

# Aumento de transaminasas: una manifestación de distrofia muscular de Duchenne

MARÍA DE LOS ÁNGELES AVARIA<sup>1,3</sup>, MARÍA DE LOS ÁNGELES BEYTÍA<sup>3</sup>,  
KARIN KLEINSTEUBER<sup>3,4</sup>, ELIANA RODILLO<sup>4</sup>, SYLVIA ALEGRÍA<sup>2,3</sup>

1. Unidad Neurología Pediátrica. Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.
2. Unidad Gastroenterología Infantil. Clínica Las Condes.
3. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Campus Norte Universidad de Chile.
4. Unidad de Neurología Infantil, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

## ABSTRACT

### Transaminases increase: a manifestation of Duchenne's muscular dystrophy

Commonly used in clinical practice, glutamic oxalacetic (GOT) and glutamic pyruvic (GPT) transaminases are produced in various body tissues, including striated muscle, so their blood elevation is not due exclusively to liver disease. The objective of this study is to demonstrate the correlation between elevated creatin kinase (CK) and transaminases in patients with diagnosis of Duchenne muscular dystrophy (DMD), the most frequent neuromuscular disease in children. **Patients and Method:** Assessment in 61 children with diagnosis of DMD of CK, AST and ALT levels, and their correlation. **Results:** All patients had increase of CK ( $\bar{x}$  = 13.363 IU/L), AST ( $\bar{x}$  = 203 IU/L) and ALT ( $\bar{x}$  = 194 IU/L) above normal values. The increase of transaminases related directly with the increase of CK. **Conclusion:** Patients with DMD have increased transaminases, so it is necessary to include this diagnostic possibility in a child with hypertransaminemia, prior to performing liver biopsy. **(Key words:** Duchenne, muscular dystrophy, transaminases, creatin kinase).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (3): 258-261

## RESUMEN

Las transaminasas que comúnmente se utilizan en clínica, glutámico oxalacética (GOT) y glutámico pirúvica (GPT) son producidas en varios tejidos del organismo entre los cuales se cuenta el músculo estriado, por lo que la elevación de transaminasas en sangre no es producida exclusivamente por enfermedades hepáticas. **Objetivo:** Demostrar la correlación entre el alza de la creatinquinasa (CK) y transaminasas en pacientes con el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne (DMD), la enfermedad neuromuscular más frecuente en niños. **Pacientes y Método:** Evaluación en 61 niños con diagnóstico de DMD de los niveles de CK, GOT y GPT y la relación entre ellos. **Resultados:** Todos los pacientes presentaron aumento de CK ( $\bar{x}$  = 13.363 IU/L), GOT ( $\bar{x}$  = 203 IU/L) y GPT ( $\bar{x}$  = 194 IU/L) sobre los valores normales. El aumento de transaminasas se relacionó en forma directa con aumento de CK. **Conclusiones:** Los pacientes con DMD presentan transaminasas aumentadas, por lo que es necesario incluir esta posibilidad diagnóstica en niños con hipertransaminasemia, previo a realizar biopsia hepática.

**(Palabras clave:** Duchenne, distrofia muscular, transaminasas, creatinquinasa).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (3): 258-261

Trabajo recibido el 03 de enero de 2012, devuelto para corregir el 30 de enero de 2012, segunda versión el 12 de marzo de 2012, aceptado para publicación el 02 de abril de 2012.

Correspondencia a:  
María de los Ángeles Avaria  
E-mail maavaria@gmail.com

## Introducción

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una de las afecciones neuromusculares más frecuentes en la infancia. Presenta herencia recesiva ligada al cromosoma X, es heredada en un 70% de los casos y afecta a alrededor de 1 en 3 500 recién nacidos del sexo masculino<sup>1</sup>. El gen afectado, ubicado en la región Xp21, es responsable de la producción de la proteína Distrofina. Deleciones, mutaciones puntuales y duplicaciones en el gen, dan origen a una proteína truncada, que es rápidamente degradada, con la consiguiente alteración de todo el complejo de proteínas asociada a ella<sup>2</sup>. Se presenta con debilidad predominantemente proximal, que se manifiesta con dificultad o retraso de la marcha y caídas frecuentes. La debilidad es progresiva y la evolución natural conduce a la pérdida de la marcha antes de los 13 años. El diagnóstico precoz tiene importantes implicancias para el paciente, ya que el tratamiento corticoide ha demostrado lentificar la progresión de la enfermedad<sup>3</sup> y la terapia física iniciada a edades tempranas permite minimizar las contracturas que dificultan la movilidad. Para la familia permite brindar una asesoría genética oportuna. Sin embargo el diagnóstico se retrasa por consulta tardía y errores en la interpretación de las características clínicas que presenta el paciente<sup>4,5</sup>, incluyendo en algunos casos el no considerar, en un paciente asintomático, el alza de transaminasas como producto de enfermedad muscular, lo que puede corroborarse con un examen sencillo como el aumento de niveles séricos de Creatinquinasa, un sensible indicador de daño muscular.

El objetivo de este trabajo es evaluar la correlación entre el alza de la creatinquinasa (CK) y transaminasas en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne (DMD).

## Pacientes y Método

La medición de enzimas séricas creatinquinasa (CK) y transaminasas (GPT y GOT) es parte de la evaluación de rutina en pacientes con distrofia muscular en nuestro centro. En 61 niños evaluados por los autoras entre los años 1999 y 2011, controlados en el policlí-

nico de neurología del Hospital Roberto del Río y de la consulta privada, con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne confirmado mediante biopsia muscular con ausencia de la proteína Distrofina y/o análisis de genética molecular concordante con el diagnóstico clínico, se analizaron los niveles de las enzimas creatinquinasa (CK) y transaminasas (GPT y GOT) y la correlación entre ellas.

Se les aplicó el coeficiente de relación de Pearson mediante programa SMSS para evaluar si existe relación lineal entre los valores de GOT y GPT con los valores de Creatinquinasa en forma independiente.

Se aplicó la prueba t-student para los valores de GOT y GPT para determinar si existían diferencias significativas entre los valores de ambas transaminasas.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Norte.

## Resultados

El 100% de los casos mostró aumento de Creatinquinasa y transaminasas GOT y GPT sobre los valores normales. El promedio de Creatinquinasa fue de 60,7 veces el valor normal, el promedio de GOT fue 5,4 veces el valor normal y el de GPT 4,7 veces el valor normal (tabla 1).

Evaluated con la prueba de t-student las diferencias entre ambas transaminasas GOT y GPT no son significativas ( $p \leq 0,05$ , Intervalo de Confianza de 95%). Los resultados El coeficiente de correlación entre CK y GOT fue = 0,273 ( $p \leq 0,05$ ), y entre CK y GPT = 0,302 ( $p \leq 0,05$ ).

**Tabla 1. Valores promedio y de referencia de enzimas Creatinquinasa y Transaminasas**

n = 61	Valor promedio	Valor referencia
CK	13 363 (4 170 - 69 710) IU/L	$\leq 220$ IU/L
GOT	203 (53 - 642) IU/L	$\leq 37$ IU/L
GPT	194 (76 - 898) IU/L	$\leq 41$ IU/L

CK: creatinquinasa. GOT: Transaminasa glutámico oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico pirúvica.

## Discusión

Esta es la primera serie de mayor tamaño que reafirma lo mencionado por Sibley en 1949, en relación a que la aspartato-aminotransferasa y la alanino-aminotransferasa se encuentran no sólo en el hígado, sino también en otros tejidos, entre ellos el músculo esquelético<sup>6</sup>. Posteriormente se describe la presencia de estas enzimas en hígado, riñones y músculo<sup>7-9</sup>, pero frente a una hipertransaminemia, los médicos aún mantienen el foco en el estudio hepático, ignorando la posibilidad de otras etiologías. Estudios en adultos asintomáticos con elevación de transaminasas señalan mayoritariamente las causas hepáticas como etiologías probables, recomendando la biopsia hepática. Sin embargo, se ha reportado que un 7% corresponde a causas extrahepáticas como la enfermedad celíaca, miopatías y ejercicio excesivo, lo cual es probablemente más frecuente en niños<sup>10-12</sup>. Se han reportado pequeñas series de casos de distrofia muscular de Duchenne con hipertransaminemia, pero nuestra serie permite concluir que el aumento de ambas transaminasas es lo habitual en la DMD y que su aumento se relaciona en forma directa con la Creatinquinasa total, enzima ya aceptada como parte del diagnóstico y siempre aumentada en los pacientes DMD.

La aspartato aminotransferasa (AST o GOT) y alanina aminotransferasa (ALT o GPT) son enzimas intracelulares que catalizan el aspartato y la alanina a glutamina y acetyl CoA respectivamente, los cuales son utilizados en el ciclo de Krebs para la producción de energía. La GOT se encuentra en mayores concentraciones en el tejido miocárdico, seguido del músculo esquelético, hígado y riñones. En cambio, GPT muestra mayores concentraciones en hígado y riñones, con bajos niveles en músculo esquelético<sup>13</sup>. De acuerdo a esto, se esperaba encontrar niveles mayores de GOT que de GPT, sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre estas enzimas ( $p \leq 0,05$ ). Estudios anteriores mencionan esta discordancia<sup>14</sup>. Los hallazgos podrían explicarse por otros factores determinantes en la concentración plasmática, como el catabolismo enzimático y su eliminación. Estudios en

animales muestran que la eliminación renal de GPT es más lenta y que el tiempo de vida media de ésta es 42 horas, en cambio de GOT es de 17 horas<sup>15</sup>, lo que podría explicar en cierta medida nuestros resultados.

El aumento de transaminasas GOT y GPT en distrofias musculares se ha comunicado en la literatura incluso en el período asintomático de la enfermedad, como casos únicos o series pequeñas<sup>16-22</sup>.

No todas las enfermedades neuromusculares, ni todas las distrofias presentan aumento de CK, pero otras patologías musculares aparte de la DMD, que cursan con aumento de CK, también se asocian a aumento de transaminasas. Dentro de éstas se incluyen las miopatías inflamatorias, glicogenosis con compromiso muscular, sarcoglicanopatías y otras distrofias musculares<sup>23</sup>.

## Conclusión

1. Los niños con Distrofia muscular de Duchenne presentan aumento de la aspartato-aminotransferasa (GOT) y alanino-aminotransferasa (GPT), enzimas principalmente hepáticas, pero también presentes en el músculo esquelético.
2. El aumento de ambas transaminasas se relaciona en forma directa con el aumento de Creatinquinasa.
3. Reconocer la distrofia muscular como causa de hipertransaminemia tiene consecuencias inmediatas de extrema importancia: evitar realizar biopsias hepáticas innecesarias y hacer un diagnóstico precoz de distrofia muscular para iniciar el tratamiento adecuado.
4. Los pediatras deben llevar a cabo un examen físico completo de estos pacientes, buscando en particular signos sutiles como hipertrofia de pantorrillas y debilidad muscular de las extremidades inferiores y de cuello.

Se recomienda solicitar estudio de Creatinquinasa, previo a considerar la biopsia hepática en los niños con hipertransaminemia, ya que en 5 pacientes de nuestra muestra el diagnóstico inicial fue de hepatitis.

## Agradecimientos

Al Sr. Profesor Pablo Beytia Reyes, magíster en Sociología de la Pontificia Universidad Católica de Chile por su colaboración en el análisis estadístico de los datos.

## Referencias

- 1.- *Escobar D, Leshner R*: Muscular Dystrophies. Pediatric Neurology. Principles and Practice. Swaiman, Ashwal, Ferriero(eds). 4th ed. 2006; 1969-87.
- 2.- *Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM*: Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51 (6): 919-28.
- 3.- *Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al*: Practice parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2005; 64: 13-20.
- 4.- *Avaria M, Kleinstauber K, Herrera L, Carvallo P*: Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile. *Rev Med Chile* 1999; 127: 65-70.
- 5.- *Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, et al*: Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatrics* 2009; 155 (3): 380-85.
- 6.- *Sibley JA, Lehninger AL*: Aldolase in the serum and tissues of tumor-bearing animals. *J Natl Cancer Inst* 1949; 9: 303-9.
- 7.- *Thomson W, Leyburn P, Walton J*: Serum enzyme activity in muscular dystrophy. *BMJ* 1960; 2: 1276-81.
- 8.- *Wroblewski F*: The clinical significance of transaminase activities of serum. *Am J Med* 1959; 27: 911-9.
- 9.- *Pearson CM*: Serum enzymes in muscular dystrophy and certain other muscular and neuromuscular diseases. *N Eng J Med* 1957; 256: 1069-75.
- 10.- *Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M*: Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
- 11.- *Pratt D, Kaplan M*: Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Eng J Med* 2000; 342: 1266-71.
- 12.- *Limdi JK, Hyde GM*: Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003; 79: 307-12.
- 13.- *Henry JB*: Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Philadelphia, PA, W. B. Saunders, 1991: 248-84.
- 14.- *Kohli R, Harris D, Whittington P*: Relative Elevations of serum Alanine and Aspartate Aminotransferase in Muscular Dystrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (1): 121-4.
- 15.- *Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E*: Myocardial Infarction. In Harrison Principles of Internal Medicine. Kasper D, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL.(Eds) 16th ed, Mac Graw Hill, 2005; 1450.
- 16.- *Rutledge J, Andersen J, Fink CW, Strickland A*: Persistent hypertransaminasemia as the presenting finding of childhood muscle disease. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24: 500-3.
- 17.- *Schwarz KB, Burris GC, De Mello DE, et al*: Prolonged elevation of transaminase concentration in children with unsuspected myopathy. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1121-4.
- 18.- *Tim RW, Gaskell P, Stajich J*: A "liver test" is not a liver test. Measuring serum creatine kinase can identify muscular dystrophy and avoid liver biopsy. *N C Med J* 1998; 59: 238-41.
- 19.- *Korones DN, Brown MR, Palis J*: "Liver function tests" are not always tests of liver function. *Am J Hematol* 2001; 66: 46-8.
- 20.- *Morse RP, Rosman NP*: Diagnosis of occult muscular dystrophy: importance of the "chance" finding of elevated serum aminotransferase activities. *J Pediatr* 1993; 122: 254-6.
- 21.- *Stein MT, Tipnis NA, Schultz P*: Fatigue, decreased interest in play, motor delay, and elevated liver function tests in a 4-year-old boy. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23: 37-41.
- 22.- *Zamora S, Adams C, Butzner JD, Machida H, Scott RB*: Elevated aminotransferase activity as an indication of muscular dystrophy: Case reports and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 1996; 10: 389-93.
- 23.- *Uganci N, Erkan T, Serdaroglu P, Oztelik G, Dogan S, Kayaalp N*: A rare cause of high transaminasemia: autosomal muscle dystrophy with gamma sarcoglycan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (3): 327-9.