

Informe de caso

HiperCKemia-MB por macroCK tipo 1: reporte de caso



Yerlin Andrés Colina Vargas^{a,*}, Manuela Vélez Gaviria^d, Esteban Vallejo Agudelo^a, Natalia Aristizábal Henao^c y Miguel Antonio Mesa Navas^b

^a Residencia de Anestesiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^b Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Endocrinología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^d Universidad de Barcelona, Barcelona

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de abril de 2020

Aceptado el 19 de noviembre de 2020

On-line el 2 de abril de 2021

Palabras clave:

Creatina quinasa

Fracción MB

Macro CK

HiperCKemia

R E S U M E N

La hiperCKemia es una condición poco frecuente caracterizada por un aumento persistente de los niveles de creatina quinasa (CK) sérica o de algunas isoenzimas, sin que suelen presentarse manifestaciones clínicas, electromiográficas o histológicas, lo cual implica un desafío a la hora del diagnóstico. El paciente cuyo caso se presenta aquí no mostró signos o síntomas característicos, únicamente fatiga y mialgias posteriores al ejercicio. Se llevó a cabo valoración por reumatología y endocrinología, determinación de CK total y fracción MB en sangre; además, se solicitó electromiografía y electroforesis de proteínas como parte del abordaje. Consideramos que este reporte de caso es novedoso, interesante y de utilidad para la práctica clínica pues se encuentran pocos similares en la literatura científica; adicionalmente, se pone en evidencia el difícil diagnóstico etiológico de esta entidad, así como el algoritmo utilizado para llegar a ella. Se concluye que este diagnóstico debe tenerse en mente en aquellos pacientes con hiperCKemia de etiología desconocida, y para confirmarlo es necesario hacer una electroforesis de CK.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

HyperCKemia-MB due to macroCK type 1: Case report

A B S T R A C T

HyperCKemia is a rare condition characterised by a persistent increase in serum creatine kinase (CK) levels or some isoenzymes. Usually, there are no clinical, electromyography or histological manifestations, which involves a challenge at the time of diagnosis. The patient in question showed no characteristic signs or symptoms, apart from fatigue and post-exercise myalgia. Assessment was performed by rheumatology and endocrinology,

Keywords:

Creatine kinase

MB Form

Macro creatine kinase

HyperCKemia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: colinavargas1910@gmail.com (Y.A. Colina Vargas).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.11.007>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

determination of total CK and MB fraction in blood, and electromyography and protein electrophoresis were requested as part of the approach. This case report is considered as novel, interesting, and useful for clinical practice as few similar ones were found in the scientific literature. The difficult aetiological diagnosis of this entity, and the algorithm used to arrive at it, are all presented. It is concluded that in those patients with hyperCKemia of unknown aetiology, this diagnosis should be kept in mind, and be confirmed by performing a CK electrophoresis.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La creatina quinasa (CK) es una enzima dimerica de aproximadamente 86 kDa cuya función es catalizar la combinación de creatina y adenosina trifosfato (ATP) para formar fosfocreatina y adenosina difosfato (ADP), reacción crucial para la generación de energía celular y el metabolismo¹.

Es un marcador del estado funcional del músculo, cuyo nivel puede elevarse por el daño del tejido como consecuencia de un entrenamiento intenso y prolongado; esto puede obedecer a causas metabólicas y mecánicas. Si posteriormente a la actividad física los niveles persisten elevados en reposo, ello puede ser signo de enfermedad muscular^{1,2}.

Existen 3 isoenzimas: CK-MM (musculo-esquelético), CK-MB (musculocardiaco) y CK-BB (cerebro). La medición de CK en suero refleja la suma de las 3. La elevación asintomática de la CK sérica se denomina hiperCKemia y el primer paso lógico para su evaluación es fraccionar las 3 isoenzimas para identificar la responsable de la elevación del nivel total¹⁻³.

La hiperCKemia es una condición poco frecuente, definida como una elevación persistente de los niveles séricos de CK, usualmente sin manifestaciones clínicas, electromiográficas o histológicas, y con un curso benigno a largo plazo. Una causa poco conocida de ello es la presencia de macrocreatina quinasa (macroCK), una macroenzima, es decir, un complejo enzimático con masa molecular más alta de la que suele encontrarse en el suero, 250-350 kDa, en comparación con los 80 kDa que tiene normalmente la CK²⁻⁴.

Las 2 principales causas que con frecuencia interfieren en la cuantificación de la isoenzima CK-MB, específicamente, son la existencia de macroCK y la elevación plasmática de la isoenzima CK-BB. Ambas se presentan como la elevación de los valores de la isoenzima CK-MB, pero paradójicamente con cifras normales de la CK total³⁻⁶.

En la literatura existen algunos reportes con esta condición, uno de ellos es el realizado por Kleppe et al., en el cual se encontró en 4 de 100 pacientes reportados con hiperCKemia⁷. Se ha descrito que puede afectar a mayores de 50 años, sin embargo, hay casos descritos en niños, por lo cual no se ha logrado determinar la edad de presentación ni el predominio de algún sexo^{8,9}.

Se considera que este reporte es novedoso por la escasa literatura al respecto, así como resulta interesante por el abordaje presentado, que deja puesto en evidencia el reto diagnóstico que constituye esta entidad clínica.

Presentación del caso

Paciente masculino en la tercera década de la vida, con antecedente de síndrome nefrótico primario, con diagnóstico histopatológico de hialinosis focal y segmentaria desde los 2 años; adicionalmente, múltiples comorbilidades asociadas como baja masa ósea, depresión y varias intervenciones quirúrgicas, entre las que se destacan una fijación de L5-S1 por espondilolistesis y correcciones en ambos pies por pie en serpentina bilateral. Recibe tratamiento con deflazacort 12 mg/día, micofenolato 1,5 g/día, ciclosporina 100 mg/día, enalapril 5 mg/día, vitamina D 2.000 UI/día y escitalopram 10 mg/día.

A principios del 2015, el paciente sufre una recaída de su enfermedad renal de base, con proteinuria masiva, cuantificada en el momento por encima de 14 g en orina de 24 h, hipalbuminemia y presencia de anasarca. Finalmente, durante la hospitalización se logra remisión completa, sin embargo, presenta elevación de la CK de manera persistente, específicamente de la fracción MB, sin causa cardiaca u orgánica aparente (tabla 1).

A mediados del 2016, tras el comienzo de actividad física de intensidad moderada-vigorosa consistente en ejercicio

Tabla 1 – Seguimiento de CK total y fracción MB

Fecha	CK total (U/l)	CK-MB (ng/ml)
15/10/2019	153	185,2 ^a
10/10/2019	190	210,8 ^a
22/02/2018	182	161
26/01/2018	201	212 ^a
14/11/2017	157	124
09/08/2017	161 ^b	164 ^a
12/07/2017	165 ^b	181 ^a
05/01/2017	247	201
24/10/2016	262	224
18/08/2016	5.301	220
15/08/2015	420	237
30/06/2015	235	268 ^a

CK: creatina quinasa.

Valores de referencia normales CK: varones, 30-200 U/l; mujeres, 29-168 U/l.

Valores de referencia normales fracción MB: menor de 25 U/l.

^a Fracción CK-MB por encima de CK total.

^b Valores control de CK total cercanos al límite superior de normalidad.

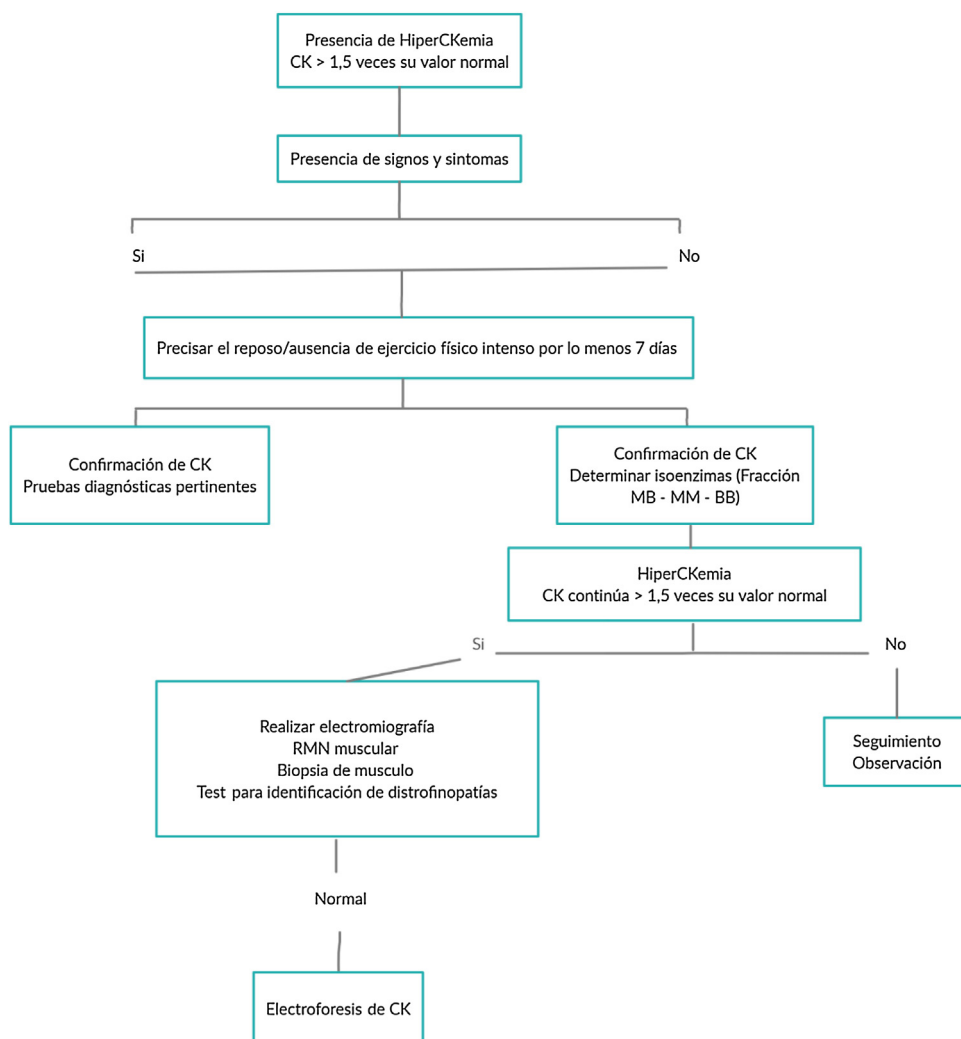


Figura 1 – Diagrama de flujo, ruta diagnóstica hiperCKemia.

aeróbico y trabajo de fuerza con peso, se produjo una elevación marcada de los niveles de CK (tabla 1) sin ninguna alteración renal secundaria. El paciente consultó inicialmente a la unidad de reumatología, donde en conjunto con endocrinología y medicina del deporte, se indicó el cese del ejercicio, el cual no había sido realmente dirigido ni prescrito por un profesional, y seguimiento estrecho de los niveles de CK y fracción MB.

Adicionalmente, se ordenó una electromiografía ([23/08/2016]: estudio normal, no se demostró alteración de la fibra muscular inflamatoria o no inflamatoria. Sin evidencia de polineuropatía), cuyo resultado fue totalmente normal, y con ello se descartó la posibilidad diagnóstica de una miositis en curso.

Posteriormente, en controles realizados en el 2017, específicamente el 9 de agosto y el 12 de julio, se apreció una mejoría y un descenso significativo de la CKemia total, con valores cercanos a los límites superiores de la normalidad, pero llamó la atención la persistencia en el tiempo de los niveles elevados de la isoenzima CK-MB, como se puede observar en el seguimiento plasmado en la tabla 1.

Por lo anteriormente descrito el equipo tratante sospechó la posible presencia de macroCK, razón por la cual se ordenó

una electroforesis de CK, que se realizó el 5 de julio del 2017, la cual finalmente demostró la presencia de una macroCK tipo 1 (creatina quinasa con separación de isoenzimas: CK total 186; CK-MM: 32,7%; CK-MM: presencia de una macro CK tipo 1 [67,3%]; CK-MB: 0%; CK-BB: 0%).

En la figura 1 se presenta un breve diagrama de flujo para ilustrar la ruta diagnóstica que se propone seguir en presencia de una hiperCKemia.

Discusión

En este reporte se presenta un caso de macroCK en el contexto de una hiperCKemia asociada con un artefacto de laboratorio, la cual consistió en la elevación de los niveles de CK-MB por encima del valor de la CK total. En la literatura se describen 2 tipos de macroCK: el tipo 1, que es el caso del paciente presentado, es un complejo de anticuerpo CK-IgG, formado por cualquier isoenzima de CK (MM, MB o BB) pero, por lo general se trata del complejo IgG junto con CK-BB; su prevalencia oscila entre el 0,43 y el 1,2%, y a menudo se asocia con enfermedades autoinmunes subyacentes,

particularmente miositis. Sin embargo, vale la pena resaltar en este caso específico, con antecedente de glomerulopatía, que la presencia de macroCK no tuvo asociación con esta ni tampoco tuvo un impacto negativo en la función renal del paciente, como pudiera observarse en la rhabdomiólisis que sí podría tener un comportamiento «maligno» y generar una posible lesión renal en nefropatía previa. El tipo 2 se ha descrito, por el contrario, debido a CK mitocondrial oligomérica y se ve a menudo en pacientes con malignidad o enfermedad hepática, con una prevalencia que va del 0,5 al 3,7%¹⁰⁻¹².

El hallazgo descrito de una CK-MB elevada por encima del valor de CK total es importante pues al realizar ensayos serológicos cuantitativos (técnicas de inmunoinhibición) para identificar la CK, la presencia de una macroCK es indistinguible y eleva falsamente el verdadero nivel de CK. Esto ocurre con mayor frecuencia cuando existe presencia de macroCK tipo 1, mientras que cuando existe una macroCK tipo 2 los niveles séricos de CK son más bajos¹³, lo cual tiene su explicación en las técnicas de inmunoinhibición: estas se basan en el uso de anticuerpos monoclonales anti-M que bloquean los monómeros M de las isoenzimas CK-MM y CK-MB; únicamente queda libre el monómero B. Dicho sistema considera la no existencia de fracción BB en suero, lo que habitualmente ocurre en sujetos sanos. Así, se interpreta la actividad residual de la muestra (tratada con suero anti-M) como procedente exclusivamente del monómero B de la isoenzima; este valor (el 50% de la actividad MB) se duplica automáticamente y así se obtienen los valores totales de dicha isoenzima. La presencia de macroCK o de isoenzima CK-BB altera dichos resultados, ya que sus actividades enzimáticas no son inhibidas por el suero anti-M y son erróneamente consideradas procedentes del monómero B de la fracción MB. Finalmente, al duplicarse dichos valores, estos alcanzan cifras que pueden superar a las de la CK total³.

Cualquier forma de macroCK se puede diferenciar por electroforesis, por lo que es una prueba que debe considerarse en hiperCKemia no explicada por otras causas, particularmente en quienes se ven afectados por enfermedades inmunes o malignas. La electroforesis es útil para diferenciar entre los tipos 1 y 2, ya que el primero se ubicaría entre las bandas MM y MB, estructuralmente formada por inmunocomplejos, y el segundo entre la banda MM y el cátodo, por ser polímeros de CK mitocondrial. En los casos de aumentos desproporcionados de isoenzima CK-MB, la electroforesis, además de confirmar los valores reales de la fracción MB, ayuda a diferenciar posibles causas que interfieran en los resultados, como macro-CK-1, macro-CK-2, isoenzima CK-BB, elevaciones reales de isoenzima CK-MB de origen no cardiogénico, u otras situaciones mucho menos frecuentes³.

La CK puede elevarse en el suero de manera fisiológica tras el ejercicio u otros cambios musculares que no representan enfermedad, sin embargo, desde que fue descrita la hiperCKemia se ha tenido en consideración si la persistencia de los niveles elevados indica necesariamente el desarrollo de una patología muscular. En la revisión realizada por Brancaccio et al.² se reseña que la hiperCKemia aislada, con biopsia muscular y electromiografía normales, no representa un riesgo real de desarrollar una miopatía, y si bien el aumento de dicha enzima puede ser una alerta del inicio de una distrofia muscular, solo en el 55% de los pacientes estudiados con CK elevada persistente se hizo algún hallazgo de enfermedad muscular.

Hacia el año 2006, Coral Alvarado et al.⁴ reportaron 2 casos de hiperCKemia en pacientes previamente sanos y que no estaban relacionados con enfermedades neuromusculares, ni tenían antecedentes familiares relacionados, tal y como sucede en el caso presentado, en el que no hay reporte de comorbilidades relacionadas en la familia. Infortunadamente, no se contó con un estudio a profundidad que permitiera evaluar qué tipo de CK era la responsable de la elevación global, a diferencia de nuestro paciente en quien finalmente se determinó como macroCKemia tipo 1.

Galarraga et al.¹¹ describieron 2 casos en pacientes de 59 y 79 años, respectivamente, que iniciaron con dolor en el pecho, en quienes lo único que se encontró elevado al inicio fue la CK. En ambos casos la falta de sospecha llevó a tardarse meses o años en encontrar el diagnóstico y una gran inversión en parámetros a lo largo de ese tiempo. El primer caso concluyó con diagnóstico de macroCKemia tipo 2, como consecuencia de un linfoma no Hodgkin productor de IgG. Como se mencionó, el tipo 2 suele relacionarse con enfermedades de peor pronóstico. El segundo paciente fue diagnosticado con macroCKemia tipo 1 tras la electroforesis, pero para la época de la publicación, el caso seguía en estudio. Contrariamente a nuestro paciente, los 2 anteriores eran pacientes de mayor edad, aunque sin antecedentes relevantes, pero vale la pena mencionar la dificultad y el tiempo requerido para el diagnóstico, similar a nuestro caso.

Mediante el presente reporte se busca ilustrar el reto diagnóstico que constituye la macroCKemia. Se considera que es una presentación completa del caso pues se tuvo acceso a la información clínica y paraclínica necesaria para construir el seguimiento que finalmente llevó al diagnóstico mediante la electroforesis de CK. Adicionalmente, durante el abordaje y manejo el paciente no presentó ningún tipo de complicación, tampoco se presentaron limitaciones importantes a la hora de la construcción del presente reporte.

Conclusiones

La macroCK es una condición de muy baja frecuencia, pero se considera que es una causa de hiperCKemia que se debe tener en cuenta en aquellos pacientes a quienes no se logra determinar otra etiología orgánica; el método para diagnosticarla en quienes se sospecha es la electroforesis de CK. Una vez determinada la presencia de macroCK y el tipo, se recomienda buscar condiciones asociadas como autoinmunidad o malignidad en quienes aún no tengan alguno de estos diagnósticos.

Consideraciones éticas

El comité de ética en investigación de la Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana aprobó la investigación. Los autores han cumplido las normas éticas relevantes para la publicación y cuentan con el consentimiento informado de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan ningún conflicto de interés para la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (Hyperckemia). *Muscle Nerve*. 2013;47:805-15, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23755>.
2. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull*. 2007;81-82:209-30, <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldm014>.
3. Rosa-Jiménez F, Gassó de Campos M, Camacho Reina MV, Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Hernández Burruezo JJ, Pousibet Sanfeliú H. Macrocreatincinasa tipo 1 como causa de aumento de la isoenzima CK-MB. A propósito de 7 casos. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:166-72, [http://dx.doi.org/10.1016/s0300-8932\(97\)73199-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0300-8932(97)73199-3).
4. Coral Alvarado P, Restrepo JF, Rondón Herrera F, Iglesias-Gamarra A. HiperCKemia asintomática benigna. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13:235-8.
5. Sturk A, Sanders GT. Macro enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1990;28:65-81.
6. Ruelland A, Clerc C, Legras B, Cloarec L. Interference of macrocreatin kinase in determination of CK-MB in serum with the Kodak Ektachem. *Clin Chem*. 1989;35:2155-6.
7. Kleppe B, Reimers CD, Altmann C, Pongratz DE. Findings in 100 patients with idiopathic increase in serum creatine kinase activity [Article in German]. *Med Klin (Munich)*. 1995;90:623-7.
8. Murthy VV. Identification of false-positive CK-MB activity in an elderly patient. *Am J Clin Pathol*. 1993;99:97-100, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/99.1.97>.
9. Wu AH, Herson VC, Bowers GN. Macrocreatin kinase types 1 and 2: Clinical significance in neonates and children as compared with adults. *Clin Chem*. 1983;29:201-4.
10. Kaldis P, Wallimann T. Functional differences between dimeric and octameric mitochondrial creatine kinase. *Biochem J*. 1995;308:623-7, <http://dx.doi.org/10.1042/bj3080623>.
11. Galarraga B, Sinclair D, Fahie-Wilson MN, McCrae FC, Hull RG, Ledingham JM. A rare but important cause for a raised serum creatine kinase concentration: Two case reports and a literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;42:186-8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg039>.
12. Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem*. 1994;40:1278-83.
13. Gadsden RH, Papadea CN, Cate JC. Analytical evaluation of methods for serum creatine kinase-MB. *Ann Clin Lab Sci*. 1994;24:110-20.