

# Distrofia muscular de Duchenne. Presentación atípica y diagnóstico precoz

## *Duchenne muscular dystrophy. Case of atypical presentation and early diagnosis*

Dr. Pablo Cabezudo García<sup>a</sup>, Dra. Esther Moreno Medinilla<sup>b</sup>, Dra. Rocío Calvo Medina<sup>b</sup>,  
Dra. María Dolores Mora Ramírez<sup>b</sup> y Dr. Jacinto Martínez Antón<sup>b</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La distrofia muscular de Duchenne es la forma más habitual de distrofia muscular, con una incidencia de 1/3300 nacimientos de niños vivos de sexo masculino y una tasa de prevalencia en la población total de 3/100 000 individuos. Suele ser hereditaria (recesiva ligada al X), aunque también son frecuentes los casos esporádicos. La edad media de diagnóstico es de 4,83 años, sin embargo, es posible un diagnóstico precoz. **Caso clínico.** Varón de 18 meses en estudio ambulatorio por fallo en el crecimiento y desnutrición, que ingresa por cuadro respiratorio. En la analítica, se destaca hipertransaminasemia sin otros datos de hepatopatía. La presencia de hipotonía detectada en la exploración orientó al diagnóstico de miopatía, confirmada mediante creatina quinasa elevada y electromiograma. El estudio genético inicial para distrofia muscular de Duchenne fue negativo. La biopsia muscular mostró ausencia completa de distrofina. Una ampliación del estudio genético evidenció una mutación no descrita previamente.

**Palabras clave:** distrofia muscular de Duchenne, diagnóstico precoz, insuficiencia de crecimiento, transaminasas.

### ABSTRACT

**Introduction.** Duchenne muscular dystrophy is the most common form of muscular dystrophy, with an incidence of 1/3300 male live births and a prevalence rate in the total population of 3/100 000 individuals. It is often hereditary (X-linked recessive) but sporadic cases are also frequent. The average age at diagnosis is 4.83 years but an early diagnosis is possible.

**Clinical case.** An 18-month male infant in ambulatory study for failure to thrive and malnutrition was admitted in our hospital for respiratory problems. Hypertransaminasemia without other data of hepatic involvement in addition to hypotonia detected in the examination oriented diagnosis towards myopathy, confirmed by elevated creatine kinase and electromyogram. The genetic study for Duchenne muscular dystrophy was negative. Mutations were not detected. Muscle biopsy showed complete

absence of dystrophin. A more sensitive genetic study showed a previously undescribed mutation.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, early diagnosis, failure to thrive, transaminasas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e149>

### INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) corresponde al tipo de las distrofinopatías de herencia ligada al X (gen de la distrofina, localizado en Xp21.2), aunque también existen casos esporádicos por mutaciones espontáneas. La incidencia es de 1/3300 nacidos vivos; es la distrofia muscular más frecuente.<sup>1</sup> La mayoría de las mutaciones del gen de la distrofina identificadas hasta la fecha son deleciones de exones (aproximadamente, 72%-85% de los pacientes). También pueden producirse duplicaciones de exones (entre el 6 y el 10%) y pequeñas inserciones, mutaciones puntuales o errores de corte y empalme (15-20%).<sup>2</sup>

La edad media en el diagnóstico, cuando los antecedentes familiares son negativos, es de 4 años y 10 meses.<sup>1</sup>

Por lo general, se presenta como retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo (sobre todo, motores). La debilidad muscular es simétrica con predominio en miembros inferiores (MMII) y proximal. La pérdida de reflejos de estiramiento muscular (REM) es común. Es característica la hipertrofia de la pantorrilla y la maniobra de Gowers suele ser positiva. Entre los tres y los seis años de edad, pueden observarse indicios de una mejoría transitoria, conocida como "fase de la luna de miel", a la que sigue gradualmente un deterioro incesante, que confina al paciente a una silla de ruedas hacia los 13 años aproximadamente. La mayoría de los pacientes con DMD mueren a finales de la adolescencia (edad media: 20 ± 3,9 años) por insuficiencia respiratoria o miocardiopatía progresiva.<sup>1</sup> Existe un perfil cognitivo específico en los pacientes con DMD consistente en déficits en la memoria

a. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Unidad de Neurociencias, Hospital Regional de Málaga, España.

b. Hospital Materno Infantil, Hospital Regional de Málaga, España.

### Correspondencia:

Dr. Pablo Cabezudo García: PabloCabezudo@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-9-2014

Aceptado: 22-12-2014

de trabajo y la función ejecutiva.<sup>3</sup> También, aunque de manera infrecuente, puede presentarse inicialmente como fallo en el crecimiento.<sup>4,5</sup>

En cuanto al diagnóstico, la creatina quinasa (CK) se encuentra elevada más de 10 veces de lo normal (normal: 26-308 U/L), incluso en fases tempranas o preclínicas de la enfermedad.<sup>2</sup>

Hasta hace pocos años, el diagnóstico de la DMD se basaba en la presencia de síntomas y signos miopáticos en varones con antecedentes familiares de la enfermedad, valores de CK sérica muy elevados y alteraciones en la electromiografía (EMG). El diagnóstico definitivo se realizaba por biopsia muscular. En la actualidad, la clonación del gen defectuoso en la DMD y la caracterización de su producto proteico, la distrofina, han aportado instrumentos diagnósticos moleculares para el diagnóstico preciso de este trastorno, así como para establecer un consejo genético.<sup>6</sup>

## CASO CLÍNICO

Varón de 18 meses, que acudió a Urgencias por cuadro febril con síntomas respiratorios.

Se trataba de un niño nacido a término, sin antecedentes perinatales de interés. En el desarrollo psicomotor, estaba en el límite máximo de la normalidad para la adquisición de los hitos motores (mantenía bipedestación y daba algunos pasos con apoyo, pero sin marcha autónoma). Se encontraba en estudio por su pediatra por fallo en el crecimiento en los últimos 4 meses, en el contexto de episodios de diarrea alternados con otros de estreñimiento. En la analítica, se encontró hipertransaminasemia leve con gama glutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubina normales.

Pertenecía a una familia de nivel socioeconómico medio-alto, en la que existían antecedentes de hipertransaminasemia sin elevación de CK en la rama materna (madre, hermana gemela de esta y abuelo materno). Se estudió a la madre del paciente con biopsia hepática normal, sin llegar al diagnóstico etiológico.

En la exploración física, se destacaba un regular estado general, irritabilidad, signos de desnutrición, como escaso panículo adiposo y nalgas "en bolsa de tabaco", discreta hipotonía generalizada con predominio de MMII con REM presentes pero débiles, tiraje leve e hipoventilación en la auscultación respiratoria, distensión abdominal y hepatomegalia de 1-2 cm.

En las pruebas complementarias iniciales, se detectó anemia leve, transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) de 96 U/L (10-37), transaminasa

glutamicopirúvica (GPT) de 117 U/L (10-65) y neumonía en lóbulos superior derecho e inferior izquierdo en la radiografía de tórax. Todas las pruebas diagnósticas realizadas para filiar el fallo en el crecimiento y la hipertransaminasemia resultaron normales: bioquímica con iones, perfil férrico y nutricional, equilibrio ácido-base, serología de virus hepatotropos, Mantoux, calprotectina en heces, coprocultivo, inmunoglobulinas, subpoblaciones linfocitarias, estudio de celiaquía (anticuerpo antiendomiso y transglutaminasa IgA), eje tiroideo, test del sudor, anticuerpos IgE específicos contra proteínas de leche de vaca, pesquisa metabólica (aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre). En la ecografía abdominal, se evidenció una hepatomegalia moderada con patrón ecográfico normal.

Una vez resuelto el cuadro infeccioso respiratorio, persistía hipotonía con predominio de MMII con REM presentes pero débiles y se observó ligero aumento del tamaño de ambos gemelos. Ante estos hallazgos, se planteó la posibilidad de una afectación muscular, por lo que se solicitó CK sérica, que fue de 14 544 U/L (normal: 26-308 U/L), LDH de 918 U/L (normal: 100-190 UL) y EMG con patrón miopático, lo que confirmó el diagnóstico de miopatía. Los estudios cardiológico, oftalmológico y resonancia magnética nuclear cerebral fueron normales. Se planteó, como primera posibilidad diagnóstica, la DMD. Para confirmar el diagnóstico, se realizó la técnica de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (*multiplex ligation probe amplification*; MLPA, por sus siglas en inglés), que no detectó deleción ni duplicación en ninguno de los 79 exones del gen de la distrofina. La biopsia muscular evidenció un patrón distrófico e inmunofenotipo con ausencia completa de distrofina compatible con DMD (*Figura 1*). Para optimizar el diagnóstico molecular, se realizó secuenciación del gen de la distrofina en ADNc retrotranscrito a partir de ARN extraído de la biopsia muscular, cuyos resultados mostraron la presencia de una nueva mutación (no descrita previamente) de tipo "nonsense" en el exón 26 del gen DMD (c.3511G>T, p.Glu1171X), lo que origina la creación de un codón "stop" prematuro. Consideramos que se trata de una mutación "de novo", ya que el estudio genético realizado con la misma técnica a la madre no detectó esta mutación ni ninguna otra; además, su CK era normal.

En la actualidad, el paciente tiene 4 años y 9 meses, es capaz de deambular 2 km sin

fatiga muscular y precisa apoyo con ambas manos para subir escaleras. En la exploración neurológica, presenta tetraparesia flácida con predominio en MMII con marcha miopática inestable, hiperlordosis, imposibilidad para el salto y Gowers levemente positivo. A nivel bioquímico, presenta una CK de 25 000 U/L. No ha presentado patología respiratoria ni cardiológica relevante. A nivel nutricional, precisó suplementos dietéticos al inicio y mantuvo el peso y la talla entre percentiles 10-25; actualmente, tiene una dieta variada no suplementada.

## DISCUSIÓN

En este paciente, se realiza un diagnóstico precoz y "casual" de la enfermedad en una fase paucisintomática, a raíz de la elevación de transaminasas solicitadas en el estudio por fallo en el crecimiento. En el momento del diagnóstico, nuestro paciente aún no había desarrollado la capacidad de deambular sin ayuda. Dado que la edad de 18 meses se considera el límite máximo de la normalidad en la mayoría de las escalas de desarrollo psicomotor para este hito,<sup>7</sup> es probable que la DMD hubiera pasado inadvertida durante unos meses más. A pesar de que, desde la primera exploración, se detectó hipotonía, esta no fue magnitud suficiente en un principio como para sospechar un problema neurológico primario en un contexto de un fallo en el crecimiento y cuadro infeccioso. El fallo en el crecimiento, a pesar de

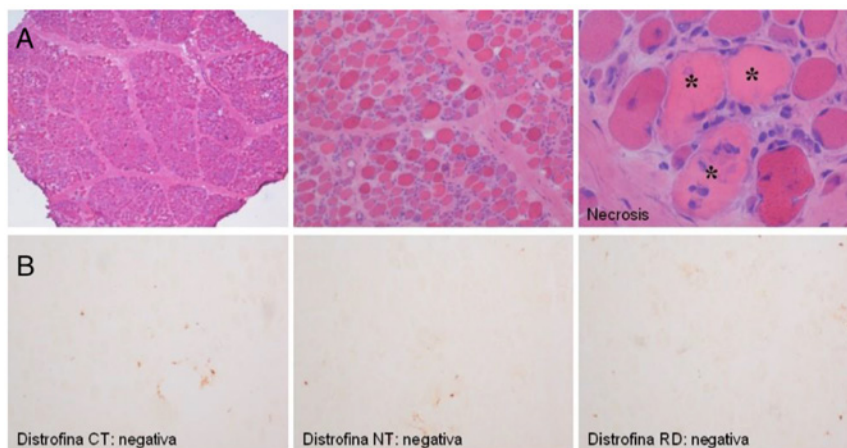
no ser típico en la DMD, está descrito en algunos casos como forma de presentación.<sup>4,5</sup>

La elevación de transaminasas, además de hacernos pensar en una patología hepática, debe hacer sospechar una patología muscular y realizar anamnesis, exploración y pruebas complementarias adecuadas para descartarla o confirmarla.<sup>8</sup> En nuestro caso, además, el paciente tenía antecedentes familiares de elevación de transaminasas, lo que, en un principio, podía sugerir un fondo genético común, pero no había elevación de CK en familiares y el estudio genético de la madre había resultado negativo. Consideramos que este paciente se trata de un caso esporádico de DMD, causado por una mutación puntual no descrita previamente.

Los test genéticos iniciales, a veces, no son lo suficientemente sensibles, ya que solo detectan deleciones y duplicaciones de exones que pueden causar la DMD y pasan por alto pequeñas deleciones/inserciones, así como cambios de una única base. Debido a esto, ante una elevada sospecha clínica, es recomendable la realización de una biopsia muscular para confirmar el diagnóstico si el test genético inicial es negativo. Una vez confirmado, puede realizarse una secuenciación completa del gen de la distrofina para detectar la mutación causante del cuadro.

Actualmente, no existen terapias que, aplicadas en el nacimiento o antes de los 5 años de edad, hayan sido eficaces. Se ha demostrado

FIGURA 1. Biopsia muscular



- A) **Tinción hematoxilina-eosina (diferentes aumentos):** Músculo con moderada fibrosis endomisial, marcada variabilidad en el tamaño de las fibras por la presencia de numerosas fibras atróficas redondeadas de todos los diámetros y algunas fibras hipertróficas con internalización nuclear y fenómenos de fragmentación (*splitting*). Fibras necróticas marcadas con asterisco.
- B) **Estudio inmunohistoquímico:** Marcaje con anticuerpos dirigidos a los dominios CT (Dys-2), NT (Dys-3) y RD (Dys-1) de la distrofina: negatividad completa, salvo un marcaje débil en 3-4 fibras reverberantes (< 1%).

que la terapia con corticoides a partir de los 5 años retrasa la pérdida de la deambulacion, pero, desafortunadamente, no modifica el desenlace fatal de esta enfermedad.<sup>9,10</sup> Un estudio reciente muestra que la terapia con corticoides antes de los 5 años también parece eficaz.<sup>11</sup> Existen numerosas líneas de investigación tanto en terapia génica como de células madre. De las terapias génicas, el salto del exón (*exon skipping*) y el ataluren (fármaco diseñado para permitir la formación de una proteína funcional en pacientes con una mutación sin sentido) son las que se encuentran en fases más avanzadas de investigación.<sup>12,13</sup> Es posible que, en un futuro, el diagnóstico precoz de la enfermedad y, por lo tanto, un tratamiento también precoz modifiquen la historia natural de la DMD. ■

## REFERENCIAS

- Darras BT. Muscular dystrophies. *Continuum (Minneapolis)* 2006;12(3):33-75.
- Darras BT, Miller DT, Urion DK. Dystrophinopathies. En: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 1993.
- Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Eeg-Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(3):154-9.
- Rapisarda R, Muntoni F, Gobbi P, Dubowitz V. Duchenne muscular dystrophy presenting with failure to thrive. *Arch Dis Child* 1995;72(5):437-8.
- Call G, Ziter FA. Failure to thrive in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 1985;106(6):939-41.
- Darras BT. Clinical features and diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Waltham, MA: UpToDate; 2014. [Acceso: 25 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-duchenne-and-becker-muscular-dystrophy>
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:86-95.
- Galoppo C, García Erro M, Ferro A, Pedreira A, et al. La elevación de las transaminasas hepáticas, ¿es siempre diagnóstico de enfermedad hepática? [abstract]. En: Sociedad Argentina de Pediatría. 2º Congreso Argentino de Gastroenterología y Hepatología Pediátricas; 30 de septiembre y 1 de octubre de; Buenos Aires, Argentina; 2002. Pág.70.
- Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve* 2007;36(4):424-35.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9(1):77-93.
- Merlini L, Gennari M, Malaspina E, Cecconi I, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve* 2012;45(6):796-802.
- Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, et al. Eteplirsén for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013;74(5):637-47.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Phase 3 study of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. (ACT DMD). Bethesda: US National Institutes of Health; 2014. [Acceso: 25 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01826487>.