



# Titinopatías: Revisión De Esta Patología a Través De La Imagen

*Mónica Campos Pérez, Lorenzo Abad Ortiz, Jorge García García,  
Isabel Ester Lizarán Parra, Elena Lozano Setién, Irene Donoso  
Esteban, Irene Pérez Saus, Manuel Martínez Villalba.*

**Hospital General de Albacete. Albacete.**





# Objetivos

- ✓ Revisión de los hallazgos clínicos, genéticos y radiológicos que nos permiten diagnosticar las titinopatías, centrándonos sobre todo en la afectación muscular característica que podemos encontrar en la RM, apoyándonos en una serie de casos confirmados de nuestro centro que presentan dicha afectación.
- ✓ Diagnóstico diferencial con otras miopatías que puedan tener una afectación radiológica similar, sobre todo la miopatía facio-escápulo-humeral.





# Revisión del Tema

## 1. INTRODUCCIÓN

La **titinopatía (miopatía distal de Udd)** se trata de una enfermedad muscular poco frecuente, de origen genético (**autosómica dominante**), que forma parte del grupo de **miopatías distales**.

Se caracteriza por una **debilidad** en los músculos dorsiflexores del pie (**músculo tibial anterior**) que se muestran característicamente **afectados en RM de forma bilateral y simétrica**.

Aunque el **diagnóstico** se basa en la **clínica, la progresión y estudios genéticos**, esto debe completarse con pruebas complementarias, entre las cuales se encuentra la **RM muscular, que es útil** para determinar la **afectación** característica del **tibial anterior y para guía de biopsia**.

Expondremos una serie de cinco casos de nuestro centro, cuatro de los cuales corresponden a la misma familia y propondremos un **diagnóstico diferencial con la miopatía facio-escápulo-humeral**, que puede presentar afectación del tibial anterior, aunque hay datos que nos permiten realizar un diagnóstico diferencial correcto.





## 2. EL GEN TTN, LA PROTEÍNA TITÍN Y LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las **miopatías congénitas** se tratan de un **grupo heterogéneo de trastornos** que tienen en su mayor parte una presentación clínica temprana y que tienen una serie de **cambios fisiopatológicos característicos en el tejido muscular**, que pueden caracterizarse mediante **biopsia** (núcleos centrales, «multiminicores» y bastones nemalínicos).

El diagnóstico de estas miopatías congénitas recae sobre todo en las **manifestaciones clínicas**, que deben apoyar las **técnicas de imagen y los hallazgos histológicos** que obtengamos en la muestra de biopsia. No obstante, **el diagnóstico se basa fundamentalmente en el estudio genético.**

La **RM muscular cada vez es una herramienta más importante en el diagnóstico de estas entidades**, para apoyar el diagnóstico y establecer otros diagnósticos diferenciales. Además nos servirá como guía para tomar muestras representativas de biopsia.

Pero como bien decimos, es el análisis genético el que nos da el diagnóstico definitivo, habiendo descrito **más de 20 genes mutados** en los últimos años que nos dan el diagnóstico de miopatías congénitas. En particular, el **gen TTN** ha sido muy relevante para el diagnóstico de estas entidades. **La proteína Titina** es la más extensa conocida actualmente y **está codificada por este gen TTN**. Esta proteína se expresa tanto **en el músculo estriado cardiaco** como en el resto del **sistema músculo-esquelético.**





Este gen TTN contiene 364 exones y existen tres categorías principales de isoformas para la proteína Titina, en función de dónde se expresen, que son N2A, N2B y N2BA, que se basan en la presencia de los elementos N2A y N2B en las bandas I a nivel muscular.

- Las isoformas N2A se expresan sobre todo en el sistema músculo-esquelético periférico y contienen los elementos N2A, pero no los N2B.
- Las isoformas N2BA, que se expresan sobre todo en el músculo cardíaco, contienen tanto los elementos de N2A como N2B.

Tanto las mutaciones dominantes como recesivas del gen TTN se conocen como causantes de un amplio espectro de trastornos musculares cardíacos y músculo-esqueléticos.

Las titinopatías con herencia autosómica dominante incluyen la miopatía hereditaria con fracaso respiratorio precoz (HMRF) causada por mutaciones en el exón 344 así como la distrofia muscular tibial de instauración tardía (DMT o enfermedad de Udd), siendo esta última la que nos concierne en este trabajo.

La proteína Titina, al ser la más larga conocida se puede detectar con secuenciación masiva en paralelo del gen TTN y así determinar una serie de mutaciones del mismo, que es lo que da lugar a este amplio espectro de fenotipos en las titinopatías.





## 3. LA DISTROFIA MUSCULAR TIBIAL (DMT) O MIOPATÍA DISTAL DE UDD

### 3.1. Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, esta miopatía tiene una **elevada prevalencia en Finlandia** (15:100.000 individuos), siendo la enfermedad más común en esta región, por una **mutación fundadora** (mutación 293376ddA en el gen Titín). Aunque también ha sido identificada en otros países europeos y se ha descrito una mutación **característica en España (variante ibérica, con una mutación pLys35963)**.

### 3.2. Etiología

Etiológicamente está ligada a **mutaciones en el gen TTN (2q31) que codifica la proteína Titina**. La mutación fundadora finlandesa comentada (FINmaj) está localizada en el último exón 363 (Mex6). Pero se han identificado otras mutaciones en el gen TTM que causan esta DMT en poblaciones no finlandesas, como la forma ibérica que hemos comentado. Algunas de estas mutaciones en la región C-terminal de la Titina pueden ser recesivas y manifestarse la enfermedad en homocigosis o heterocigosis compuesta. De esta forma, una mutación FINmaj que se manifiesta en homocigosis o en combinación con mutaciones recesivas que truncan a la Titina, causa distrofias musculares autosómicas recesivas de aparición temprana.





### 3.3. Presentación clínica

Desde la perspectiva clínica, la DMT se manifiesta normalmente a los **35-40 años de edad**, siendo infrecuente que lo haga después de los 60 años.

Los hallazgos clínicos son una **debilidad de progresión lenta y atrofia de los músculos tibiales anteriores** de forma **simétrica** (aunque puede permanecer asimétrica durante los primeros años), lo que conlleva una **disminución de la dorsiflexión**.

De **forma más tardía** (tras 10-20 años del inicio de los síntomas) se afecta la **musculatura extensora larga de los dedos de los pies** que conlleva un **pie caído** que conlleva dificultad de la marcha y tropiezos frecuentes.

Más tardíamente, **a los 60-70 años de edad**, podemos encontrar pacientes con afectación de los músculos proximales de las articulaciones, sobre todo de la **musculatura isquiotibial**. Esto hace necesario el uso de bastón para la marcha en estos pacientes.

**No se afectan** los músculos **extensores cortos de los dedos** y es muy poco frecuente la afectación de **extremidades superiores**.

El **fenotipo de esta enfermedad es variable** y puede presentarse con **formas leves** (que pueden permanecer indetectables hasta edades muy avanzadas) o puede tratarse de **formas fenotípicas aberrantes** (9% de casos) con afectación muscular proximal o de la musculatura posterior de los miembros inferiores desde el inicio.





### 3.4. Diagnóstico

Para diagnosticar esta entidad, tenemos que tener en cuenta:

- Lo **hallazgos clínicos** de miopatía distal ya comentados, sobre todo la **debilidad en la dorsiflexión del tobillo entre la cuarta y séptima década** de vida.
- Alteraciones en el **electromiograma**. **Cambios miopáticos profundos en el músculo tibial anterior** con preservación del músculo extensor corto.
- Concentración de **CK en suero**. Puede ser **normal o ligeramente elevada**.
- Hallazgos en **RM**. **Degeneración grasa selectiva del músculo tibial anterior u otros compartimentos anteriores** de los miembros inferiores a nivel distal.
- **Biopsia muscular**. Mostrará cambios distróficos progresivos en los **músculos tibiales anteriores** con **vacuolas** bordeadas en un primer momento y posteriormente un **reemplazo del tejido muscular con tejido adiposo**.

El **diagnóstico definitivo** se establece mediante análisis genético que muestre una variante patógena heterocigótica en el último exón del **gen TTN**, identificado mediante **test genético molecular** que pueden variar en función del fenotipo (single-gene test, paneles multigén, secuenciación genómica).





### 3.5. Tratamiento

El tratamiento se realiza **en función de la severidad** de la afectación muscular y suele centrarse en el pie caído y limitación de la dorsiflexión. Puede ir desde **fisioterapia y dispositivos ortopédicos** para mejorar el pie caído típico o **trasposición de tendones del tibial posterior** en afectación severa por pie caído, que se puede llevar a cabo en pacientes entre 40-50 años para reemplazar la disfunción de los músculos tibiales anteriores y extensores largos de los dedos de los pies.





## 4. EL PAPEL DE LA RM MUSCULAR PARA EL DIAGNOSTICO DE MIOPATÍAS Y DMT

La RM es una herramienta útil en el diagnóstico de todas las miopatías en general y de la DMT en particular, ya que ponen de manifiesto una serie de hallazgos que correlacionados con los datos clínicos y genéticos nos llevarán al correcto diagnóstico de estas entidades.

Los hallazgos son prácticamente los mismos para todas las miopatías, ya que encontraremos **en fase aguda un aumento de señal** en secuencias T2 con supresión grasa o **STIR** que traducen **edema** y en **fases posteriores** (cuando ya exista **degeneración grasa del músculo**) veremos **hiperintensidad en secuencias T1**.

Lo importante en estos casos es **determinar la localización de ésta afectación**, que como ya hemos dicho en el caso de la **miopatía de Udd o DMT**, será **predominante en compartimentos anteriores de la pierna** (sobre todo el **músculo tibial anterior**), que en un inicio puede ser **asimétrica** pero luego **será simétrica**.

Si hay **afectación de los extensores largos del pie o la musculatura isquiotibial**, también nos dará información sobre la **evolución** de la enfermedad, ya que estos grupos musculares **se afectan de manera más tardía** en estos pacientes.

Localizar el edema y los cambios grasos, también nos permitirá **determinar la zona más óptima para la muestra de biopsia**, que también podremos obtener **guiada con técnica de imagen** (RM, TC o ecografía), para así obtener unos resultados histológicos óptimos.





## ***PUNTOS CLAVE PARA LA EVALUACIÓN CON RM EN LAS MIOPATÍAS (PROTOS E INTERPRETACIÓN)***

Los protocolos para valoración de enfermedades musculares hereditarias se han modificado escasamente en los últimos años.

Las diferentes miopatías como hemos dicho, tienden a afectar selectivamente ciertos grupos musculares y respetar otros de manera más o menos consistente, por lo que hay una serie de **patrones característicos** para cada una. La dificultad de interpretación de estos estudios radica en el gran número de miopatías existentes, ya que cada una tiene su patrón característico de afectación, que además a veces pueden superponerse.

### **PUNTOS CLAVE**

- ✓ El **plano de mayor utilidad es el axial**, puesto que permite una **mejor evaluación topográfica** de compromiso de los músculos.
- ✓ Por otro lado, la **secuencia más útil es la potenciada en T1**, donde quedan **mejor demostrados los focos de reemplazo adiposo** del músculo.
- ✓ Las **secuencias STIR** generan información **complementaria** mostrando el **grado de edema/cambios inflamatorios** en el músculo, que son **más precoces** en este grupo de enfermedades.





Los protocolos de miopatías suelen ser sencillos y suelen incluir secuencias potenciadas en T1, T2 y STIR en planos axial y coronal de brazos y piernas.

- Los protocolos suelen por tanto incluir **imágenes potenciadas en T1 en plano axial, agregando un plano coronal** si se tiene la opción de RM de cuerpo completo, para valorar la infiltración por tejido adiposo de los músculos, que además es un hallazgo que sirve como **marcador de la progresión** de enfermedades neuromusculares, así como **su distribución**, que nos permite acotar las posibilidades diagnósticas.
- Las secuencias **T2 supresión grasa o STIR**, estudiando el mismo área que las secuencias potenciadas en T1 nos permitirán determinar la existencia de **edema/inflamación**.
- Para monitorizar de la progresión de la infiltración grasa también es ha propuesto realizar secuencias de densidad protónica (con separación de agua-grasa), para tener un método cuantitativo de progresión, en comparación con las secuencias T1.
- Las técnicas de espectroscopia y perfusión han sido poco evaluadas hasta el momento y por lo tanto no debemos incluirlas en nuestros protocolos habituales para estudio de miopatías.





En cuanto a la **interpretación de las imágenes** que obtengamos, como ya hemos dicho las secuencias potenciadas **en T1 son fundamentales para establecer si hay o no infiltración grasa muscular** y en qué grado.

- En **fase diagnóstica** de estas patologías, lo primero es establecer **cuál es el patrón de afectación**, lo que nos permitirá en primera instancia **establecer los diagnósticos diferenciales**. En este caso la afectación del músculo **tibial anterior bilateral y simétrico para la miopatía de Udd**.
- Una vez que tenemos **establecido el patrón** de afectación y los posibles diagnósticos diferenciales podemos decir según la secuencia si existe:
  - **Infiltración grasa**, con las secuencias T1.
  - **Edema muscular**, con las secuencias T2 supresión grasa o STIR.
- **Una vez hecho el diagnóstico de una miopatía**, en este caso la miopatía de Udd, podemos usar en **controles posteriores** estas mismas secuencias para:
  - **T1**: establecer la **severidad de la infiltración grasa** (por ejemplo según la escala propuesta por Mercuri et al. (2002) en la Tabla 1 o por Kornblum et al. (2006) en la Tabla 2). En sucesivos controles podemos usar esta escala para ver la **progresión** de la afectación muscular.
  - **T2 supresión grasa o STIR**: muestran el **grado de edema muscular** (inflamación) que es anterior a la infiltración grasa. En fase diagnóstica son hallazgos que complementan a los hallazgos en T1. Pero son muy útiles en el **control y seguimiento** de la enfermedad, para **valorar su actividad** y como **guía de biopsia**.





## PUNTOS CLAVE

- En **fase diagnóstica**, lo primero es establecer **patrones de afectación y diagnósticos diferenciales**:
  - Lo más importante es el **T1** (grado de infiltración grasa y su distribución).
  - El **T2 supresión grasa o STIR** aporta información complementaria.
- En **fase de seguimiento**, ver **la severidad de la afectación y si progresan** la infiltración grasa y el edema.
  - Con el **T1 y escalas** establecemos la **severidad de infiltración grasa** y comparamos con previos (**ver si hay progresión**).
  - Aquí es más útil el **T2 supresión grasa/STIR** al comparar con previos y ver si aumenta o no la actividad de la enfermedad y como **guía para biopsia** si es necesaria.

**Tabla 1.** Escala propuesta por Mercuri et al. (2002) para la evaluación del grado de cambios distróficos y/o infiltración grasa en músculo estriado.

GRADO	CARACTERÍSTICAS	% COMPROMISO VOLUMEN MUSCULAR
<b>1 (Normal)</b>	Músculo <b>normal</b>	<b>0 %</b>
<b>2 (Leve)</b>	Apolillados, con <b>focos dispersos</b> de infiltración grasa	<b>&lt; 30 %</b>
<b>3 (Moderado)</b>	Infiltración grasa que <b>tiende a confluir</b>	<b>30-60%</b>
<b>4 (Severo)</b>	<b>Difuso.</b> Compromiso con mayor confluencia de área de infiltración grasa. Puede existir reemplazo por tejido conectivo. Se hacen visibles estructuras neurovasculares.	<b>&gt; 60 %</b>





**Tabla 2.** Escala propuesta por Kornblum et al. (2006) para la evaluación del grado de cambios distróficos y/o infiltración grasa en músculo estriado.

GRADO	CARACTERÍSTICAS
<b>0 (Normal)</b>	<b>No hay</b> focos adiposos
<b>1 (Moteado discreto)</b>	Focos adiposos <b>esporádicos dispersos</b>
<b>2a(Moteado moderado)</b>	Focos adiposos <b>numerosos dispersos</b>
<b>2b(Moteado avanzado)</b>	Focos adiposos <b>numerosos confluentes</b>
<b>3 (Degeneración grasa completa)</b>	<b>Reemplazo</b> del músculo por tejido adiposo y conectivo





## 5. DISTROFIA FACIO-ESCÁPULO- HUMERAL (DFSH), UNO DE LOS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE LA DMT.

Dentro del extenso grupo de miopatías, la DFSH es una de las que debemos tener en cuenta a la hora de establecer los diagnósticos diferenciales con la DMT.

La DFSH se trata de una **enfermedad neuromuscular progresiva** en la mayoría de los casos y que únicamente afecta al sistema músculo esquelético, con afectación predominante de la **musculatura estriada de la cara, los hombros y brazos**.

Es poco frecuente (1/20.000), aunque dentro del grupo de las miopatías es la tercera más frecuente.

Tiene un origen genético, también se trata de un **trastorno autosómico dominante** por una anomalía genética en el brazo corto del **cromosoma 4 (4q35)**.

Suele aparecer entre los **30-50 años** y es más grave la afectación cuanto más temprana es su aparición. Suele **comenzar con síntomas faciales**, aunque suelen ser los síntomas por **debilidad a nivel de la musculatura de los hombros** la que suele ser primer motivo de consulta (dificultad de elevación de hombros, hombro caído). Suele **progresar con debilidad para la extensión de muñecas, músculos abdominales y finalmente musculatura extensora del pie y rodilla**.





Es en este último escenario de afectación distal de miembros inferiores donde debemos establecer el diagnóstico diferencial con la DMT, puesto que **también se afecta la musculatura extensora del pie** y puede haber **afectación del tibial anterior** en ambas entidades, sin embargo en la **DMT** esta afectación suele ser **simétrica y bilateral**, mientras en la **DFSH** esta afectación suele ser **unilateral** y si es **bilateral** es **asimétrica**.

Además hay que tener en cuenta la **afectación de otros grupos musculares faciales y humerales** que hemos comentado y que no aparecen en la DMT, además de las **diferencias en el análisis genético**.

**Como radiólogos**, debemos tener en cuenta estas diferencias en la afectación muscular a la hora de interpretar el edema o atrofia grasa muscular en la RM y asociarlo con una de estas dos entidades.

Debemos **correlacionarlo con los datos clínicos**, ver si hay **otros grupos musculares afectados** bien en la exploración clínica o en nuestra exploración por RM. Es importante **describir la localización de la afectación** muscular, si es **edema o grasa**, la **extensión de la misma** y qué **compartimentos musculares están afectados** (si predominan en la musculatura flexora o extensora), así como si esta **afectación es simétrica o asimétrica**.





## 6. CASOS CLÍNICOS DE NUESTRO CENTRO DE DMT

A continuación, presentaremos cinco casos clínicos de miopatía de Udd o DMT de nuestro centro, cuatro de los cuales pertenecen a la misma familia con mutación 293376ddA para el gen Titín. El quinto caso no pertenece a este núcleo familiar y se trata de una paciente con la variante ibérica y mutación para el gen Titín pLys35963.

Expondremos brevemente los hallazgos clínicos para cada uno de los casos y nos centraremos sobre todo en los hallazgos mediante RM que apoyan estos datos clínicos y son típicos de DMT.

También expondremos un caso de distrofia facio-escápulo-humeral, que debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial a la hora de diagnosticar la DMT.

Las **RM** que mostraremos se basan en **los protocolo de miopatías** que se realizan en el servicio de Radiología de nuestro centro, donde se obtienen según protocolo habitual las siguientes secuencias y planos desde **región glútea hasta tobillos de miembros inferiores (MMII)**:

- T1 coronal y axial.
- STIR coronal y axial.





## CASO 1

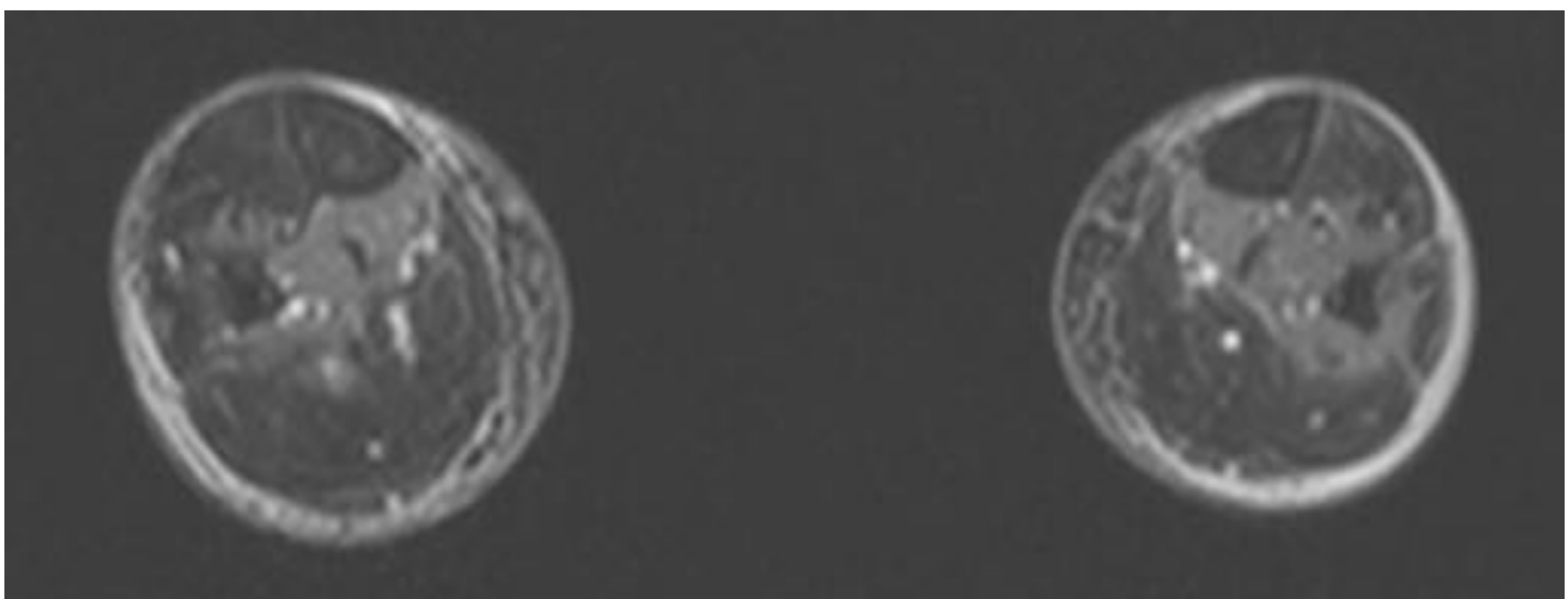
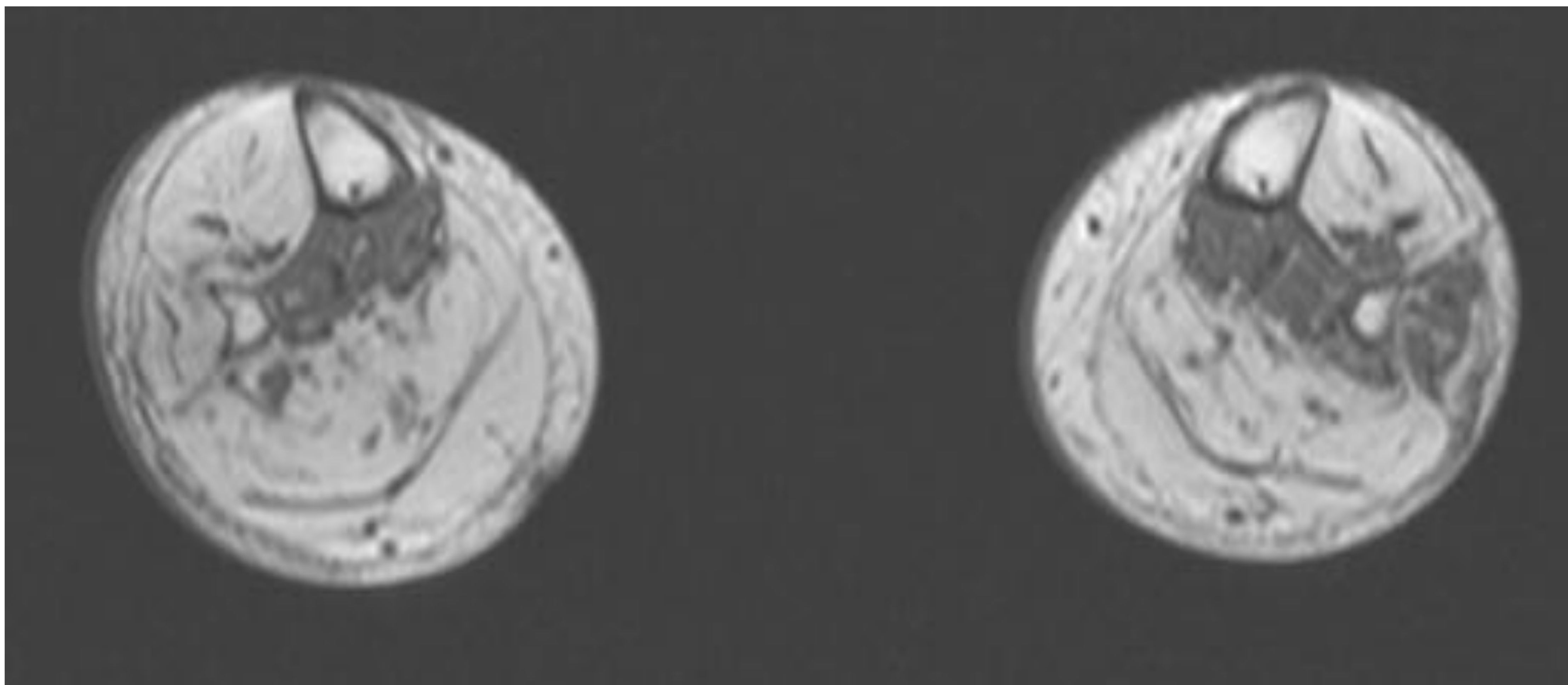
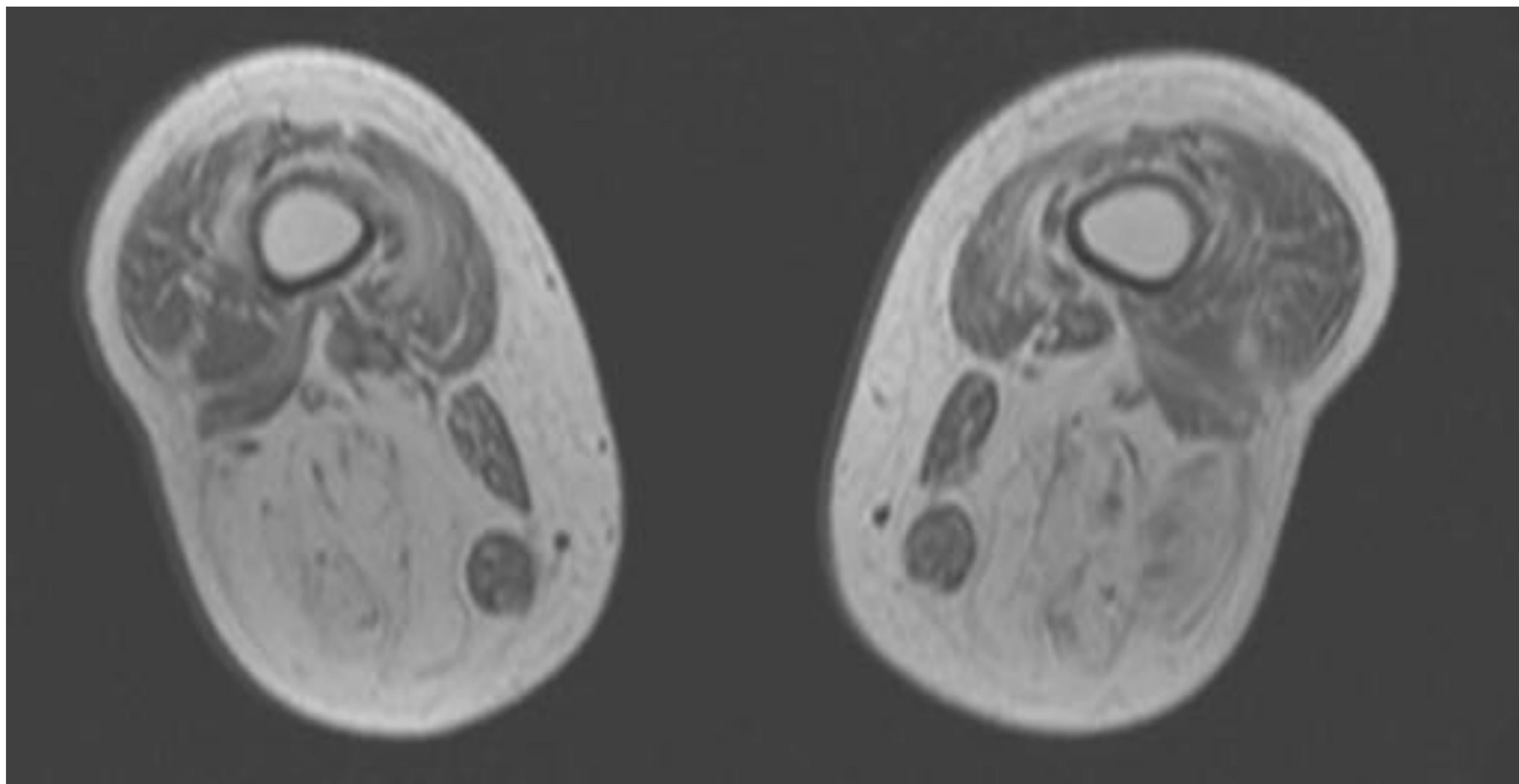
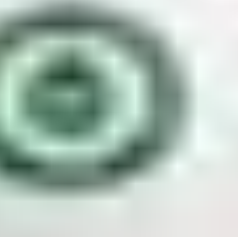
Mujer que a los 75 años comienza con debilidad de MMII a nivel distal, sobre todo en miembro inferior derecho.

Se realizó un electromiograma muestra también afectación muscular primaria de predominio en musculatura distal de MMII, sobre todo en tibial anterior y peroneo largo.

En este contexto, con la sospecha de miopatía distal, se realiza una resonancia magnética de MMII sin contraste intravenoso donde se objetivaron hallazgos de DMT en este contexto clínico.

Finalmente, se confirmó mediante estudio genético, la paciente porta la mutación 293376ddA para el gen Titín.





Cortes axiales de RM a nivel de muslo y pierna (secuencia T1) y a nivel de pierna (secuencia STIR). Se observa importante atrofia muscular e infiltración grasa en la musculatura isquiotibial de la cara posterior de ambos muslos y en los compartimentos anterior y posterior de ambas piernas, afectando al tibial anterior y a la musculatura gemelar. No se observa edema muscular en MMII. Leve engrosamiento y alteración de señal subcutáneo en caras laterales de piernas por edema.





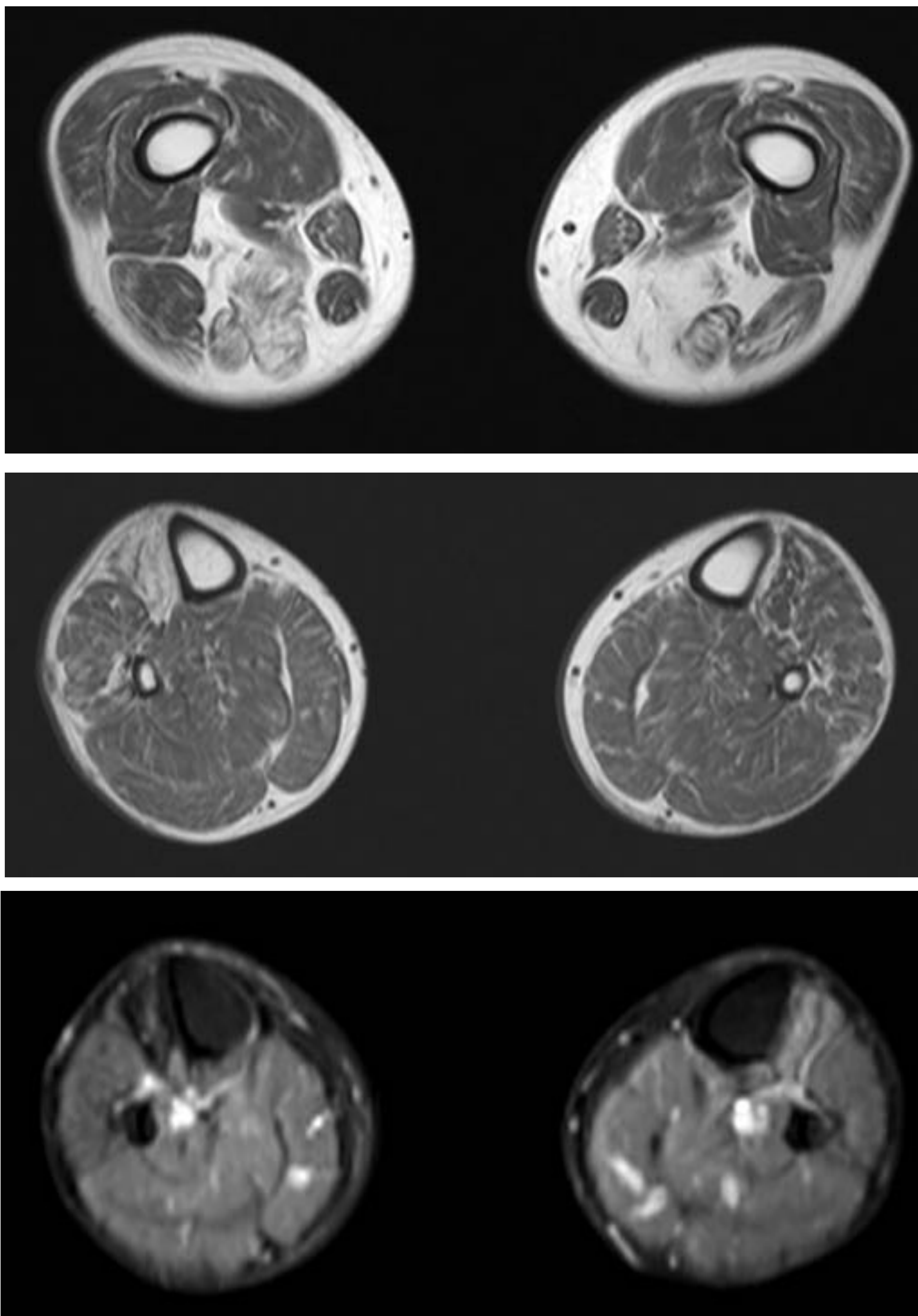
## CASO 2

Varón de 62 años que se estudió por dolor óseo generalizado.

Se realizó RM con protocolo de miopatías (MMII) sin contraste intravenosos con hallazgos de atrofia muscular (cambios grasos) y edema en ambos MMII, que mostramos con más detalle a continuación, que por su distribución era sugestiva de miopatía de Udd.

El estudio genético confirmó la sospecha de miopatía de Udd, siendo también portador de la mutación 293376ddA del gen Titín.





Cortes axiales de RM a nivel del muslo (secuencia T1 ) y pierna (secuencia T1 y STIR). Se observa atrofia muscular tanto en los muslos como en las piernas afectando a la musculatura isquiotibial en los muslos de forma asimétrica, más en el lado izquierdo y en compartimento anterior de piernas, sobre todo derecho. En secuencia STIR se observa leve edema en el músculo tibial anterior.





## CASO 3

Mujer que comenzó a los 35 años con un cuadro clínico lentamente progresivo consistente en debilidad de ambas piernas que le dificulta caminar (imposibilidad para correr) y tropiezos frecuentes con tendencia a caídas.

En la exploración clínica se observó una amiotrofia de ambas piernas y en la analítica destacó una CK de 711.

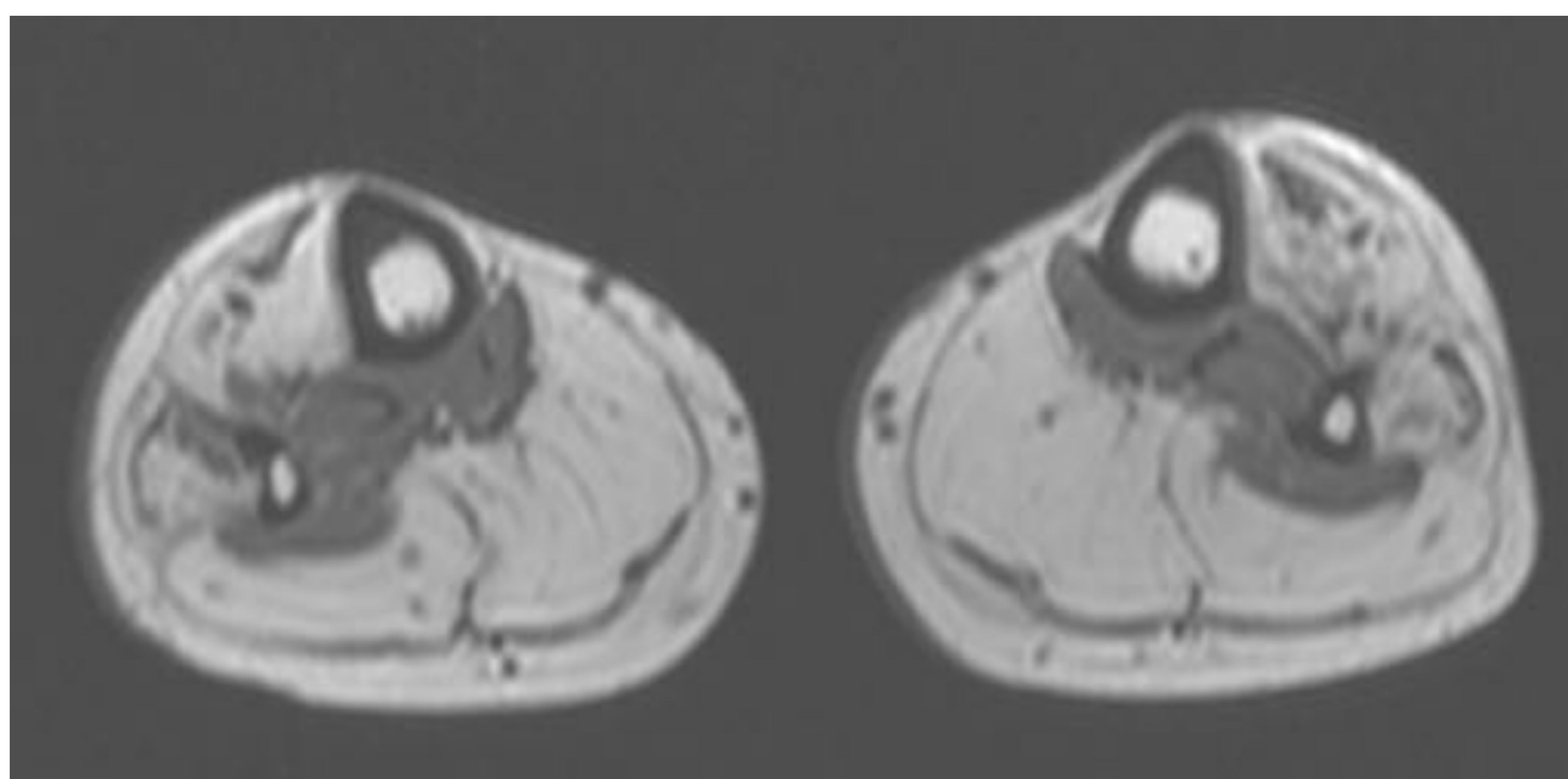
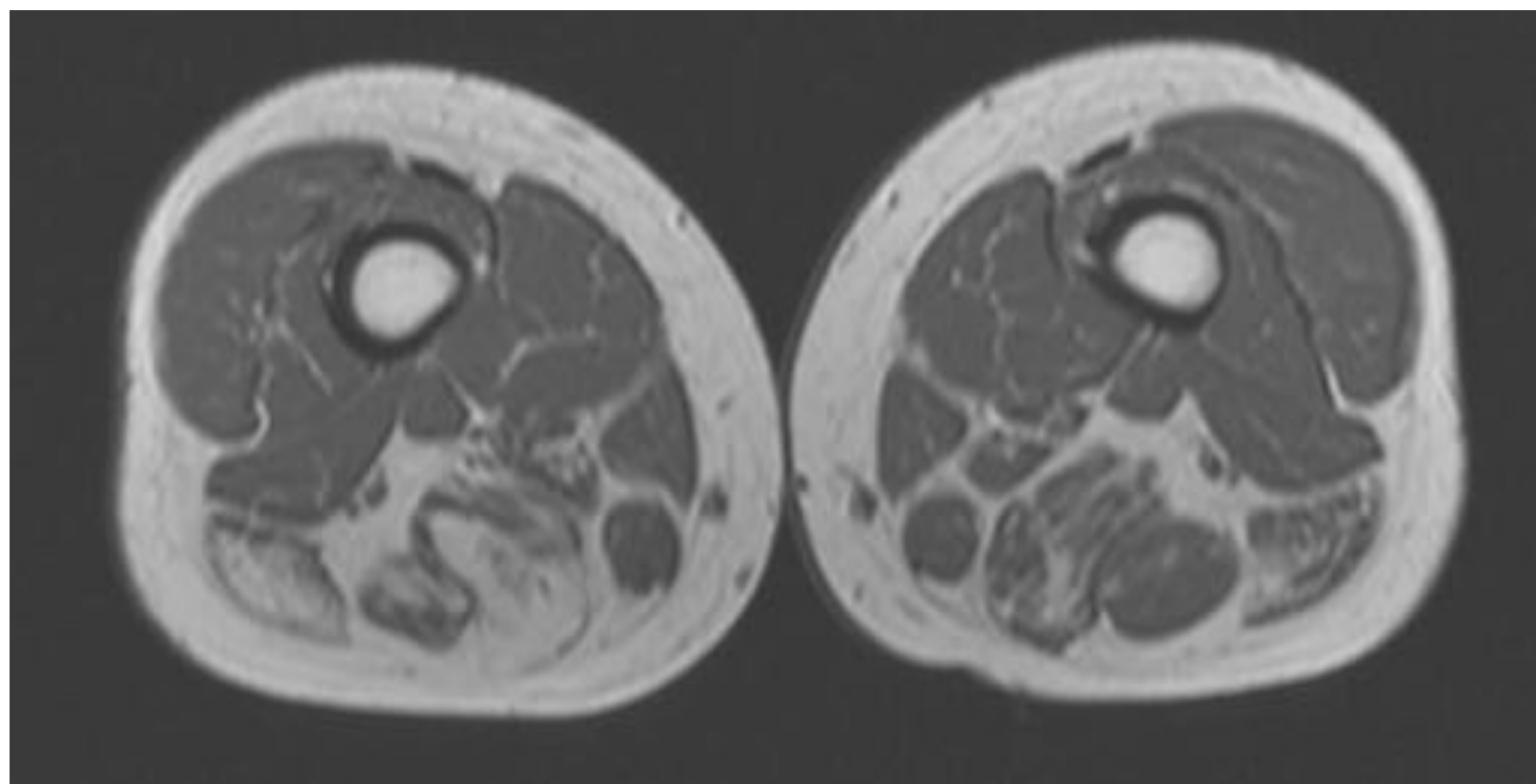
Se completó el estudio con una resonancia magnética de MMII sin contraste intravenoso y un electromiograma.

En el electromiograma se objetivaron datos de enfermedad muscular primaria severa en MMII.

La RM de MMII con protocolo de miopatías mostró una importante atrofia muscular con infiltración grasa, sobre todo en compartimento posterior.

Se confirmó miopatía distal mediante el estudio genético por mutación 293376ddA del gen Titín.





Cortes axiales de RM de MMII (secuencia T1). Se observa una atrofia muscular con infiltración grasa que afectaba al compartimento posterior de ambos muslos, siendo más acusado en el derecho, y afectación más llamativa en las piernas, afectando a los compartimentos anterior, posterior y lateral.





## CASO 4

Varón con 38 años que comenzó con un cuadro insidioso de debilidad y pérdida de masa muscular de inicio en brazo izquierdo y que posteriormente se extendió a pierna izquierda.

En la exploración física el paciente presentaba atrofia pectoral bilateral y de brazo izquierdo, imposibilidad para levantar los brazos por encima de 90º y atrofia de ambos miembros inferiores. Además, no podía realizar la marcha en puntillas por debilidad distal.

Se realizó un estudio analítico donde se evidenció hipercalemia (valores entre 196-790).

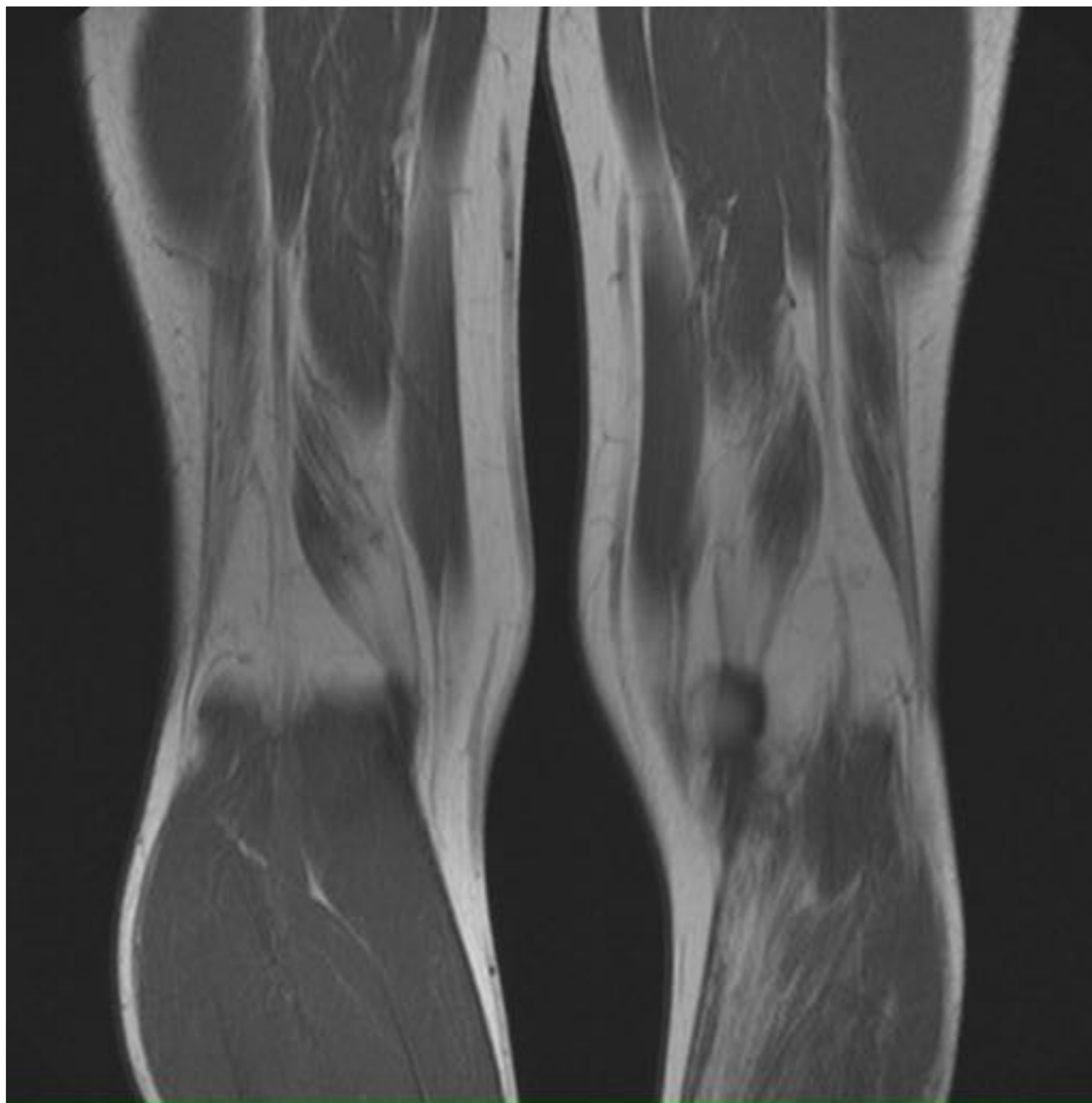
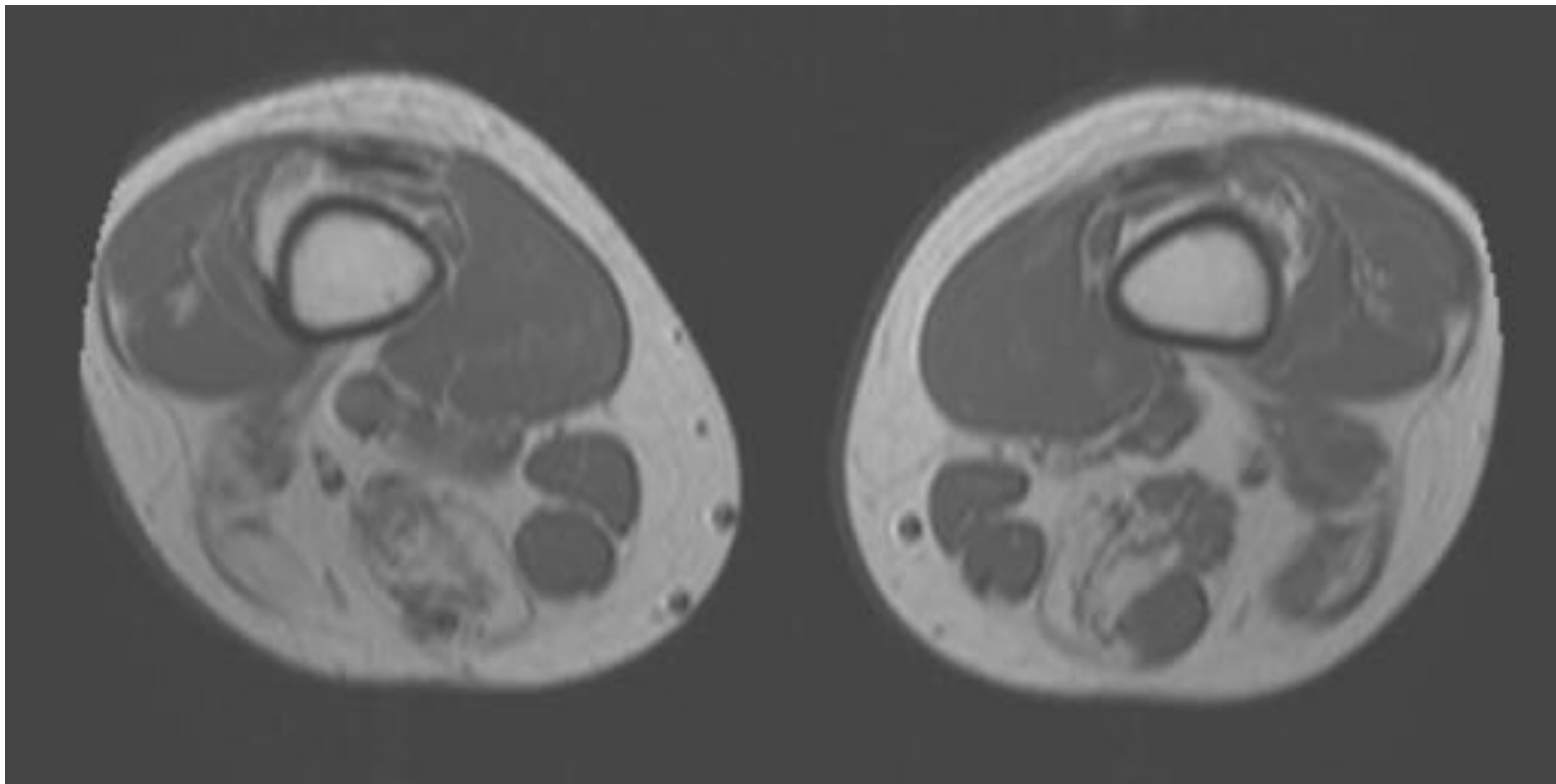
Ante la sospecha clínica se decidió realizar un electromiograma y una RM con protocolo de miopatías.

El electromiograma presentó datos de afectación muscular primaria a nivel pretibial bilateral y en región bicipital izquierda.

Se completó el estudio con una resonancia magnética de MMII sin contraste intravenoso, que mostró cambios por infiltración grasa y edema en ambos MMII, que comentamos con más detalle a continuación.

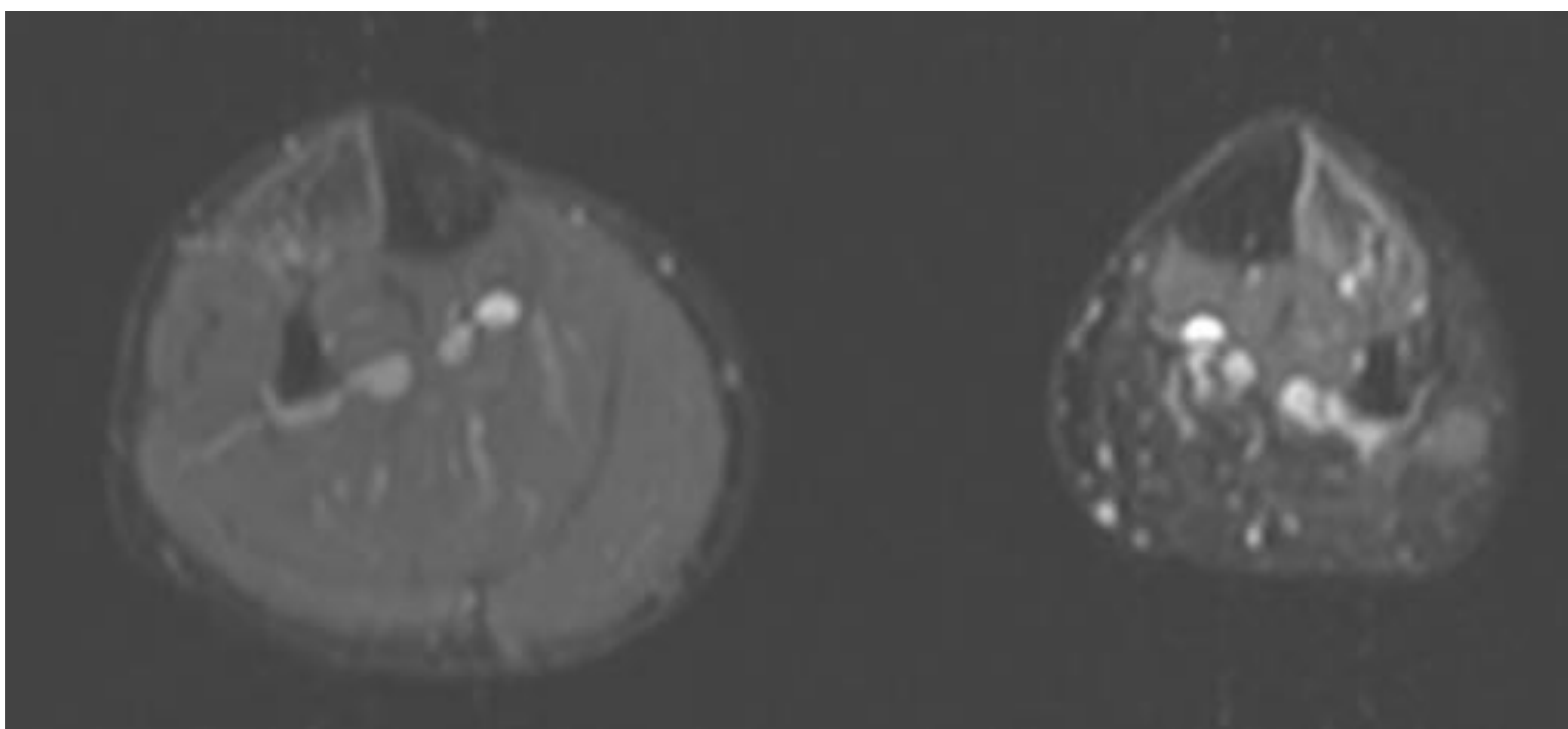
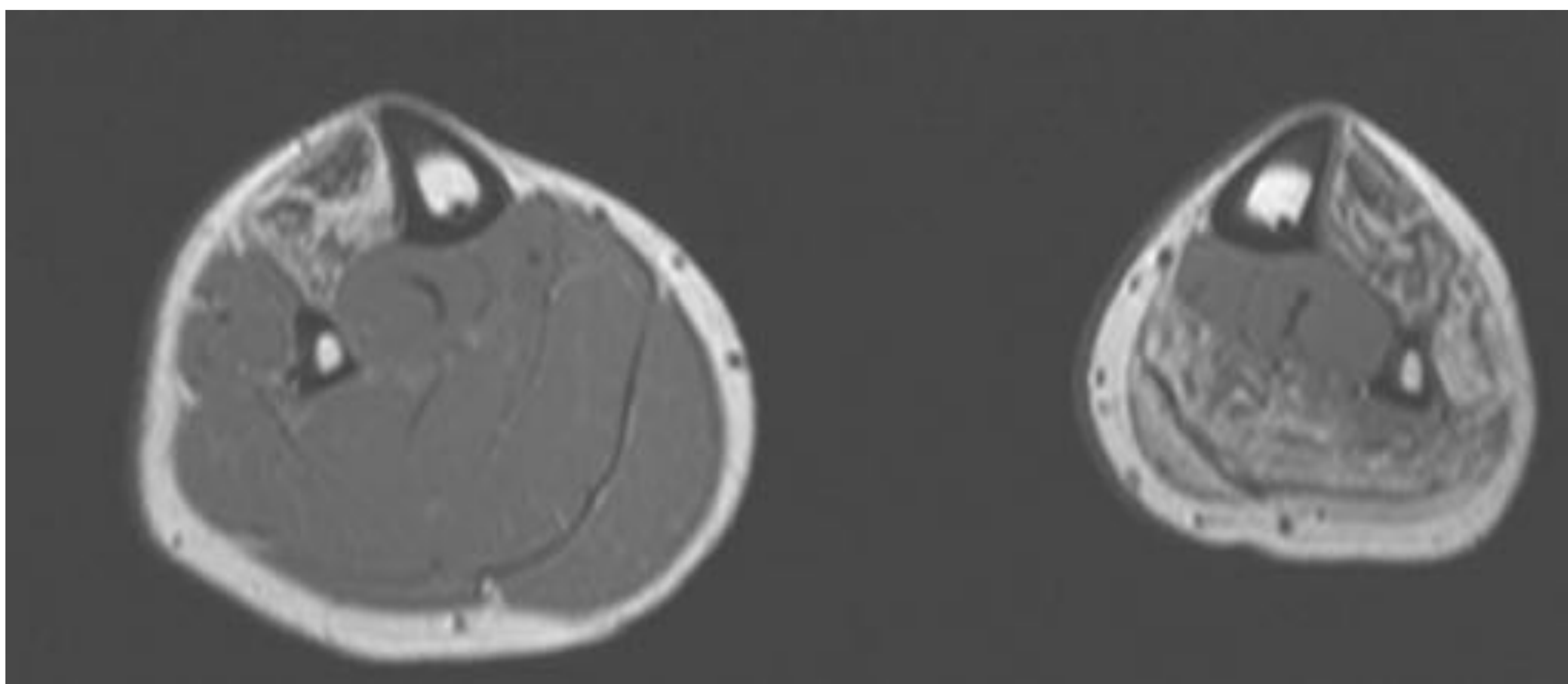
Finalmente se confirmó mutación 293376ddA del gen Titín mediante estudio genético.





Cortes axiales y coronales de RM a nivel de ambos muslos (secuencia T1). Se aprecia una atrofia muscular con infiltración grasa bilateral y asimétrica del compartimento posterior del muslo.





Cortes axiales de piernas (secuencia T1 y STIR). Se observa atrofia muscular bilateral y asimétrica con infiltración grasa del compartimento anterior de ambas piernas y mucho más llamativa del compartimento posterior y lateral en el lado izquierdo. En secuencia STIR se aprecia leve aumento de señal en relación con edema en músculo tibial anterior izquierdo.





## CASO 5

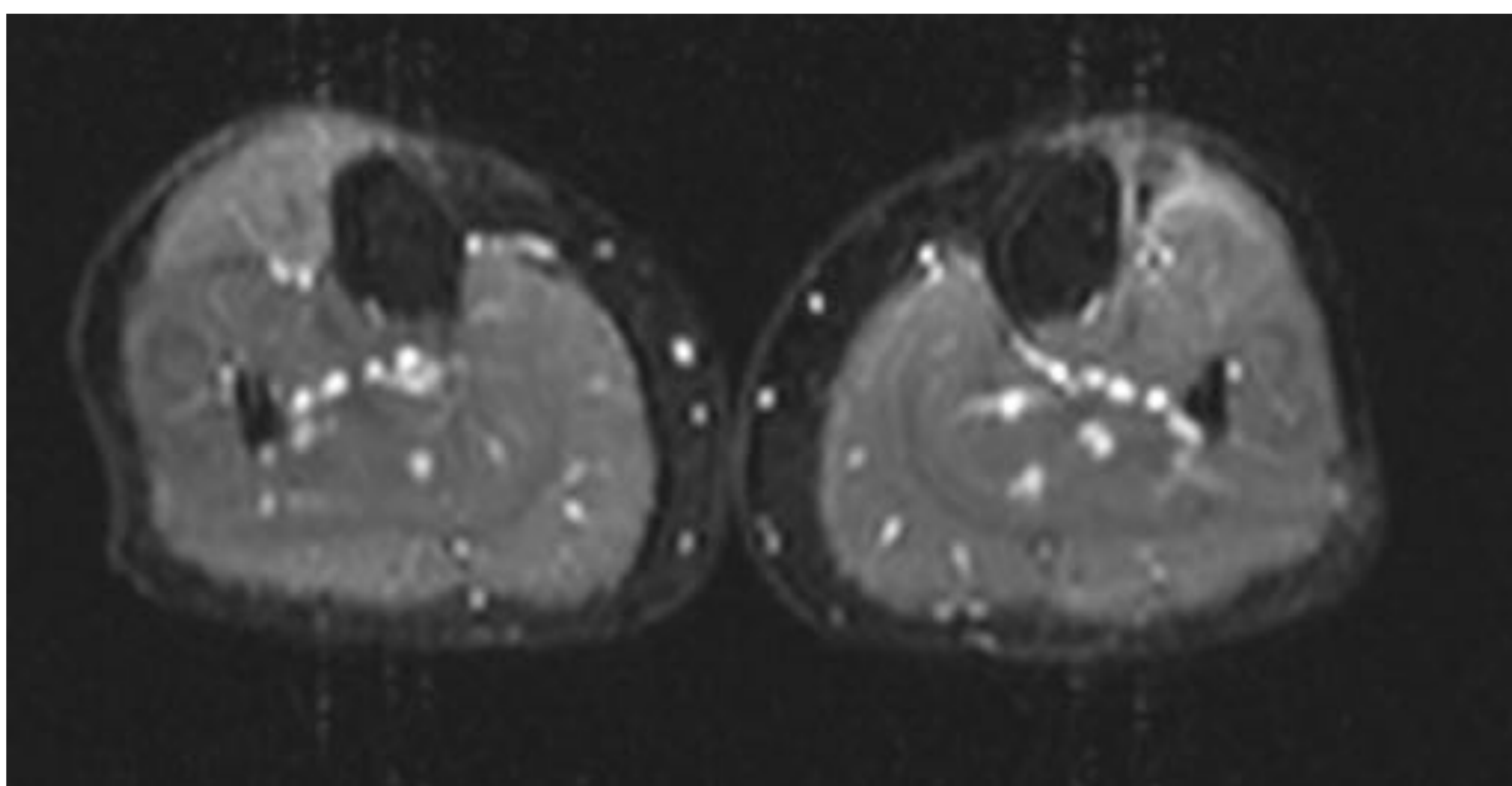
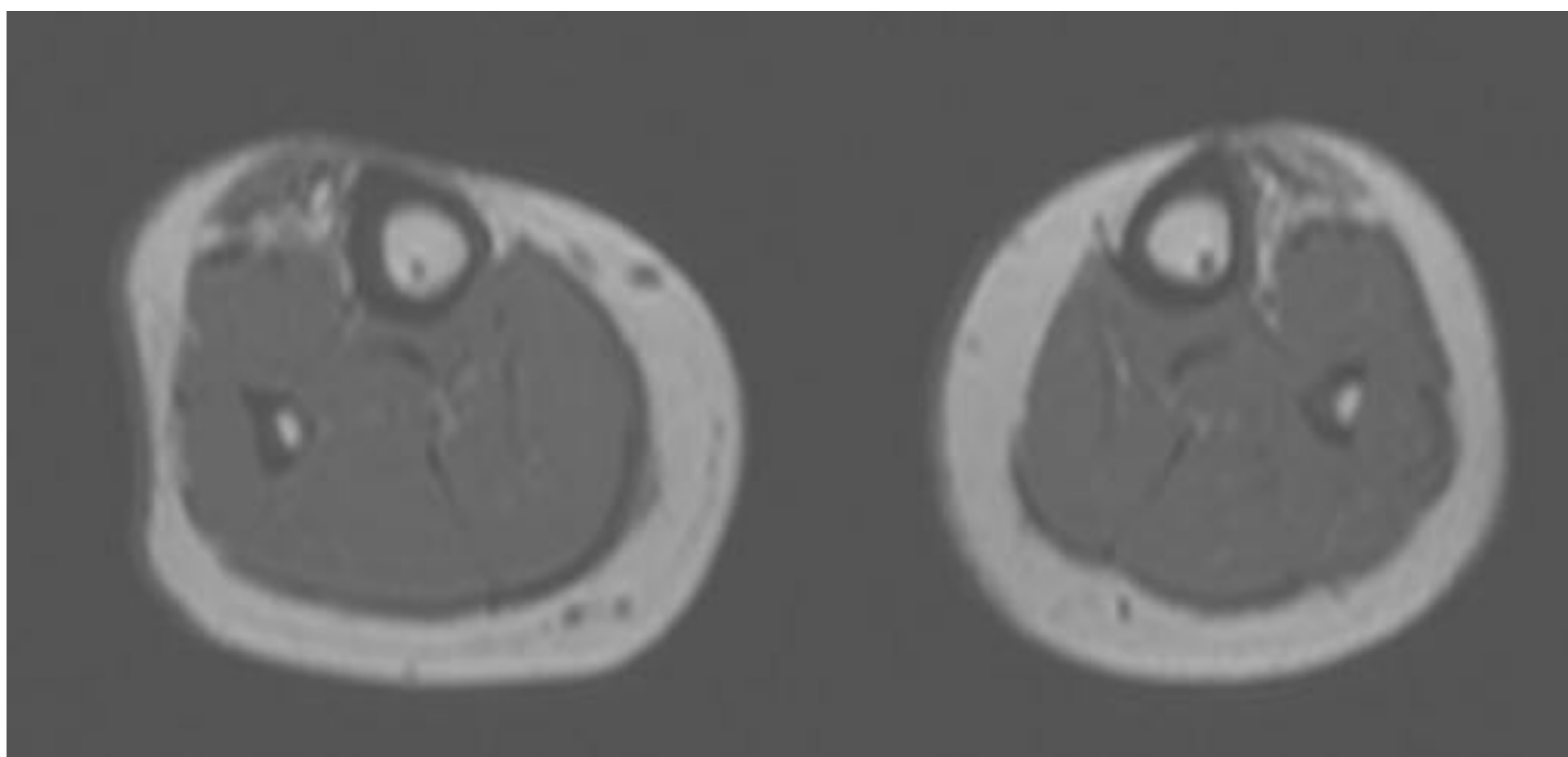
Mujer de 56 años que consultó por cuadro de mialgias y debilidad progresiva en cintura escapular (refiere dicho dolor al limpiar cristales o peinarse desde hace más de 10 años) y en cintura pelviana que se extiende a región proximal de MMII lo que le dificulta caminar, incorporarse o subir escaleras.

Se objetivó una hiperkalemia en el estudio analítico.

Ante este cuadro clínico, se decidió completar el estudio para despistaje de miopatías con una RM de MMII sin contraste intravenoso (protocolo miopatías), donde se observaron cambios grasos y edema en compartimento tibial anterior de forma bilateral.

Finalmente, se confirma en el estudio genético la mutación pLys35963 para el gen Titín, presente en la variante ibérica de la miopatía distal tipo Udd.





Cortes axiales de RM de MMII (secuencia T1 y STIR). Se observa una atrofia muscular con reemplazamiento graso de los músculos tibiales anteriores, de distribución asimétrica siendo predominante en el lado izquierdo. En secuencia STIR de dicha región se aprecian áreas de leve edema muscular bilateral afectando a los músculos tibiales anteriores, de predominio izquierdo.





## CASO 6

Varón de 35 años que consultó por debilidad para la flexión dorsal del pie derecho de 3 meses de evolución, lo que le condicionaba tropiezos en escaleras o en terrenos irregulares.

En el electromiograma se apreció una afectación exclusiva de músculo tibial anterior derecho.

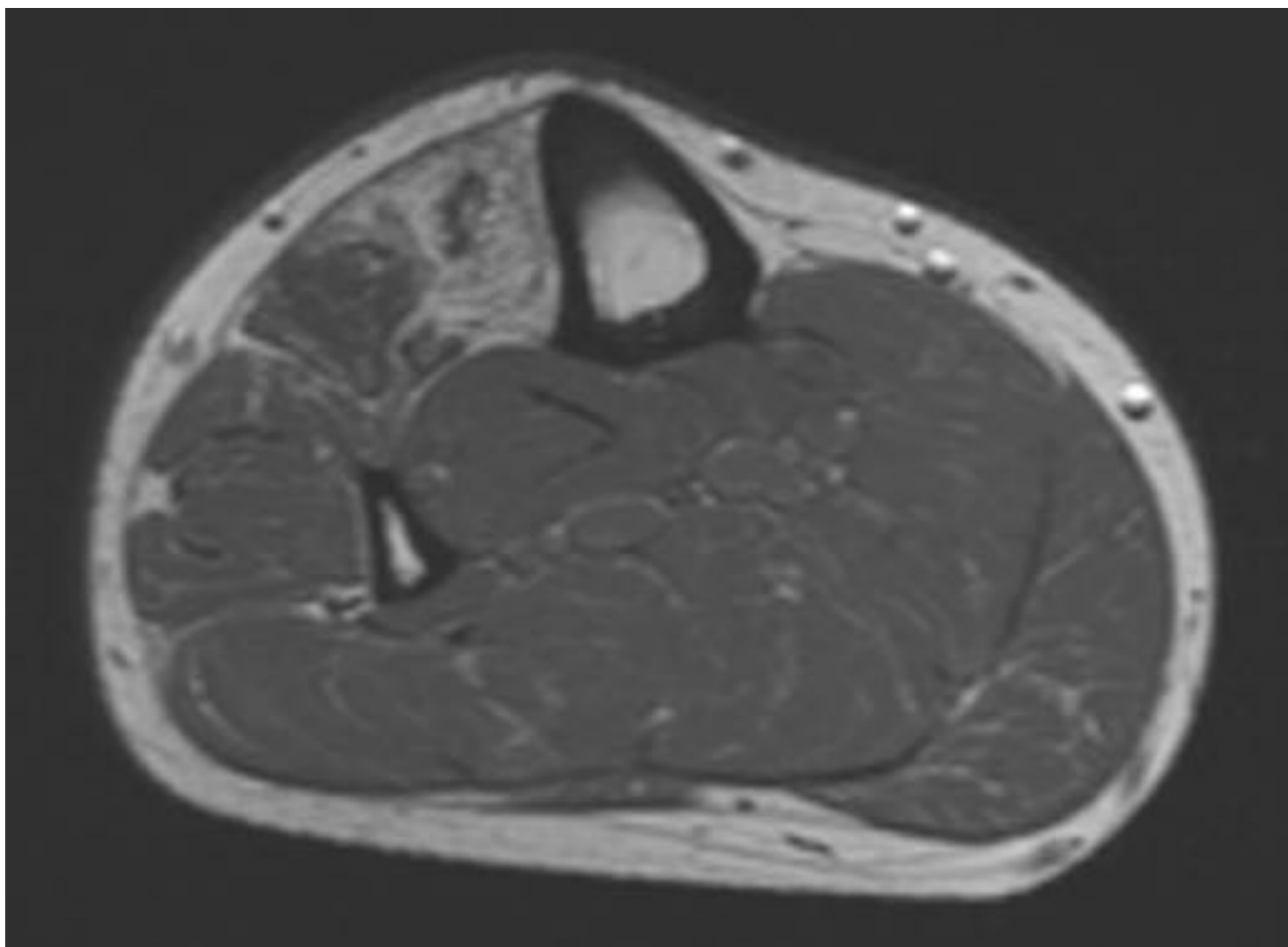
Se realizó una RM de miembro inferior derecho sin contraste intravenoso donde se objetivó afectación de dicho músculo.

Finalmente, en el estudio genético se obtuvo el diagnóstico de distrofia facio-escápulo-humeral.

En posteriores revisiones en consulta, el paciente refiere progresión de la debilidad muscular tanto de cintura escapular como de miembro inferior derecho, sin afectación de musculatura facial.

Se realiza una RM de control de ambos MMII (protocolo miopatías) para valorar esta progresión clínica y se objetiva una progresión de esta afectación del miembro inferior derecho, concordante con la clínica.

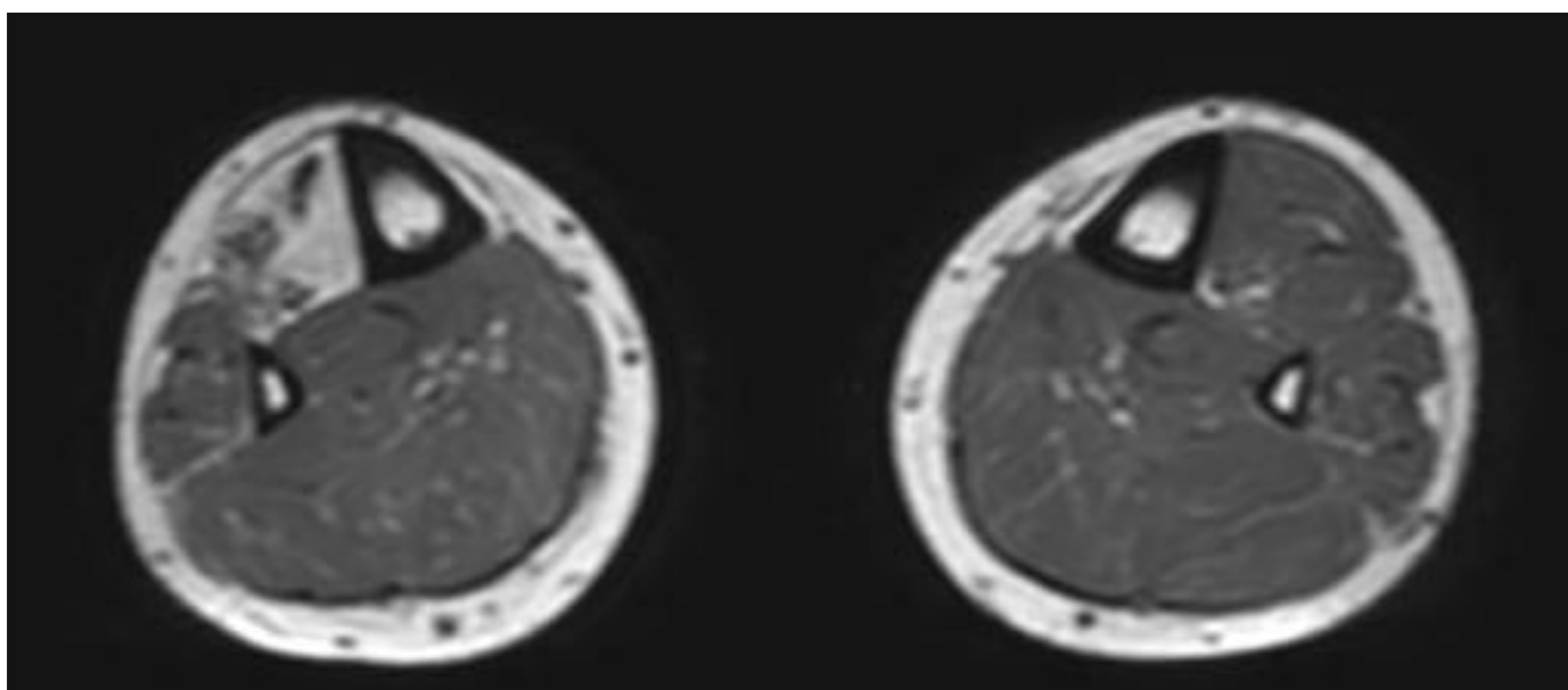
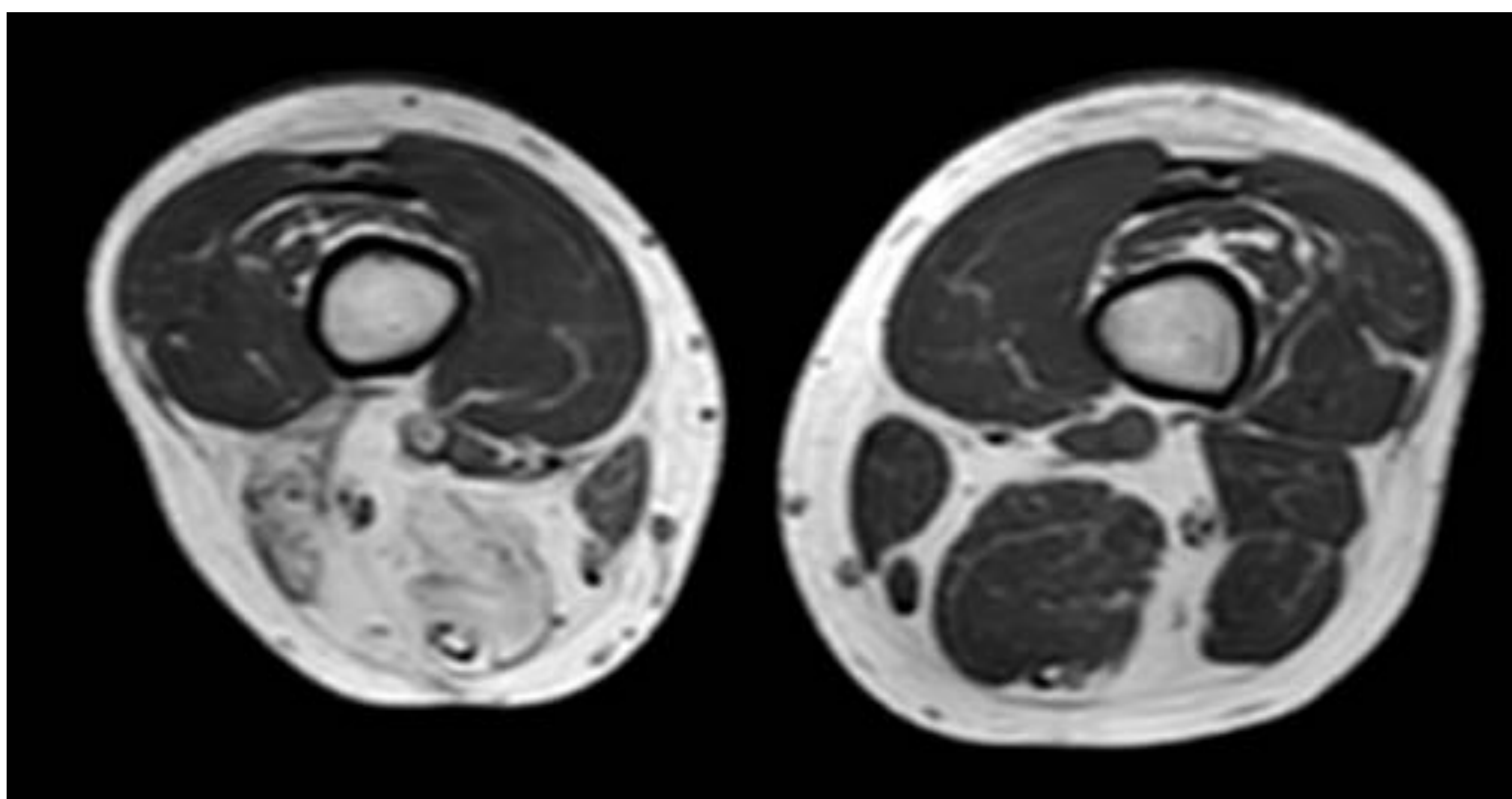




RM de pierna derecha (al diagnóstico).

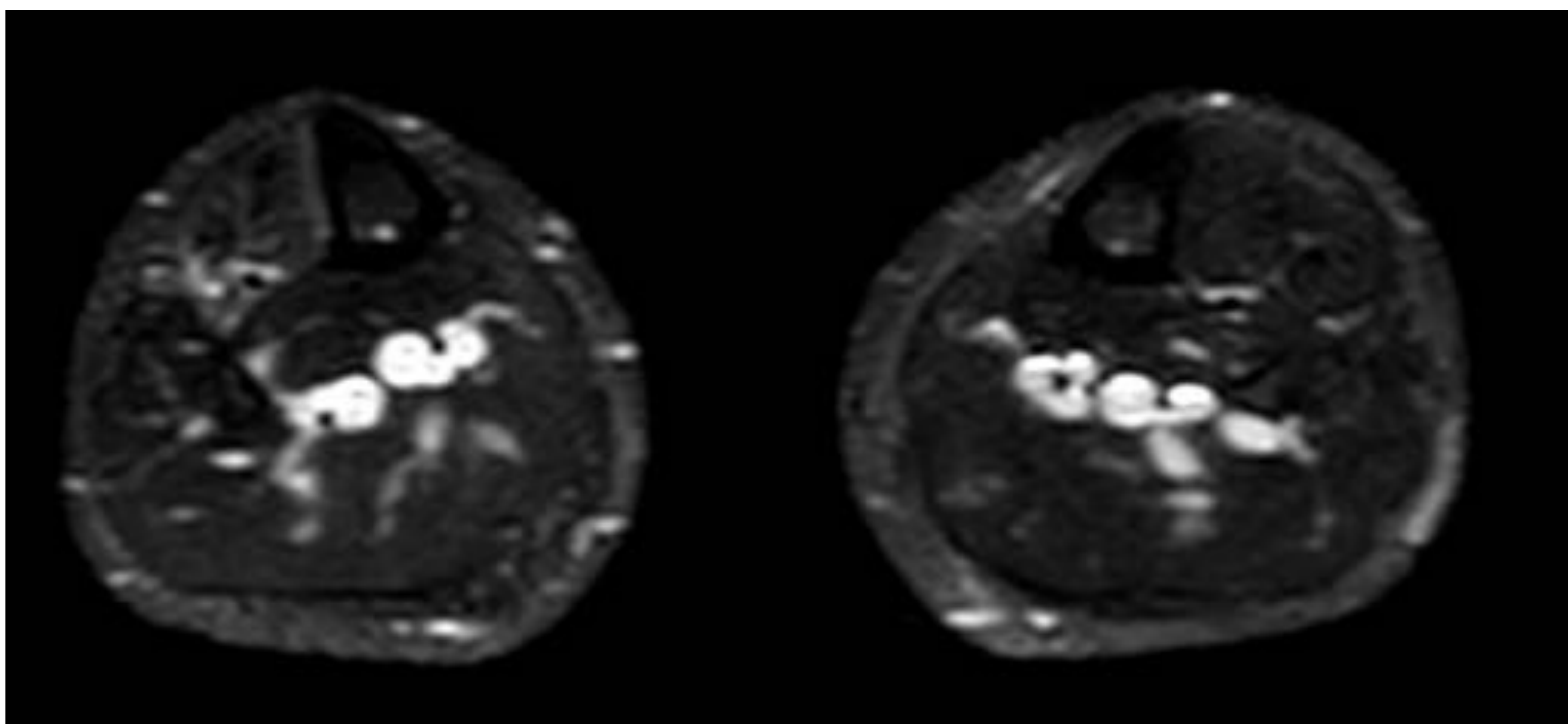
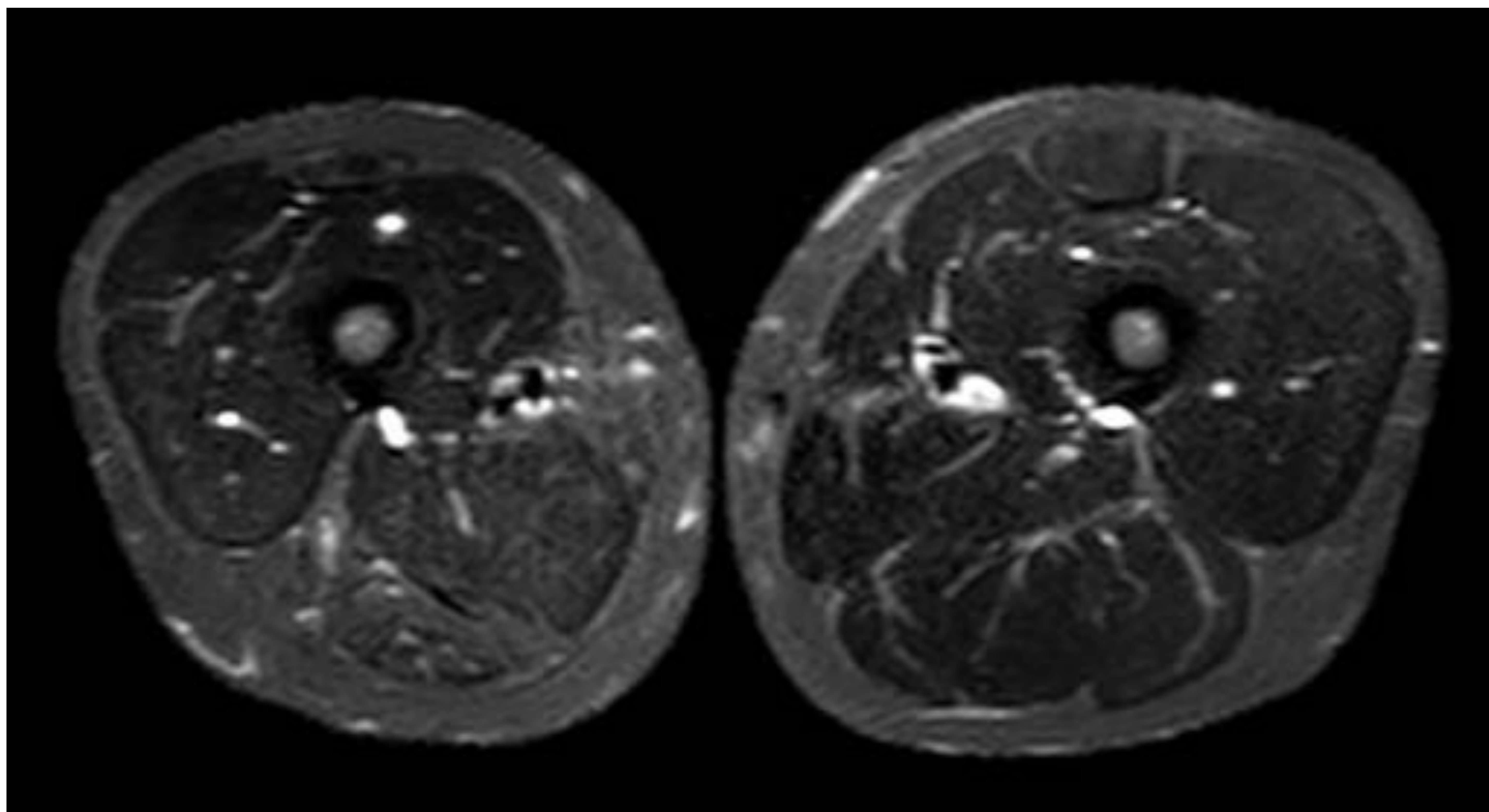
Cortes axiales de RM de miembro inferior derecho (secuencia T1). Se observa atrofia generalizada del musculo tibial anterior de la pierna derecha que muestra disminución de su tamaño e infiltración grasa.





Cortes axiales de RM de MMII muslos y piernas (secuencia T1). Se identifica una atrofia muscular asimétrica del tibial anterior, con infiltración grasa en el lado derecho, que ha aumentado levemente respecto al primer estudio. Aparición de afectación en el compartimento muscular posterior del muslo (atrofia grasa) que no sabemos si existía previamente, al no disponer de estudios previos para compararlo.





Cortes axiales de RM de MMII, muslos y piernas (STIR), donde no se identifica edema muscular.





# Conclusión

La **titinopatía** se trata de una miopatía hereditaria autosómica dominante poco frecuente, pero que **podemos diagnosticar con** bastante acierto combinando **la afectación clínica, datos genéticos y la afectación** característica del **músculo tibial anterior**, permitiéndonos así un diagnóstico correcto.





# Bibliografía

- Díaz, Dres, et al. "Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Hereditary Muscular Diseases." *Revista Chilena de Radiología*, vol. 21, no. 4, 2015, pp. 144–150, [scielo.conicyt.cl/pdf/rchradiol/v21n4/art05.pdf](https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchradiol/v21n4/art05.pdf)
- Tiina Suominen, et al. "Udd Distal Myopathy." *Nih.gov*, University of Washington, Seattle, 8 Aug. 2013, [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1323/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1323/).
- Aivazoglou LU, Guimarães JB, Link TM et al. A. MR imaging of inherited myopathies: a review and proposal of imaging algorithms. *Eur Radiol*. 2021;31(11):8498-512.
- Oates EC, Jones KJ, Donkervoort et al. Congenital Titinopathy: Comprehensive characterization and pathogenic insights. *Ann Neurol*. 2018 Jun;83(6):1105-1124. doi: 10.1002/ana.25241. PMID: 29691892; PMCID: PMC6105519.
- Huang K, Duan HQ, Li QX, Luo YB, Bi FF, Yang H. Clinicopathological features of titinopathy from a Chinese neuromuscular center. *Neuropathology*. 2021 Oct;41(5):349-356. doi: 10.1111/neup.12761. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34553419.
- Yu M, Zhu Y, Xie Z et al. Novel TTN mutations and muscle imaging characteristics in congenital titinopathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Jul;6(7):1311-1318. doi: 10.1002/acn3.50831. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31353864; PMCID: PMC6649615.
- Pollazzon M, Suominen T, Penttilä et al. The first Italian family with tibial muscular dystrophy caused by a novel titin mutation. *J Neurol*. 2010 Apr;257(4):575-9. doi: 10.1007/s00415-009-5372-3. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19911250.
- Regula JU, Jestaedt L, Jende F et al. Clinical Muscle Testing Compared with Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Facio-scapulo-humeral Muscular Dystrophy. *Clin Neuroradiol*. 2016 Dec;26(4):445-455. doi: 10.1007/s00062-015-0386-y. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25860436.
- Earle N, Bevilacqua J. "Distrofias Musculares En El Paciente Adulto." *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol. 29, no. 6, Nov. 2018, pp. 599–610, 10.1016/j.rmclc.2018.08.006.