

# Evaluación de Pacientes con Hipercikemia Persistente

Juan José Quintana<sup>1</sup>, Ricardo Claudio Reisin<sup>2</sup>, Ana Pardal<sup>2</sup>

Servicio de Neurología. Hospital Británico de Buenos Aires

<sup>1</sup> Residente del Servicio

<sup>2</sup> Médicos de Planta

Correspondencia: Juan José Quintana

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4304-1081 (int. 2632)

decimusf@yahoo.com

## Resumen

La elevación persistente de creatin kinasa (CK) en suero es una condición multicausal. Puede ser la única manifestación de una enfermedad neuromuscular pero también presentarse en situaciones fisiológicas, enfermedades sistémicas, endocrinológicas, tóxicas y traumáticas, tanto idiopáticas como familiares. En ocasiones es la única expresión de susceptibilidad a hipertermia maligna. Que tan extensa debe ser la evaluación de pacientes con hipercikemia persistente es controversial y la indicación de la biopsia muscular en estos casos es discutida. Esta revisión describe las causas más importantes de hipercikemia persistente y evalúa el valor de la biopsia de músculo en pacientes con hipercikemia idiopática.

## Abstract

The persistent elevation of CK in serum is a multicausal condition. It could be the only clinical manifestation of a neuromuscular disease but could also be present in different situations such as physiologic conditions, systemic, endocrinological, toxic and traumatic disorders, either idiopathic or familial. At times is the only expression of susceptibility to malignant hyperthermia. How extensive should be the evaluation of patients with persistent hyperckemia is controversial and the diagnostic value of the muscle biopsy in these cases is unclear. This review describes the most important causes of persistent hyperckemia and evaluates the diagnostic yield of muscle biopsy in patients with idiopathic hyperckemia.

## CK funciones e isoenzimas

La creatina kinasa (CK) es una enzima que posee un rol fundamental en el transporte y almacenamiento de energía en la célula muscular<sup>1</sup>. Su mayor concentración está en el músculo esquelético, cardiaco, y en el cerebro<sup>1</sup>. Participa en la transferencia de fosfato desde su sitio de producción en la mitocondria hacia el citoplasma de la célula donde es utilizada para catalizar el intercambio reversible de uniones de fosfato de alta energía entre la fosfocreatina y el ADP producidos durante la contracción muscular.

$ATP + creatina \leftarrow ADP + fosfato\ de\ creatina$

Existen 3 isoformas citoplasmáticas CK-MM (muscular), CK-BB (cerebral) y CK-MB (miocárdica).

Estas isoenzimas dan información específica en cuanto a daño tisular y su distribución.

La CK-MM se encuentra en la miofibra donde el consumo de ATP es alto siendo un marcador de en-

fermedad muscular. La CK-BB aumenta en la injuria cerebral y la CK-MB aumenta en el infarto agudo de miocardio. El músculo esquelético tiene la más alta concentración de CK de cualquier tejido y consiste en más del 99% de MM. El aumento del rango sérico de CK-MB en miopatías inflamatorias o en atletas después del ejercicio extremo pueden confundirse con infarto de miocardio siendo en este caso la Troponina I el marcador más específico que no está presente en el músculo esquelético normal o dañado<sup>2</sup>.

Hay 2 isoenzimas mitocondriales que son proteínas octaméricas conocidas como macro CK por su gran tamaño molecular. Poseen valor pronóstico ya que la macro CK tipo I está presente en pacientes que desarrollan alguna enfermedad cardiovascular o autoinmune, mientras las macro CK tipo II se encuen-

tra en pacientes con alguna proliferación maligna<sup>3</sup>. Otras enzimas musculares son de menor utilidad que la determinación de la CK. La aldolasa es menos específica y sensible en enfermedad muscular y el costo es mucho mayor<sup>4</sup>. No es infrecuente encontrar que las transaminasas estén elevadas en pacientes con hipercikemia ya que estas enzimas también están presentes en el músculo pero su elevación no es un indicador específico de enfermedad muscular. La deshidrogenasa láctica se encuentra en casi todos los tejidos, por lo tanto los niveles elevados de esta se encuentran en un sin número de enfermedades<sup>4</sup>.

### **Elevación de la CK sérica en condiciones fisiológicas**

Los niveles totales de CK dependen de la edad, género, raza, masa muscular, tamaño corporal, actividad física y condición climática<sup>3</sup>.

En el recién nacido los niveles de CK pueden ser más altos que los del adulto (>10 veces el valor normal [VN]) probablemente debido al trauma perinatal<sup>1</sup>, normalizándose entre el segundo y el tercer mes.

En las mujeres, la concentración de la CK disminuye durante el embarazo, aumenta tardíamente en la gestación con valores altos de CK-MB<sup>3</sup>, y en la postmenopausia<sup>5</sup>.

Los hombres tienen valores de CK séricos mayores

que las mujeres tanto en reposo como después del ejercicio debido al efecto estabilizador de membrana de los estrógenos<sup>3</sup>. Los varones de raza negra tienen niveles más altos de CK que los caucásicos<sup>5</sup>.

La CK en suero comienza a aumentar en horas después de haber completado el ejercicio, alcanzando su pico en 1 a 4 días y retornando a niveles normales en 3 a 8 días<sup>1</sup>.

Los atletas tienen niveles más altos de CK sérica en el reposo que los sujetos sedentarios debido al entrenamiento diario y la mayor masa muscular. Sin embargo post ejercicio la elevación de la CK es mayor en sujetos no entrenados que en atletas<sup>3</sup>.

Si el mismo es muy intenso puede haber ruptura de fibras musculares, con mialgias, edema y contractura muscular que será más evidente a las 24 a 48 horas. En casos extremos puede ocurrir una rabdomiolisis (necrosis masiva del músculo) asociada a debilidad muscular, hipercikemia y mioglobinuria<sup>5</sup>. La hipercikemia es más alta después de un ejercicio competitivo prolongado con actividad muscular excéntrica<sup>5,3</sup>.

### **Elevación de la CK sérica en condiciones patológicas (Fig. 1)**

La hipercikemia es el indicador enzimático más sensible de injuria muscular pero también esta presente en otras condiciones<sup>6</sup>. Tabla 1.

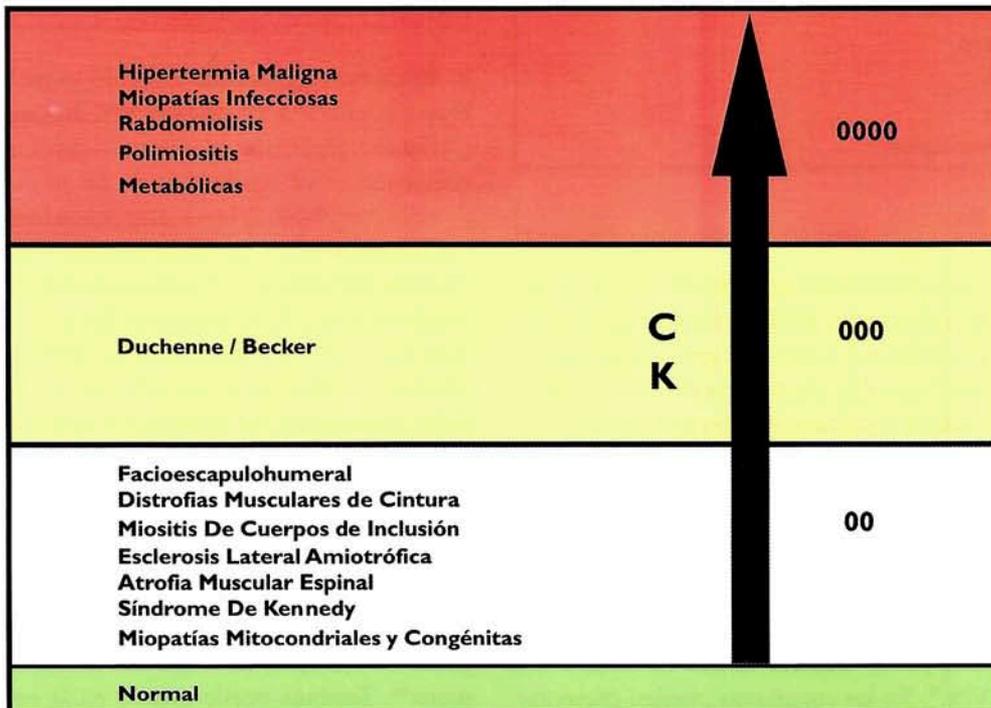


Figura 1. Concentración de CK en condiciones patológicas

**Tabla 1.** Hipercikemia: Diagnóstico Diferencial

Miopatías
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metabólicas</li> <li>- Congénitas</li> <li>- Inflammatorias</li> <li>- Canalopatías</li> <li>- Tóxicas/Drogas</li> <li>- Distrofinopatías</li> <li>- Parálisis Periódica</li> <li>- Infecciosas</li> <li>- Hipertermia Maligna</li> </ul>
Trastornos Neurogénicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerosis Lateral Amiotrófica</li> <li>- Atrofia Muscular Espinal</li> <li>- Síndrome Postpolio</li> <li>- Atrofia Muscular espino bulbar (Síndrome de Kennedy)</li> <li>- Síndrome de Guillain Barré</li> <li>- Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica</li> </ul>
Fisiológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raza</li> <li>- Edad</li> <li>- Sexo</li> <li>- Entrenamiento</li> </ul>
Hipercikemia Idiopática
Otras
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fármacos</li> <li>- Cirugía</li> <li>- Trauma</li> <li>- Endocrinológicas</li> </ul>

## Miopatías

Las miopatías inflamatorias como la dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrotizante inmuno mediada y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) pueden presentarse de manera aislada o asociadas a neoplasias o enfermedades del tejido conectivo<sup>7</sup>. El 85% tienen elevación de la CK<sup>8</sup>, que en la DM y la PM, puede alcanzar hasta 100 veces el valor normal<sup>5</sup> y tiende a ser más baja en pacientes con MCI<sup>9</sup>. Las miopatías infecciosas, pueden presentarse con hipercikemia, con compromiso muscular ya sea focal o generalizado y en el caso de las virales puede alcanzar niveles de hasta 1000 veces el VN<sup>10</sup>. En las congénitas pueden presentar niveles de CK séricos normales o levemente eleva-

dos. Las miopatías metabólicas, por alteración del catabolismo de hidratos de carbono, lípidos o por un trastorno mitocondrial, se presentan habitualmente con intolerancia al ejercicio y pueden presentar hipercikemia solamente después de la actividad física<sup>7</sup>.

## Trastornos neurogénicos

Los niveles de CK en suero pueden aumentar hasta 10 veces el VN. Tabla 1.

## Hipertermia Maligna

Es una condición heredada autosómica dominante caracterizada por hipertermia y rhabdomiólisis después de la exposición a anestésicos o relajantes musculares. Se han identificado mutaciones del gen receptor de ryanodina (RYR1) o en el gen de los canales de calcio y sodio<sup>5,11</sup>. La susceptibilidad a la hipertermia maligna puede estar asociada a miopatía multiminicore, central core, la parálisis periódica hipokalémica y distrofinopatías. El test de halotano cafeína puede identificar susceptibilidad a desarrollar esta patología con una sensibilidad y especificidad del 99% y 97% respectivamente. El 22% de los estudios pueden dar falsos positivos<sup>5</sup>. En pacientes susceptibles, la única anomalía entre crisis puede ser la presencia de CK elevada<sup>11</sup>.

## Rhabdomiólisis

Es la ruptura masiva del músculo esquelético con hipercikemia > a 10 veces el VN, asociado a mioglobulinuria, pudiendo provocar en casos severos insuficiencia renal aguda. Las causas reconocidas se describen en Tabla 2. Los mecanismos fisiopatológicos comunes son el aumento descontrolado del calcio libre intracelular y la activación de proteasas dependientes de calcio, los cuales llevan a la destrucción y la digestión lisosomal de la fibra muscular<sup>12</sup>. Muchos de estos casos son subclínicos y son detectados únicamente por la elevación sérica de la CK<sup>12</sup>.

## Enfermedades sistémicas y endocrinológicas

Enfermedades del tejido conectivo<sup>13</sup>, la hipokalemia, la hiponatremia<sup>14</sup>, la amiloidosis<sup>7</sup> y la acantocitosis<sup>15,16</sup>, pueden aumentar los niveles de CK en suero<sup>15</sup>. También puede ocurrir en la enfermedad celiaca pero solo se han reportado pacientes sinto-

máticos que se presentaron con miopatía y rabdomiolisis<sup>17,18</sup>. En el paciente en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) se puede observar un aumento de la CK-BB y en aquellos que presentan una miopatía del paciente crítico se puede elevar la CK-MM 11. La acromegalia<sup>7</sup>, enfermedades paratiroideas<sup>19,20</sup> y el hipotiroidismo pueden asociarse a hipercikemia. En el hipotiroidismo los niveles de la enzima pueden variar de bajos en pacientes subclínicos hasta altos en pacientes sintomáticos<sup>21,22</sup>.

**Tabla 2.** Rabdomiolisis

Adquiridas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejercicio</li> <li>- Aplastamiento</li> <li>- Isquemia</li> <li>- Metabólicas</li> <li>- Temperatura corporal extrema</li> <li>- Drogas y toxinas</li> <li>- Infecciones</li> <li>- Enfermedad muscular autoinmune e inflamatoria</li> </ul>
Hereditarias (Alteraciones Metabólicas)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucolíticas</li> <li>- Oxidación de ácidos grasos</li> <li>- Ciclo de Krebs</li> <li>- Vía fosfato pentosa</li> <li>- Ciclo nucleótido purina</li> <li>- Cadena respiratoria mitocondrial</li> <li>- Susceptibilidad a hipertermia maligna</li> </ul>

### Tóxico-medicamentosa

Diversos medicamentos pueden elevar los niveles de CK en suero<sup>11</sup> (Tabla 3) principalmente los hipocolesterolémicos y la ciclosporina (el aumento puede ser mayor aún si son utilizados en combinación con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa). La incidencia de mialgias, debilidad o CK elevada (> 10 veces el VN) y la miopatía severa por el uso de estatinas es de 2-7%, 1-2% y 0.08% respectivamente. Las estatinas combinadas con los fibratos tienen una incidencia de un 2% de hipercikemia y con la ciclosporina de un 32%<sup>6</sup>. Se debe medir niveles de CK en suero antes de iniciar un tratamiento para así facilitar la detección del compromiso muscular<sup>23</sup>.

### Traumáticas-latrogénicas

Las inyecciones intramusculares, el electromiograma (EMG), los síndromes compartimentales, ciru-

gías mayores y la biopsia muscular son causas de hipercikemia. Se debe considerar también la crisis convulsiva y las distonías severas<sup>3,5</sup>.

**Tabla 3.** Elevación de la CK de causa farmacológica

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colchicina</li> <li>- Hipocolesterolémicos</li> <li>- Ciclosporina</li> <li>- Antiretrovirales</li> <li>- Antagonistas de receptores de Angiotensina II</li> <li>- Hidroxicloroquina</li> <li>- Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina</li> <li>- Beta bloqueantes (Pindolol o Carteolol)</li> <li>- Ácido isotretinoico</li> <li>- Niacina</li> <li>- Neurolépticos</li> </ul> |
|--|

### La Hipercikemia Idiopática (HI)

La HI es la elevación persistente de los niveles de CK en suero de pacientes sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad neuromuscular y con examen clínico, neurológico, neurofisiológico y anatómo patológico normal<sup>1</sup>. En algunos casos se incluyen pacientes con síntomas menores de mialgias, calambres y contracturas.

Recientemente se ha identificado en un grupo de 34 pacientes con HI que la misma fue familiar en el 46% y que esta es una condición genéticamente heterogénea, benigna, probablemente subdiagnosticada de transmisión autosómica dominante en el 60% de los casos con una mayor penetrancia en varones<sup>24</sup>. Se sugiere el estudio de CK en familias de pacientes con HI.

Lentini y colaboradores reportaron HI en 30% de pacientes con apneas obstructivas del sueño, debido a la hiperactivación de los músculos dilatadores de las vías aéreas superiores, el aumento de la actividad de los músculos inspiratorios y la hipoxia inducida por la apnea. Los estudios demuestran que 1/3 de éstos pacientes fueron tratados con CPAP revirtiendo parcialmente la hipercikemia<sup>25</sup>.

### Evaluación de pacientes con hipercikemia persistente

La evaluación de pacientes con hipercikemia persistente en un individuo sano, asintomático o mínimamente sintomático, obliga a considerar:

1) Cardiopatía y antecedentes personales y familiares de enfermedad neuromuscular.

- 2) El sexo, la edad y raza del paciente.
  - 3) Historia de trauma reciente (convulsiones, inyecciones intramusculares o EMG).
  - 4) Práctica de deportes o ejercicios extremos.
  - 5) Ver historia familiar de hipertermia maligna.
  - 6) Medicación habitual.
  - 7) Disfunción tiroidea, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad celiaca y miositis viral.
- El EMG es un método de alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de enfermedades neuromusculares. Un EMG anormal identifica el 73% de los pacientes con anomalías en la biopsia y orientará que músculo biopsiar <sup>26</sup>.

### **Valor diagnóstico de la biopsia muscular en pacientes con hipercikemia idiopática persistente**

Los estudios reportados varían considerablemente. Un único estudio de 19 pacientes con elevación persistente de la CK, encontró miopatías inflamatorias en la biopsia de músculo en 12 pacientes (63%)<sup>30</sup>. Un análisis retrospectivo de 14 pacientes con hipercikemia persistente, examen neurológico normal sin antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular, identificó la causa en 10 de ellos. En 8 se le atribuyó a ejercicio físico extremo, 1 tenía hipotiroidismo subclínico y 2 tenían deficiencia de mioadenilato deaminasa, pero ninguno de los 14 pacientes tuvieron una enfermedad neuromuscular subyacente de relevancia<sup>26</sup>.

Prelle y col.<sup>19</sup> evaluaron retrospectivamente 114 pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos con hipercikemia persistente, con examen neurológico, de laboratorio, biopsia muscular, bioquímica y genética, llegando a un diagnóstico definitivo o probable en sólo 21 pacientes (18,4%). Se llegó al diagnóstico definitivo en 12 pacientes (10.5%): 5 distrofinopatías, 1 desminopatía, 2 miopatías mitocondriales, 1 miopatía con agregado tubular, 1 miopatía central core, 1 deficiencia de adenilato deaminasa, 1 disferlinopatía. Se hizo el diagnóstico probable en 9 pacientes (7.9%): 4 deficiencias de carnitina palmitoil transferasa, 3 susceptibilidad a hipertermia maligna, 1 miotonía fluctuans, 1 distrofia leve de cintura de miembros <sup>19</sup>.

El seguimiento a 7 años en 55 de los 93 pacientes no diagnosticados, mostró que la mayoría se mantuvieron asintomáticos, 1 paciente desarrollo debilidad de cintura de los miembros, 1 portador de distrofinopatía y otro portador de atrofia muscular espinal tipo 1.

Los niveles enzimáticos se normalizaron solamente en 12 pacientes <sup>27</sup>.

Un estudio similar de Simmons y colaboradores de 20 pacientes con aumento de la CK sin causa aparente, a los que se le realizó biopsia muscular demostró que solo se llegó al diagnóstico definitivo en 6 pacientes (30%) <sup>28</sup>.

Un estudio retrospectivo de 31 pacientes con niveles de CK elevados persistentemente y examen neurológico normal a los que se realizó biopsia de músculo solo mostró anomalías inespecíficas en el 77%. Seguidos por 7 años se mantuvieron clínicamente estables <sup>29</sup>.

Todos estos estudios coinciden en que la biopsia muscular en la HI solo muestra alteraciones específicas en un número mínimo de pacientes (18-30%). Estos diagnósticos no tienen tratamiento específico y la evolución a largo plazo es benigna. Sin embargo las mujeres en edad fértil con HI se recomiendan la biopsia muscular y estudio de distrofinopatía por las implicancias en el consejo genético <sup>5</sup>.

### **Bibliografía**

1. Katirji B, Al-Jaberi M. Creatine kinase revisited. *J Clin Neuromusc Dis.* 2001; 2: 158-163.
2. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ.* 2005 Nov 8; 173 (10): 1191-202.
3. Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med.* 2008; 27(1): 1-18.
4. Bohlmeyer, TJ, Wu, AHB, Perryman, MB. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994; 20(4): 845-856
5. Morandi L, Angelini C, Prelle A, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci.* 2006 ; 27(5): 303-11.
6. Gasper MC, Gilchrist JM. Creatine kinase: a review of its use in the diagnosis of muscle disease. *Med Health R I.* 2005; 88 (11): 398, 400-4.
7. Amato AA., Russell JA, Neuromuscular Disorders. United States, (1st edition) *McGraw-Hill Professional*, 2008, 721-735.
8. Benatar M, Neuromuscular Disease, Evidence and Analysis in Clinical Neurology. United States, (1st edition) *Humana Press*, 2006, 357-358.
9. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol.* 1996; 40(4): 581-6.
10. Konrad, RJ, Goodman, DB. Tumor necrosis factor and coxsackie B4 rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 861.

11. Amato AA., Russell JA., Neuromuscular Disorders. United States, (1st edition) *McGraw-Hill Professional*, 2008, 737-761.
12. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*.2002; 25(3): 332-47.
13. Kleppe B, Reimers CD, Altmann C, Pongratz DE. Findings in 100 patients with idiopathic increase in serum creatine kinase activity. *Med Klin (Munich)*. 1995; 90 (11): 623-7.
14. Trimarchi H, Gonzalez J, Olivera J. Hyponatremia associated rhabdomyolysis. *Nephron* 1999; 82(3): 274-277.
15. Swash M, Schwartz MS, Carter ND, *et al.* Benign X-linked myopathy with acanthocytes (McLeod syndrome). Its relationship to X-linked muscular dystrophy. *Brain* 1983; 106 (Pt 3): 717-33.
16. Lossos A, Dobson-Stone C, Monaco AP, *et al.* Early clinical heterogeneity in choreoacanthocytosis. *Arch Neurol*. 2005; 62(4): 611-4.
17. Kozanoglu E, Basaran S, Goncu MK. Proximal myopathy as an unusual presenting feature of celiac disease. *Clin Rheumatol*. 200 ; 24(1): 76-8.
18. Ertekin V, Selimoglu MA, Tan H, Kiliçaslan B. Rhabdomyolysis in celiac disease. *Yonsei Med J*. 2003; 44(2): 328-30.
19. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, *et al.* Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol*. 2002; 249(3): 305-11.
20. Shane E, McClane KA, Olarte, *et al.* Hypoparathyroidism and elevated muscle enzymes. *Neurology* 1980; 30 (2): 192-5.
21. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve*. 2002; 26(1): 141-4.
22. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2005; 31(3): 171-5.
23. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002; 33(9): 2337-41.
24. Capasso M, De Angelis MV, Di Muzio A, *et al.* Familial idiopathic hyper-CK-emia: an underrecognized condition. *Muscle Nerve*. 2006; 33(6): 760-5.
25. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Lüderitz B, Tasci S. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? *Chest*. 2006 Jan; 129(1): 88-94.
26. Benatar M, Neuromuscular Disease, Evidence and Analysis in Clinical Neurology. United States, (1st edition) *Humana Press* 2006, 381-388.
27. D'Adda E, Sciacco M, Fruguglietti ME, *et al.* Follow-up of a large population of asymptomatic/oligosymptomatic hyperckemic subjects. *J Neurol*. 2006; 253(11): 1399-403.
28. Simmons Z, Peterlin BL, Boyer PJ, Towfighi J. Muscle biopsy in the evaluation of patients with modestly elevated creatine kinase levels. *Muscle Nerve*. 2003; 27(2): 242-4.
29. Reijneveld JC, Notermans NC, Linssen WH, Wokke JH. Benign prognosis in idiopathic hyper-CK-emia. *Muscle Nerve*. 2000; 23(4): 575-9.
30. Joy JL, Oh SJ. Asymptomatic hyper-CKemia: an electrophysiologic and histopathologic study. *Muscle Nerve*. 1989 12(3): 206-9.

