

Hipertransaminasemia Persistente y Enfermedad de Duchenne. Presentación de un caso

Torres Rodríguez E¹, Oyola Montes J¹, Dalia P², Reartes A², Quintana C³.

Resumen

Las transaminasas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), son enzimas que además de encontrarse en el hígado, están en otros sistemas, como en el músculo estriado. Así que su elevación no corresponde siempre a una enfermedad hepática. Las distrofias musculares, como la distrofia muscular de Duchenne (DMD), pueden conducir también a su elevación; por tanto, un hallazgo incidental o no, de hipertransaminasemia puede ser una señal de enfermedad muscular, proporcionando una oportunidad de diagnóstico temprano.

Palabras Clave: Hipertransaminasemia, Distrofia Muscular de Duchenne, ginecomastia, enfermedad hepática.

Abstract

The transaminases, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), are enzymes that in addition being in the liver, are in other systems, such as the in the fluted muscle. So its elevation does not correspond always to a hepatic disease. The muscular dystrophies, as Duchenne's muscular dystrophy muscular distrofia (DMD), can drive also to its elevation; therefore, an incidental finding or not, of hypertransaminasemia can be a sign of muscular disease, providing an opportunity of early diagnosis.

Keywords: Hypertransaminasemia, Duchenne Muscular Dystrophy, gynecomastia, liver disease.

Caso clínico

Paciente masculino, de 7 años de edad, derivado al servicio de hepatología, por hallazgo de hipertransaminasemia. Nacido a término con peso adecuado, sin complicaciones. Desarrollo neuromadurativo normal. Por baja talla se controló en el servicio de

endocrinología desde los 3 años de edad, quienes durante la última evaluación, detectaron importante aumento de transaminasas (4 veces su valor normal). Como datos positivos del examen físico encontramos un peso en percentilo 25, y percentilo 3 en la talla, se observó ensanchamiento a nivel de las pantorrillas, con leve alteración de la marcha. Neurológicamente aparenta leve retraso en el área del lenguaje.

Dentro de los resultados positivos de laboratorio obtuvimos una LDH 4.161 UI/L, CK 36.575 UI/L - MB 839 UI/L. Alteración persistente de transaminasas (AST 537, ALT 629). Electrocardiograma y ecocardiograma descartan miocardiopatía. Ecografía de hígado y vías biliares normal.

Ante la elevación marcada de creatinquinasa (CK), persistencia de hipertransaminasemia, y alteraciones musculares, se solicitó estudio molecular, que informa delecciones en los exones 1 al 13 inclusive, confirmando el diagnóstico de DMD. Inició tratamiento con deflazacort 1mg/kg/día, con lo cual el paciente se mantiene estable clínicamente.

Introducción

La DMD es una miopatía progresiva, que conlleva a una disfunción muscular. Está ligada al cromosoma X, y es causada por una mutación del gen distrofina¹. Afecta a 1 en 3.600-6000 nacidos vivos. En esta enfermedad, las membranas celulares musculares presentan una excesiva fragilidad y permeabilidad, alterando la homeostasis del calcio, provocando un daño oxidativo, favoreciendo la necrosis celular, seguida inicialmente por la regeneración².

Las células musculares presentan altas concentraciones de transaminasas, pudiendo señalar trastornos a nivel de sus membranas, cuando estas están elevadas. Se deduce entonces, que en el deterioro muscular no solamente pueden estar elevados los niveles de CK, sino además las transaminasas³.

Con este caso clínico, recomendamos un rápido abordaje en los niños con hipertransaminasemia, y CK elevada, para acelerar el diagnóstico de una distrofinopatía.

Aspecto clínico

El curso natural de la DMD, es casi estereotipado, y en ocasiones casi predecible. Las principales manifestaciones, son originadas por la ausencia de dis-

¹Alumno Curso superior de Gastroenterología Pediátrica. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Sede Hospital Elizalde

²Médico de Planta del Servicio de Gastroenterología. Gastroenteróloga y Hepatóloga. Sede Hospital Elizalde

³Jefe Servicio Gastroenterología del Hospital General de Niños Pedro Elizalde. Director de la Carrera de Médico Especialista en Gastroenterología Pediátrica. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Sede Hospital Elizalde.

Dirección Postal: Jennifer Oyola Montes. Sección de Gastroenterología Hospital General de Niños Pedro Elizalde. Montes de Oca 40 (1270). CABA E-mail: jenniferoyola2608@hotmail.com

trofina en el musculo esquelético principalmente⁴. Puede estar acompañada con baja talla, debilidad en miembros inferiores, y ampliación de la pantorrilla. La pérdida total de la deambulacion, puede estar asociada con el deterioro de otros sistemas, como la afectación de la musculatura faríngea apareciendo la disfagia, o el deterioro ventilatorio, desencadenando el fallecimiento en estos pacientes⁴.

Esta descrito el hallazgo de arritmias supraventriculares e insuficiencia cardíaca¹⁻⁴. Neurológicamente puede haber afectación del coeficiente intelectual⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico de DMD, debe ser considerado antes de la biopsia hepática en cualquier varón con aumento de las transaminasas, alteraciones musculares, y aumento sérico de CK. Inicialmente puede presentarse con dificultad para caminar, caídas frecuentes, o dificultad para subir y bajar escaleras.

Hallazgos como el signo de Gowers (apoyar las manos sobre los muslos para poder levantarse), en un niño varón, asociado o no con una marcha atípica, podría corresponder a una DMD⁶.

En la DMD, los niveles séricos de CK están aumentados 10 a 20 veces más de lo normal. La presencia de hipertransaminasemia en ausencia de hepatopatías, puede ser una señal temprana de DMD. El aumento sérico de lactato deshidrogenasa (LDH), no ayudaría al diagnóstico, ya que es inespecífico y puede estar presente en otras enfermedades⁷. La Electromiografía, no discrimina el tipo de miopatía, por lo tanto no tiene utilidad diagnóstica.

Las pruebas genéticas, son la mejor manera de establecer el diagnóstico de DMD. Cerca del 60 % de los pacientes presentan grandes deleciones de uno o más exones, en el gen de la distrofina.

La biopsia muscular muestra fibras hipertróficas "opacas" aisladas, además de sustitución del músculo por grasa y tejido conectivo¹.

En la Tabla 1, mencionamos las causas de hipertransaminasemia de acuerdo con la forma de presentación y evolución.

Tratamiento

Hay formas de manejo aceptados que pueden reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida, mediante una atención multidisciplinaria.

Manejo farmacológico

Los corticoides son la base del tratamiento para esta enfermedad, estos evitan la pérdida progresiva de la fuerza muscular, minimizan la formación de escoliosis y mejoran la función pulmonar deteriorada. El deflazacort, a dosis de 0.9 mgr/k, sería la mejor opción, por menores efectos secundarios⁸.

Manejo no farmacológico

Para mantener el rango de movimiento, la simetría, y prevenir contracturas, requiere la intervención de kinesiología. El seguimiento cardiológico, debe incluir un electrocardiograma y un ecocardiograma, anual. Se deben mantener medidas dietéticas adecuadas. Se recomienda el uso de anestésicos endovenosos, por el riesgo de hipertermia maligna like y rbdmiosis de los anestésicos inhalados⁴.

TABLA N°1

Causas de hipertransaminasemia de acuerdo con la forma de presentación y evolución

Agudas	Hepatitis: virus A, virus E Hepatitis por hipoxia Hepatitis tóxica. Obstrucción biliar Hepatitis autoinmune Enfermedad de Wilson
Crónicas	Hepatitis virales: virus B, virus C Esteatosis hepática no alcohólica Hepatitis por drogas Hepatitis autoinmune Colangitis esclerosante Hepatitis reactiva Enfermedad Celiaca Colestasis familiar progresiva Enfermedad de Wilson Déficit de alfa-1-antitripsina Fibrosis quística

Discusión

La hipertransaminasemia, a menudo instiga una investigación para descartar enfermedades hepáticas, por parte del clínico.

En una serie de casos, 19 pacientes con DMD, diagnosticado previamente por biopsia, se hallaron niveles aumentados de ALT y AST, 9 veces más de lo normal. Además se encontró una buena correlación entre los niveles de ALT y CK⁹.

En otro estudio, 65 niños con diagnóstico de DMD, confirmado mediante biopsia y estudio genético, la mayoría mostro un gran aumento de CK y de transaminasas sobre el valor normal, concluyendo que el aumento de transaminasas y CK, es habitual en la DMD¹⁰.

Nuestro paciente, presentó las mismas características clínicas acorde con la historia natural de DMD.

Coinciden su forma de presentación y datos obtenidos con las series de casos analizados anteriormente.

Proponemos el siguiente plan diagnóstico, en pacientes con ALT/AST elevada, en base a las recomendaciones del grupo de trabajo de DMD⁶.

1. Niños con hipertransaminasemia, asociado a hiperbilirrubinemia o fosfatasa alcalina elevada, se debe excluir enfermedad hepática.
2. Ante niveles aumentados en suero de gamma glutamil transpeptidasa (GGT), investigar enfermedad hepática.
3. Realizar dosaje de CK, en pacientes con hipertransaminasemia, o con aumento de la GGT, sin signos claros de enfermedad hepática.

Bibliografía

1. Basil T Darras, MD. Clinical features and diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 30, 2016.)
2. Péréon Y, Mercier S, Magot A . Duchenne muscular dystrophy pathophysiology. Arch Pediatr. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S18-23.
3. Wright M, Michele L. Yang, MD, et al. Consider Muscle Disease in Children with Elevated Transaminase. JABFM July–August 2012 ;Vol. 25 No. 4 : 536-540.
4. Camacho Salas A. Distrofia muscular de Duchenne. An Pediatr Contin. 2014;12(2):47-54.
5. Cotton S, Voudouris N, Greenwood K. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: Full-Scale, Verbal, and Performance intelligence quotients. Developmental Medicine & Child Neurology 2001, 43: 497–501
6. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol 2010;9:77–93
7. Miller M, Muscle enzymes in the evaluation of neuromuscular diseases. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 30, 2016.)
8. Basil T Darras, MD. Treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 30, 2016.)
9. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. Ann Acad Med Singapore. 2000 Nov;29(6):719-22.
10. Avaria M. de los a. y cols. Aumento de transaminasas: una manifestación de distrofia muscular de Duchenne. Rev Chilena Ped - Mayo - Junio 2012; Vol 83 - Número 3: 258-261.

4. Si aparecen signos de miopatías , hay que descartar hipertrofia en bíceps, debilidad muscular, y excluir además el signo de Gowers.
5. Valorar los antecedentes familiares.

Conclusión

Es importante tener en cuenta que la hipertransaminasemia puede ser debida a destrucción muscular y no necesariamente ser atribuida a una enfermedad hepática, con lo cual evitaríamos realizar estudios invasivos. En ausencia de patología hepática, el hallazgo de hipertransaminasemia puede ser una señal temprana de distrofia muscular, por lo que recomendamos revisar los niveles séricos de CK, para buscar evidencia de distrofia muscular.

Seguimiento de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Estinal (Colitis Ulcerosa). Presentación de un Caso

Arrieta Yáñez L¹; Fernández do Campo LM¹; Fernández V¹; Sommaruga H²; Quintana C³

Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) incluye tres entidades, Colitis Ulcerosa (CU), Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Indeterminada (CI), cada una con diferentes manifestaciones clínicas y con fisiopatología aun no bien precisada. El grado de severidad de actividad en la CU en pediatría difiere según el índice de PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) que evalúa dolor abdominal, sangrado rectal, consistencia y frecuencia de las deposiciones y sintomatología nocturna en cada paciente y aproximadamente el 5% se presentarán en forma aguda grave.

Abstract

Inflammatory Bowel Disease (IBD) includes three entities, Ulcerative Colitis (UC), Crohn's disease (CD) and Indeterminate Colitis (IC), each with different clinical manifestations and pathophysiology non well defined yet. The severity of activity in UC in pediatrics differs index PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), assessed by abdominal pain, rectal bleeding, consistency and frequency of stools and nocturnal symptoms in each patient and about 5% will be presented in fulminant form.

Introducción

La EII define a un grupo de enfermedades distintas que comparten como característica el producir inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Los dos principales tipos de EII son la CU y la EC. La CU está limitada al colon, mientras que la EC puede involucrar cualquier segmento del aparato digestivo. La fisiopatología de la EII está en investigación. La inflamación de la mucosa intestinal origina ulceración, edema, sangrado y desequilibrio hidroelectrolítico. Las manifestaciones clínicas de la EII dependen del

área involucrada, aunque frecuentemente los pacientes se presentan con diarrea sanguinolenta y tenesmo rectal. Los estudios de laboratorio casi nunca definen el diagnóstico, aunque son útiles para evaluar la inflamación subyacente y la respuesta al tratamiento. Los estudios colonoscópicos e histológicos son la piedra angular del diagnóstico. El tratamiento de la EII puede ser tanto médico como quirúrgico o una combinación de ambos¹.

Se presenta una adolescente con diagnóstico de CU de errática evolución a fin de revisar el seguimiento de un paciente con EII.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 16 años que se interna para estudio por síndrome febril de 10 días de evolución, en regular estado general, adelgazada (pérdida de 9 Kg), dolorida, pálida; con úlceras severas en boca y dolor abdominal difuso a la palpación profunda. Refiere diarrea de 2 semanas de evolución. Se toman muestras para cultivos, laboratorio (Hemoglobina= 8,5 gr/dl; Albúmina 2,5 gr/dl; Eritrosedimentación 101 mm/hs), se realiza ecografía abdominal (adenopatía de 104 mm en retroperitoneo superior y discreto líquido libre en región parietocolica derecha y Douglas). Se inicia antibióticoterapia empírica con Ceftriaxona y se programa Video Endoscopia alta (VEDA) y Video Colonoscopia (VCC) por sospecha de EII.

Se realiza VEDA (en esófago lesiones aftoides blanquecinas redondeadas de 2 mm de diámetro, algunas de ellas en racimos que afectan al órgano en toda su extensión predominando en tercio superior) y VCC (solo se progresa hasta 45 cm del margen anal por riesgo de perforación. Se observa mucosa friable, sangrante, con pérdida del patrón vascular, con úlceras, fibrina y sin áreas de mucosa indemne. Compromiso severo). **Figura 1.** Se toman biopsias de ambos procedimientos (Colitis Ulcerosa en actividad). Se inicia tratamiento con 3 pulsos de Metilprednisolona a 600 mg/m²/día.

Excelente evolución tras los pulsos de corticoides endovenosos por lo cual se rota a Metilprednisolona 1 mg/m²/día y se agrega Mesalazina 50 mg/Kg/día y Azatioprina 50 mg/día. Se constata por anatomía patológica Esofagitis crónica severa en actividad, Gastritis crónica leve y Colitis Ulcerosa en actividad. Luego de 1 mes de internación se externa para se-

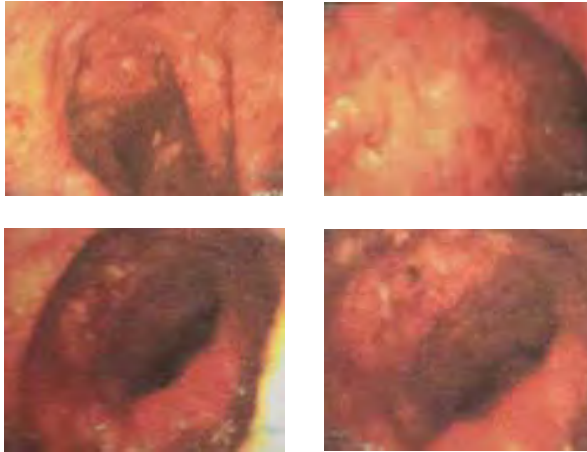
¹Alumno Curso superior de Gastroenterología Pediátrica. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Sede Hospital Elizalde

²Médico de Planta del Servicio de Gastroenterología. Gastroenteróloga y Hepatóloga. Sede Hospital Elizalde

³Jefe Servicio Gastroenterología del Hospital General de Niños Pedro Elizalde. Director de la Carrera de Médico Especialista en Gastroenterología Pediátrica. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Sede Hospital Elizalde.

Dirección Postal: Lorena Arrieta Yáñez. Sección de Gastroenterología Hospital General de Niños Pedro Elizalde. Montes de Oca 40 (1270). CABA E-mail: lorenaarrietayanez@hotmail.com

FIGURA N°1 VCC



guimiento ambulatorio de su enfermedad de base. Durante la internación se descartó enfermedad reumatológica, oncohematológica y Enfermedad Celíaca.

A los 2 meses (luego del segundo descenso de dosis de corticoides) presenta recaída clínica y química que requiere internación. Vuelve a dosis de Meprednisona a 1 mg/m²/día.

Tras el alta se mantiene estable (1 a 2 deposiciones por día bien formadas, sin pujos ni tenesmo, sin deposiciones nocturnas) pero persiste con Anemia y Eritrosedimentación acelerada. Se inicia tratamiento con Sulfato Ferroso vía oral pero por mala tolerancia se rota a endovenoso.

En los 6 meses siguientes requiere dos internaciones por dolor abdominal, distensión, registros febriles aislados y aftas orales que impedían la alimentación acompañado de reactantes de fase aguda en el laboratorio y requerimientos de pasaje de corticoides endovenosos. Teniendo en cuenta la cortico dependencia se decide rotar tratamiento a terapia biológica iniciando pasaje de Infliximab a 6 mg/Kg/día cada 2 semanas y luego mantenimiento a misma dosis cada 8 semanas.

Presenta buena respuesta clínica al Infliximab luego de la primera dosis permitiendo iniciar descenso gradual de corticoides hasta su suspensión.

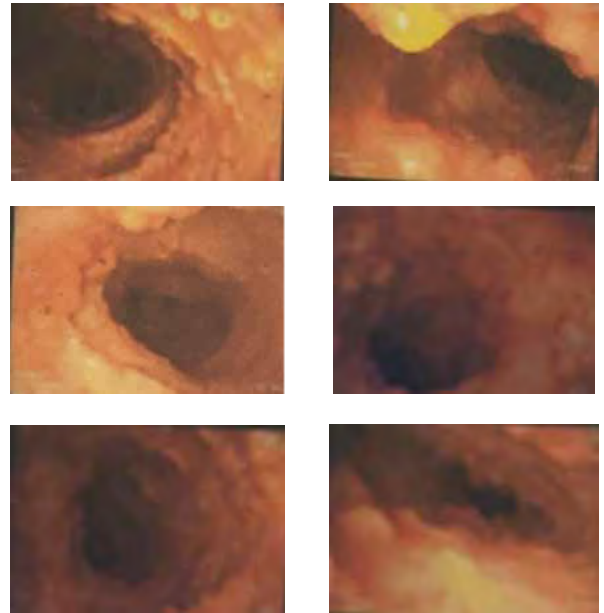
Se solicita enterorresonancia para evaluación de intestino delgado la cual se informan algunas asas intestinales con distensión subóptima en hipocondrio izquierdo y resto dentro de límites normales.

Luego de 8 meses de terapia con Infliximab presenta un episodio de proctorragia indolora que se acompaña de aftas orales, rubicundez facial y artralgia en rodilla derecha y dedos de mano izquierda sin alteración del laboratorio excepto por la anemia crónica. Se decide reiniciar corticoterapia a baja dosis que suspende por su cuenta propia un mes después.

Se realiza VEDA (lesiones en esófago sobreleva-

FIGURA N°3

VCC - Continuó tratamiento con Infliximab manteniendo estabilidad clínica. Al cumplir 18 años se deriva a centro asistencial de adultos con diagnóstico de Colitis Ulcerosa.



das, redondeadas y milimétricas de aspecto mucoso en tercios medio e inferior; resto normal) y VCC (recto y sigma con patrón mucoso y vascular conservados y múltiples lesiones polipoideas de aspecto mucoso e impresionan pseudopólipos. Desde el sigma hasta el ciego pérdida total de la histoarquitectura del órgano con lesiones sobreelevadas polipoideas que forman ramilletes dejando islotes de mucosa de aspecto habitual para ir comprometiendo toda la circunferencia, sangrantes, friables) **Figura 2.** Diagnóstico presuntivo: Enfermedad de Crohn. Resultado de anatomía patológica: Esofagitis Crónica leve; Colitis Ulcerosa Crónica.

Discusión

Es de suma importancia el diagnóstico oportuno de la CU y evaluar el grado de actividad de la misma, el cual está dado por el índice de PUCAI. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, resultados de laboratorios (anemia, hiperplaquetosis, Eritrosedimentación y Proteína C Reactiva elevadas, hipoalbuminemia, serologías pANCA (Anticuerpo Anticitoplasma Perinuclear de Neutrófilos) y ASCA (Anticuerpos Anti-Saccharomyces Cerevisiae), con una especificidad entre el 50% y el 70% para CU y EC respectivamente), hallazgos endoscópicos y resultados anatomopatológicos.²

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Megacolon Tóxico*.

- Evidencia radiográfica de dilatación colónica.
- Al menos 3 de los siguientes criterios:
 - Fiebre > 38° C
 - Taquicardia > 120 latidos/min
 - Leucocitosis > 10500/μL con neutrofilia
 - Anemia
- Además de los anterior, al menos uno de los siguientes criterios:
 - Deshidratación
 - Alteración del nivel de conciencia
 - Alteraciones hidroelectrolíticas
 - Hipotensión

*propuestos por Jansen et al.

En los pacientes con enfermedad severa refractaria a corticoides hay que descartar patología de origen infecciosa como es el caso del *C. Difficile* y el Cito-megalovirus.

Una de las complicaciones a descartar en la CU es el Megacolon Tóxico, principalmente en pacientes con uso crónico de corticoides, se debe realizar Radiografía de abdomen (criterios diagnósticos de Megacolon Tóxico) Tabla 1, se realizan hemocultivos, y con estos negativos y coprocultivos negativos para gérmenes como *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*,

Campylobacter y *C. Difficile* y parásitos como *Ameba Hystolitica* y *Giardia*, se dará inicio a la terapia antibiótica (Ceftriaxona y Metronidazol) y corticoterapia endovenosa (Meprednisona 1 - 1.5 mg/kg/día Dosis Máxima 60 mg/día) durante 1 - 2 días.

En aquellos pacientes con enfermedad refractaria con mala respuesta a los corticoides, está indicado el uso de agentes biológicos como el Infliximab, cuyos principales objetivos es obtener la remisión de la enfermedad, evitar recaídas y optimizar un adecuado crecimiento y desarrollo.³

Conclusiones

El mayor porcentaje de pacientes con EII en actividad responden a la terapia clásica, gran porcentaje de pacientes recaen y la posibilidad de mantener la remisión con la drogas convencionales es limitada y no exenta de efectos adversos.

La mayoría de los nuevos agentes terapéuticos han sido inicialmente valorados en su habilidad para inducir la remisión de la enfermedad., pudiendo documentarse la mejoría clínica, endoscópica, histológica e inmunohistológica después de la terapia.

Dado que nuevos agentes han sido investigados nuestro mayor desafío será integrarlos en el arsenal terapéutico existente, ya que es sabido que se logran mayores beneficios mediante terapias combinadas en pacientes refractarios al tratamiento convencional.

Bibliografía

1. Guía clínica GETECCU del Tratamiento de la Colitis Ulcerosa elaborada con la metodología GRADE - Fernando Gomollón, Santiago García-López, Beatriz Sicilia, Javier P. Gisbert, Joaquín Hinojosa y en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Publicación oficial de la Asociación Española para el estudio del Hígado, Asociación Española de Gastroenterología y Asociación Internacional de Gastroenterología. Año 2012.
2. All Topics are Update as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Jun 2015.
3. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. Dan Turner. JPGN _ Volume 55, Number 3, September 2012.
4. Intensificación del Tratamiento de Mantenimiento con Infliximab de la Colitis ulcerosa. Casellas, F. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2015;107(9): 525-526.