

MARCADA HIPERCKMIA EN UN LACTANTE DE 17 MESES. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

María Rita Valero Pertegal – R3 de Pediatría.

Tutores: Dra. Helena Alarcón Martínez y Dr. Eduardo Martínez Salcedo.

Rotatorio Neuropediatría - HCUVA.

ANAMNESIS

Motivo de consulta:

Lactante varón de 17 meses que acude a CCEE de Neuropediatría por aumento de CK de 3 meses de evolución



A los 14 mdv se detecta en AS solicitada por PAP en revisión habitual: CK: 7548 U/L, GOT: 178 U/L, GPT: 201 U/L, GGT: 10 U/L.



ANAMNESIS

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Lactante procedente de Rusia, adoptado, reside en España desde los 14 meses. Madre biológica, con antecedente de sífilis (se desconoce si durante la gestación). GAV 3-0-3. No conocemos más datos familiares.

ANTECEDENTES PERSONALES:

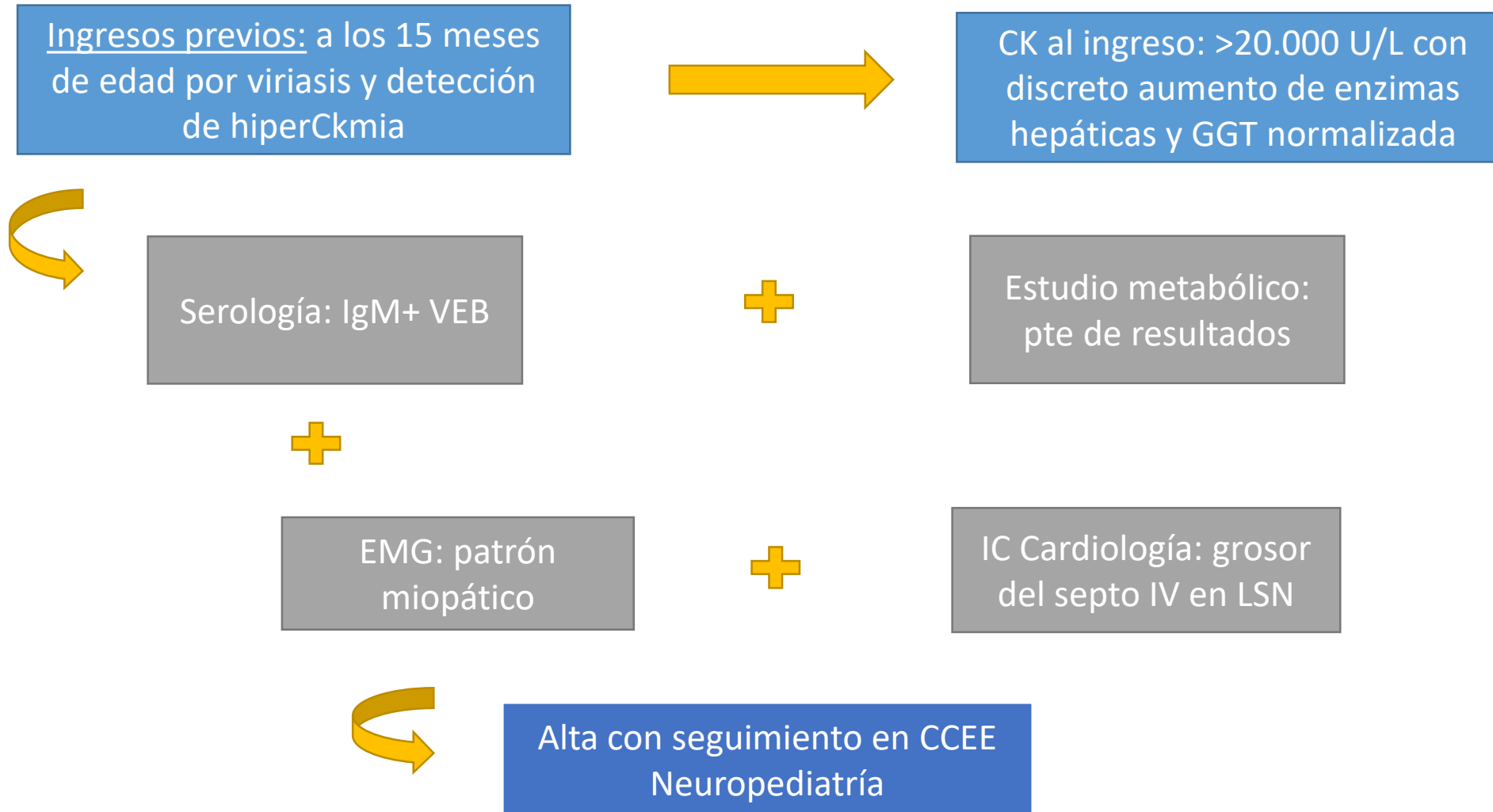
Embarazo: se conocen pocos datos. Parto en la 42 SG.
Periodo neonatal: Apgar 8/9. Somatometría al nacimiento: Peso: 3300 g (p24, -0.73 DE), longitud: 51 cm (p41, -0.25 DE), PC: 34 cm (p15, -1.08 DE).
No se conocen otros datos como OEA ni cribado metabólico previos.

Desarrollo psicomotor: a los 14 meses de edad cronológica se refiere desarrollo neurológico correspondiente a 8-9 meses.

Calendario vacunal: incluye BCG (2 dosis), DTPa (3 dosis), Polio (3 dosis), anti-VHB (3 dosis).

Enfermedades anteriores: En informe de Rusia indican: -lesión perinatal hipóxico-isquémica con estudio mediante Ecografías TF, ABD y CADERAS normales + Ecocardiograma normal; -retraso psicomotor y -dermatitis atópica.

ANAMNESIS



EXPLORACIÓN FÍSICA (a los 17 mdv)

Peso: (p4, -1.77 DE). Talla: 77 cm (p2, -2.08 DE). PC: 46.5 cm (p6, -1.59 DE).

BEG, coloración clara de piel y cabello (por origen étnico), sin discromías.
Hendiduras palpebrales estrechas, cuello flexible.



ACP: buena entrada de aire bilateral, soplo sistólico 1/6;
Abdomen: normal, GU: masculinos normoconfigurados.



NRL: sintonización-interacción inferior a su edad, habla no iniciada, señala lo que quiere. Pares craneales centrados y simétricos. Leve hipotonía generalizada, fuerza parece conservada pero poco valorable. Sedestación estable. Reflejos miotáticos presentes y simétricos. Manipulación con ambas manos, algo torpe. No temblor ni dismetría. A la palpación de masas musculares: aumento de consistencia. Marcha libre iniciada recientemente.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

AS de control:

Hemograma normal. Glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, calcio, fósforo, bilirrubina y gamma-GT normales. **GPT 299 U/L. Creatin quinasa 7.689 U/L.**



HiperCKmia:

Valor de CK 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
Si 5 veces el LSN se dice que está en rango distrófico.

MANEJO CLÍNICO

Creatin quinasa 7.689 U/L → 5 veces LSN = rango distrófico

¡En todo paciente varón habrá que descartar distrofinopatía mediante estudio genético!

Estudio genético MLPA:
sin hallazgos patológicos

Biopsia muscular:
signos distróficos y patrón
inmunohistoquímico de distrofinopatía

JD: Distrofia muscular de Duchenne

Actitud: RHB + Atención Temprana

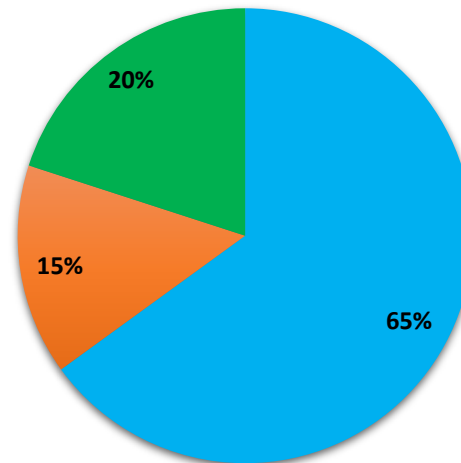


DMD: EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

- La miopatía más frecuente en niños
- **Prevalencia:** 0.5 de cada 10.000 varones → 1000 casos en España
- **Incidencia:** 1 de cada 3.500 RN varones
- **Fisiopatología:** enfermedad recesiva ligada a X

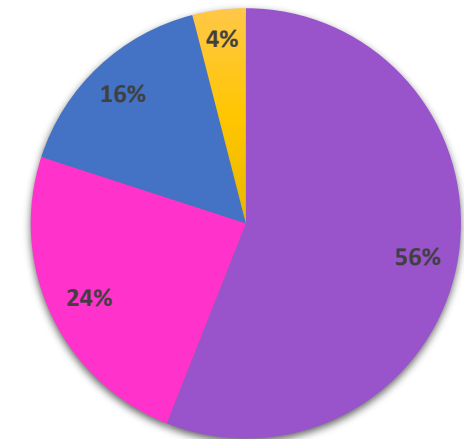
Gen de la distrofina (DMD:
locus Xp21.2)

Alteraciones genéticas



■ deleciones ■ duplicaciones ■ mutaciones puntuales

Mutaciones puntuales (20%)



■ nonsense ■ frameshift ■ splicing ■ missense/inframe

1. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurología. 2019;34:469-481.
2. Avances en el tratamiento de la Distrofia de Duchenne. MEDICINA (Buenos Aires); 2019; Vol. 79 (Supl. III): 77-81.
3. Distrofia muscular de Duchenne. Camacho Salas A. An Pediatr Contin. 2014;12(2):47-54.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pre-sintomático muscular o pre-debilidad

Ambulante inicial

Ambulante tardío

No ambulante inicial

No ambulante tardío



Variabilidad clínica
entre pacientes
(incluso en hermanos
con misma mutación)

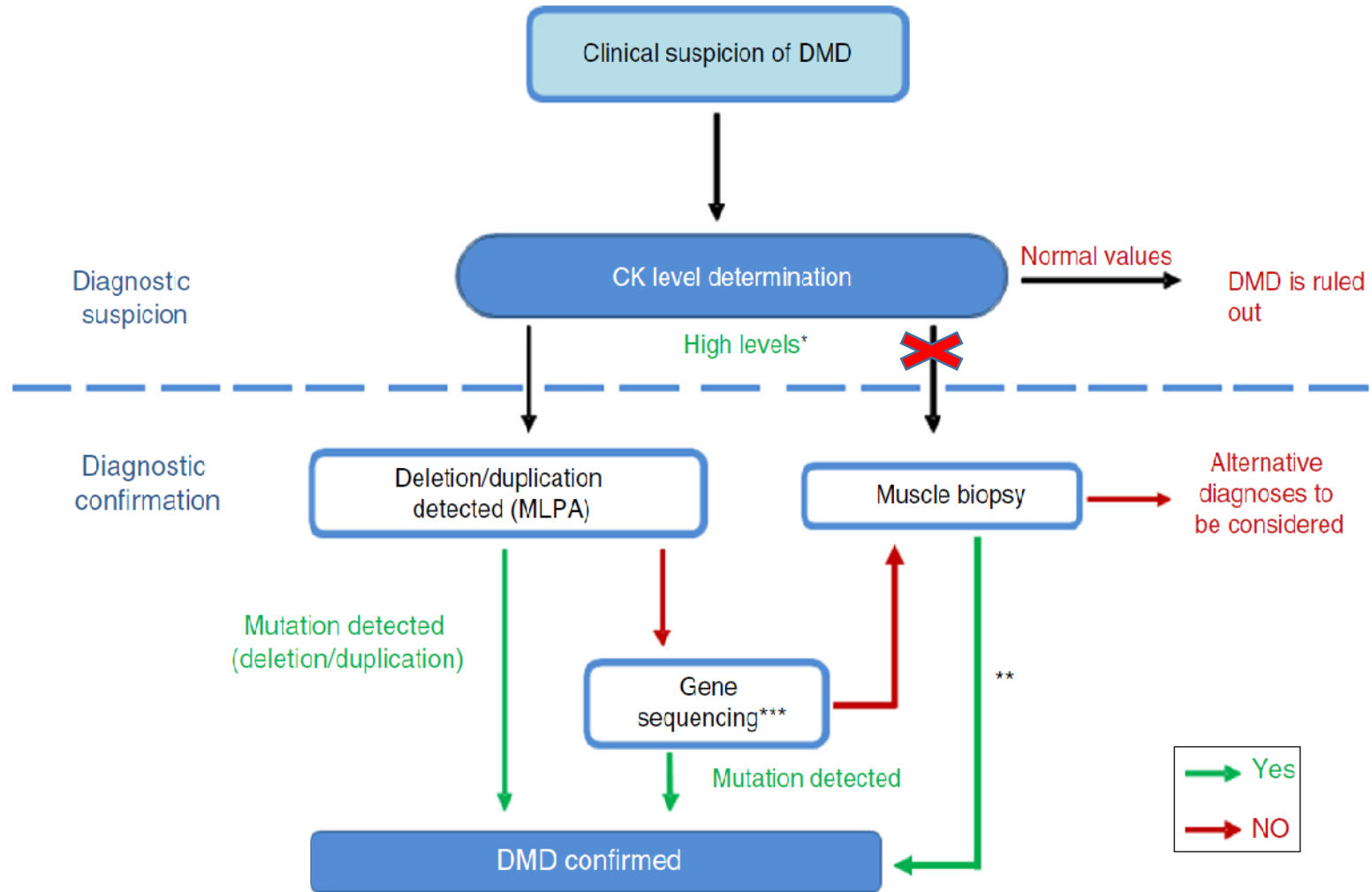
1. Verdú Pérez, A. Manual de neurología infantil. Hiperckemia paucisintomática o asintomática. Madrid: Médica Panamericana; 2000. p.1092-1093.
2. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurología. 2019;34:469-481.
3. Avances en el tratamiento de la Distrofia de Duchenne. MEDICNA (Buenos Aires); 2019; Vol. 79 (Supl. III): 77-81.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Table 2 Summary of the main clinical characteristics of the different stages of DMD.

Early ambulatory	Late ambulatory	Early non-ambulatory	Late non-ambulatory
Weakness in the lower limbs	Increasing difficulty walking	Gait loss	Progressive weakness in the upper limbs and inability to remain seated
Gowers sign	Inability to climb stairs and get off the ground	Ability to stand	Cardiac and respiratory complications
Trendelenburg gait	First symptoms of scoliosis	Development of scoliosis	
Toe walking			
Difficulty climbing stairs			
Inability to jump			
Learning difficulties and behavioural problems			

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



CASO CLÍNICO (PARTE II)

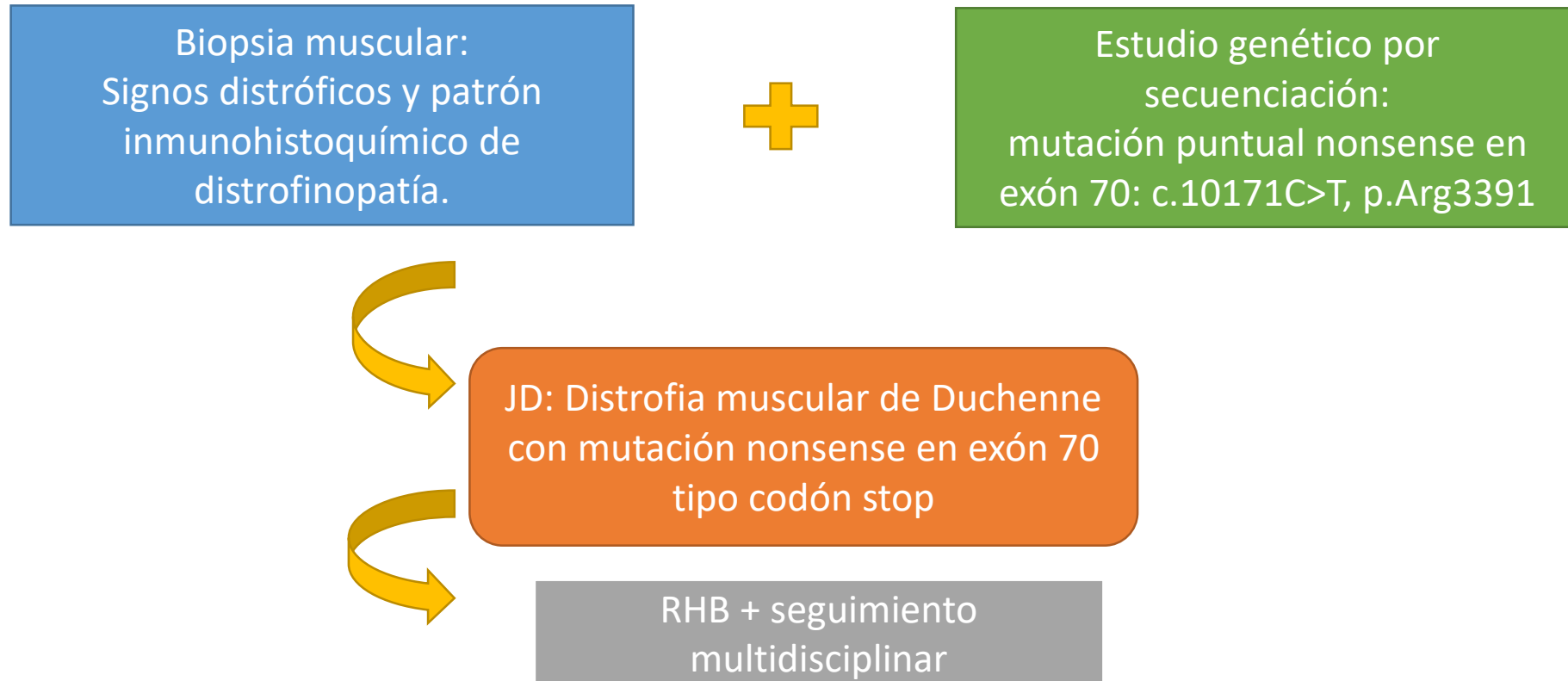
Revisión en CCEE a los 2 años y 11 meses

DSPM



EF: Peso: 15.1 kg (p47, -0.09 DE). Talla: 93 cm (p13, -1.16 DE). PC: 49 cm (p15, -1.08 DE). BEG. Tórax levemente en quilla. ACP y abdomen normales. Buena intención comunicativa. Lenguaje: palabras sueltas. Afectación cognitiva límite. Pares craneales centrados y simétricos, movimientos linguales normales. Hipertrofia muscular generalizada de consistencia aumentada. Tono disminuido en eje con ROTs presentes y simétricos. Fuerza conservada distal pero levemente disminuida a nivel axial. Marcha estable con aumento de la base de sustentación e hiperlordosis. Maniobra de Gowers positiva.

CASO CLÍNICO (PARTE II)



OPCIONES TERAPÉUTICAS

Corticoterapia

¿Efectos clínicos?



-Reduce escoliosis
-Retrasa afectación cardíaca y pulmonar
-Mejora función motora

¿Cuándo iniciar?



Nivel o fase estable (4-6 años)

¿Fármacos utilizados?



-Prednisona / prednisolona
-Deflazacort

1. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurología. 2019;34:469-481.
2. Avances en el tratamiento de la Distrofia de Duchenne. MEDICINA (Buenos Aires); 2019; Vol. 79 (Supl. III): 77-81. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 18;7(1):13.
3. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 18;7(1):13.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

¿Fármaco de
elección?

Metanálisis > [J Comp Eff Res.2021 diciembre; 10 \(18\): 1337-1347. doi: 10.2217/cer-2021-0018.](#)

Epub 2021 25 de octubre.

**Metanálisis de deflazacort versus
prednisona/prednisolona en pacientes con distrofia
muscular de Duchenne con mutación sin sentido**

Metanálisis > [nervio muscular.2020 enero;61\(1\):26-35. doi: 10.1002/mus.26736.](#)

Epub 2019 7 de noviembre.

**Tratamiento con deflazacort frente a prednisona para
la distrofia muscular de Duchenne: un metanálisis de
las tasas de progresión de la enfermedad en ensayos
clínicos multicéntricos recientes**

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Corticoterapia

¿Efectos clínicos?



-Reduce escoliosis
-Retrasa afectación cardíaca y pulmonar
-Mejora función motora

¿Cuándo iniciar?



Nivel o fase estable (4-6 años)

¿Fármacos utilizados?



a) Prednisona
b) Deflazacort

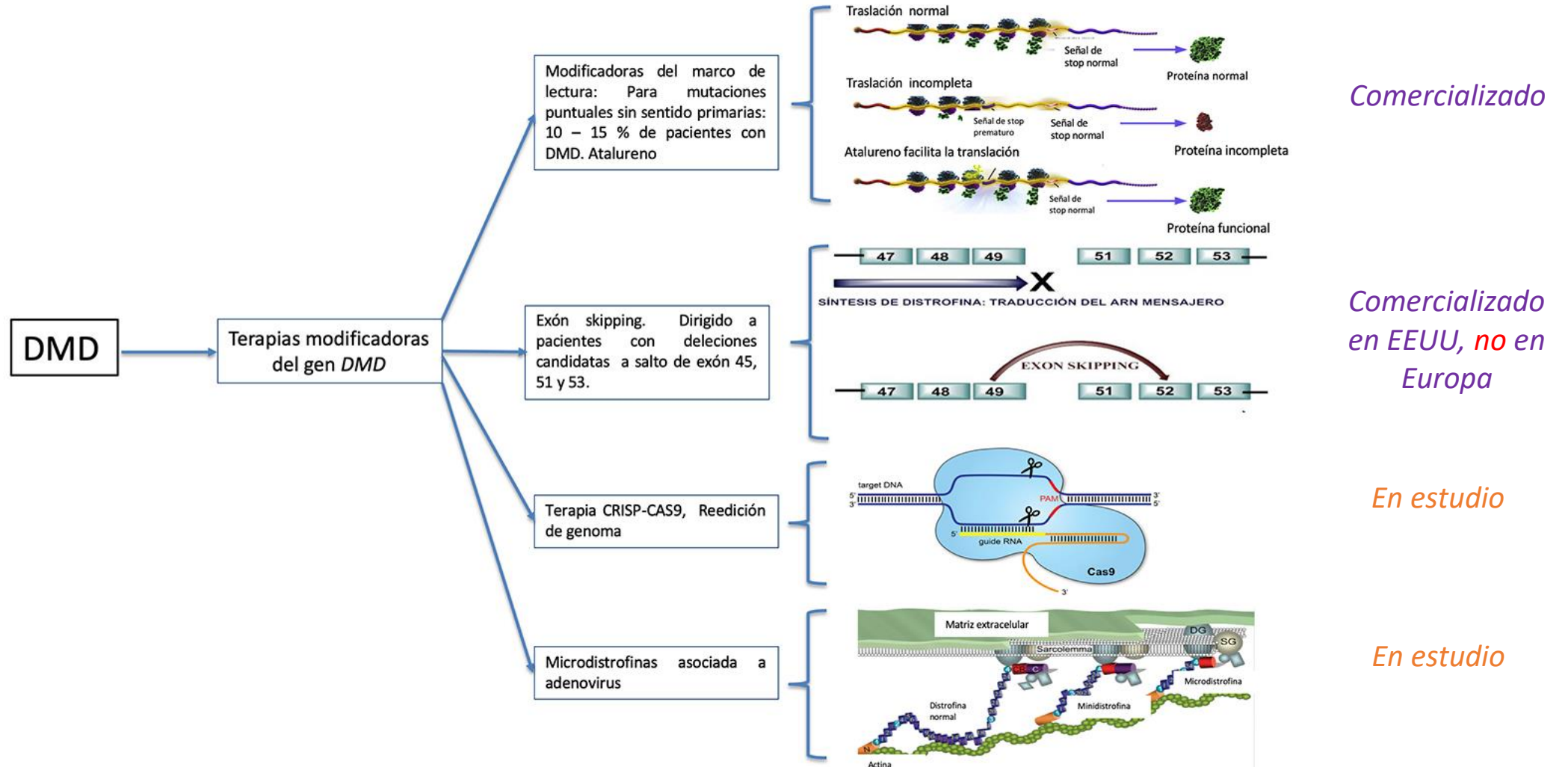
¿Régimen terapéutico?



No hay consenso

1. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurología. 2019;34:469-481.
2. Avances en el tratamiento de la Distrofia de Duchenne. MEDICINA (Buenos Aires); 2019; Vol. 79 (Supl. III): 77-81. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 18;7(1):13.
3. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 18;7(1):13.

OPCIONES TERAPÉUTICAS



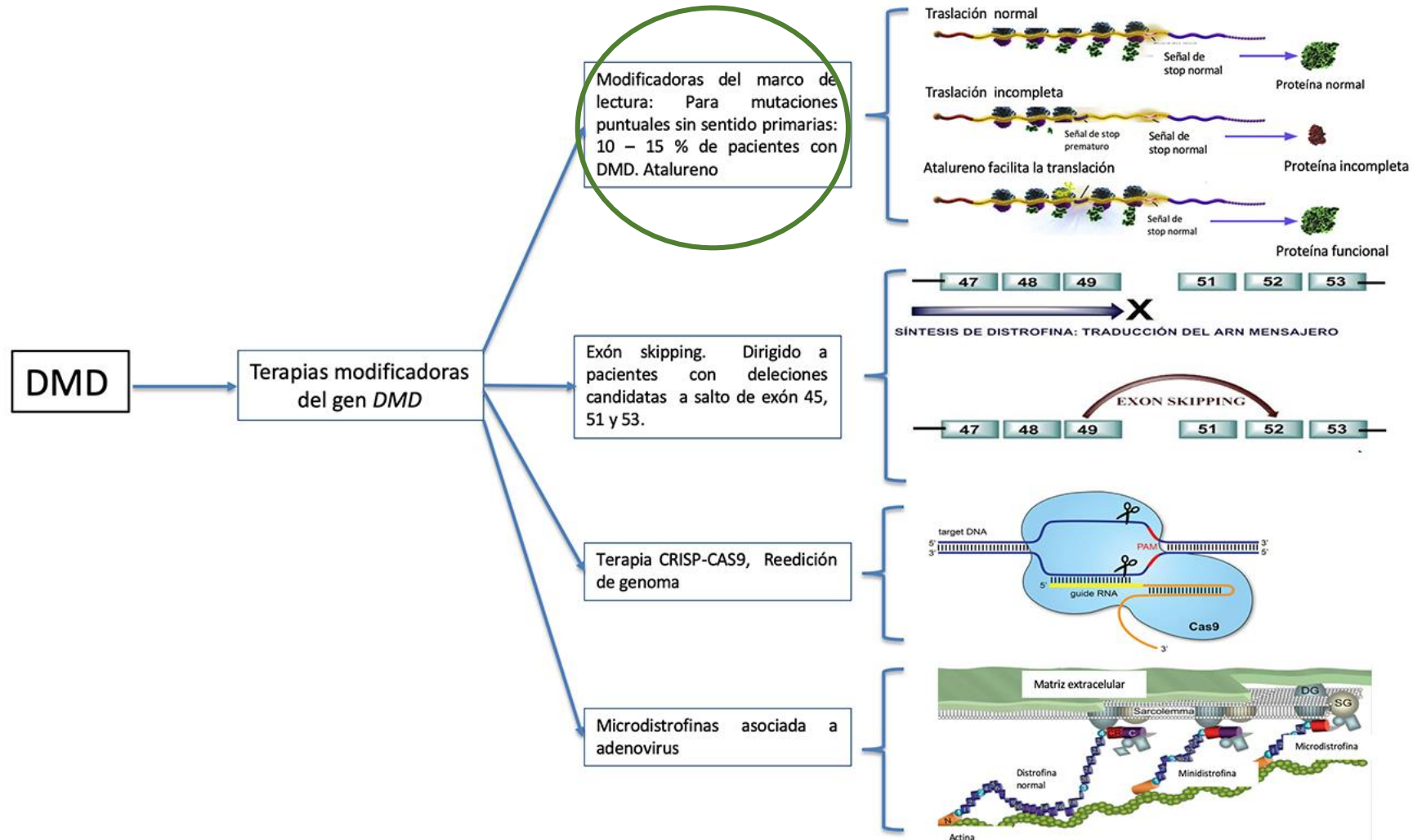
Comercializado

Comercializado en EEUU, no en Europa

En estudio

En estudio

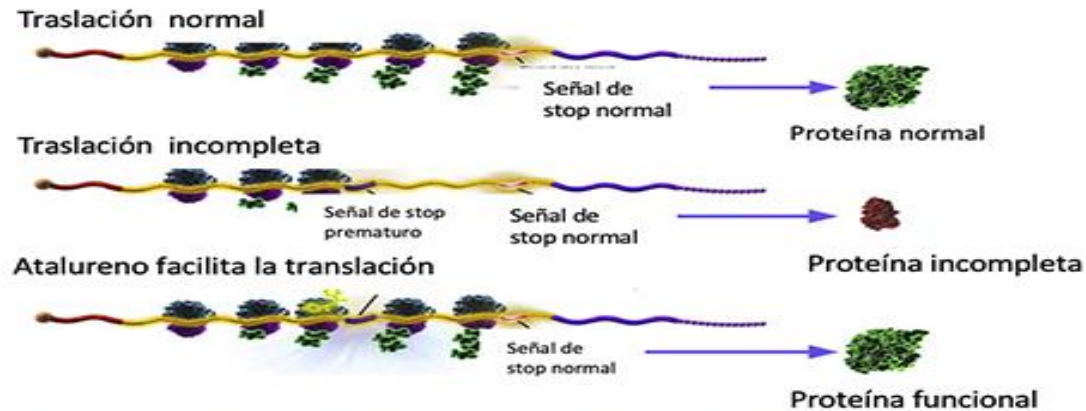
OPCIONES TERAPÉUTICAS



Comercializado

OPCIONES TERAPÉUTICAS

ATALURENO



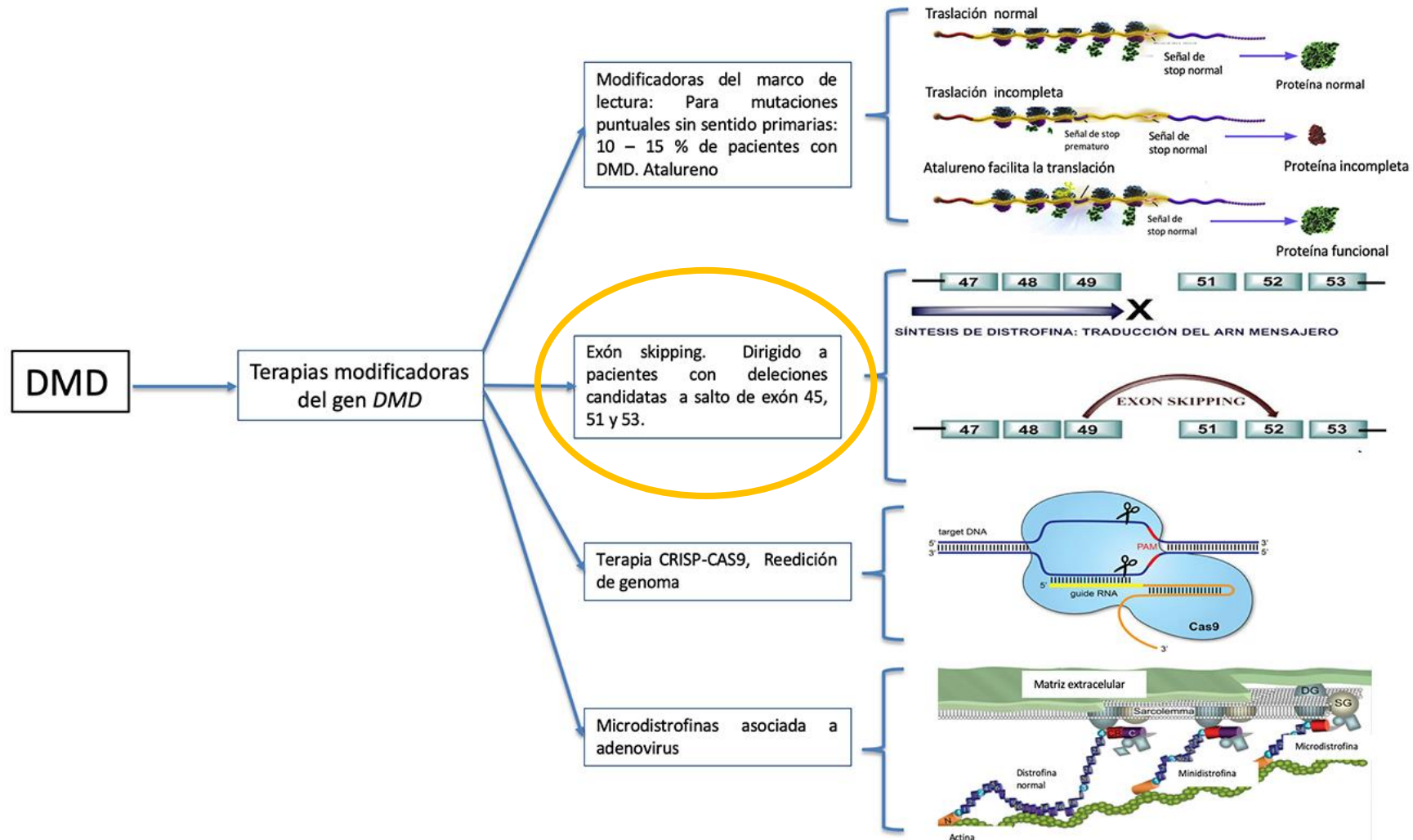
Niños ambulantes
de ≥ 5 años
***Autorización
condicional**

Mejoría en el test de los seis minutos (6MWT)
→ Prologan la marcha

1. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurología. 2019;34:469-481.

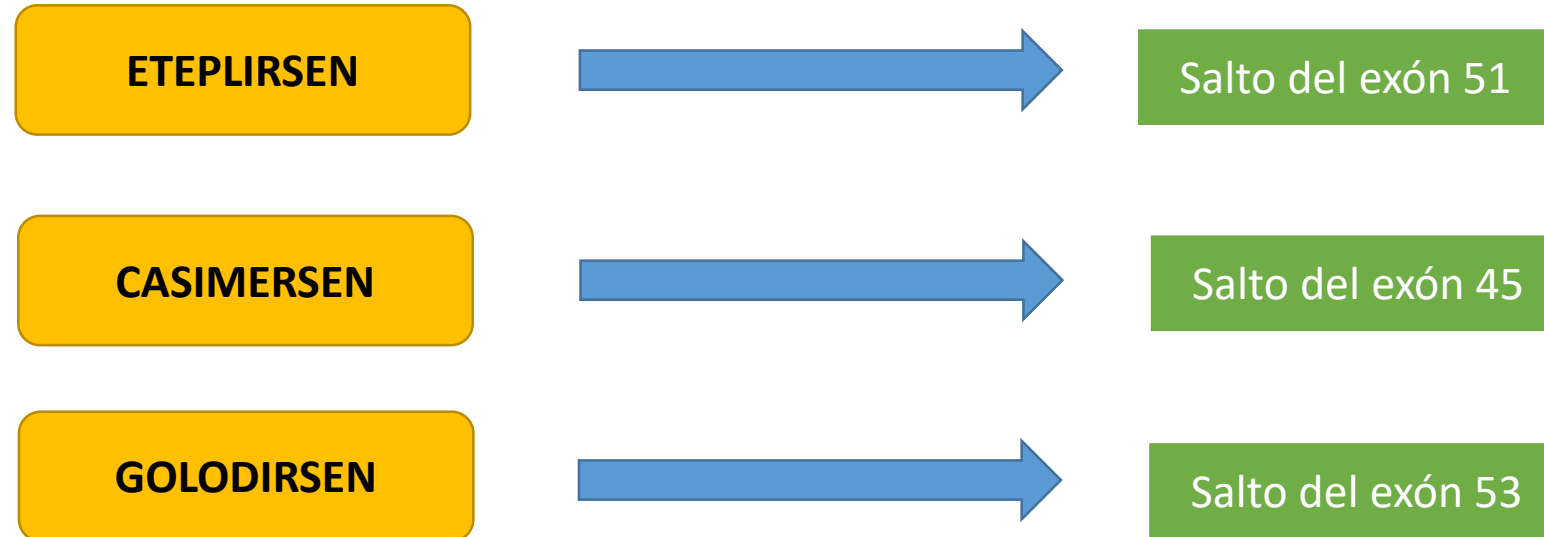
2 Avances en el tratamiento de la Distrofia de Duchenne. MEDICNA (Buenos Aires); 2019; Vol. 79 (Supl. III): 77-81.

OPCIONES TERAPÉUTICAS



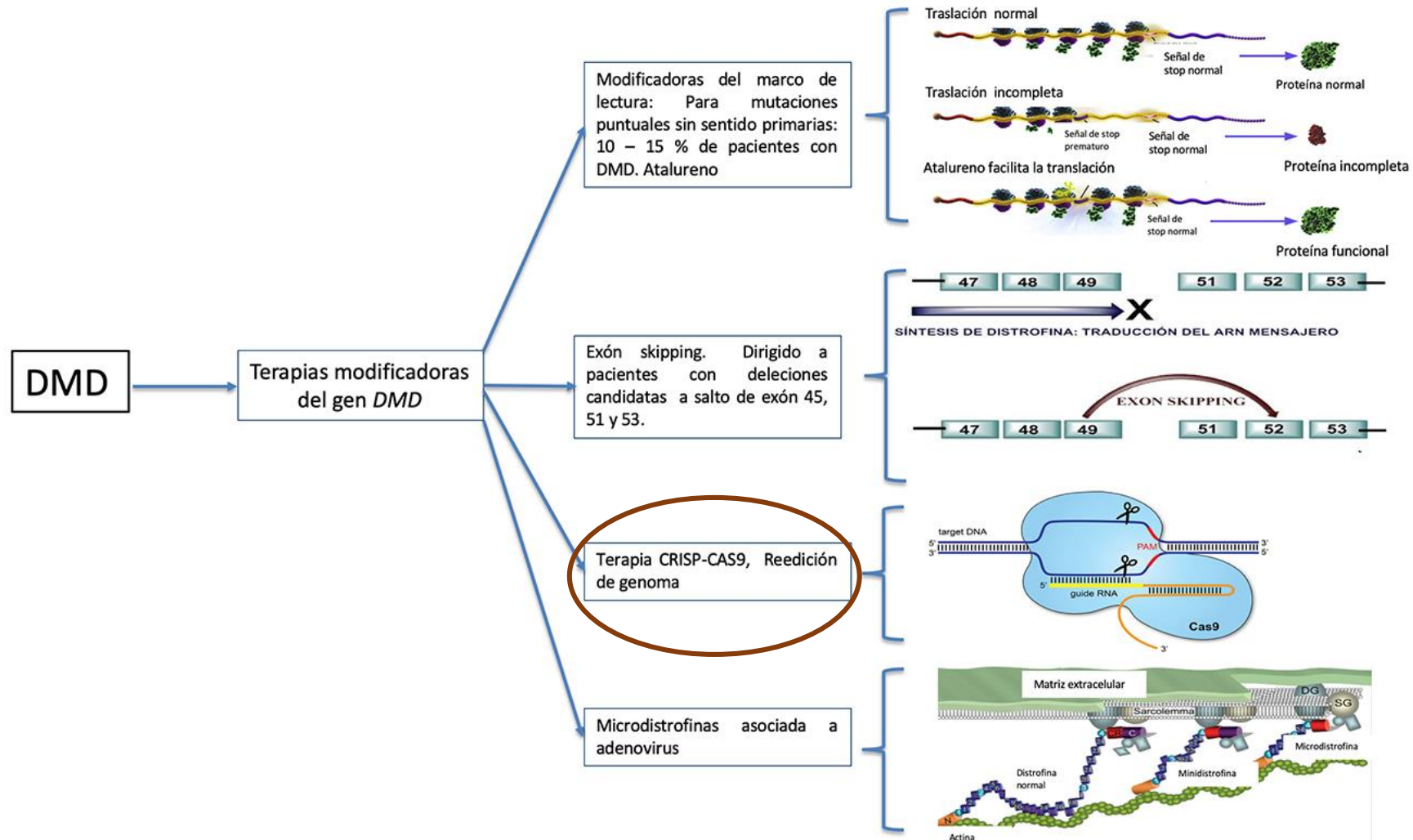
Comercializado en EEUU, no en Europa

OPCIONES TERAPÉUTICAS



Inconvenientes:
-mala captación en órganos vitales y -necesidad de repetir el tratamiento por su corta duración

OPCIONES TERAPÉUTICAS



En estudio

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Terapia CRISPR/Cas9

Adicionar genes a repeticiones palindrómicas cortas →
elimina de forma permanente la mutación del gen y restaura el
marco de lectura de la proteína

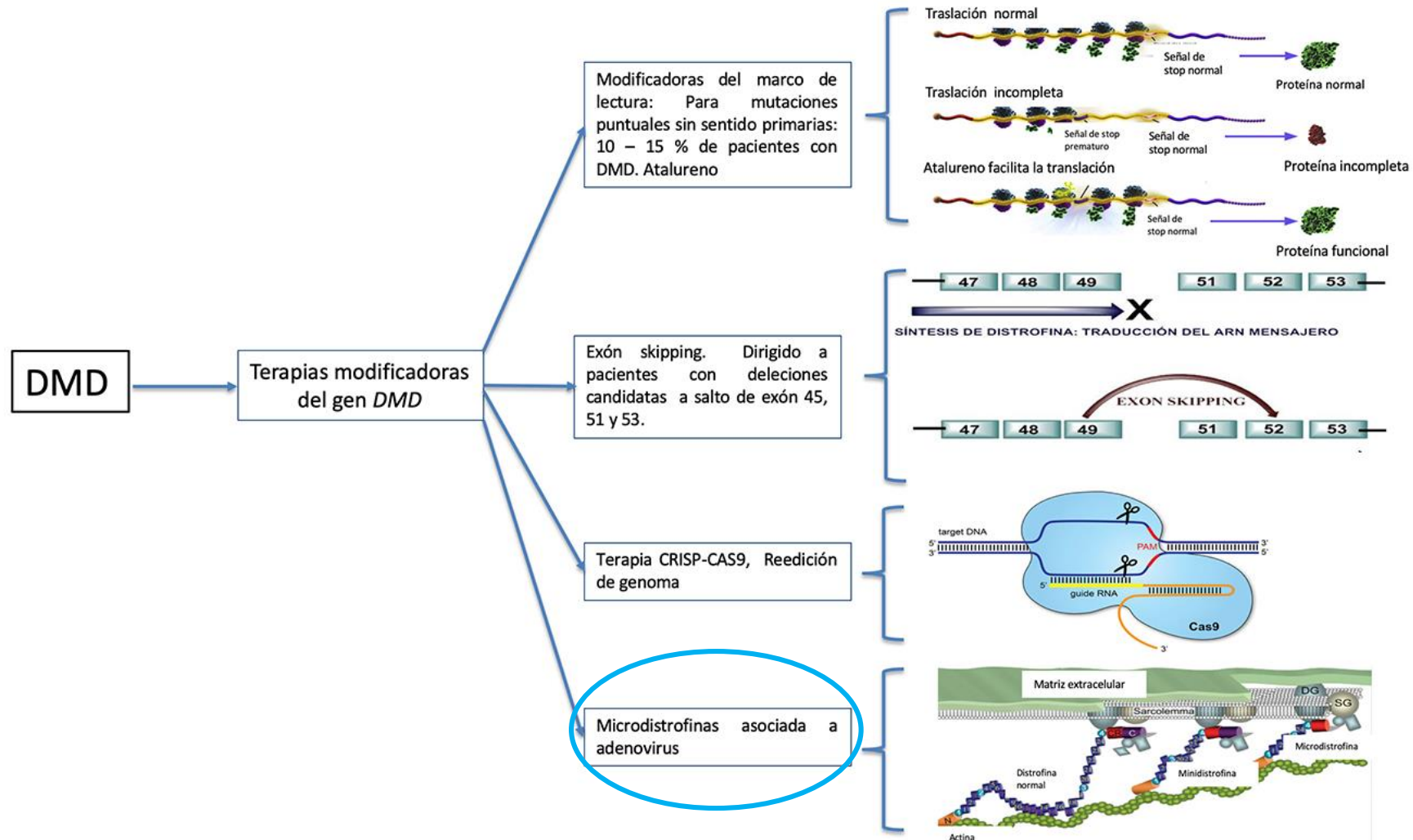
Inconvenientes:

- menor eficacia
- puede eliminar secuencias no objetivo

1. Calos MP. The CRISPR Way to Think about Duchenne's. N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1684-6.

2. Sun C, Shen L, Zhang Z, Xie X. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. Genes (Basel). 2020 Jul 23;11(8):837.

OPCIONES TERAPÉUTICAS



En estudio

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Microdistrofina

Introduce un gen de longitud funcionalmente truncado (ADNc) en un vector viral → minidistrofinas que desarrollan una función similar a la distrofina total

Actualmente:

- 4 ensayos clínicos →
- mejoría en escala NSAA
- cantidad de proteína microdistrofina expresada
- disminución de la CK
- mejoría en otras pruebas funcionales

1. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, Nease C, Lowes LP, Miller NF et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Neurol.* 2020 Sep 1;77(9):1122-1131.

2. SRP-9001 de Sarepta Therapeutics muestra mejoras funcionales en múltiples ensayos de pacientes con Duchenne [sede Web]. *Sarepta Therapeutics.* 2021 Oct. Disponible en: <https://www.duchenne-spain.org/blog/srp-9001-de-sarepta-therapeutics-muestra-mejoras-funcionales-en-multiples-ensayos-de-pacientes-con-duchenne/>

EVOLUCIÓN (CASO CLÍNICO)

Corticoterapia:
prednisona



Atalureno



Última revisión (10 años):
-Motor: camina solo largos trayectos, aunque no corre. Sube y baja escaleras con supervisión. Manipula bien los objetos.
-Cognitivo: no lee, sí copia letras y números.
-Social: bien adaptado e integrado.
-Alimentación: normal, sin disfagia.
-Sueño: normal sin apneas.

CONCLUSIONES

- En todo paciente varón con CK 5 veces el LSN hay que descartar distrofinopatía mediante estudio genético.
- La evolución clínica de esta enfermedad ha cambiado gracias a los avances en el tratamiento para la DMD.
- Aunque la DMD no presenta tratamiento curativo, las terapias génicas están en auge y suponen el futuro en el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Verdú Pérez, A. Manual de neurología infantil. Hiperckemia paucisintomática o asintomática. Madrid: Médica Panamericana; 2000. p.1092-1093.
- López Pisón J. HiperCKemia en Pediatría. Form Act Pediatr Aten Prim. 2013;6;133-8.
- Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurología. 2019;34:469-481.
- Avances en el tratamiento de la Distrofia de Duchenne. MEDICINA (Buenos Aires); 2019; Vol. 79 (Supl. III): 77-81.
- Distrofia muscular de Duchenne. Camacho Salas A. An Pediatr Contin. 2014;12(2):47-54.
- Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 18;7(1):13.
- Shieh PB, Elfring G, Trifillis P, Santos C, Peltz SW, Parsons JA et al. Members of the Ataluren Phase IIb Study Clinical Evaluator Training Group; Members of the ACT DMD Study Group; Members of the ACT DMD Clinical Evaluator Training Group. Meta-analyses of deflazacort versus prednisone/prednisolone in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. J Comp Eff Res. 2021 Dec;10(18):1337-1347.
- McDonald CM, Sajeev G, Yao Z, McDonnell E, Elfring G, Souza M et al; ACT DMD Study Group and the Tadalafil DMD Study Group. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. Muscle Nerve. 2020 Jan;61(1):26-35.

BIBLIOGRAFÍA

- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F et al. CINRG Investigators. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):451-461.
- Calos MP. The CRISPR Way to Think about Duchenne's. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1684-6.
- Sun C, Shen L, Zhang Z, Xie X. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. *Genes (Basel)*. 2020 Jul 23;11(8):837.
- Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, Nease C, Lowes LP, Miller NF et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1122-1131.
- SRP-9001 de Sarepta Therapeutics muestra mejoras funcionales en múltiples ensayos de pacientes con Duchenne [sede Web]. *Sarepta Therapeutics*. 2021 Oct. Disponible en: <https://www.duchenne-spain.org/blog/srp-9001-de-sarepta-therapeutics-muestra-mejoras-funcionales-en-multiples-ensayos-de-pacientes-con-duchenne/>

¡MUCHAS GRACIAS POR
SU ATENCIÓN!

