas formas terapêuticas empregadas em seu tratamento.

## FISIOPATOLOGIA

A isoforma Dp 427 (427 kDa) da distrofina, identificada como sendo uma proteína possuidora de uma membrana citoesquelética, pode ser dividida em quatro domínios distintos(44-46). A região amino-terminal interage com a actina cortical da membrana citoesquelética, região rica em cisteína que contém um domínio - WW de proteínas entrelaçadas, junto com uma porção EF de Ca2+ (região dependente da única carboxila terminal do Dp 427). Acredita-se que este domínio amarra a distrofina a uma série de glicoproteínas integrais denominadas proteínas associadas à distrofina(44-46). A única carboxila terminal também contém uma proteína novolar interligada pronta a interagir com o complexo da sintrofina e o complexo dos distroglicanos associados à distrofina. Este grupo de proteínas recruta elementos de sinalização como a sintase de óxido nítrico (nNOS) e laminina, implicando também o agrupamento de canais iônicos, como os canais voltagem-dependente de Na+ (44, 47).

Grandes mutações são responsáveis por cerca de 75% dos casos de DMD, enquanto que pequenas mutações correspondem a apenas 30% destes casos. Mutações que alteram a transcrição do RNAm freqüentemente produzem uma molécula de distrofina alterada, sem a carboxila terminal, não ligando corretamente as proteínas associadas à distrofina na membrana celular, o que resulta numa severa deficiência de distrofina no fenótipo de Duchenne(48).

Alguns estudos detectam que cerca de 55% dos portadores da DMD apresentam algum tipo de deleção(49). As deleções dentro do padrão alteram a apresentação clínica, dependendo de onde elas ocorram. Deleções que envolvem os domínios da região rica em cisteína e da carboxila terminal, requeridos na ligação das proteínas associadas à distrofina, conferem o fenótipo da DMD(50). São raros os casos nos quais estas generalizações não se aplicam. Existem deleções fora do padrão que podem resultar em DMD, distrofia muscular de Becker ou num fenótipo intermediário; são possíveis também situações em que não há correlação entre o grau de deficiência da distrofina e a severidade do fenótipo(51,52).

## DIAGNÓSTICO

As características marcantes na DMD são a fraqueza muscular progressiva, de proximal para distal, e a pseudo-hipertrofia muscular(17,18). Pode haver um retardo mental que tende a afetar especialmente o quociente de inteligência verbal (QI) em cerca de 30% dos pacientes(18,53,54). Geralmente, a criança é assintomática no período neonatal, tendo os problemas precoces percebidos através do atraso no seu desenvolvimento, particularmente no andar e levantar, além do aparecimento da pseudo-hipertrofia da panturrilha.

Entre a idade de três e seis anos, o modo de andar e correr torna-se desengonçado e lordótico(17,18,32,42). Além da hiperlordose lombar, o paciente tende a desenvolver outras deformidades esqueléticas fixas como, por exemplo, o pé em genu-varum(18). O sinal de Gowers aparece quando a criança, em posição de prono, utiliza-se de uma "escadada" por sobre suas pernas, utilizando primeiramente suas mãos nos joelhos e depois nas coxas, para suportar seu peso(7, 17). Em torno dos seis anos de idade há uma pseudo-hipertrofia da panturrilha, glúteo, vasto medial, deltóide e músculos infra-espinhais, sendo a fraqueza muscular bem aparente, com extremidades proximais mais afetadas que extremidades distais(17,32,42). A fraqueza de membros superiores pode estar presente, porém não é óbvia sem um exame detalhado(17).

Com o progresso da patologia, entre os seis e nove anos, os músculos flexores são mais afetados que os extensores e a habilidade de deambular sem nenhum auxílio é perdida(17,18,32,42,55). Após isso, o indivíduo deambulará apenas com o auxílio de órteses do tipo joelho-tornozelo-pé por certo período de tempo, até tornar-se dependente da cadeira de rodas(17,18,32,42,56,57). Por volta dos 15 anos o paciente se torna incapaz de sentar sem suporte, e durante a segunda década de vida há um grande aumento na escoliose progressiva, diminuição das capacidades vital e pulmonar total e diminuição das pressões expiratórias e inspiratórias máximas, o que gera o desenvolvimento de uma insuficiência respiratória, levando o paciente à necessidade progressiva da utilização de um suporte ventilatório mecânico(17,18,32).

Roland definiu a DMD como sendo uma miopatia caracterizada por uma herança genética específica(58,59). O critério formal da DMD foi posteriormente formulado(59): 1) os sintomas são causados pela fraqueza muscular; 2) a eletroneuromiografia (EMG) e a histologia muscular não demonstram sinais de denervação como sendo o processo preponderante (critérios 1 e 2 definem a miopatia); 3) a miopatia é hereditária; 4) a fraqueza muscular se torna progressivamente mais severa; 5) não há evidências morfológicas, histoquímicas ou bioquímicas que demonstrem um armazenamento de um produto anormal nas fibras musculares. A genética molecular demonstrou um defeito genético na DMD, postulando assim um novo critério(17,32). A descoberta do gene defeituoso na DMD se deu através da utilização de fragmentos polimorfos e do processo de "genética reversa"(60).

A apresentação clínica, elevação da creatinoquinase (CK), biópsia muscular, achados da EMG, a herança genética convergem para o diagnóstico de uma distrofinopatia. O exame das células brancas do sangue ou do músculo pode demonstrar deleções ou duplicações no gene da distrofina(61,62).

Provavelmente, a anormalidade laboratorial mais precocemente detectável, nas desordens musculares, é a elevação do nível sérico de CK. Os altos níveis de CK são perceptíveis em ataques à mioglobulina(31,32) e em milhares de unidades motoras na DMD(20,55,63). Em geral, altos níveis são encontrados nas miopatias primárias e níveis de elevação menores ou até níveis normais são detectados em miopatias crônicas e diversas desordens neurológicas(55). Pacientes ambulatoriais com DMD apresentam flutuações diurnas na mioglobina e CK, com aumentos correspondentes à atividade física(20,33). A diminuição na excreção total de creatinina, devido à perda progressiva de massa muscular, pode levar a uma perda de 40% a 90% de seus níveis na urina(12,55).

A biópsia muscular pode revelar o diagnóstico de distrofia muscular, mioglobulinúria, doença mitocondrial e outras patologias(18,32,46). Geralmente é mais provável encontrar fibras necrosadas, hipercontraídas e em regeneração, quando se analisa um fenótipo mais severo; já as células inflamatórias são mais evidentes nas regiões perivasculars, endomisiais e perimisiais(17,51). A decisão de se realizar uma biópsia é tomada depois de colhidas a história médica e neurológica do paciente, exames, avaliação laboratorial e formulação de um diagnóstico preliminar(32).

Alterações na EMG são comuns nas miopatias. As unidades motoras são disparadas a uma velocidade relativamente alta ao grau de esforço e um número maior de ativação, para uma mesma força exercida, quando comparado a um músculo afetado por um problema neurogênico. Com o progresso da doença, menos e menos unidades motoras vão sendo ativadas. Um acrescido número de potenciais das unidades motoras são polifásicos, com um ou mais componentes tardios. Potenciais de fibrilação são freqüentemente observados e a velocidade de condução nervosa se mantém normal(17,18,42,65).

É essencial uma avaliação cardíaca. Dos pacientes com DMD, 90% apresentam fibrose do miocárdio, revelada por elevadas ondas R e baixas ondas Q, nas derivações precordiais do ECG(30,48,63).

Através da amplificação da reação em cadeia da polimerase (PCR), as mulheres que possuem parentes afetados pela DMD podem realizar um diagnóstico pré-natal rápido e preciso desta patologia, tão logo tenham sido completadas oito semanas de gestação(17,66,67).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Infelizmente, não há cura definitiva para a distrofia muscular de Duchenne(17,18,68). O tratamento geral inclui uma terapia de suporte (fisioterapia) associada a uma terapia medicamentosa(17,18,42,68). Apesar da utilização de inúmeros medicamentos, como tentativa de tratamento da DMD, a única forma comprovadamente efetiva de terapia medicamentosa é a utilização da

prednisona(42,68-71).

Estudos demonstram que a utilização diária de 0,75 mg/kg de peso deste fármaco aumenta a força muscular dentro de mais ou menos dez dias, sendo seus benefícios mantidos por ao menos 18 meses(68-71). Estes efeitos benéficos são considerados satisfatórios para que se recomende uma terapia de esteróides em pacientes ambulatoriais maiores de cinco anos, desde que seus efeitos adversos não sejam severos(42,68-71). Os efeitos adversos observados são aqueles comuns a todos os esteróides: alteração do comportamento, aparência Cushingóide, distúrbios gastrointestinais, erupções cutâneas e hirsutismo(70).

Efeitos benéficos similares têm sido descritos em alguns estudos através da utilização de deflazacorte(72), um derivado da prednisona que pode possuir menores efeitos colaterais(42). Quanto à fisioterapia, existem controvérsias no tocante a qual seria o tipo apropriado de exercícios físicos utilizados no tratamento da DMD(17). Spencer & Vignos realiza uma discussão balanceada acerca dos exercícios ativos em portadores da DMD(73). Através de um estudo controlado se demonstrou que exercícios resistidos não aceleram o processo de deterioração muscular, como era proposto anteriormente, ou conservavam a força muscular de forma mais eficaz que os exercícios livres; claramente, exercícios passivos têm sua importância fundamentada na manutenção da mobilidade articular e prevenção de contraturas. Outro fator importante é a manutenção da capacidade de deambulação, pois a perda desta está associada a graves complicações, tais como escoliose, contraturas e síndrome respiratória restritiva(17,42).

A fisioterapia respiratória se baseia em exercícios inspiratórios resistidos, que levam a um aumento da "endurance" respiratória, mas não na capacidade vital(74). Quando indicada, a assistência ventilatória intermitente ameniza os sintomas de hipoventilação, porém não demonstra a deterioração da função respiratória. Se a assistência ventilatória for empregada quando houver uma queda de 10% da capacidade vital normal, pode haver um prolongamento da sobrevida do paciente em torno de três a quatro anos(51).

Bregman(75) elaborou estratégias familiares empregadas para possibilitar um tratamento mais efetivo da DMD: 1) manter um ritmo regular de atividades físicas para o afetado e demais membros da família; 2) promover atividades apropriadas às suas limitações; 3) traçar metas realistas a serem alcançadas pelo paciente; 4) encorajar sua independência tanto quanto possível; 5) empregar estratégias de redução do estresse; 6) incluir todos os membros da família em tomadas de decisões; 7) manter relações ativas com a equipe multidisciplinar encarregada do tratamento.

Em um estudo recente que demonstra a utilização do transplante de mioblastos como sendo um protótipo utilizado na terapia celular da DMD(55,70), notou-se que o fator limitante para esta forma de tratamento é a necessidade de persistente imunossupressão(55,70,74).

Num estudo realizado com 176 pacientes portadores da DMD, entre os anos de 1970 e 1984, obteve-se uma idade média para óbito de  $18,3 \pm 3$  anos. Este número foi incrementado para  $20 \pm 3,9$  anos em um estudo de pacientes que morreram entre 1980 e 1984. Cerca de 40% foram a óbito devido à insuficiência respiratória e 10% a 40% por complicações cardíacas. Embora os defeitos na frequência, ritmo e condução cardíaca tenham ocorrido em 90% dos pacientes com DMD, estes tendem a ter problemas estáveis ou lentos problemas progressivos(51).

Dados indicam que os pacientes portadores de DMD estão desenvolvendo uma sobrevida maior que a usual, provavelmente devido a um cuidado cardíaco e respiratório mais agressivo, entretanto, não há nada que reverta o curso do fenótipo da DMD(17).

Este estudo torna evidente a importância de uma terapêutica holística acerca do paciente portador de DMD, não só devido às várias complicações causadas por esta patologia, mas também por não existir uma terapêutica que, de forma isolada, seja curativa. Conclui-se, ainda, que a busca pela cura definitiva da DMD está diretamente relacionada aos avanços no seu tratamento genético e a sua associação às demais formas terapêuticas já existentes.

---

## Bibliografia

1. Laségue EC, Straus L. Duchenne de Boulogne: Sa vie et ses oeuvres. Archives Générales de Médecine 1875. Paris, pp. 687-715.
2. Duchenne de Boulogne. Recherches faites à l'aide de la contractilité et de la sensibilité électromusculaires dans les paralysies des membres supérieures. Paris, Comptes rendus de l'académie des sciences 1849; 29:667-670.
3. Duchenne de Boulogne. Mechanism de la physionomie humaine, ou analyse électro-physiologique de l'expression des passions, applicable à la pratique des arts plastiques. Paris, Vve J Renouard 1862.
4. Duchenne de Boulogne. Physiologie des mouvements démontrée à l'aide de l'expérimentation électrique et de l'observation clinique, et applicable à l'étude des paralysies et des déformations. Paris, 1867.
5. Duchenne de Boulogne. Paraplégie Hyperirrophique de l'enfance de cause cérébrale. Paris, J B Bailliére et fils 1861, 2nd edition.
6. Duchenne GB. Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique, ou paralysie myosclerosique. Arch Gen Med 1868; 6:5-868.
7. Gowers WR. Pseudohypertrophic muscular paralysis: A clinical lecture. London, Churchill, 1879.
8. Meryon E. On the granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. Med Chir Tran 1852; 35:73-85.
9. Chelly J, Marliens F, Le Marec B, Jeanpierre M, Lambert M, Hamard G, Dutrillaux B, Kaplan JC. DNA microdeletion in a girl with Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy. Hum Genet 1986; 74:193-196.
10. Culligan K, Ohlendiek K. Diversity of the brain dystrophin-glycoprotein complex. J Biomed Biotechnol 2002; 2:31-36.
11. DelloRusso C, Scott JM, O'Connor DH, Salvatori G, Barjot C, Robinson AS, Crawford RW, Brooks SV, Chamberlain JS. Functional correction of adult mdx mouse muscle using gutted adenoviral vectors expressing full-length dystrophin. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:12979-12984.
12. Hidalgo PC. Bases moleculares de las distrofias musculares ligadas al cromosoma X: Duchenne y Becker. Inicio de una nueva época en la medicina. Medicentro 1989; 4:254-257.
13. Kapsa R, Kornberg AJ, Byrne E. Novel therapies for Duchenne muscular dystrophy. Lancet Neurol 2003; 2:299-310.
14. Sbitti A, Kerch FB, Sefiani A. Analysis of dystrophin gene deletions by multiplex PCR in Moroccan patients. J Biomed Biotechnol 2002; 2:158-160.
15. Pearson CM, Fowler WM, Wright SW. X-chromosome mosaicism in females with muscular dystrophy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1963; 50:24.
16. Qi Q, Sun N, Nao N. Detection of the gene-deleted female carriers of Duchenne/Becker muscular dystrophy using a fluorescent in situ hybridization based method. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2003; 20:350-352.
17. Goetz CG, Pappert EJ. Textbook of Clinical Neurology. In: Degenerative muscular disorders, 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999, pp. 701-711.
18. Roland EH. Muscular dystrophy. Pediatr Rev 2000; 21:233-237.
19. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell 1987; 50:509-517.
20. Den Dunnen JT. Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) Gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 Deletions and 13 duplications. Am J Hum Genet 1989; 45:835-847.
21. Roberts RG, Bobrow M, Bentley DR. Point mutations in the dystrophin gene. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:2331-2335.
22. Roberts RG, Coffey AJ, Bobrow M, Bentley DR. Exon structure of the human dystrophin gene. Genomics 1993; 16:536-538.
23. Bonilla E, Samitt CE, Miranda AF, Hays AP, de Oliveira AB, Chang HW, Servidei S, Ricci E, Younger DS, et al. Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. Cell 1988; 54:447-452.
24. Burton EA, Tinsley JM, Holzfeind PJ, Rodrigues NR, Davies KE. A second promoter provides an alternative target for therapeutic up-regulation of utrophin in Duchenne muscular dystrophy. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 14025-14030.
25. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the duchenne muscular dystrophy locus. Cell 1987; 51: 919-928.
26. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell 1988; 53: 219-226.
27. Miyatake M, Miike T, Zhao JE, Yoshiaka K, Uchino M, Usuku G. Dystrophin: localization and presumed function. Muscle Nerve 1991; 14:113-119.
28. Den Dunnen JT. Direct detection of more than 50% of the Duchenne muscular dystrophy mutations by fields inversion gels. Nature 1987; 329: 640-642.
29. Burton EA, Tinsley JM, Holzfeind PJ, Rodrigues NR, Davies KE. A second promoter provides an alternative target for therapeutic up-regulation of utrophin in Duchenne muscular dystrophy. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 14025-14030.
30. Norman AM, Thomas NST, Kingston HM, Harper PS. Becker muscular dystrophy: correlation of deletion type with clinical severity. J Med Genet 1990; 27: 236-239.
31. Younger DS, Hays AP, Uncini A, Lange DJ, Lovelace RE, DiMauro S. Recurrent myoglobinuria and HIV seropositivity: Incidental or pathogenic association? Muscle Nerve 1989; 12:842-843.
32. Younger DS, Gordon PH. Diagnosis in neuromuscular diseases. Neurol Clin 1996; 14:136-156.
33. Giggs RC, Forbes G, Moxley RT, Herr BE. The assessment of muscle mass in progressive neuromuscular disease. Neurology 1983; 33: 158-165.
34. Perloff JK, Roberts WC, deLeon Jr AC, O'Doherty D. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive dystrophy: An electrocardiographic-pathologic correlative study. Am J Med 1967; 42:179-188.
35. Fowler WM Jr, Taylor M. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders. Arch Phys Med Rehabil 1982; 63:319-321.
36. Hyde SA, Steffensen BF, Foytrup I, Glent S, Kroksmark AK, Salling B, Werlauff U, Erlandsen M. Longitudinal data analysis: an application to construction of a natural history profile of Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Disorders 2001; 11: 165-170.
37. Jonson EW, Kennedy JH. Comprehensive management of Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 1971; 52:333-336.
38. McDonald CM, Abresh Rt, Carter GT, Fowler WM Jr, Johnson ER, Kilmer DD. Profiles of neuromuscular diseases: Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74:S70-S92.
39. Kapsa R, Kornberg AJ, Byrne E. Novel therapies for Duchenne muscular dystrophy. Lancet Neurol 2003; 2:299-310.
40. Kunkel LM. Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. Nature 1986; 322:73-77.
41. Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:3710-3714.
42. Liu M, Mineo K, Hanayama K, Fujiwara T, Chino N. Practical problems and management of seating through the clinical stages of Duchenne's muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84:818-824.
43. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. 1. The design of the protocol. Muscle Nerve 1981; 4:186-187.

44. Blake DJ, Tinsley JM, Davies KE, Knight AE, Winder SJ, Kendrick-Jones J. Coiled-coil regions in the carboxy-terminal domains of dystrophin and related proteins: potentials for protein-protein interactions. *Trends Biochem Sci* 1995; 20:133-135.
45. Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2000; 23:1456-1471.
46. Culligan KG, Mackey AJ, Finn DM, Maguire PB, Ohlendorf K. Role of dystrophin isoforms and associated proteins in muscular dystrophy. *Int J Mol Med* 1998; 2:639-648.
47. Roberts RG. Dystrophins and dystrobrevins. *Genome Biol* 2001; 2:1-7.
48. Worton R. Muscular dystrophies: Diseases of the dystrophin-glycoprotein complex. *Science* 1995; 270:755-756.
49. Chamberlain JS, Gibbs RA, Rainer JE, Nguyen PN, Caskey CT. Deletion screening of the DMD locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res* 1988; 23:1141-1156.
50. Matsumura K, Tome FM, Ionescu V, Ervasti JM, Anderson RD, Romero NB, Simon D, Recan D, Kaplan JC, Fardeau M, et al. Deficiency of dystrophin-associated proteins in Duchenne muscular dystrophy patients lacking of the COOH-terminal domains of dystrophin. *J Clin Invest* 1993; 92:866-871.
51. Engel AH, Yamamoto, Fischbeck KM. Muscular dystrophies. In: *Myology*, 2nd ed. Engel AH, Franzini-Armstrong C, eds. New York: McGraw-Hill, 1994, pp.1130-1187.
52. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotype differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988; 2:90-95.
53. Bresolin N, Castelli E, Comi GP, Felisare G, Bardoni A, Perani D, Grassi F, Turconi A, Mazzucchelli F, Gallotti D. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994; 4:359-369.
54. Mehler MF. Brain dystrophin, neurogenesis, and mental retardation. *Brain Res Rev* 2000; 32:277-307.
55. Hart DA, McDonald CM. Spinal deformity in progressive neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1998; 9:213-232.
56. Siegel IM. The management of muscular dystrophy: a clinical review. *Muscle Nerve* 1978; 1:453-460.
57. Vignos Jr PJ. Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 1983; 6:323-338.
58. Rowland LP. Muscular dystrophies, polymyositis and other myopathies. *J Chronic Dis* 1958; 8:510-535.
59. Rowland LP, Layzer R. X-linked muscular dystrophies. In: *Handbook of Clinical Neurology* 1979. Vinken PJ, Bruyn GW eds. Amsterdam: North-Holland, pp 349-414.
60. Giggis RC, Fischbeck KH. X-linked muscular dystrophies. In: *Handbook of Clinical Neurology* 1992. Rowland LP, DiMauro S eds. Amsterdam: Elsevier, pp 62:117-143.
61. Burg J, Conzelmann E, Sandhoff K, Solomon E, Swallow DM. Mapping of the gene coding for the human GM2 activator protein to chromosomes 5. *Ann Hum Genet* 1985; 49:41-45.
62. Burghes AH, Logan C, Hu X, Belfall B, Worton RG, Ray PN. A cDNA clone from the Duchenne/Becker muscular dystrophy gene. *Nature* 1987; 328:434-437.
63. Duchenne de Boulogne. Recherches faites à l'aide de la contractilité et de la sensibilité électromusculaires dans les paralysies des membres supérieures. Paris, Comptes rendus de l'académie des sciences 1849; 29:667-670.
64. Hays AP, Roxas SA, Sadiq SA, Vallejos H, D'Agati V, Thomas FP, Torres R, Sherman WH, Bailey-Braxton D, Hays AG, et al. A monoclonal IgA lambda in motor neurons reacts with neurofilaments and the surface of neuroblastoma cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49:383-398.
65. Trojaborg W. Quantitative electromyography in polymyositis: A reappraisal. *Muscle Nerve* 1990; 13:964-971.
66. Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, Kunkel LM. Deletion of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990; 6:45.
67. Florence JM, Fox PT, Planer GJ, Brooke MH. Activity, creatine kinase, and myoglobin in Duchenne muscular dystrophy: A clue to etiology? *Neurology* 1985; 35:758-761.
68. Younger DS. The myopathies. *Med Clin North Am* 2003; 87:899-907.
69. Giggis RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP, Cwik VA, Pandaya S, Robison J, et al. Duchenne dystrophy randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology* 1993; 43:520-527.
70. Karpati G, Adjukovic D, Arnold D, Gledhill RB, Guttmann R, Holland P, Koch PA, Shoubbridge E, Spence D, Vanasse M, et al. Myoblast transfer in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1993; 34:8-17.
71. Merlini L, Cicognani A, Malaspina E, Gennari M, Gnudi S, Talim B, Franzone E. Early prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2003; 27:222-227.
72. Mesa LE, Dubrovsusky AL, Corderi J, Marco P, Flores D. Steroids in Duchenne muscular dystrophy: deflazacort trial. *Neuromuscular Disorders* 1991; 4:503-511.
73. Spenser GE, Vignos PJ. Bracing for ambulation in childhood progressive muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg* 1962; 44:234.
74. Fukunaga H, Okubo R, Moritoyo T, Kawashima N, Osame M. Longterm follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy receiving ventilatory support. *Muscle Nerve* 1993; 16:554-558.
75. Bregman AM. Living with progressive childhood illness: Parental management of neuromuscular disease. *Soc Work Health Care* 1980; 5:387.