



## HiperCKemia persistente asintomática en edad pediátrica. Diagnóstico de miopatía *central core* sin biopsia muscular

Víctor Fernández Ventureira<sup>a</sup>, Rebeca Hernández Abadía<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup> Dolores Miramar Gallart<sup>b</sup>, Lorena Monge Galindo<sup>a</sup>, Javier López Pisón<sup>a</sup>, José Luis Peña Segura<sup>a</sup>

Publicado en Internet:  
09-diciembre-2020

Víctor Fernández Ventureira:  
vfernandezventureira@gmail.com

<sup>a</sup>Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España • <sup>b</sup>Servicio de Bioquímica Clínica. Sección de Genética Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

### Resumen

**Introducción:** la elevación persistente de creatinfosfoquinasa (CK) puede constituir la primera manifestación de una patología muscular subyacente. Su correcto abordaje permite un adecuado tratamiento precoz, asesoramiento familiar e información sobre su pronóstico y sus complicaciones.

**Caso clínico:** niño de siete años, asintomático, con elevación de CK como hallazgo casual en una analítica de rutina, persistiendo en controles seriados. Exploración física normal. Tras un estudio metabólico completo normal, se solicita estudio genético dirigido a descartar distrofinopatías u otras miopatías. Se observa una mutación en el gen *RYR1*, c.9912C>A; p. (Cys3304\*), variante probablemente patogénica compatible con miopatía congénita de *cores* centrales (#MIM11700). Ante un diagnóstico genético en paciente asintomático, se evita la realización de otras técnicas invasivas.

**Conclusiones:** la miopatía congénita de *cores* centrales es la patología neuromuscular congénita más frecuente. Se relaciona con la presencia de mutaciones en el gen *RYR1* (90% de los pacientes). Pertenece a la familia de los canales liberadores de calcio iónico, cuyo papel es fundamental en el fenómeno de acoplamiento excitación-contracción muscular. Su diagnóstico clásico era la biopsia muscular. Está asociado a complicaciones como hipertermia maligna o rabdomiólisis.

### Palabras clave:

- Creatinfosfoquinasa
- Hipertermia maligna
  - Miopatía
- Rabdomiólisis

## Asymptomatic hyperCKemia in children. Central core disease with non-diagnostic muscle biopsy

### Abstract

**Introduction:** persistently elevated serum creatine kinase levels may lean the first manifestation of an underlying neuromuscular disease. Its appropriate approach allows an adequate early treatment, a genetic counselling and information concerning complications and prognosis.

**Case description:** our patient was an asymptomatic 7-year-old boy with persistent serum CK elevation. He had a normal physical examination. After a normal metabolic study, a specific genetic study for dystrophinopathies or other myopathies was requested. A variant of uncertain significance mutation [*RYR1*, c.9912C>A; p. (Cys3304\*)] associated with central core disease (#MIM11700) was obtained. Before this genetic diagnosis the invasive testing was rejected.

**Discussion:** central core disease is the most frequent congenital neuromuscular disease. About 90% of CCD cases are linked to *RYR1* gene mutations. *RYR1* protein is a part of macromolecular complex deputed to excitation-contraction coupling through Ca<sup>2+</sup> channels. Its diagnosis is confirmed by histological examination. CCD is associated to malignant hyperthermia and rhabdomyolysis susceptibility.

### Key words:

- Creatine kinase
- Central core disease
  - Malignant hyperthermia
- Rhabdomyolysis

**Cómo citar este artículo:** Fernández Ventureira V, Hernández Abadía R, Miramar Gallart MD, Monge Galindo L, López Pisón J, Peña Segura JL. HiperCKemia persistente asintomática en edad pediátrica. Diagnóstico de miopatía *central core* sin biopsia muscular. Rev Pediatr Aten Primaria. 2020;22:e211-e215.

## INTRODUCCIÓN

Aunque la causa más frecuente de elevación sérica de la enzima muscular creatinfosfoquinasa (CK) en la población pediátrica es secundaria a una miositis posinfecciosa (predominantemente de etiología viral), puede constituir la primera manifestación de una patología muscular subyacente, como enfermedades musculares hereditarias u otras enfermedades sistémicas.

En 2009, la Commission Maladies Neuromusculaires de la Société Française de Neurologie Pédiatrique consideraba que deben ser estudiados los pacientes pediátricos con cifras séricas de CK superiores a 300 UI/l<sup>1</sup>. Por otro lado, la guía publicada en 2010 de la European Federation of Neurological Societies define hiperCKemia como 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN)<sup>2</sup>. En nuestro medio implica valores superiores a 255 UI/l (LSN:  $1,5 \times 170$  UI/l). En el protocolo de estudio de nuestro hospital se considera la elevación sérica persistente y significativa de CK por encima de 400 UI/l en tres determinaciones separadas en el tiempo.

El límite entre normalidad y valores patológicos es difícil de definir. Los niveles séricos de CK pueden estar influenciados por múltiples factores (edad, sexo, etnia)<sup>3</sup>. En recién nacidos y lactantes pueden aceptarse cifras mayores. El neonato puede presentar niveles hasta diez veces superiores que los de referencia, con tendencia a la normalización sobre el segundo o tercer mes de vida. En las personas de piel negra se observa una elevación de sus cifras hasta en un 64%.

La hiperCKemia puede tener una gran trascendencia, ya que su correcto estudio es fundamental a la hora de llevar a cabo un adecuado abordaje terapéutico precoz en aquellas patologías tratables, y poder ofrecer un correcto asesoramiento familiar e informar a los pacientes y sus familias sobre el pronóstico y posibles complicaciones existentes, como riesgo de cardiopatía, rabdomiólisis y complicaciones anestésicas<sup>4-7</sup>.

## CASO CLÍNICO

Niño de 7 años que presenta valores séricos de CK de 566 UI/l en una analítica sanguínea de rutina solicitada desde Atención Primaria (valores normales hasta 170 UI/l). No presenta antecedentes personales ni familiares de interés. Gestación por fecundación *in vitro* con donante paterno. Desarrollo psicomotor dentro de la normalidad. Buen comportamiento y rendimiento escolar. Muy deportista. Se realizan tres controles posteriores de los niveles séricos de CK, separadas en el tiempo, en un intervalo de un año, observando una persistente elevación (480, 506 y 554 UI/l). Es derivado a la consulta de Neuropediatría.

Durante este periodo, no ha presentado sintomatología acompañante. No refiere debilidad muscular, dolores, calambres o fatigabilidad. La exploración física se encuentra dentro de la normalidad, fenotipo anodino, marcha, tono y fuerza muscular sin alteraciones, maniobra de Gowers negativa.

Se solicita estudio sanguíneo y urinario dirigido a descartar miopatía de origen metabólico (ionograma, glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, CK, lactato deshidrogenasa, transaminasa-glutámico oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, aldolasa, carnitina libre, lactato, piruvato, amonio, calcio, fósforo, magnesio, mioglobina, aminoácidos, acetato, betahidroxibutirato, ácidos grasos libres en plasma y ácidos orgánicos en orina), con resultados normales. Se obtiene una nueva cifra elevada de CK sérica (452 UI/l). El estudio cardiológico es normal (electrocardiograma y ecocardiograma).

Ante ausencia de signos clínicos o analíticos que permitan una orientación etiológica, se solicita un estudio genético, exoma dirigido a 120 genes implicados en distrofinopatías u otras miopatías. Se obtiene como resultado una mutación en el gen *RYR1*, c.9912C>A; p. (Cys3304\*), en heterocigosis situada en el cromosoma 19, variante probablemente patogénica compatible con miopatía congénita de los *cores* centrales (#MIM11700). La variante identificada se trata de una variante de pérdida de función que genera un codón de parada prematuro, la cual no ha sido previamente registrada en

la literatura médica ni en las bases de datos consultadas asociada a un fenotipo específico. Este cambio podría dar lugar a la degradación del ARN a través de la ruta *nonsense mediated decay*, mecanismo de vigilancia celular del ARN mensajero que evita la expresión de proteínas truncadas o erróneas, o bien generar una proteína truncada con un efecto dominante negativo. La categorización genética de la variante podría cambiar si se describen nuevos casos con este cambio y un fenotipo similar al de este paciente.

Al alcanzar un diagnóstico genético que permite explicar la alteración en los niveles séricos de CK, se rechaza la realización de técnicas invasivas como la biopsia muscular en nuestro paciente asintomático. Adicionalmente, se realiza un estudio de imagen mediante resonancia magnética muscular, en la que no se observa un patrón miopático.

El estudio genético en la madre confirma el estado de portadora en heterocigosis de la variante RYR1 c.9912C>A; p. (Cys3304\*) confirmando la herencia por línea materna. Se solicitaron niveles séricos de CK en la misma, objetivando cifras dentro de la normalidad. La expresividad variable explicaría que la madre con la misma mutación permaneciera asintomática hasta la fecha y con cifras de CK dentro de rango normal.

## DISCUSIÓN

La miopatía congénita de los *cores* centrales (enfermedad de los cuerpos centrales, síndrome de Shy-Magee o, en lengua inglesa, *central core disease*) es la patología neuromuscular congénita más frecuente. Su incidencia y prevalencia es desconocida, pero está considerada como una enfermedad rara. Presenta mayoritariamente una herencia autosómica dominante, aunque en algunos pacientes se puede observar una herencia autosómica recesiva o mutaciones *de novo*. Su base genética se relaciona con la presencia de mutaciones en el gen del receptor de rianodina tipo 1 (*RYR1*) presente en el cromosoma 19, existentes en el 90% de estos pacientes. *RYR1* es un complejo proteico de gran tamaño, for-

mado por cuatro subunidades proteicas, perteneciente a la familia de los canales liberadores de calcio iónico. Está localizado en el retículo sarcoplásmico (SR) del músculo esquelético. Su papel es fundamental en el fenómeno de acoplamiento excitación-contracción muscular, al permitir la liberación del calcio iónico almacenado en el SR al estimularse secundariamente a la rápida propagación del potencial de acción a través de la membrana de superficie de las invaginaciones tubulares (túbulos-T), procedente de la señal eléctrica originada en el sistema nervioso central<sup>8,9</sup>.

Su espectro clínico es muy amplio y variado, puede cursar de forma asintomática o con miopatía grave desde el nacimiento.

La forma leve de la enfermedad suele heredarse de forma autosómica dominante. Puede presentarse como debilidad muscular moderada, principalmente de musculatura proximal, facial y del cuello, y retraso del desarrollo motor, aunque alcanzan la deambulación autónoma. La debilidad muscular no suele ser progresiva. Hay cuadros tan leves que solo muestran mínima fatigabilidad e intolerancia al ejercicio en edad adulta, algunos casos pueden presentar episodios de rabdomiólisis no predecibles. No existe discapacidad intelectual. La esperanza de vida es normal.

La forma grave suele heredarse de manera autosómica recesiva. Se manifiesta con hipotonía profunda y disfunción respiratoria que puede requerir ventilación asistida desde periodo neonatal. Aparece retraso del desarrollo motor junto con luxación congénita de cadera, escoliosis, deformidades en los pies y contracturas articulares. Estos pacientes pueden fallecer de forma prematura debido a infecciones o insuficiencia respiratorias.

Clásicamente, el diagnóstico se obtenía a través de biopsia muscular mediante el hallazgo histológico de cuerpos amorfos en las áreas centrales de fibras musculares que no presentan mitocondrias ni enzimas glucolíticas, no captando en determinadas tinciones. En la actualidad, los avances en los estudios genéticos permiten establecer el diagnóstico etiológico de certeza de estos pacientes sin necesidad de realizar pruebas invasivas como la biopsia muscular.

Los niveles de CK suelen ser normales o ligeramente elevados. La resonancia magnética muscular es una herramienta útil para valorar los diferentes patrones de afectación neuromuscular, apreciando en estos pacientes una alteración en la intensidad de la musculatura proximal, especialmente de extremidades inferiores<sup>10</sup>.

No existe un tratamiento curativo. La fisioterapia y rehabilitación permite la mejoría de la clínica motora. En pacientes graves, es necesaria una atención multidisciplinar para abordar las complicaciones digestivas o respiratorias.

En estos pacientes, con independencia del grado de afectación, debe informarse el riesgo de padecer complicaciones características como son hipertermia maligna o rabdomiólisis. Se conoce como hipertermia maligna a un trastorno secundario a una hipersensibilidad a ciertos anestésicos volátiles o relajantes musculares (succinilcolina) que producen una liberación masiva de las reservas de calcio iónico en el retículo sarcoplásmico de la musculatura esquelética, provocando una contracción muscular generalizada, un proceso de glucogenólisis y un aumento del metabolismo celular, con aumento de temperatura y lactato secundariamente. Este proceso se encuentra relacionado también con mutaciones en el gen *RYR1*, por lo que presentan mayor probabilidad de aparición. Por otro lado, la rabdomiólisis es un síndrome producido por

la liberación masiva al torrente sanguíneo de productos intracelulares secundarios a una lesión del músculo estriado, que pueden llegar a producir fracaso renal agudo. Son características las orinas de coloración oscura durante el episodio.

Es necesaria la elaboración de protocolos que aborden el adecuado estudio y manejo de la hiperCKemia persistente. Su estudio en la población pediátrica es fundamental a la hora de poder ofrecer un tratamiento precoz (si existe para la patología filiada), un adecuado abordaje y seguimiento de su evolución clínica, facilitar al paciente y a la familia un pronóstico orientativo, vigilar posibles complicaciones existentes, evitar ciertos anestésicos y realizar un adecuado consejo genético familiar.

El continuo avance de los estudios genéticos orientados permite establecer diagnósticos etiológicos en la hiperCKemia evitando técnicas invasivas en pacientes pediátricos como es la biopsia muscular.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

#### ABREVIATURAS

**CK:** creatinfosfoquinasa • **LSN:** límite superior de la normalidad • **RYR1:** receptor de rianodina 1 • **SR:** retículo sarcoplásmico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sabouraud P, Cuisset JM, Cances C, Chabrier S, Antoine JC, Richelme C, et al. Diagnostic approach of hyperCKemia in childhood. *Arch Pediatr.* 2009;16: 678-80.
2. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol.* 2010;17:767-73.
3. 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.
4. Fernández C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giori R, Chabrol B, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology.* 2006;66:1585-7.
5. D'Adda E, Sciacco M, Fruguglietti ME, Crugnola V, Lucchini V, Martinelli-Boneschi F, et al. Follow-up of a large population of asymptomatic/oligosymptomatic hyperckemic subjects. *J Neurol.* 2006;253:1399-403.
6. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Mongini T, Siciliano G, Sacconi S, et al. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia. *Eur J Neurol.* 2013;20:997-1005.
7. Wu L, Brady L, Shoffner J, Tarnopolsky MA. Next-Generation Sequencing to Diagnose Muscular

- Dystrophy, Rhabdomyolysis, and HyperCKemia. *Can J Neurol Sci.* 2018;45:262-8.
8. Michelucci A, De Marco A, Guarnier FA, Protasi F, Boncompagni S. Antioxidant Treatment Reduces Formation of Structural Cores and Improves Muscle Function in RYR1Y522S/WT Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:692-4.
  9. Dulhunty AF, Wei-LaPierre L, Casarotto MG, Beard NA. Core skeletal muscle ryanodine receptor calcium release complex. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017; 44:3-12.
  10. Jungbluth H, Davis MR, Müller C, Counsell S, Allsop J, Chattopadhyay A, *et al.* Magnetic resonance imaging of muscle in congenital myopathies associated with RYR1 mutations. *Neuromuscul Disord.* 2004;14:785-90.