



Hospital Universitario  
12 de Octubre



# Hiperckemia asintomática y paucisintomática: protocolo de estudio

Dra. Ana Camacho

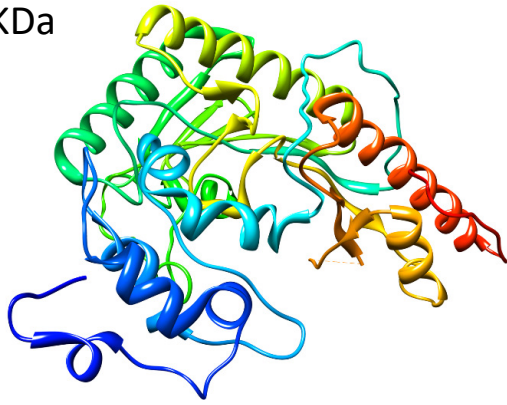
Sección de Neurología Infantil. Servicio de Neurología

- Definición de hiperckemia
- Detectar causas tratables o con implicaciones pronósticas relevantes
- Retos en Neuropediatria:
  - Detección de miopatías del adulto en fases presintomáticas
  - Fenotipos ampliados
  - Consejo genético. Padres con deseo de descendencia
- ¿Hasta cuándo seguir estudiando? –hasta ahora la biopsia ha sido el *gold estándar* diagnóstico-
- Pronóstico

Definición de hiperckemia

# Creatinkinasa-CK

2 subunidades  
43KDa

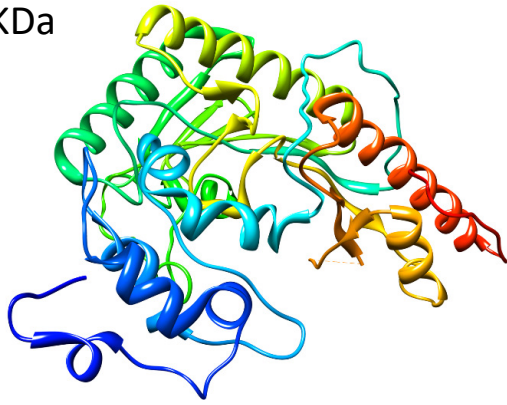


| Isoenzimas   |         |     |
|--------------|---------|-----|
| CK-BB        | Cerebro |     |
| CK-MB        | Corazón | <6% |
| <b>CK-MM</b> | Músculo | 95% |



# Creatinkinasa-CK

2 subunidades  
43KDa



| Isoenzimas |         |     |
|------------|---------|-----|
| CK-BB      | Cerebro |     |
| CK-MB      | Corazón | <6% |
| CK-MM      | Músculo | 95% |

Niveles séricos de CK reflejan la integridad de la membrana muscular



↑ CK: marcador inespecífico de daño muscular

## Valores de CK

Dependen de:

Edad

Género

Etnia

Actividad física

## Valores normales de CK

### Género y etnia

|                          | Mujer blanca | Hombre blanco | Mujer negra | Hombre negro |
|--------------------------|--------------|---------------|-------------|--------------|
| CK U/l<br>percentil 97.5 | 217          | 336           | 414         | 801          |

| % > límite alto<br>de la<br>normalidad | Mujer blanca | Hombre blanco | Mujer negra | Hombre negro |
|--|--------------|---------------|-------------|--------------|
| 1x                                     | 2.5          | 2.5           | 2.5         | 2.5          |
| 1.5x                                   | 1.5          | 1.0           | 1.3         | 0.5          |
| 2x                                     | 0.5          | 0.8           | 0.5         | 0            |

N= 1.444

34-60 años

Tras 3 días de reposo

Brewster et al, Am Heart J 2007

# Valores normales de CK

## Edad

CLIN. CHEM. 28/2, 317-322 (1982)

### Creatine Kinase Isoenzymes in Serum from Cord Blood and the Blood of Healthy Full-Term Infants during the First Three Postnatal Days

Roy Jedelkin,<sup>1</sup> Sinikka K. Makela,<sup>2</sup> Andrew T. Shennan,<sup>3</sup> Richard D. Rowe,<sup>4</sup> and Graham Ellis<sup>5</sup>

N= 45

**Table 3. Reference Intervals <sup>a</sup> for CK Isoenzyme Activities**

| <b>Time<br/>after birth</b> | <b>Total CK</b>      | <b>MM</b>       | <b>MB</b>       | <b>BB</b>       |
|-----------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                             | <b>Activity, U/L</b> |                 |                 |                 |
| <b>Cord blood</b>           | <b>70-380</b>        | <b>60-363</b>   | <b>0-11</b>     | <b>&lt;5-35</b> |
| <b>5-8 h</b>                | <b>214-1175</b>      | <b>166-1096</b> | <b>&lt;5-76</b> | <b>12-126</b>   |
| <b>24-33 h</b>              | <b>158-1230</b>      | <b>130-1200</b> | <b>&lt;5-63</b> | <b>10-52</b>    |
| <b>72-100 h</b>             | <b>87-725</b>        | <b>68-676</b>   | <b>&lt;5-30</b> | <b>8-63</b>     |

<sup>a</sup> 2.5th to 97.5th percentiles of log gaussian distribution.



# Valores normales de CK

## Edad

- Valores más altos en el neonato
- Alcanzan valores de adulto al 10º día
- Valores más altos en adultos varones
- Decaen con la edad

## Valores normales de CK

### Actividad física

|                    | Mujer no atleta | Mujer atleta | Hombre no atleta | Hombre atleta |
|--------------------|-----------------|--------------|------------------|---------------|
| CK U/l<br>(CI 90%) | 25-252          | 47-513       | 45-491           | 82-1.083      |

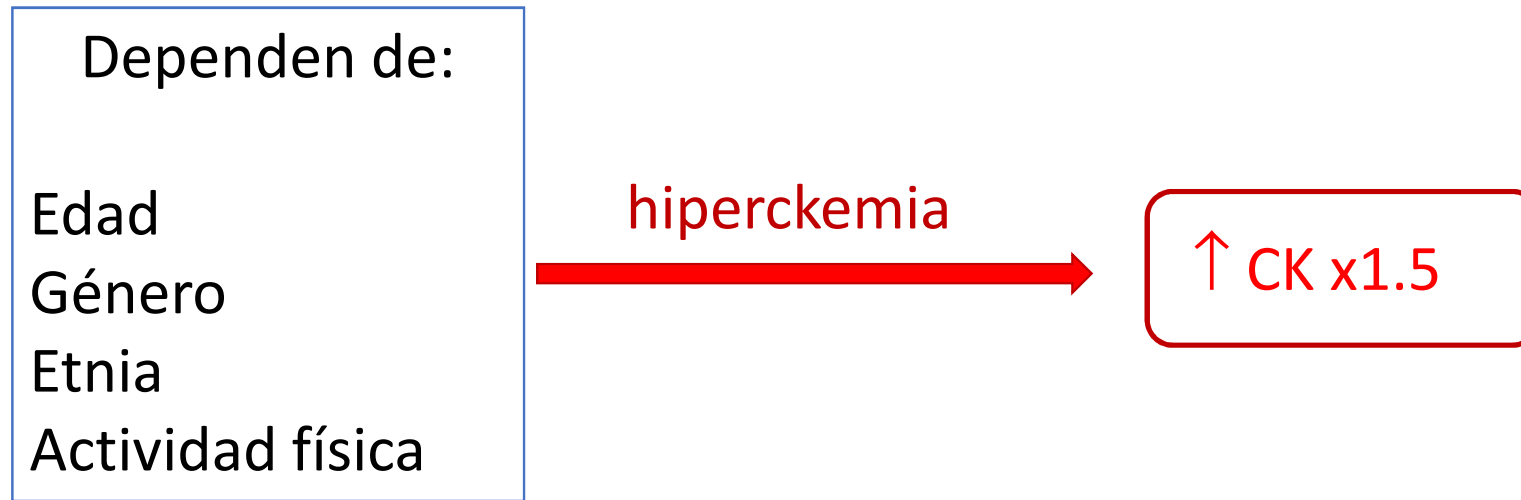
- Pico: 1-4 días tras ejercicio
- Depende de deporte: fútbol >>>natación

N= 728 vs 237

7-44 años

Mediana: 1.6 h x 6 días/sem

## Valores de CK



- **Asintomática:**  
→ No hay síntomas ni signos neuromusculares

- **Paucisintomática:**  
→ Mialgias, “fatiga”, intolerancia al ejercicio, rigidez...

Detectar causas tratables

## Causas de hiperCKemia asintomática

| No neuromusculares   |
|--|
| Edad, sexo, etnia  |
| <b>Ejercicio</b> extenuante, crisis                            |
| Traumatismo (EMG, i.m.)  |
| Medicamentos: <b>estatinas</b> , antipsicóticos, colchicina... |
| Tóxicos: <b>alcohol</b> , heroína, cocaína                     |
| Alt. endocrinas: <b>hipo/hipertiroidismo</b>                   |
| Alt. iónicas   |
| <b>Infección vírica</b>  |
| SAOS   |
| Neuroanactocitosis   |
| Macro-CK   |
| “Idiopática”   |

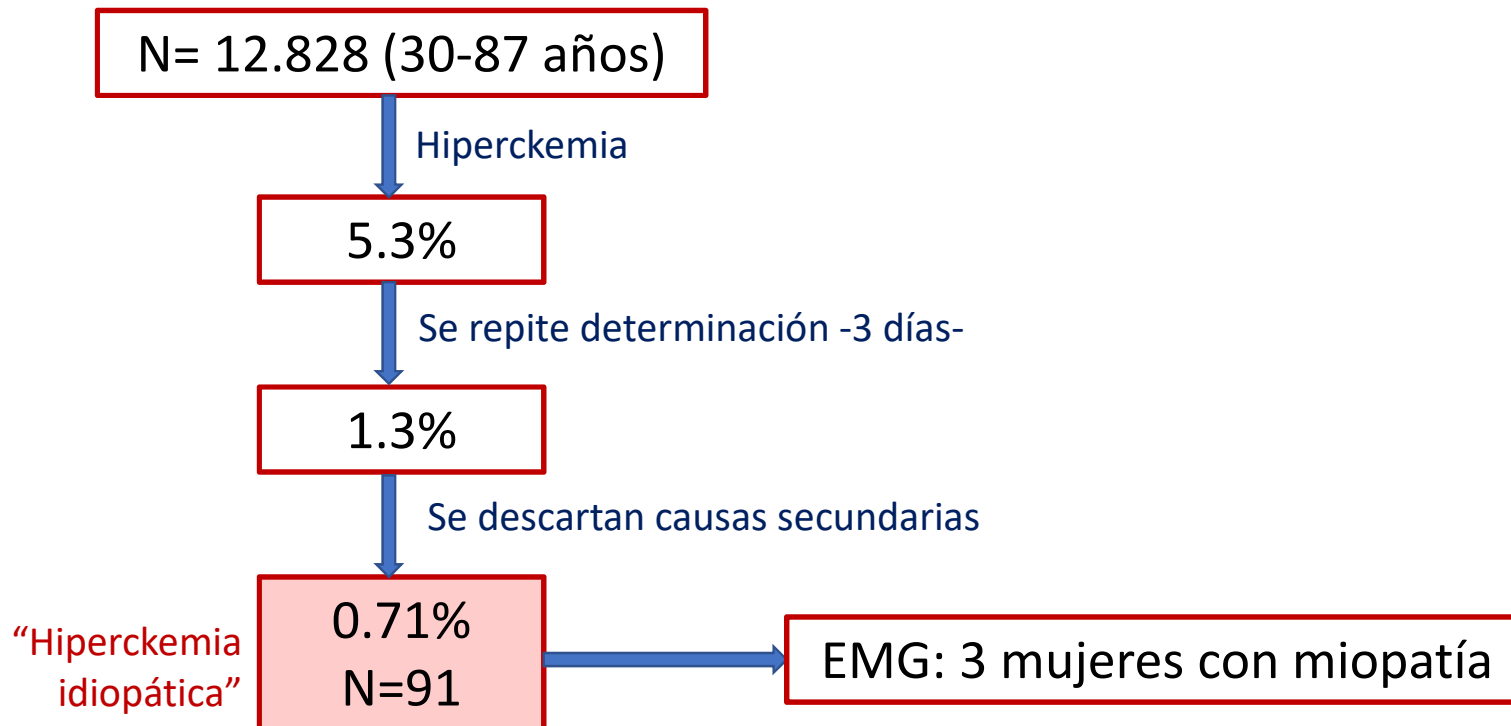
## Prevalencia hiperckemia asintomática

Variation of serum creatine kinase (CK) levels and prevalence of persistent hyperCKemia in a Norwegian normal population.  
The Tromsø Study

Estudio transversal  
(2007-2008)

Valores de corte CK:

- mujeres  $\geq 210$  U/l
- hombres  $\geq 280-400$  U/l



Detectar causas tratables

Enfermedad de Pompe

Detección de portadoras/  
pacientes presintomáticos

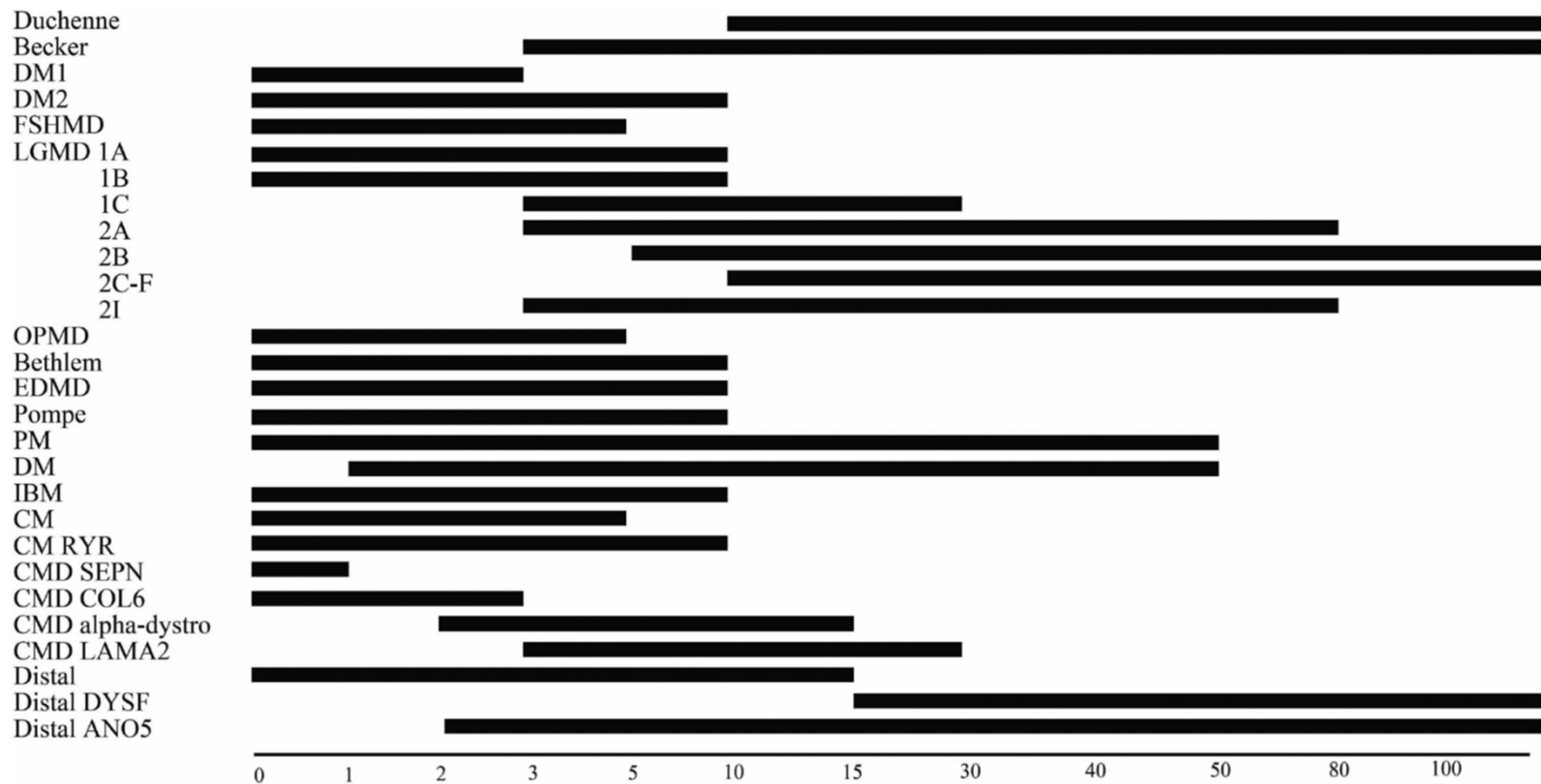


## Causas de hiperCKemia asintomática

| No neuromusculares                                     |
|--|
| Edad, sexo, etnia                                      |
| Ejercicio extenuante, crisis                           |
| Traumatismo (EMG, i.m.)                                |
| Medicamentos: estatinas, antipsicóticos, colchicina... |
| Tóxicos: alcohol, heroína, cocaína                     |
| Alt. endocrinas: hipotiroidismo                        |
| Alt. iónicas   |
| Infección vírica                                       |
| SAOS   |
| Neuroanactocitosis                                     |
| Macro-CK   |
| “Idiopática”   |

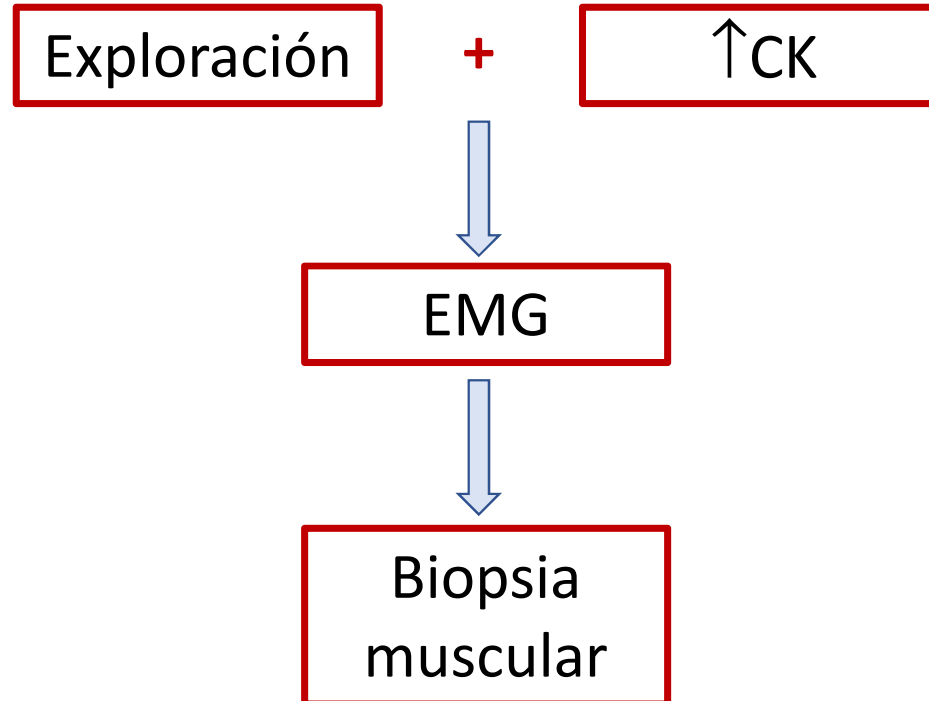
| Neuromusculares                              |
|--|
| <b>Pompe</b>                                 |
| <b>Distrofinopatías</b>                      |
| <b>Caveolina</b>                             |
| <b>Sarcoglicanos</b>                         |
| <b>Calpaína</b>                              |
| <b>Disferlina</b>                            |
| <b>FKRP</b>                                  |
| ANO5   |
| PROMM  |
| Desmina                                      |
| McArdle, miopatías metabólicas               |
| Miopatías inflamatorias                      |
| Miopatías congénitas                         |
| <b>Motoneurona, radiculopatías &lt;x5-10</b> |

# Serum CK as a guide to the diagnosis of muscle disease



¿Hasta cuándo seguir estudiando?

## Protocolo de estudio



## Diagnóstico de hiperckemia asintomática

- Se llega al diagnóstico en un 25% de los casos

**Table 5.** HyperCKemia literature: overall likelihood of making a definitive diagnosis by study.

| Study                           | Number of patients diagnosed/<br>total number of patients |
|---------------------------------|---|
| Brewster et al. <sup>69</sup>   | 10/14 (71.4%)   |
| Dabby et al. <sup>43</sup>      | 3/40 (7.5%)   |
| D'Adda et al. <sup>75</sup>     | 6/55 (10.9%)  |
| Fernandez et al. <sup>52</sup>  | 57/104 (54.8%)  |
| Joy and Oh <sup>66</sup>        | 15/19 (78.9%)   |
| Lilleng et al. <sup>74</sup>    | 4/97 (4.1%)   |
| Malandrini et al. <sup>70</sup> | 3/37 (8.1%)   |
| Prelle et al. <sup>60</sup>     | 21/114 (18.4%)  |
| Simmons et al. <sup>67</sup>    | 6/20 (30%)  |
| Total                           | 125/445 (28.1%)   |

## Diagnóstico de hiperckemia asintomática

- Se llega al diagnóstico en un 25% de los casos

## Variables que aumentan la probabilidad de que la biopsia sea diagnóstica

- ↑↑↑ CK (> x5-x10)
- EMG patológico (VPN de EMG: 75%)
- <15 años

Joy et al, Muscle Nerve 1989  
Prelle et al, J Neurol 2002  
Fernández C et al, Neurology 2006  
Filosto et al, Neurology 2007  
Silvestri et al, Muscle Nerve 2013

**EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE**

## EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia

T. Kyriakides<sup>a</sup>, C. Angelini<sup>b</sup>, J. Schaefer<sup>c</sup>, S. Sacconi<sup>d</sup>, G. Siciliano<sup>e</sup>, J. J. Vilchez<sup>f</sup> and D. Hilton-Jones<sup>g</sup>

- Confirmar hiper CK tras reposo ( $\uparrow$ CK x1.5)
- Estudiar causas no neuromusculares
- Investigar h<sup>a</sup> familiar, MH...
- EMG
- Biopsia muscular si:
  - EMG miopático
  - CK  $\geq$ x3
  - <25 años
  - Dolor inducido por ejercicio o intolerancia al ejercicio
  - Mujer con CK <x3 y MLPA DMD negativo

# Hipertermia maligna-MH

- La tolerancia previa a los “triggers” no implica seguridad en el futuro
- Entre los episodios los pacientes tienen:
  - CCD
  - asintomáticos o
  - mialgias/rabdomiolisis relacionadas con el ejercicio
- Diagnóstico:
  - test farmacológico de contractilidad in vitro o
  - tener una mutación ya relacionada con MH

Exoma a 870 voluntarios: 3 mutaciones en RYR1 presumiblemente patogénicas [Gonsalves et al, Anesthesiology 2013]



EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

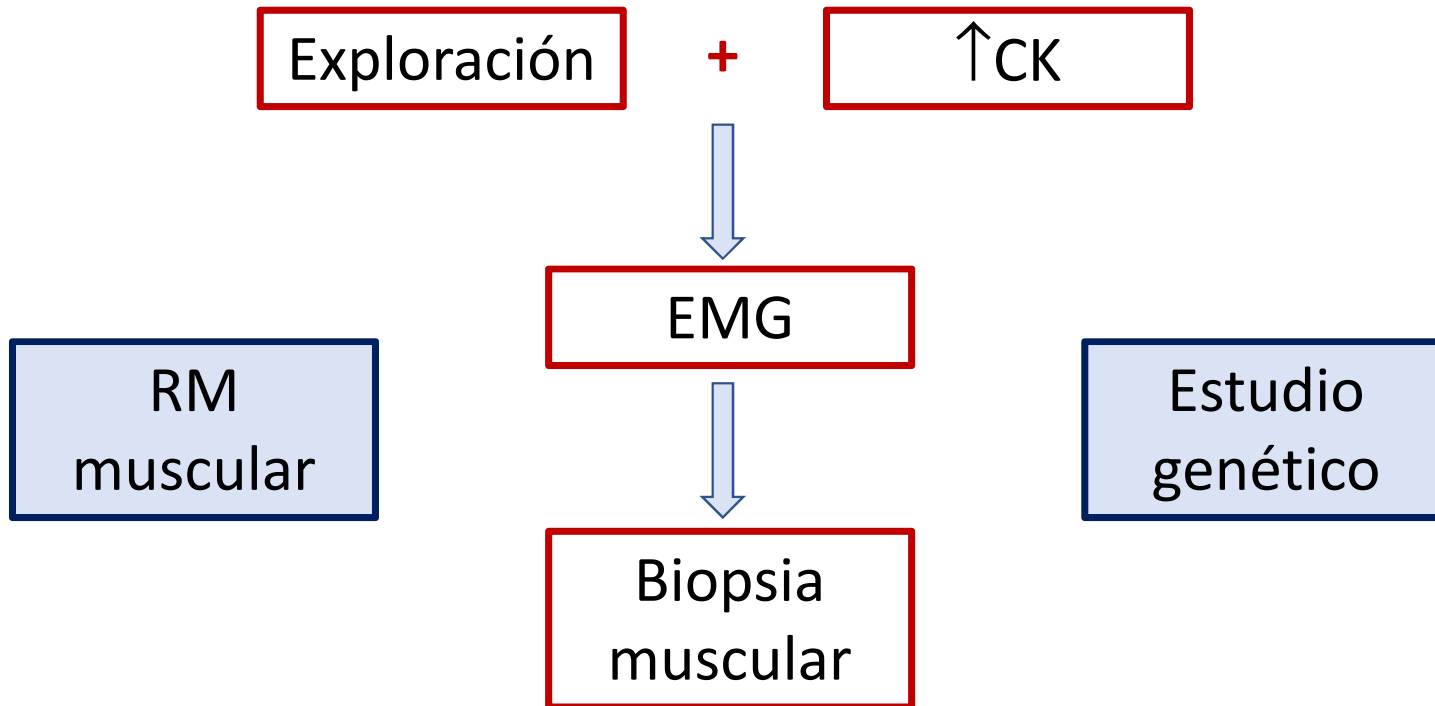
## EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia

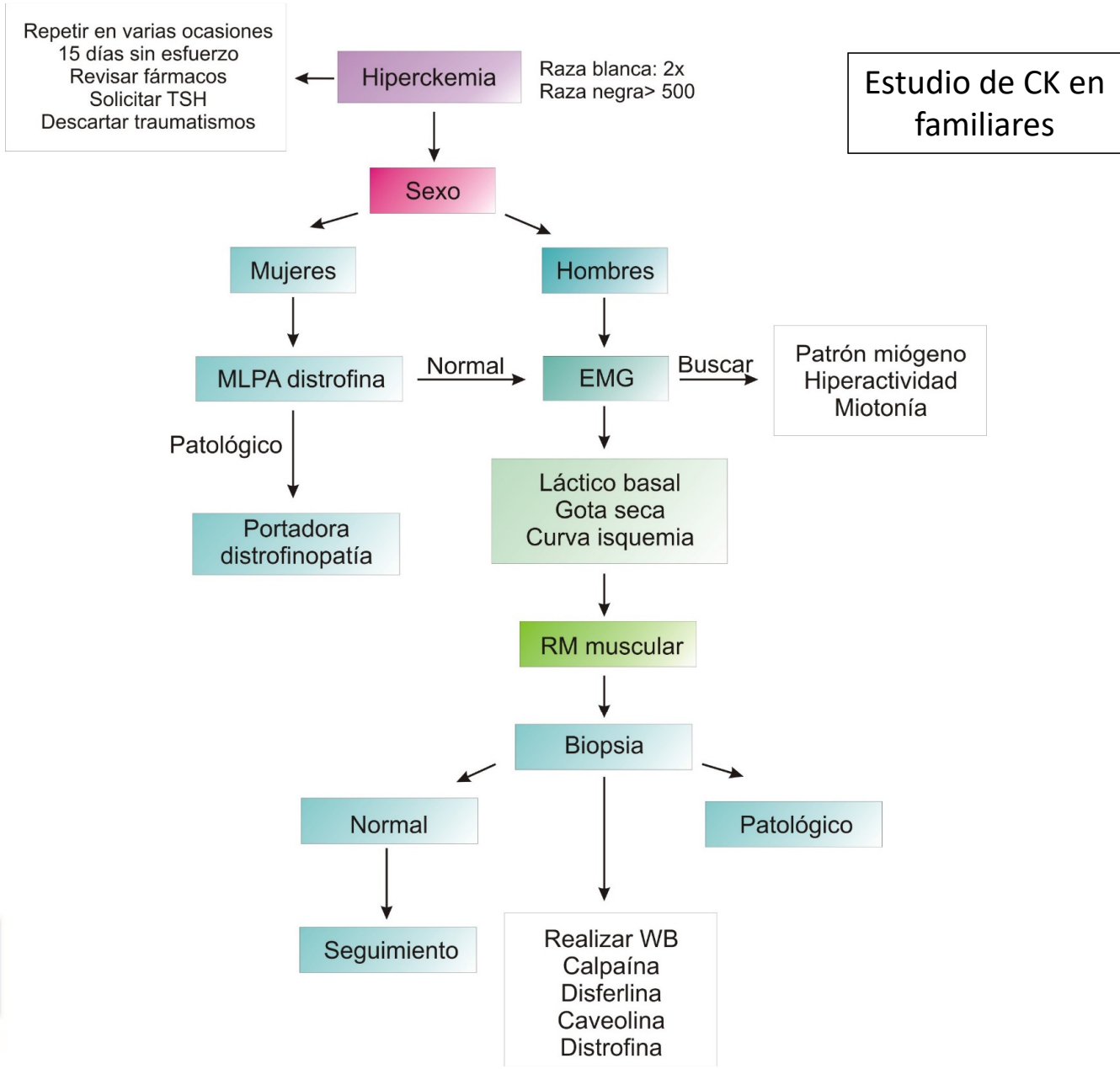
T. Kyriakides<sup>a</sup>, C. Angelini<sup>b</sup>, J. Schaefer<sup>c</sup>, S. Sacconi<sup>d</sup>, G. Siciliano<sup>e</sup>, J. J. Vilchez<sup>f</sup> and D. Hilton-Jones<sup>g</sup>

- Confirmar hiper CK tras reposo ( $\uparrow$ CK x1.5)
- Estudiar causas no neuromusculares
- Investigar h<sup>a</sup> familiar, MH...
- EMG
- Biopsia muscular si:
  - EMG miopático
  - CK  $\geq$ x3
  - <25 años
  - Dolor inducido por ejercicio o intolerancia al ejercicio
  - Mujer con CK <x3 y MLPA DMD negativo

Biopsia muscular:

-HE, ATPasa, SDH, NADH, Gomori, COX,  
PAS, maltasa ácida y miofosforilasa  
-IHQ: distrofina, sarcos, disferlina,  
caveolina, CMH-I,  $\alpha$ -dístroglicano





Pronóstico

## BENIGN PROGNOSIS IN IDIOPATHIC HYPER-CK-EMIA

JAAP C. REIJNEVELD, MD,<sup>1</sup> NICOLETTE C. NOTERMANS, MD, PhD,<sup>1</sup>  
WIM H.J.P. LINSSEN, MD, PhD,<sup>2</sup> and JOHN H.J. WOKKE, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology — G03.228, Utrecht University Medical Center, P.O.  
Box 85500, 3508 GA, Utrecht, The Netherlands

<sup>2</sup> Department of Neurology, St. Lucas/Andreas Hospital,  
Amsterdam, The Netherlands

### Seguimiento de 4-18 años

- 31 casos de hiperckemia asintomática (fatiga y mialgia)
- CK 198-3.042 U/l
- 30% anomalías “no específicas” en EMG
- 71% anomalías “no específicas” en biopsia

→ PNP sensitiva (¿?)

J Neurol (2006) 253 : 1399–1403  
DOI 10.1007/s00415-006-0223-y

ORIGINAL COMMUNICATION

Elisabetta D'Adda  
Monica Sciacco  
Maria Elisa Fruguglietti  
Veronica Crugnola  
Valeria Lucchini  
Filippo Martinelli-Boneschi  
Chiara Zecca  
Costanza Lamperti  
Giacomo Pietro Comi  
Nereo Bresolin  
Maurizio Moggio  
Alessandro Prelle

### Follow-up of a large population of asymptomatic/oligosymptomatic hyperckemic subjects

### Seguimiento de 4-11 años

- 55/99 casos de hiperckemia asintomática
- 57% anomalías en EMG
- 18% anomalías en biopsia
- CK 246-9.082 U/l

→ 1 LGMD

1 portador AMS (posible)

1 portadora distrofinopatía

12 normalizan niveles

## Hiperckemia idiopática

- Rowland, 1980:  
→ aumento de CK sin evidencia de enfermedad neuromuscular: exploración, EMG y biopsia normales
- Brewster&Visser, 1988:  
→ aumento de CK sin evidencia de enfermedad neuromuscular: exploración, EMG y biopsia normales  
+  
→ ausencia de:
  - enfermedad tiroidea
  - antecedentes familiares
  - medicamentos
  - inyecciones im
- Capasso, 2006: hiperckemia idiopática familiar

complications), and can provide reassurance or guidance as they relate to genetic counseling.<sup>67</sup> As our understanding of inherited myopathies and metabolic disorders grows over time, it is likely that more patients with otherwise idiopathic hyperCKemia will be found to harbor occult, albeit mild, neuromuscular disorders.

Consideraciones finales



- SIEMPRE pensar en :
  - Lo tratable: causas no neuromusculares y Pompe
  - Portadoras de distrofinopatías
- Orientación diagnóstica según el rango de hiperckemia:
  - “Miles” obligado buscar y hacer seguimiento
  - CK 400-600 U/l ¿?
- EMG ayuda, pero no es infalible
- Precaución en la anestesia (MH)
- Protocolo de estudio modificado (y facilitado) por la Genética
- Muchos pacientes no tendrán nada. Importancia de la información