

ESTUDIO DE HIPERCCKEMIA

AUTOR: ÁNGEL BUITRAGO POZO - R2
TUTORES: FRANCISCO GÓMEZ Y CONCEPCIÓN RUIPÉREZ

● **ÍNDICE**

1

**Presentación del
caso clínico**

5

**Diagnóstico
genético**

2

HiperCKemia

6

Conclusiones

3

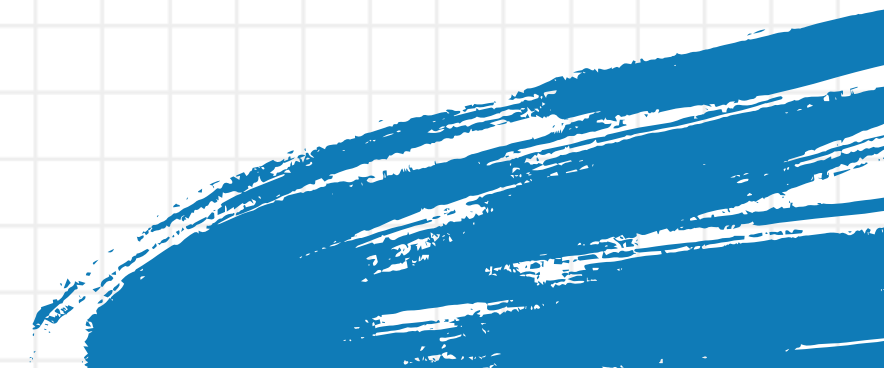
**Algoritmo
diagnóstico**

7

Bibliografía

4

Caso clínico



PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Niño de 5 años y 9 meses remitido a CCEE de Neuropediatría por hiperCKemia leve (máx. 1000 U/L) asintomática

AP: Ectasia derecha grado II + ITU con afectación del polo superior (NFI)
Dermatitis atópica y broscoespasmos sin tratamiento de base
Criptorquidia bilateral pendiente de intervención (CGI)

AF: padres sanos y dos hermanas sanas. No antecedentes de enfermedades neuromusculares, reumatológicas ni autoinflamatorias

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Desarrollo madurativo:

- Psicomotricidad gruesa: camina desde los 15 m y realiza actividad física normal (correr, subir/bajar escaleras...)
- Psicomotricidad fina: manipulación adecuada
- Lenguaje comprensivo/expresivo adecuado
- Social-adaptativo adecuado

PLAN: controles con CK, aldolasa y transaminasas (ante paciente asintomático en el momento actual)

HIPERCKEMIA

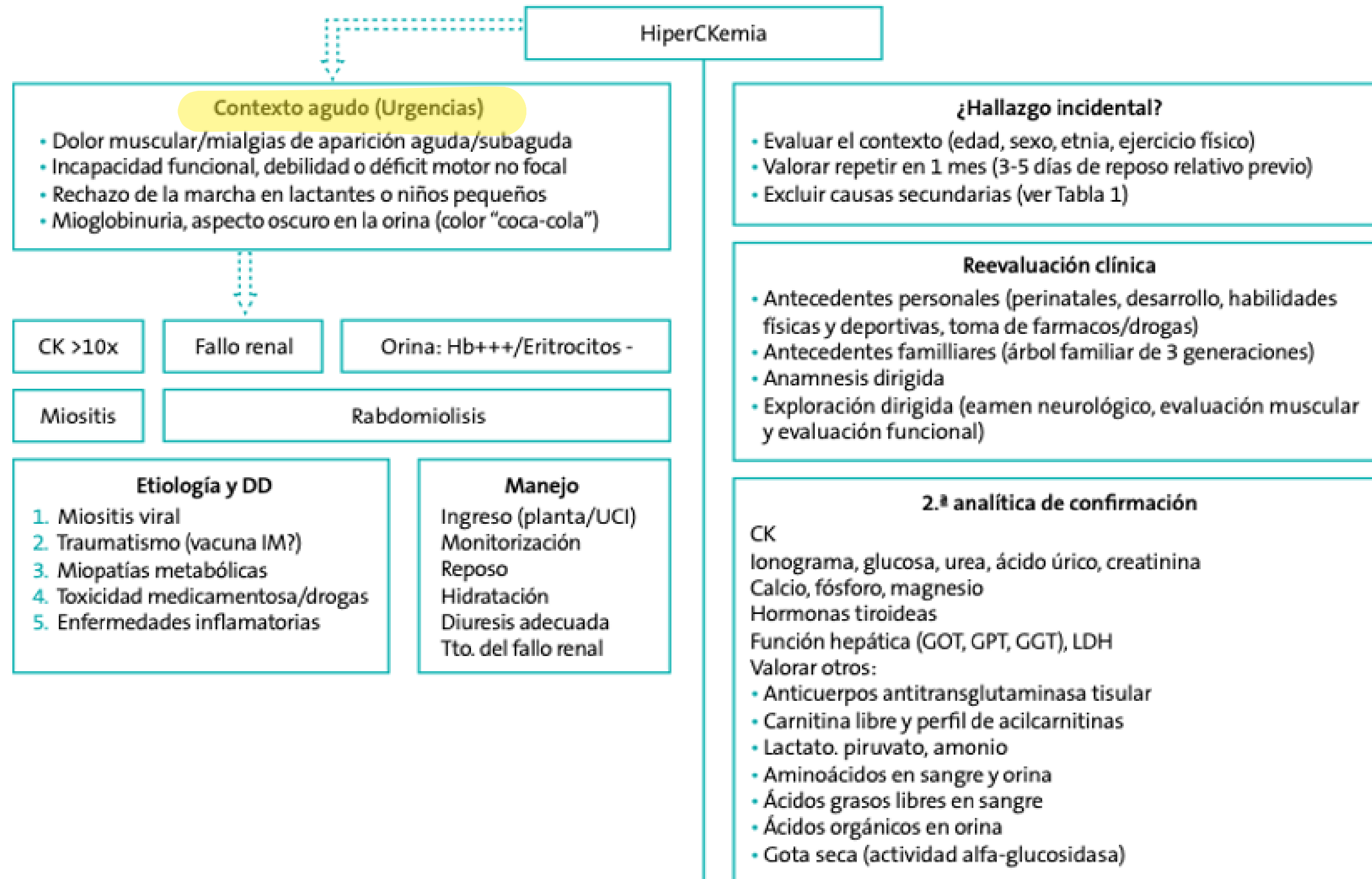
CK (creatina cinasa) es una enzima proteica dimérica compuesta por dos subunidades, M y B --> 3 isoformas: CK-MM (músculo esquelético), CK-MB (miocardio), CK-BB (cerebro)

Mitocondria y citoplasma --> fosforilación de creatina para producir energía

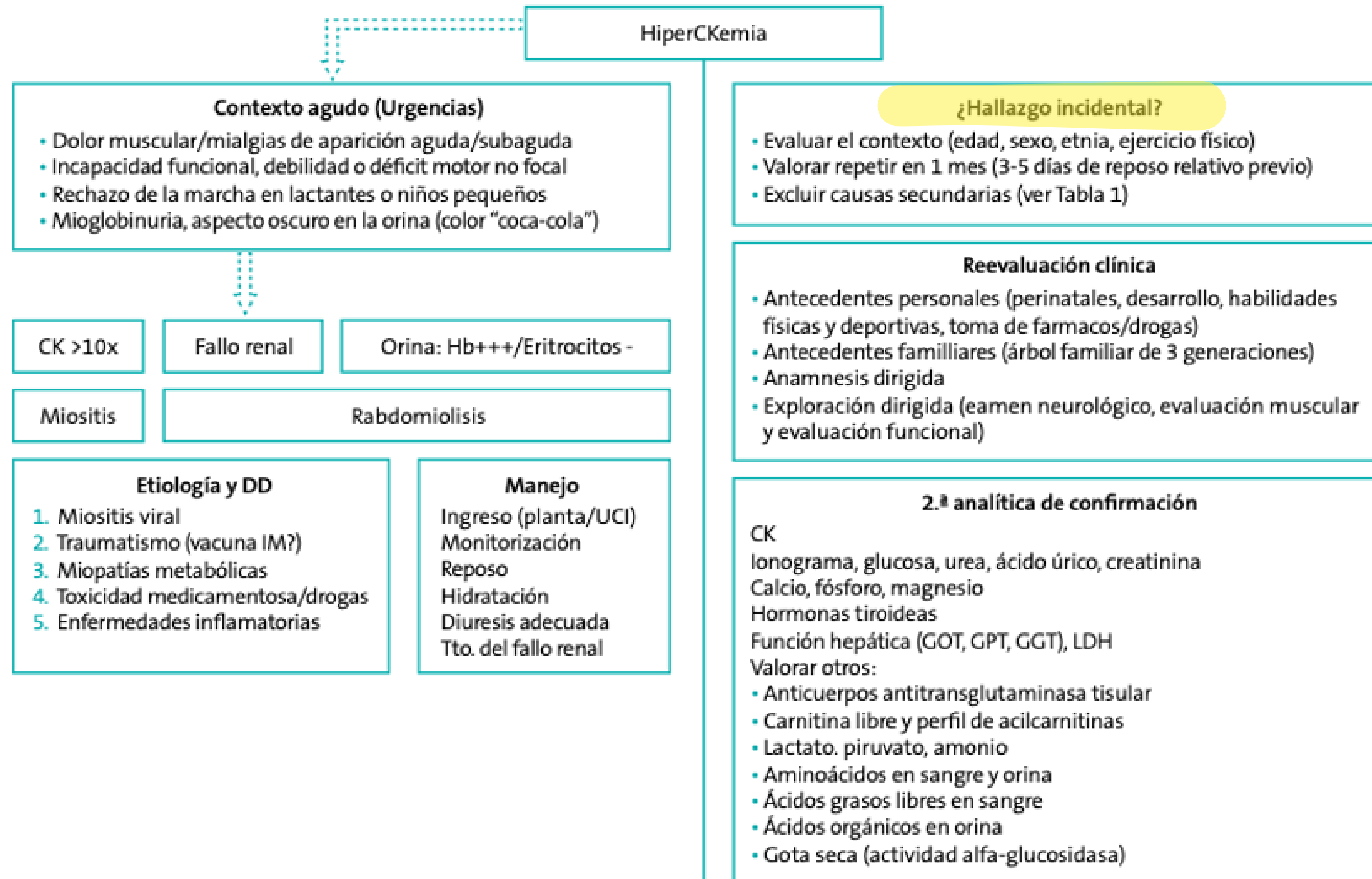
HiperCKemia = valores elevados de CK > 1,5 veces el valor superior de la normalidad

- Sexo (hombre > mujeres)
- Edad (disminuye con la edad)
- Etnia (raza negra > caucásicos)
- Ejercicio (pico máx a las 24h)

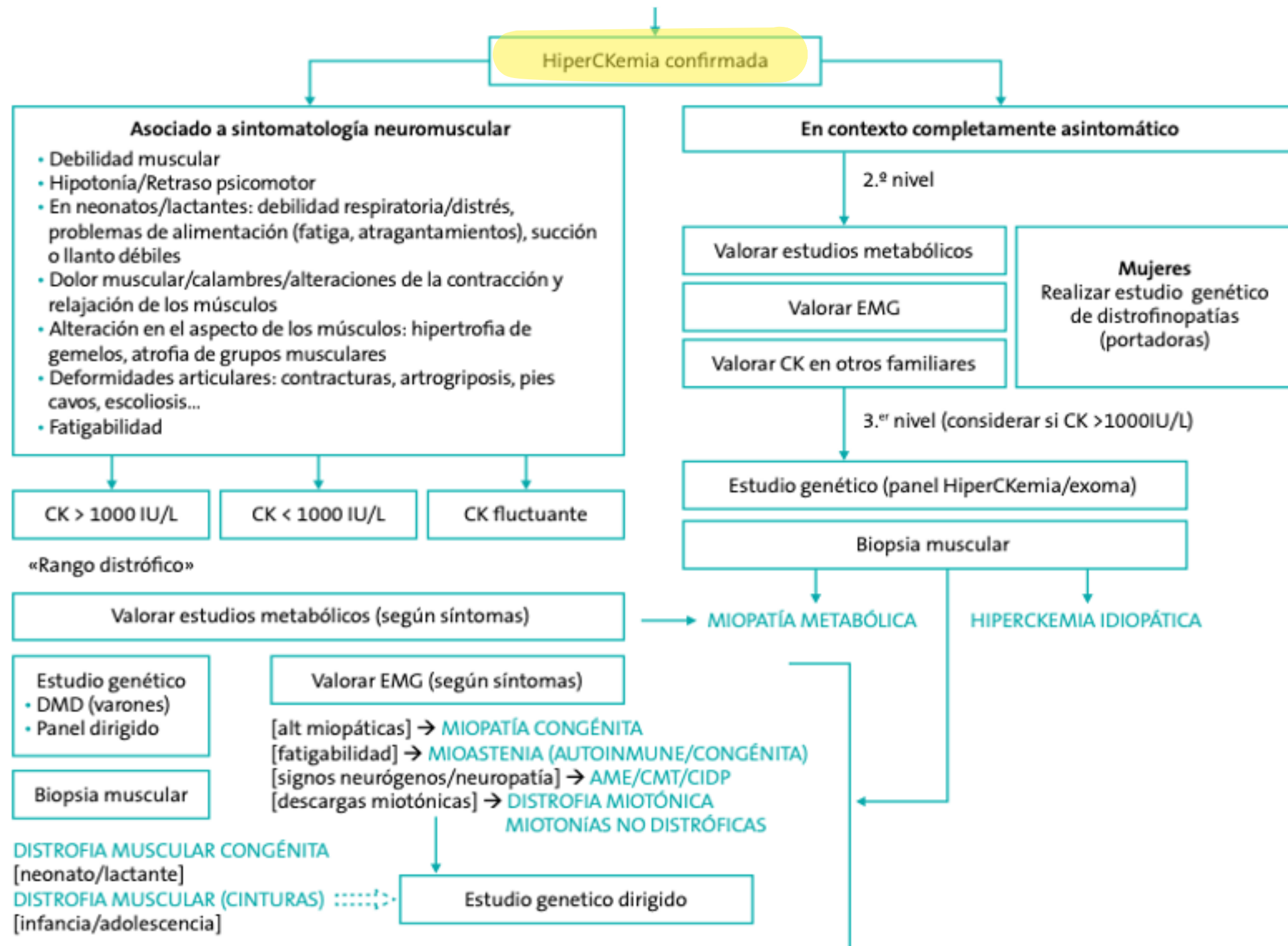
ALGORITMO DIAGNÓSTICO



ALGORITMO DIAGNÓSTICO



ALGORITMO DIAGNÓSTICO



-Enfermedades que afectan al músculo (distrofias musculares, miopías congénitas, inflamatorias o metabólicas)

-Otras enfermedades neuromusculares (enf de motoneurona, neuropatías crónicas, miastenias)

-Ejercicio intenso o traumatismo muscular

-Enfermedades sistémicas (alt endocrinas, trastornos del tejido conectivo, afectación cardiopulmonar, fallo renal agudo, celiacía...)

-Fármacos y tóxicos

-HiperCKemia idiopática

CASO CLÍNICO

MARZO 2021

Ingreso en Escolares por lesiones cutáneas + cojera 24h de evolución

- AS:** CK 3677 U/L; GOT 97 U/L; GPT 67 U/L. Perfil tiroideo normal, AC celiacía negativos
- EMG:** NO cumple criterios de patrón miopático generalizado significativo
- ENG:** valores normales de conducción
- Ecocardiograma:** normal
- Estudio metabólico básico:** normal

MAYO 21 - SEPT 22

HiperCKemia ASINTOMÁTICA

Estudio metabólico básico normal y estudio genético CK (array CGH normal)

Controles con CK, sin realizar nuevas pruebas complementarias

OCTUBRE 2022

HiperCKemia SINTOMÁTICA

DOLOR MUSCULAR en piernas sin relación con ejercicio ni falta de fuerza

- Autoinmunidad** (ANA y ENAs): negativa
- Exoma clínico**

CASO CLÍNICO

EXOMA CLÍNICO

VARIANTE PATOGENICA c.692G>T; p.(Gly231Val), en heterocigosis, en el gen ANO5 --> necesaria la segunda variante patogénica en este mismo gen para confirmar el diagnóstico genético de Distrofia muscular de cinturas 12 o Distrofia muscular de Miyoshi 3, según correlación clínica, con patrón de herencia autosómico recesivo, en el paciente

VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO en heterocigosis en el gen DMD --> asociado a la distrofia muscular de Becker/Duchenne

MLPA

Se realiza con el fin de hallar la segunda variante patogénica que podría causar el trastorno de herencia AR asociado. **Resultado: NEGATIVO**

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

1. Citogenética clásica

- Cariotipo (anomalías numéricas o estructurales)
- FISH (sondas con marcaje fluorescente que hibridan por complementariedad a la región genómica de interés--> sospecha dx)

2. Citogenética molecular

- Array CHG: permite identificar ganancias o pérdidas de material genético mediante la detección de variaciones en el número de copias a través del genoma. Se consigue mediante la hibridación conjunta de ADN del paciente y ADN control, marcados con fluorocromos, a un soporte con fragmentos de ADN inmovilizados (sondas)

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

3. Genética molecular

-Secuenciación Sanger: mutaciones puntuales de patologías causadas por un único gen de tamaño pequeño

-Secuenciación masiva

- **Paneles de genes** (kits específicos de genes relacionados con enfermedades asociadas a muchos genes)
- **Exoma clínico**: secuenciación masiva de las zonas codificantes del genoma (exones), donde se localiza el 85% de las mutaciones descritas (secuencia aproximadamente 6000 genes actualmente asociados a fenotipos clínicos). De elección cuando el fenotipo no está bien definido. **Permite reevaluar los datos genéticos en el futuro**
- **Exoma completo/genoma completo** (no de rutina asistencial)

-MLPA: detectar CNVs de hasta 40 o 50 loci de manera simultánea (enfermedades asociadas a deleciones/duplicaciones de uno a varios exones del gen, cuando la secuenciación ha resultado no informativa y cuando encontramos una mutación en heterocigosis en una patología recesiva)

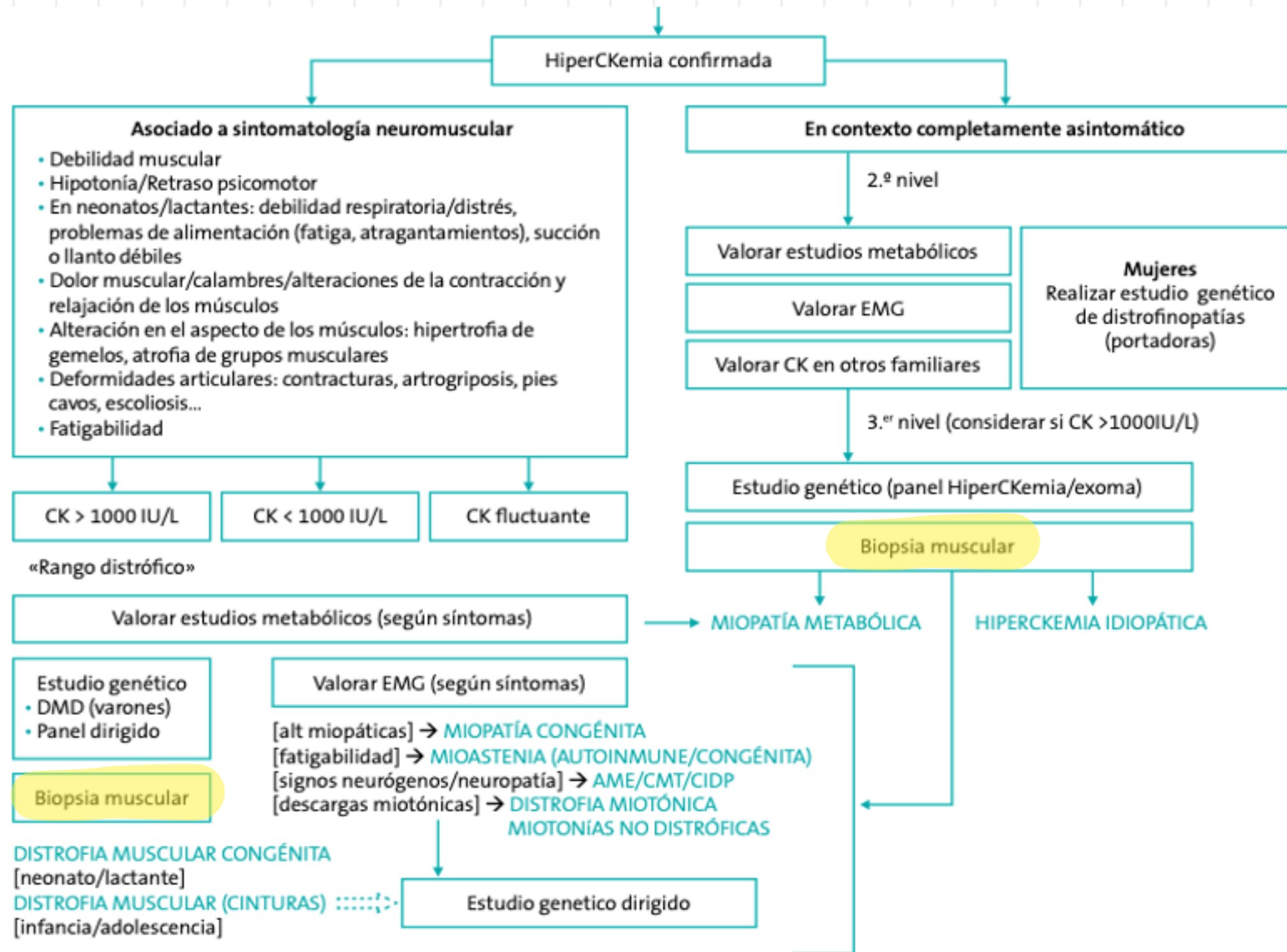
CASO CLÍNICO

RESUMEN DEL CASO Y MOMENTO ACTUAL:

- Autoinmunidad y resto de AS normal (ligera hipertransaminasemia)
 - Estudio metabólico normal
 - Array CGH negativo
- Exoma clínico con variante patogénica. Se confirma con MLPA, que resulta negativa, descartando patología

Persiste HiperCKemia (CK 9300 U/L) sintomática (dolor en MMII).

CASO CLÍNICO



Se deriva a la sección de Enfermedades Neuromusculares del Hospital La Fe de Valencia para valorar realización de **BIOPSIA MUSCULAR**

CONCLUSIONES

- Los valores de CK están influenciados por factores dependientes del individuo: **edad, sexo, etnia y ejercicio físico**
- Una hiperCKemia crónica asintomática/paucisintomática puede ser la primera pista de una **enfermedad neuromuscular de base**
- Se presenta un caso de hiperCKemia paucisintomática con **diagnóstico todavía abierto**, ya que con la clínica, exploración física, EMG y genética, no se ha alcanzado un diagnóstico definitivo
- Las **pruebas genéticas** constituyen un gran avance diagnóstico, en constante evolución y crecimiento
- La **biopsia muscular** (técnica invasiva) está cada vez más postergada ante los avances de pruebas genéticas. Aún así, presenta valor en casos complejos, como puede ser el nuestro

BIBLIOGRAFÍA

- Costa Comellas L, Fernández-García MA, Álvarez Molinero M, Gómez Andrés D, Munell F. Hiperckemias y distrofias musculares. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:227-241
- Genética en pediatría [Internet]. Sociedad Canaria de Pediatría de Tenerife. Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife; 2022 [citado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://scptfe.com/genetica-en-pediatria/>
- López Pisón J. HiperCKemia en Pediatría [Internet]. Fapap.es. [citado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: https://fapap.es/files/639-947-RUTA/20_FAPAP2_2013_07_OK.pdf
- Rodríguez M, Freiría A. Genética para pediatras [Internet]. Aepap.org. [citado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/195-202_genetica_para_pediatras.pdf
- Vílchez JJ. Hiperckemia asintomática o paucisintomática: guías para diagnosticarla [Internet]. Wordpress.com. [citado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://neuromuscularsanpau.files.wordpress.com/2012/06/hiperckemia-asintomc3a1tica-o-paucisintomc3a1tica-jj-vc3adlchez.pdf>

HIPERCCKEMIA A ESTUDIO

AUTOR: ÁNGEL BUITRAGO POZO - R2
EMAIL: ANGEL_BP_97@HOTMAIL.COM