

HiperCKemia en Pediatría



J. López Pisón

Sección Neuropediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

La hiperCKemia o elevación de la enzima muscular creatinquinasa (CK) plantea el diagnóstico de distrofias musculares, miopatías inflamatorias (polimiositis, dermatomiositis) y otras miopatías. Sin embargo, la causa más frecuente de elevación de CK en niños es una miositis viral.

La hiperCKemia en edades pediátricas es una situación que, aunque no frecuente, puede tener una gran trascendencia porque:

- Puede asociarse a enfermedades musculares hereditarias, algunas de ellas de transmisión vertical, como las distrofinopatías (enfermedades de Duchenne y de Becker) de herencia ligada al cromosoma X. Una leve hiperCKemia en una niña puede deberse a estado de portadora de enfermedad de Duchenne; su identificación implica un amplio asesoramiento familiar que incluye el estudio de todas las potenciales portadoras, de los potenciales afectos y de diagnóstico prenatal.
- Puede ser signo de alguna enfermedad tratable muy rara, como la enfermedad de Pompe o las miastenias congénitas.

MIOSITIS VIRAL

La miositis viral aguda es un cuadro de instauración brusca que consiste en mialgias de predominio en los miembros inferiores que dificultan la deambulación. El tono, la fuerza, la sensibilidad y los reflejos permanecen conservados. Suele ir precedida (5-7 días) de infección de vías respiratorias o gastrointestinales, cefalea y malestar general, habitualmente acompañados de fiebre.

Se presenta frecuentemente a la edad de 3-7 años. En la mayoría de los casos se asocia a infección por influenza B (62%) e influenza A (25%), aunque también se ha descrito asociada a *Coxsackie*, parainfluenza, herpesvirus, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, adenovirus, virus de la rubeola, parvovirus B19, arbovirus, retrovirus (VIH), virus de la parotiditis, hepatitis C y *Campylobacter*.

El diagnóstico precisa de la constatación de CK elevada.

La evolución en general es favorable, casi siempre autolimitada y mejora con tratamiento sintomático antiinflamatorio. La resolución completa de la sintomatología se produce generalmente en 24-48 horas, aunque la normalización analítica ocurre en 15-30 días. El riesgo a vigilar ante elevada hiperCKemia, que se acompañaría de mioglobulinuria, es la insuficiencia renal prerrenal, cuya prevención y tratamiento es la hidratación y el mantenimiento de diuresis.

Es necesario comprobar la normalización de la CK tras un mes del cese de la clínica ([Anexo 1](#)).

Ante una hiperCKemia aguda transitoria, se debe plantear el diagnóstico diferencial con rhabdmiolisis secundaria a enfermedades metabólicas (trastornos del metabolismo energético muscular), intoxicaciones o abuso de drogas como heroína o cocaína. Estos casos pueden ser de mayor gravedad que la miositis viral, pudiendo aparecer complicaciones locales, como síndrome compartimental secundario a hinchazón muscular, y sistémicas, como coagulopatía intravascular diseminada, arritmias cardíacas, hipovolemia, *shock*, fallo respiratorio y, especialmente, fallo renal agudo; pueden asociarse signos de afectación del sistema nervioso central, incluso coma. La liberación de electrolitos y ácidos orgánicos puede ocasionar hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia o hipercalcemia y acidosis me-

tabólica, potencialmente fatal, especialmente en presencia de fallo renal.

También se debe plantear el diagnóstico diferencial con el inicio o descompensación de una miopatía, especialmente distrofias musculares o enfermedades musculares inflamatorias, como dermatomiositis y polimiositis.

INDICACIONES DE DETERMINACIÓN DE CK

La determinación de CK es una técnica sencilla de gran rentabilidad diagnóstica, puesto que su elevación orienta claramente a un número limitado de enfermedades musculares. Se debe realizar ante:

- Sospecha de miositis.
- Control analítico de una miositis.
- Estudio del recién nacido o lactante hipotónico. La elevación persistente significativa de las CK orienta claramente a miopatía, y si es moderada o intensa, a distrofia muscular congénita.
- Estudio del recién nacido o lactante con dificultad respiratoria, estridor, trastornos de la succión o deglución y/o frecuentes atragantamientos.
- Artrogriposis y deformidades articulares en recién nacidos.
- Deformidades de columna y/o pies, especialmente cavos.
- Mialgias.
- Sospecha de mioglobinuria, por orinas oscuras.
- Debilidad.
- Fatigabilidad.
- Alteraciones de la marcha, especialmente marcha de puntillas.
- Hipertransaminasemia: las transaminasas pueden ser de origen muscular, en cuyo caso siempre habrá hiperCKemia. Es frecuente el diagnóstico de niños con enfermedad de Duchenne en etapa presintomática a partir de una hipertransaminasemia.
- Retraso psicomotor y discapacidad intelectual en niños varones: las distrofinopatías pueden asociar discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista, habitualmente presentes antes de la clínica muscular. La enfermedad de Danon es otra enfermedad de herencia ligada al cromosoma X que asocia discapacidad intelectual, hiperCKemia y

miocardiopatía en varones, y también en mujeres, especialmente la miocardiopatía.

- Miocardiopatías: diversas miopatías pueden asociar miocardiopatía o arritmias cardiacas, que puede ser el mayor determinante pronóstico: distrofinopatías, enfermedad de Danon, miopatías mitocondriales y defectos de la β -oxidación mitocondrial, miopatías lipídicas, Pompe, distrofia de Emery Dreifuss, desminopatía, miopatía miofibrilar... La cardiomiopatía puede ser la presentación inicial.

CIRCUNSTANCIAS EN QUE PUEDE ENCONTRARSE LA HIPERCKEMIA

- Paciente asintomático, hallazgo relativamente frecuente al determinar CK por clínica inespecífica o tras encontrar elevación de transaminasas. La ausencia de síntomas neuromusculares no excluye una distrofia muscular o miopatía. Deben siempre valorarse las opciones tratables, como la enfermedad de Pompe.
- Paciente con clínica sugestiva de distrofia muscular u otras miopatías, incluidas las miopatías metabólicas. Deben siempre valorarse las opciones tratables como la enfermedad de Pompe y, en los casos sintomáticos, los tratamientos de prueba de las miastenias congénitas.
- Cifras oscilantes de CK, que se pueden encontrar en trastornos del metabolismo energético muscular con intolerancia al ejercicio en mayor o menor grado. En estos casos, es aconsejable repetir las determinaciones tras el ejercicio si el niño colabora, y tras reposo relativo: vida normal sin realizar ningún deporte o ejercicio físico durante 3-4 días.
- Niño con retraso psicomotor global o discapacidad intelectual; es obligado descartar distrofinopatía, especialmente enfermedad de Duchenne, y también la enfermedad de Danon, ambas de herencia ligada al cromosoma X.
- Asociada a enfermedades sistémicas, colagenosis, neoplasias, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo...
- Rabdomiolisis en individuos sanos, por ejercicio intenso, infecciones, algunos fármacos y drogas, intoxicaciones y traumatismos. En niños se puede producir como consecuencia de muchas condiciones adquiridas como frío, golpe de calor, traumatis-

mos, viriasis (influenza A, sida, enterovirus), infecciones bacterianas (sepsis por gram negativos o por estafilococos), alteraciones metabólicas (ce-toacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósi-co, hipernatremia, hipocaliemia), cocaína y otros estimulantes, tóxicos y venenos, estatus asmático, anestesia general y actividad muscular excesiva: convulsiones, ejercicio extremo, posturas distóni-cas y espásticas). Cabe destacar la frecuente e ines-pecífica elevación de las CK como consecuencia de convulsiones prolongadas, repetidas o de excesiva actividad muscular ante grave espasticidad o dis-tonía.

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE UNA HIPERCKEMIA

- Ante hiperCKemia, como ante toda sospecha de patología de la unidad neuromuscular, es esencial una adecuada anamnesis personal y familiar, puesto que el tipo de herencia y las alteraciones asociadas (por ejemplo, miocardiopatía y discapacidad intelectual) pueden llevar al estudio genético directo.
- Dada la trascendencia del asesoramiento familiar, es prioritario descartar enfermedades de transmi-sión vertical, de herencia:
 - Ligadas al cromosoma X: distrofinopatías y en-fermedad de Danon.
 - Transmisión materna, por herencia mitocondrial (las enfermedades mitocondriales también pue-den ser de herencia nuclear autosómica dominan-te, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X).
 - Autosómica dominante: distrofia facioescapu-lohumeral, distrofia muscular distal, déficit de caveolina y distrofia miotónica (que también puede tener discreta hiperCKemia).
- Es prioritario identificar enfermedades tratables: enfermedad de Pompe y miastenias congénitas, que en algunos casos asocian hiperCKemias.
- En ausencia de diagnóstico etiológico, el estudio debe llevar a la biopsia muscular.
- La hiperCKemia asintomática y las miopatías o en-fermedades de la unidad neuromuscular sin diag-nóstico establecido tienen implicaciones respecto al seguimiento:

- Riesgo de anestesia.
- Asesoramiento genético incierto.
- Control cardiaco periódico.

ACTITUD ANTE HIPERCKEMIA PERSISTENTE SIGNIFICATIVA

Inicialmente

Tres determinaciones separadas en el tiempo con CK >400 UI/l (normal <250; en recién nacidos y lactantes se pueden aceptar cifras algo mayores, en la raza negra pu-ede estar elevada esta cifra hasta en un 64%) y:

- Sin historia de trauma previo o de trabajo o ejerci-cio extenuantes en las 72 horas previas.
- Descartadas otras causas de hiperCKemia (**Anexo 1**).
- En la segunda y la tercera analíticas de comproba-ción de elevación de la CK (si es posible tras ejerci-cio y tras reposo previos), aprovecharemos las ex-tracciones para determinación de analítica de miopatías metabólicas: ionograma, glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, CK, lactatodeshidrogenasa, transaminasa glutámico oxalacética, transamina-sa glutámico pirúvica, aldolasa, carnitina libre, lac-tato, piruvato, amonio, calcio, fósforo, magnesio, mioglobina, aminoácidos, acetoacetato, beta hi-droxibutirato y ácidos grasos libres en plasma y ácidos orgánicos en orina.
- Anamnesis personal y exhaustiva familiar. Explora-ción minuciosa y, si es necesario, de padres u otros familiares.
- Con prudencia, hay que informar de la posibilidad de problema hereditario y riesgo de repetición en la familia.

Tras la tercera cifra alta de CK o antes en caso de historia familiar, clínica clara o cifras previas muy altas

- **Estudio cardiológico:** el electrocardiograma puede tener un patrón muy característico, como en enferme-dades de Danon y Pompe.
- Reevaluar la historia **familiar** y realizar determi-nación de CK y analítica de miopatía metabólica a los padres si es posible. En casos de hiperCKemia familiar en personas asintomáticas es difícil llegar a un diagnóstico diferente al de hiperCKemia fa-miliar idiopática. Es importante descartar las en-fermedades de transmisión vertical. También se

puede tratar de heterocigotos de enfermedades de herencia autosómica recesiva, como la mayoría de las distrofias musculares, miopatías metabólicas y otras miopatías.

- El estudio neurofisiológico se realizará en el momento que se considere oportuno, dependiendo de la sintomatología, la edad del paciente y la historia familiar, y antes de la realización de la biopsia muscular. Deben buscarse signos de miastenias congénitas, lo que es difícil, especialmente en niños. Las miastenias congénitas son un grupo complejo de enfermedades hereditarias que pueden asociar elevación de las CK y que pueden tener muy buena respuesta a tratamientos específicos.

Análisis del gen de la distrofina por técnica MLPA (Multiple Ligaments Polimorfism Associates)

Estudia grandes deleciones (presentes en el 65% de los casos) o duplicaciones (en el 6% de varones afectados). Ante historia familiar sugestiva, madre con hiperCKemia asintomática y/o clínica clara de enfermedad de Duchenne y/o marcada hiperCKemia, se puede obviar alguna determinación y realizar directamente el estudio genético. Se debe agilizar el estudio si la madre está embarazada; en los demás casos, se debe aconsejar evitar el embarazo hasta finalizar el estudio.

Algunas distrofias musculares, sarcoglicanopatías, de herencia autosómica recesiva, tienen un cuadro clínico similar a las distrofinopatías. En la etnia gitana se deben a la mutación C238Y y en la población magrebí a la mutación $\Delta 521T$. Ante evidente herencia recesiva o niñas con clínica clara, se pueden buscar directamente dichas mutaciones.

HiperCKemia y genética de distrofinopatía (MLPA) normal, en ausencia de orientación diagnóstica

- Estudio de actividad enzimática de enfermedad de Pompe. Dispone de tratamiento enzimático sustitutivo.
- Acilcarnitinas en sangre.
- Electromiograma (EMG) al niño y al progenitor con CK alta.
- Test de isquemia más esfuerzo en niños colaboradores. El test alterado orienta a algunos trastornos del metabolismo energético muscular: déficits de fosforilasa muscular, fosfofructoquinasa y mioadenilato deaminasa.

Biopsia muscular

Con las técnicas inmunohistoquímicas precisas. Ante hiperCKemia persistente significativa sin diagnóstico, se debe realizar tanto si existe afectación clínica y/o EMG de miopatía o distrofia muscular como en niños asintomáticos y estudios normales.

Distrofinopatía sin mutación encontrada por MLPA, con diagnóstico por biopsia muscular

Ausencia o patrón parcheado de distrofina y sobreexpresión de utrofina. Seguirán el estudio hasta encontrar la mutación: secuenciación del gen para estudio de mutaciones puntuales.

Otros estudios genéticos (McArdle, CPT II, mitocondriales...)

A valorar en cada caso. El déficit de calpaína 3 (CAPN3) es la causa más frecuente de distrofia de cinturas en nuestro medio y se puede realizar el estudio molecular.

Niño asintomático y estudios normales

Controles periódicos clínicos y cardiológicos (Anexo 2).

CUADERNO DEL PEDIATRA

- El pediatra de Atención Primaria (AP) debe conocer que la hiperCKemia en ausencia de miositis viral orienta a enfermedad muscular hereditaria.
- Las enfermedades musculares hereditarias pueden ser de transmisión vertical (ligada a X, dominante o materna mitocondrial), de forma que el asesoramiento genético excede al núcleo familiar primario.
- El pediatra de AP debe conocer las indicaciones de determinación de CK, incluidas la hipertransaminasemia y las miocardiopatías sin causa conocida y el estudio de retraso psicomotor patológico en varones.
- El pediatra de AP tiene una gran responsabilidad en el estudio de una CK, que debe realizarse sin demora.
- Ante una hiperCKemia asintomática se debe repetir la CK, aconsejable no antes de un mes tras la primera determinación.
- Ante una hiperCKemia asintomática se debe informar de que, aunque probablemente no tendrá importancia, es necesario estudiarla ante la posibilidad de enfermedad hereditaria.
- Ante una hiperCKemia sintomática y/o con historia familiar, se debe derivar a estudio sin demora.
- El estudio de una hiperCKemia puede ser complejo. En algunos casos puede comenzar por el estudio genético de distrofinopatía: enfermedades de Duchenne y Becker.
- Una hiperCKemia obliga a vigilar la existencia de miocardiopatías, que pueden ser el primer signo de algunas enfermedades neuromusculares.
- Existen raras enfermedades neuromusculares tratables, que pueden asociar hiperCKemia: enfermedad de Pompe y algunas miastenias congénitas.
- El estudio de hiperCKemia en un niño sin diagnóstico obliga a la realización de una biopsia muscular. Si la biopsia es normal, se considera hiperCKemia idiopática, que precisa controles clínicos y cardiológicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Almeida DF, Melo AC Jr, Bittencourt PR. Duchenne gene carrier as cause of asymptomatic hyperCKemia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66:425-7.
- Capasso M, De Angelis MV, Di Muzio A, Scarciolla O, Pace M, Stupia L, *et al.* Familial idiopathic hyper-CK-emia: an underrecognized condition. *Muscle Nerve.* 2006;33:760-5.
- D'Adda E, Sciacco M, Fruguglietti M, Crugnola V, Luchinni V, Martinelli-Boneschi F, *et al.* Follow-up of a large population of asymptomatic/oligosymptomatic hyperckemic subjects. *J Neurol.* 2006;253:1399-403.
- Eeg-Olofsson O, Kalimo H, Eeg-Olofsson KE, Jagell S, Marklund L, Simonsson L, *et al.* Duchenne muscular dystrophy and idiopathic hyperCKemia in the same family. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12:404-7.
- Fernández C, Maues de Paula A, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, *et al.* Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology.* 2006;66:1585-7.
- Katzberg H, Karamchandani J, So YT, Vogel H, Wang CH. End-stage cardiac disease as an initial presentation of systemic myopathies: case series and literature review. *J Child Neurol.* 2010;25:1382-8.
- Morandi L, Angelini C, Prella A, Pini A, Grassi B, Bernardi G, *et al.* High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci.* 2006;27:303-11.
- Sabouraud P, Cuisset JM, Cances C, Chabrier S, Antoine JC, Richelme C, *et al.*; Commission Maladies Neuromusculaires de la Société Française de Neurologie Pédiatrique. Diagnostic approach of hyperCKemia in childhood. *Arch Pediatr.* 2009;16:678-80.
- Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics.* 2012;43:184-93.
- Simmons Z, Peterlin L, Boyer P, Towfighi J. Muscle biopsy in the evaluation of patients with modestly elevated creatine kinase levels. *Muscle and Nerve.* 2003;27:242-4.
- Walker RH, Jung HH, Danek A. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology.* 2007;68:535.

Anexo 1. Miositis. Hoja de recomendación a padres y pediatra

Una miositis es una inflamación de los músculos producida generalmente en relación con virus y habitualmente es un proceso benigno que se resuelve en pocos días.

No tiene tratamiento específico.

El niño debe hacer reposo relativo. A medida que se encuentre mejor y desaparezcan los dolores, reanudará poco a poco su actividad física.

Si lo precisa, puede tomar analgésicos y antiinflamatorios habituales: ibuprofeno o paracetamol.

El pediatra controlará la evolución.

Aconsejamos que haga un control de enzimas musculares (CK) tras un mes del cese de la clínica. En caso de persistir por encima de 400 UI/l remitirá a consulta de metabolismo.

Si se observa claro empeoramiento de los síntomas u orina enrojecida, aconsejamos volver a Urgencias.

Equipo de Urgencias pediátricas, Metabolismo y Neuropediatría.

(Hospital Miguel Servet. Zaragoza)

Anexo 2. Hoja de recomendaciones de hiperCKemia

¿Qué es la hiperCKemia esencial?

Es el aumento de una enzima muscular en sangre en personas asintomáticos. Puede presentarse sin causa conocida, por sobreesfuerzo, o por una serie de enfermedades generalmente leves. Entre el 60 y el 80% de los casos no se encuentra una causa, pese al estudio realizado.

Alimentación

Vigilancia sistemática del sobrepeso:

- Evitar el consumo excesivo de alcohol y drogas ilícitas.
- Tomar líquidos en abundancia cuando haga ejercicio o esté en un clima caliente y húmedo.
- Dieta mediterránea variada.

Actividad física

- Normal. Es aconsejable realizar ejercicio aeróbico como correr o nadar, aunque debe evitar los ejercicios exhaustivos, la deshidratación y la exposición prolongada al calor.
- En el caso de que aparezcan síntomas de dolor muscular intenso durante o tras el ejercicio, debería consultar con su médico.
- Si tras la realización de un ejercicio observa orina de color oscuro o rojiza, acuda a un Servicio de Urgencias.

Situaciones especiales

- **Cirugía:** no está contraindicada la anestesia. Debe comunicar previamente al anestesista la existencia del aumento de la CK. Él elegirá los fármacos más idóneos para evitar la posibilidad de que se desarrolle una hipertermia maligna tras la anestesia.
- **Medicaciones:** existen una serie de medicamentos que pueden provocar daño muscular. Comunique siempre a su médico su situación, antes de que le recete un nuevo medicamento.

Algunas drogas, fármacos y tóxicos pueden provocar hiperCKemia: olanzapina, ziprasidona, risperidona, gabapentina, daptomicina, anfetaminas, cicuta, loxapina, estricnina, etanol, heroína, cocaína, ciclosporina, isoniacida, propofol, vasopresina, suxametonio, ketamina, tolueno, setas (*Amanita phalloides*, *Tricholoma equestre*, hipocolesterolemiantes (clofibrato, benzafibrato, estatinas), AZT, germanium, litio, metilxantinas (cafeína, teofilina), laxantes, regaliz, corticosteroides, cloroquina; perhexilina, amiodarona, interferon α , isotretinoína, anticolinesterásicos, oro, betabloqueantes, D-Penicilamina, procainamida, Hidralazina, fenitoina.

(Hospital Miguel Servet. Zaragoza)