

PRESENTACIÓN DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

HiperCKemia asintomática benigna. A propósito de dos casos

Paola Coral Alvarado¹, José Félix Restrepo², Federico Rondón Herrera³,
Antonio Iglesias-Gamarra⁴

Resumen

La hiperCKemia asintomática es definida como una elevación persistente de niveles séricos de Creatin Fosfoquinasa (CPK), sin manifestaciones clínicas, electromiográficas o histológicas. Su curso es benigno a largo plazo y en muchos casos no es necesario un seguimiento continuo.

Si la hiperCKemia es un hallazgo incidental en unos exámenes de laboratorio de rutina, no se justifican estudios extensivos más aun si los pacientes no presentan alteraciones al examen físico y si los estudios electromiográficos son normales. En este artículo, presentamos dos casos con hiperCKemia asintomática, que son los primeros informados en Hispanoamérica.

Palabras clave: hiperCKemia asintomática, CPK.

Summary

Asymptomatic hyperCKemia is defined as a persistent elevation of serum CPK levels, without clinical manifestation abnormal electrodiagnostic,

or histologic findings. It has a long-term benign course and in many cases it is not necessary a continuous follow-up.

If hyperCKemia is an incidental finding during a routine laboratory check-up, extensive studies are not justified still more if the patients do not present alterations in the physical exam and if the electrodiagnostic studies are normal. In this paper we present two cases of asymptomatic hyperCKemia, that are the first reported in Hispano-America.

Key words: asymptomatic hyperCKemia, CPK.

Introducción

Creatin fosfoquinasa (CPK) es una enzima citosólica, importante en el transporte y almacenamiento de energía en las células musculares¹. La medición de sus niveles séricos es útil para el diagnóstico de desórdenes neuromusculares.

Rowland et al., en 1980, introdujeron el término de “hiperCKemia idiopática” definido como una elevación persistente de niveles séricos de CPK, sin manifestaciones clínicas, debilidad muscular o anomalías neurológicas, con exámenes electrodiagnósticos o histológicos normales¹.

1 Médico Internista. Residente de Primer año de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

2 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

3 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

4 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: julio 4/2006
Aceptado en forma revisada: agosto 31/2006

Se informan dos casos de hiperCKemia ideopática de tipo benigna: un paciente de 22 años de edad, cuyo motivo de consulta fue una hiperCKemia de 4000 U (hallazgo casual en estudio de laboratorio de rutina) y otro paciente asintomático de 25 años con niveles de CK de 1700. Al revisar la literatura existen varios informes que analizaremos en la discusión.

Materiales y métodos

Se realiza una búsqueda intencionada en la base de datos de MEDLINE, LILACS, FEPAFEM, y SCIELO (desde 1986 hasta febrero de 2006), utilizando la palabra hiperCKemia.

Se encontraron 40 publicaciones, la mayoría informes de casos, sólo cinco estudios, cuatro revisiones realizadas por Reijneveld y cols.², Tancredi y cols.⁴, Weglinski y cols.⁵, una de ellas la de Prella y cols.³ describió un diagnóstico aproximado en paciente asintomático como nuestros casos. En España y Latinoamérica no se han descrito.

Caso 1

Hombre de 22 años, natural de Barranquilla, procedente de Bogotá, estudiante, quien consulta en octubre de 2005 a una clínica de Bogotá por recibir un golpe leve en la pierna derecha. Después de la revisión realizada por el médico de urgencias, este le practica varios exámenes de rutina como hemograma, nitrógeno ureico (BUN), creatinina, transaminasas y creatin fosfoquinasa (CPK). Para sorpresa del médico todos los laboratorios eran normales, excepto los niveles de CPK cuyos valores fueron 4000 UI (valores de referencia: normal menor de 75UI). Tres días después consultaron para una segunda opinión. No hay antecedentes personales de importancia, ni hay historia familiar de enfermedades neuromusculares, hipertermia maligna, enfermedad por almacenamiento de glicógeno o deficiencia de MAD ni hemoglobinopatías. Niega ingesta de medicamentos como beta bloqueadores, antipsicóticos y estatinas. No se documentó enfermedad tiroidea, ni alteraciones del calcio como hiperparatiroidismo, osteomalacia o enfermedad maligna. Se le solicitaron nuevamente varios exámenes de química sanguínea: cuadro hemático, BUN, creatinina, niveles de calcio, fósforo, potasio,

niveles de paratohormona y fosfatasa alcalina, T4 libre, T3 y TSH, transaminasas, LDH, aldolasa y CPK. Los nuevos niveles de CPK fueron de 4500 UI. El paciente sólo recibió un trauma leve en pierna derecha y no hubo historia de inyecciones intramusculares ni intravenosas. Se le realizó una electromiografía que fue normal. Se estableció un diagnóstico de hiperCKemia de tipo asintomática y benigna. Actualmente el paciente se encuentra en observación y pendiente de realizarle un estudio genético a la familia.

Caso 2

Hombre de 25 años, natural de Estados Unidos, estudiante, a quien en un examen médico de rutina se le realizaron exámenes de laboratorio que incluyeron valores de CPK, los cuales se informaron elevados en 1798 UI, clínicamente asintomático, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, sin consumo actual de medicamentos, sin alteraciones al examen físico ni neurológico; se le realizó una electromiografía que fue normal y la segunda medición de CPK mostró niveles de 2200 UI. Actualmente el paciente se encuentra en observación.

Discusión

El término hiperCKemia asintomática o ideopática benigna fue utilizado por primera vez en 1980 por Rowland y cols., al observar una elevación persistente en el suero de la actividad de CPK, sin alteraciones musculares o neurológicas^{1,2}.

Posteriormente en los últimos 25 años se han realizado varias publicaciones sobre informes de casos que se enumeran en su orden cronológico: Sunohara y cols. en 1984⁶, Brewster y Visser en 1988⁷, Joy y Oh en 1989⁸, Kleppe y cols. en 1995⁹, Weglinski y cols. en 1997⁵, Tancredi y cols. en 1998⁴, Verzijl y cols. en 1998¹⁰, Reinjneveld y cols. en 2000² y escasas revisiones como la de Reinjneveld y cols. en el 2001¹¹ y la de Prella y cols. en 2002³. Existen escasas publicaciones en los niños; una de ellas es la de Afifi en 1998¹².

Se han informado aproximadamente unos 190 casos en la literatura mundial desde el informe inicial de Rowland en 1980¹³, Prella y cols.³, Brewster

y Visser⁷ y el grupo de Wokke. Sin embargo, los dos casos de este artículo son los primeros informados en España y Latinoamérica.

Con las descripciones de pacientes de los autores mencionados, elaboramos la tabla 1, donde hemos recopilado las causas de hiperCKemia desde las causas genéticas hasta los asintomáticos benignos.

Las características clínicas de las causas genéticas incluyen la elevación sérica de CPK y algunos de estos pacientes refieren tener debilidad muscular leve que suele pasar desapercibida.

No hay datos que ayuden a descifrar si la hiperCKemia es el prelude de una enfermedad neuromuscular o una entidad clínica en sí misma; sin embargo, un reciente estudio mostró que la hiperCKemia no conlleva a un desorden neuromuscular, y no amerita seguimiento alguno^{2, 11}.

Característicamente la elevación sérica de CPK en estos pacientes es de tres a diez veces los valores normales. Su etiología es desconocida, pero se ha postulado la hipótesis en la que hay una incrementada vulnerabilidad de las membranas celulares musculares que permiten filtración de CPK después de las actividades físicas¹¹.

Ochenta por ciento de los casos informados se han presentado en hombres; esto podría explicarse por la acción de los estrógenos en las mujeres, ya que estos disminuyen la actividad de CPK².

Al revisar la literatura podemos establecer que estamos observando un síndrome amplio, caracterizado por elevación de los niveles de CPK, que en algunos pacientes se asocia a discreta debilidad muscular proximal especialmente en los casos secundarios a alteraciones de tipo genético, en las que se afectan esencialmente los músculos en varios niveles. En estos pacientes los estudios genéticos demostraron una mutación en el gen caveolina 3 y un análisis de secuencia de este gen indica una sustitución de glutamina por arginina en la posición 26 (R26Q)¹⁴.

Entre las causas no genéticas, se encuentran: hipocalcemia, hipotiroidismo, hipertermia maligna, embarazo, hemoglobinopatías, patología paratiroidea, infarto del miocardio y uso de medicamentos como beta bloqueadores, antipsicóticos o

Tabla 1. Causas

A. GENÉTICAS

- Asociada a enfermedades neuromusculares
 - a. Distrofia de Duchenne
 - b. Sarcoglicanopatía
 - c. Proteínas estructurales relacionadas con la membrana caveolar
 1. Caveolina- 3 (CAV-3)
 2. Distrofia muscular proximal (LGMD-IC) asociada a la caveolina 3
 3. Síndrome de hiperirritabilidad muscular de tipo mecánico (Rippling muscle disease RMD)

B. NO GENÉTICAS

- I. Rabdomiolisis
- II. Hipertermia Maligna
- III. Causas Endocrinológicas
 - a. Hipotiroidismo
 - b. Hiperparatiroidismo
- IV. Transtornos electrolíticos
 - a. Hipocalcemia
- V. Medicamentos
 - a. Betabloqueadores
 - b. Estatinas
 - c. Antipsicóticos
- VI. Trauma muscular
 - a. Trauma a nivel muscular
 - b. Inyecciones intramusculares
 - c. Electromiografía
- VII. Neoplasias
- VIII. Infarto del Miocardio
- IX. Hemoglobinopatías
- X. Embarazo
- XI. Enfermedades por almacenamiento sin alteraciones neurológicas
 - a. Enfermedades por almacenamiento del glicógeno tipo II
 - b. Enfermedad de McArdle
 - c. Miopatía con partículas centrales
 - d. Miopatía con agregados musculares
- XII. Asintomáticos-Benignos
 - a. Después de ejercicios extremos
 - b. Asintomáticos
- XIII. Fibromialgia
- XIV. Síndrome de fatiga crónica
- XV. Miscelánea
 - a. Deficiencia de deaminasa mioadenilato (MAD)
 - b. Acumulación de desmina

estatinas; una serie de patologías que son frecuentes en nuestro medio pero que en ningún momento ameritan la realización de CPK como examen de rutina; es así como el informe de nuestros casos es el resultado de una serendipia.

En otro grupo de pacientes la hiperCKemia se puede detectar después de un trauma muscular severo con necrosis, ejercicios extremos, posterior a convulsiones y aplicación de medicamentos por vía intravenosa o intramuscular; en postoperatorios o en individuos asintomáticos sin ningún antecedente previo^{1, 2, 3}.

En ninguna de estas condiciones los pacientes tienen criterios diagnósticos establecidos por Peter y Bohan para polimiositis¹⁵.

No hay un claro algoritmo diagnóstico pero la mayoría de los autores recomiendan que a aquellos pacientes que presenten algún tipo de debilidad muscular se les deben practicar estudios genéticos, enzimáticos e histológicos, mientras que en los pacientes asintomáticos benignos sólo lo amerita si existe algún antecedente familiar.

Si la hiperCKemia es un hallazgo incidental en exámenes de laboratorio de rutina, no se justifican estudios extensivos más aun si los pacientes no presentan alteraciones al examen físico ni neurológico y si los estudios electromiográficos son normales.

En conclusión, existe la hiperCKemia asintomática, que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con elevación de esta enzima sin manifestaciones clínicas. En este artículo presentamos los primeros dos casos de hiperCKemia informados en Hispanoamérica.

Referencias

1. Katirji B, Al-Jaberi M. Creatine Kinase Revised. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 2: 158-163.
2. Reijneveld JC, Notermans NC, Linssen WHJP, Wokke JHJ. Benign prognosis in idiopathic hyper-CK-emia. *Muscle Nerve* 2000; 23: 575-579.
3. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002; 249: 305-311.
4. Tancredi L, Prella A, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or paucisymptomatic elevation of creatine kinase serum levels. *J Neurol* 1998; 245(6/7): 426.
5. Weglinski MR, Wedel DJ, Engel AG. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg* 1997; 84: 1038-1040.
6. Sunohara N, Takagi A, Nonoka I, Sugita H, Satoyoshi E. Idiopathic hyperCKemia. *Neurology* 1984; 34: 544-547.
7. Brewster LM, de Visser M. Persistent hyperCKemia: fourteen patients studied in retrospect. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 60-63.
8. Joy JL, Oh SJ. Asymptomatic hyperCKemia: an electrophysiologic and histopathologic study. *Muscle Nerve* 1989; 12: 206-209.
9. Kleppe B, Reimers CD, Altmann C, Pongratz DE. Befunde bei 100 Patienten mit "ätiologisch ungeklärter" Erhöhung der Serumkreatin-kinaseaktivität. *Med Klin* 1995; 90: 623-627.
10. Verzijl HTFM, van Engelen BGM, Luyten JAFM. Genetic characteristics of myoadenylate deaminase deficiency. *Ann Neurol* 1998; 44: 140-143.
11. Reijneveld J.C, Notermans N.C. Hyper-CK-aemia revised. *Neuromuscular Disorders* 2001; 11: 163-164.
12. Afifi AK. Ideopathic hyperCKemia revisited. *J Child Neurol* 1998; 13: 251-252.
13. Rowland LP, Willner J, Cerri C, DiManro S, Miranda A. Approaches to the membrane theory of Duchenne muscular dystrophy. In Angelini C, Danieli GA, Fontanari D, editors. *Muscular dystrophy-advances and new trends*. Amsterdam, The Netherlands Excerpta Medica; 1980, p. 3-13.
14. Merlini L, Carbone I, Capanni C, Sabatelli P, Tortorelli S, Sotgiu, et al. Familial isolated hyperCKaemia associated with a new mutation in the caveolin-3 (CAV-3) gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 65-67.
15. Bohan A, Peter JB. Polymyositis y dermatomyositis. *N Eng J Med* 1975; 292: 344-347.

AVISO IBONE