

Macro-creatincinasa: marcador de enfermedad. Guía práctica para su manejo

M. A. RUIZ GINÉS, M. F. CALAFELL MAS, J. A. RUIZ GINÉS¹, E. FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica. Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Complejo Hospitalario. Toledo. ¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

MACRO CREATINE KINASE: ILLNESS MARKER. PRACTICAL GUIDE FOR THE MANAGEMENT

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La Macrocreatincinasa (Macro-CK) es un complejo constituido por polimerización de isoenzimas de creatincinasa (CK-BB o CK-MM unidas a IgG en la tipo I y oligómeros de CK mitocondrial en la tipo II). Su presencia en plasma genera falsas elevaciones de la isoenzima CK-MB, al interferir con las técnicas de inmunoinhibición empleadas en los laboratorios de urgencias, lo que constituye un grave problema en el diagnóstico de cuadros de cardiopatía isquémica. El desconocimiento de esta situación clínica nos ha empujado a presentar este estudio para empezar a considerar su utilidad como marcador de enfermedad, dando brevemente, unas recomendaciones para el correcto manejo de este hallazgo en el Servicio de Urgencias.

Pacientes y Método: Se han estudiado el total de pacientes valorados en el Servicio de Urgencias durante 16 meses que reunían dichos requisitos (25), valorando la patología que subyacía bajo esta determinación analítica. La identificación de las isoenzimas de CK fueron realizadas mediante electroforesis en gel de agarosa.

Resultados: Los 13 casos con Macro-CK tipo I (9 mujeres y 4 varones) tenían una edad media de 64 años (4-89). Los niveles medios de CK fueron 274 mU/mL con una CK-MB de 440 U/L (166%). Los 7 casos con Macro-CK tipo II (1 mujer y 6 varones) tenían una edad media de 69 años (32-80). Los niveles medios de CK fueron 314 mU/mL con una CK-MB de 569 U/L (191%). El 53,8% de los pacientes con Macro-CK tipo I presentaban alguna patología cardiovascular, el 38,5% diabetes mellitus y el 30,8% patología músculo-articular con posible componente autoinmune. El 100% de los pacientes con Macro-CK tipo II padecían procesos neoplásicos, destacando la presencia de tumores de origen digestivo y prostático, con afectación metastásica, siendo las más frecuentes en hígado y hueso (71,4%), y una alta mortalidad del 71,4% (5 *exitus*). La Macro-CK tipo II (forma oligomérica mitocondrial) es liberada como consecuencia de una lesión de las mitocondrias de los tejidos afectados, asociándose a enfermedades graves como cirrosis y tumores.

Conclusiones: En todos los casos estudiados los portadores de Macro-CK presentaron patología subyacente, siendo en el caso de Macro-CK tipo I de predominio cardíaco, y en el caso de tipo II de naturaleza neoplásica. También, presentamos un algoritmo de manejo de la Macro-CK para el servicio de urgencias.

PALABRAS CLAVE: Macrocreatincinasa. Cardiopatía isquémica. Inmunoinhibición. Tumor maligno. Marcador tumoral. Electroforesis. Guía.

ABSTRACT

Background and objective: The Macro creatine kinase (Macro-CK) is a complex constituted by polymerization of isoenzymes of creatine kinase (CK-BB or CK-MM together with IgG in the type I and oligomers of CK mitochondrial in the type II). Their presence in plasma generates false elevations of the CK-MB isoenzyme, upon interfering with the techniques of immunoinhibition used in the emergency room laboratories, what it constitute a serious problem in the diagnosis of squares of myocardial ischemia. The ignorance of this clinical situation has pushed us to present this study in order to begin to consider their utility like marker of illness, giving shortly, some recommendations for the correct management of this discovery in the emergency.

Subjects and method: They have been studied the total of patients valued in the emergency for 16 months that they gathered this requirements (25), valuing the pathology that appeared under this analytic determination. The identification of the isoenzymes of CK was carried out by means of agarose gel electrophoresis.

Results: The 13 cases with Macro-CK type I (9 women and 4 males) had a half age of 64 years (4-89). The levels means of CK were 274 mU/mL with a CK-MB of 440 U/L (166%). The 7 cases with Macro-CK type II (1 woman and 6 males) had a half age of 69 years (32-80). The levels means of CK were 314 mU/mL with a CK-MB of 569 U/L (191%). The 53.8% of the patients with Macro-CK type I presented any cardiovascular pathology, the 38.5% diabetes mellitus and the 30.8% pathology muscle-articulate with possible component autoimmune. The 100% of the patients with Macro-CK type II suffered processes malignant tumors, highlighting the presence of tumors of digestive origin and prostatic, with metastasis, being the more frequent in liver and bone (71.4%), and a high mortality of the 71.4% (5 deaths). The Macro-CK type II (form oligomer of mitochondrial) is liberated like consequence of a lesion of the mitochondrias of the affected fabrics tissues, associating to serious illnesses like cirrhosis and tumors.

Conclusions: In all the studied cases the payees of Macro-CK presented underlying pathology, being in the case of Macro-CK type I of heart prevalence, and in the case of type II of nature tumoral. A management Macro-CK algorithm is also presented for the emergency.

KEY WORDS: Macro creatine kinase. Myocardial ischemia. Immunoinhibition. Malignant tumor. Tumor marker. Electrophoresis. Guide.

Ruiz Ginés MA, Calafell Mas MF, Ruiz Ginés JA, Fernández Rodríguez E. Macro-creatincinasa: marcador de enfermedad. Guía práctica para su manejo. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 272-275.

Trabajo aceptado: 18 de abril de 2006

Correspondencia: Miguel Ángel Ruiz Ginés. C/ Felipe Beltrán, 23. 45520 Villaluenga de la Sagra (Toledo). Fax: 925 265 483. e-mail: mangelrg@sescam.jccm.es - kikica@terra.es

INTRODUCCIÓN

La creatinina (CK E.C.2.7.3.2) es una fosfotransferasa ubicua implicada en el almacenamiento de energía en los tejidos, principalmente en el músculo cardíaco y esquelético, además del cerebro (1), catalizando la transferencia de fosfato entre creatina y fosfocreatina, y entre ADP y ATP.

La CK es un dímero, con un peso molecular aproximado de 40 KDa, formado por la combinación de dos subunidades denominadas M y B (de músculo y cerebro respectivamente), de forma que pueden constituir tres isoenzimas, denominadas CK1 (BB), CK2 (MB) y CK3 (MM). Existe otra forma estructuralmente diferente que está presente en las mitocondrias con un peso molecular de 64 KDa (CK-Mitocondrial), que rara vez se libera a la circulación. Estas isoenzimas presentan la capacidad de formación de macroenzimas, denominadas macrocreatincinasas (2).

Las macrocreatincinasas (Macro-CK) son complejos de isoenzimas de creatininasas de elevado peso molecular (hasta 250 Kda) y una movilidad electroforética diferente a las isoenzimas de CK. Actualmente están descritas dos formas, denominadas Macro-CK tipo I y II, constituidas, respectivamente, por la combinación CK-BB o CK-MM unidas a Inmunoglobulinas (3) y oligómeros de CK-Mitocondrial (2,4). Su presencia, particularmente la tipo II, se ha relacionado con la existencia de patologías subyacentes de diversa naturaleza, como hepatopatías o neoplasias. Su prevalencia se sitúa en torno al 3-6% (5).

Los métodos de inmunoinhibición utilizados en los Servicios de Urgencias Hospitalarias para la determinación de la isoenzima CK-MB en la cardiopatía isquémica, emplean anticuerpos anti-M que no inhiben la actividad sérica de la Macro-CK. Este hecho genera valores falsamente elevados de CK-MB (6), lo que se traduce en errores diagnósticos (7,8), al presentarse discordancia clínica entre dichos niveles y los datos clínicos y electrocardiográficos.

El objetivo, en vista del desconocimiento de esta situación clínica, nos ha conducido a presentar este estudio para dar a conocer la utilidad como herramienta diagnóstica en la detección de importantes patologías subyacentes, así como recomendar una guía para la correcta interpretación de los resultados que aporta dicho método analítico en el Servicio de Urgencias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo, retrospectivo, de los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias desde enero de 2004 hasta julio de 2005, a los cuales se les solicitó determinaciones de CK y CK-MB con vistas a descartar cardiopatía isquémica. Se consideró probable la presencia de Macro-CK si el porcentaje CK-MB/CK era mayor del 25% (8), encontrando 25 pacientes compatibles. Las determinaciones de la actividad CK (valores de referencia: 37-290 mU/mL) y CK-MB se realizaron en el analizador Vitros® 250 (Ortho-Clinical Diagnostics®) mediante el método de inmunoinhibición (anticuerpos anti CK-M). La determinación de troponina I cardíaca (cTnI) se realizó en un analizador Vitros® Eci (Ortho-Clinical Diagnostics®) por técnica inmunométrica (quimioluminiscencia), utilizando como valor de decisión del IAM > 0,4 ng/ml. La identificación de las isoenzimas de CK fueron

realizadas mediante electroforesis en gel de agarosa mediante kit Hrydagel 15/30 ISO-CK (Sebia®).

Las muestras fueron analizadas el mismo día de su recepción y cuando no pudieron ser analizadas en el día, fueron congeladas a -2-8 °C hasta su procesamiento.

El procesamiento estadístico fue realizado mediante t de Student ($p < 0,05$).

RESULTADOS

De los 25 pacientes (17 mujeres y 8 hombres) que cumplían los requisitos de Macro-CK, 13 fueron Macro-CK tipo I, 7 Macro-CK tipo II, 2 presentaban ambas macroenzimas y 3 pacientes tenían un incremento de la isoenzima BB (CK1) o MB (CK2).

Los 13 casos con Macro-CK tipo I (9 mujeres y 4 varones) tenían una edad media de 64 años (4-89). Los niveles medios de CK fueron 274 mU/mL con una CK-MB de 440 U/L (166%). En este grupo de pacientes, siete de ellos (53,8%) presentaban patología cardíaca (dolor torácico atípico, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular), cinco pacientes (38,5%) presentaban diabetes mellitus, cuatro (30,8%) presentaban gonartrosis, artromialgias con Eritema Nodosum y dos casos con clínica neurológica (ictus vertebrobasilar y epilepsia). Los 7 casos con Macro-CK tipo II (1 mujer y 6 varones) tenían una edad media de 69 años (32-80). Los niveles medios de CK fueron 314 mU/mL con una CK-MB de 569 U/L (191%). Todos ellos presentaban procesos tumorales malignos (tres casos con carcinoma prostático, tres cuadros de carcinoma digestivo, un paciente afecto de linfoma de Burkitt y un cuadro de carcinoma de origen no filiado), con un 71,4% de metástasis hepáticas u óseas y una elevada mortalidad (5 *exitus*). Los dos pacientes que presentaban ambas macroenzimas padecían una hepatopatía crónica por VHC y una neoplasia de origen digestivo, respectivamente.

Los niveles de troponina I, en todos los casos se encontraban dentro de los límites normales establecidos por nuestro laboratorio (0,0-0,4 ng/ml).

DISCUSIÓN

La determinación de CK y CK-MB en el Servicio de Urgencias se realiza mediante inmunoinhibición, por ser una técnica rápida, sencilla, fácilmente automatizable y económica. Sin embargo, con esta técnica la presencia de una Macro-CK es un hecho a tener presente en el diagnóstico diferencial ante aumentos de la isoenzima MB, y valores normales de CK total, aún cuando no necesariamente excluye la presencia de cardiopatía isquémica (9).

En nuestro estudio, aunque el número de pacientes es pequeño, debido a la baja prevalencia de este fenómeno, lo que dificulta disponer de un número significativo de casos, se observa una mayor frecuencia de Macro-CK tipo I (52% de los casos) que del tipo II (28%). Por sexos, se observa una distribución preferente por el sexo femenino (3,10,11) en el tipo I, y del masculino para la Macro-CK tipo II. A destacar dos casos con ambos tipos de Macro-CK (4). En tres pacientes del total de los 25 casos, el estudio electroforético posterior demostró que se trataba de un aumento de la isoenzima CK-BB y CK-MB. Aunque la presencia de Macro-CK es mayor

en edades avanzadas (obtenemos una media de 64 años en los pacientes con Macro-CK tipo I y de 69 años en los pacientes con Macro-CK tipo II (11-13) encontramos un caso de 4 años con Macro-CK tipo I (9). Este hallazgo podría atribuirse a las características de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias de nuestro hospital (pacientes mayores de 65 años, junto con el hecho de que es la población que con mayor frecuencia presenta episodios de dolor torácico).

No se observan diferencias en el valor medio de la CK entre los tipos I y II, 274 mU/mL y 314 mU/mL, respectivamente ($p > 0,05$) Siendo inferiores a la de otros estudios publicados, atribuyéndose a la diferencia del número de casos (11).

Con respecto al porcentaje de la CK-MB, la media de los valores observados en la Macro-CK tipo I es de 166%, inferior al observado en el caso de la Macro-CK tipo II, siendo de 191% ($p > 0,05$). Actividades de dicha isoenzima superiores al 25% del total de CK mediante el método de inmunoinhibición nos debe hacer sospechar la presencia de macrocreatininas, ya que las elevaciones observadas en la cardiopatía isquémica son menores del 25%. Los niveles de troponina I fueron normales en todos los casos. La larga semivida de la macroenzima, junto con aclaramientos renales disminuidos de la mayoría de estos pacientes, los diferencia de la verdadera isoenzima CK-MB, que presenta una semivida menor de 12 horas, descendiendo rápidamente después de un evento isquémico.

Observamos que el 53,8% de los pacientes con Macro-CK tipo I presentaban alguna patología cardiovascular, el 38,5% diabetes mellitus y el 30,8% patología músculo-articular con posible componente autoinmune (Eritema Nodosum) (11,12,14,15). Reseñar que el 100% de los pacientes con

Macro-CK tipo II padecían procesos neoplásicos (11,16,17), destacando la presencia de tumores de origen digestivo y prostático, con afectación metastásica, siendo las más frecuentes en hígado y hueso (71,4%), y una alta mortalidad del 71,4% (cinco *exitus*) (11,17,18). Esto estaría en relación, a que la Macro-CK tipo II (forma oligomérica mitocondrial) es liberada como consecuencia de una lesión de las mitocondrias de los tejidos afectados, asociándose a enfermedades graves como cirrosis y tumores (14,16,19).

El reconocimiento y comprensión de las macrocreatininas es fundamental para una correcta interpretación tanto en el laboratorio como en el manejo clínico. La presencia de discordancia clínica con los resultados de la CK y CK-MB, junto con un porcentaje de la CK-MB (mayor del 25%) debería hacer sospechar la presencia de una macroenzima. El porcentaje de CK-MB debería ser establecido en cada centro hospitalario de acuerdo con los criterios de sensibilidad y especificidad diagnósticas que se quieran conseguir. Ante la sospecha de Macro-CK, se recomienda su confirmación mediante el empleo de otros procedimientos analíticos más específicos como la electroforesis en gel de agarosa.

Recomendamos considerar como indicativos de cardiopatía isquémica el cumplimiento de los siguientes criterios (20):

–Valor superior a 16 U/L de CK-MB. (Valores inferiores a esta cifra son considerados negativos y el % de la CK-MB no debe ser calculado).

–La relación CK-MB/CK debe situarse entre 4 y 25% del valor total de CK, y determinación de troponina I elevada (Fig. 1).

- < 4%: Sospecha de lesión muscular.
- 4-25%: Sospecha de cardiopatía isquémica.

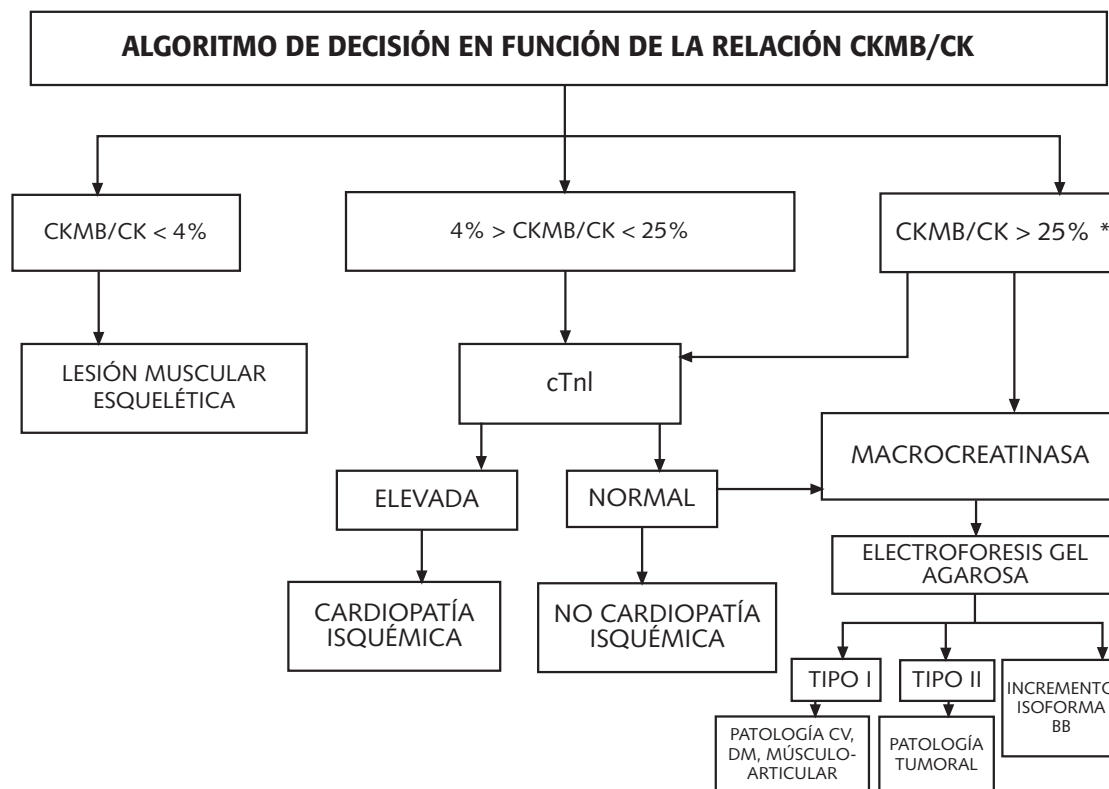


Fig. 1. Algoritmo de decisión en función de la relación CKMB/CK. *No excluye la presencia de Cardiopatía Isquémica; cTnI: Troponina I.

- > 25%: Sospecha de Macro-CK (tipo I o II) o CK-BB. (no excluye la presencia de cardiopatía isquémica, por lo cual se solicitará determinación de troponina I).

- Aumento y subsiguiente disminución de la actividad CK-MB. (Las variantes de CK son más estables en la circulación y no presentan esta característica).

Cada Servicio de Urgencias debería confirmar la validez de esta guía en función de la población a la que atiende.

La Macro-CK tipo II, se asocia con procesos malignos

metastásicos de alta mortalidad (14,20,22), mientras que la Macro-CK tipo I se asocia con enfermedad cardiovascular, Diabetes Mellitus y afectación osteomuscular y posiblemente autoinmune (14,17,18).

Sería conveniente empezar a considerar su utilidad como marcador de enfermedad (14,22), no sólo en pacientes que ingresan por dolor torácico, en los cuales se descarta la cardiopatía isquémica, sino también, de forma dirigida, en aquellos pacientes con sospecha de enfermedad grave.

Bibliografía

- Martínez M, Sala J, Salvado J. Localización y utilidad clínica de las isoenzimas de la CK. *Rev Diagn Biol*; 1981.
- Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Bernard Henry John 20th Edition. W.B. Saunders Company; 2001.
- Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical Characterization, Clinical Significance, and laboratory Detection. *Clin Chem* 1989; 35: 2261-70.
- Stein W, Bohner J, Bahlinger M. Analytical patterns and biochemical properties of macro creatine kinase type 2. *Clin Chem* 1985; 31: 1952-8.
- Rosa Jiménez F, Gassó de Campos M, Camacho Reina MV, Arroyo Nieto A, Hernández Burruezo JJ. Macro-creatinquinasa: interés clínico. *Rev Clin Esp* 1997; 1: 42-8.
- Ruelland A, Clerc C, Legras B, Cloarec L. Interference of macro-creatine kinase in determination of CK-MB in serum with the Kodak Ektachem. *Clin Chem* 1989; 325: 2155-6.
- Galera R, Bardají A, Raga X, Vilanova A, Richart C. Macro CK tipo 2 como causa de falsa elevación de la CK-MB. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45: 350-1.
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico, Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos. Protocolo para el estudio de las interferencias por macroenzimas en la determinación de creatinquinasa 2. *Quim Clin* 1999; 18: 156-9.
- Clyne CA, Medeiros LJ, Martin KJ. The prognostic significance of immunoradiometric CK-MB assay (IRMA) diagnosis of myocardial infarction in patients with low total CK and elevated MB isoenzymes. *Am Heart J*. 1989; 118: 901-6.
- Sturk A, Sanders GTB. Macroenzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 65-81.
- Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem* 1994; 40: 1278-83.
- Laureys M, Sion JP, Slabbynck H, Steenssens L, Cobbeert C, Derde MP, et al. Macromolecular creatine kinase type 1: a serum marker associated with disease. *Clin Chem* 1991; 37: 430-4.
- Rosa-Jiménez F, Gassó de Campos M, Camacho MV, Vázquez E, Hernández JJ, Pousibet H. Macro creatine kinase type 1 as a cause of increase of CKMB isoenzyme. A propos of 7 cases. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 166-72.
- Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clinic Proc* 1993; 68: 349-54.
- Schiferli JA, Despont JP, Cruchaud A, Carpenter N, Jeannet M, Schmidt M. Macro-creatine kinase type 1. Immunological studies in 14 patients with comments on clinical significance. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 425-9.
- Tsung JS. Creatine kinase and its isoenzymes in neoplastic disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1986; 23: 65-75.
- Arenas J, Bornstein B, Mayor JA, Santos I, Leiva O, Martínez A. Macro creatine kinase type 2 in a patient with prostatic carcinoma. *Clin Chim Acta* 1991; 200: 53-6.
- Martínez Compadre GJ, Ortega B, Rueda M. ¿Puede un adenocarcinoma de próstata simular un infarto agudo de miocardio? *Med Clin* 1992; 99: 538-40.
- Rogalsky VY, Koven IH, Miller DR, Pollard A. Macrocreatine Kinase type 2 in the serum of patients with tumors and with non malignant colonic diseases. *Cancer Detect Prev* 1985; 8: 477-83.
- Kwong TC. Studies conducted at the University of Rochester Medical Center, Rochester, New York; 1986.