

Macrocreatincinasa tipo 1 en pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa

J.L. Pérez Calle, I.M. Marcos^a, J.A. Carneros, J. Barrio, C. Trascasa^a, E. Muñoz^a, E. Mancheño^a y V. González Lara

Servicios de Aparato Digestivo y ^aBioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

La macrocreatincinasa tipo 1 es una macroenzima constituida por la unión de una inmunoglobulina con una isoenzima de creatincinasa y su presencia en la sangre puede inducir a error en el diagnóstico de enfermedad cardíaca. Se ha descrito esta macromolécula en diversas enfermedades, siendo relativamente más frecuente en las de etiología autoinmune. Se describen 3 casos de colitis ulcerosa que presentaron una elevación de isoenzima MB de creatincinasa actividad mayor que la creatincinasa total cuantificada por método de inmunoinhibición. En el estudio del espectro electroforético apareció una banda atípica que se corresponde con la presencia de una macroenzima tipo 1. La detección de esta macromolécula puede ser de utilidad en casos de colitis ulcerosa con sospecha analítica de enfermedad isquémica.

MACROMOLECULAR CREATININE KINASE TYPE 1 IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ULCERATIVE COLITIS

Macromolecular creatinine kinase (macro-CK) type 1 is a macroenzyme formed by the union of an immunoglobulin with a creatinine kinase (CK) enzyme. Its presence in the blood may lead to misdiagnosis of heart disease. This macromolecule has been described in various diseases and is relatively more frequent those with autoimmune etiology. We describe three cases of ulcerative colitis that presented elevated MB-isoenzyme of CK activity greater than the total CK quantified by the immunoinhibition method. Electrophoresis revealed an atypical band that corresponded with the presence of a type 1 macroenzyme. Detection of this macromolecule could be useful in cases of ulcerative colitis when results of blood testing lead to suspicion of ischemic disease.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 16-19)

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez Calle.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
Correo electrónico: jlperezc@medynet.com

Recibido el 10-4-2000; aceptado para su publicación el 11-7-2000.

La creatincinasa (CK) es una enzima comúnmente utilizada en el diagnóstico de enfermedad cardíaca isquémica y otros procesos de isquemia muscular (rabdomiólisis, síndrome de aplastamiento, miositis, etc.). En el diagnóstico diferencial de estos procesos se utiliza la isoenzima MB, de origen principalmente cardíaco; sin embargo, con algunos procedimientos de medida utilizados para la determinación de CK-MB es posible la aparición de falsos positivos en relación con la presencia de isoenzimas del tipo BB (de origen tisular cerebral principalmente) o de macroenzimas.

Se describe la aparición de una macromolécula de CK (macro-CK) en 3 pacientes con colitis ulcerosa. El conocimiento de la asociación entre la elevación de CK debido a una macro-CK de tipo 1 y la colitis ulcerosa puede ser importante para el diagnóstico diferencial de cardiopatía isquémica en pacientes con esta enfermedad digestiva.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Mujer de 20 años diagnosticada de colitis ulcerosa a los 16 años con afectación extensa del colon determinada por colonoscopia y diagnóstico anatomopatológico de colitis ulcerosa, en tratamiento de mantenimiento con 5-ASA (1,5 g/día). Hasta el cuadro actual había presentado 3 brotes leves que no precisaron ingreso hospitalario, aunque uno de ellos requirió tratamiento con corticoides. Acude a urgencias refiriendo 3-4 deposiciones al día en la última semana y dolor leve abdominal. No presentó en ningún momento dolor torácico. El diagnóstico fue de brote leve de colitis ulcerosa (índice de Truelove-Witts de 12) y fue remitida a consultas de digestivo. En la analítica de rutina realizada en urgencias se descubrió una actividad de CK-MB de 674 U/l con CK total de 317 U/l.

Caso 2

Varón de 66 años, ex fumador y con antecedentes de poliomielitis infantil, tuberculosis a los 40 años, espondiloartrosis y vitiligo, diagnosticado a los 21 años de colitis ulcerosa. A los 60 años ingresó en la unidad coronaria con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio de cara inferior. Durante dicho ingreso presentó una actividad de CK-MB seriada constantemente superior a la CK total; sin embargo, la aparición en el electrocardiograma de una onda Q y un aumento del ST en III y aVF con normalización posterior confirmaron el diagnóstico. Cinco años después ingresó por brote de colitis ulcerosa de grado moderado y afectación extensa en endoscopia presentando un valor normal de CK en ese ingreso.

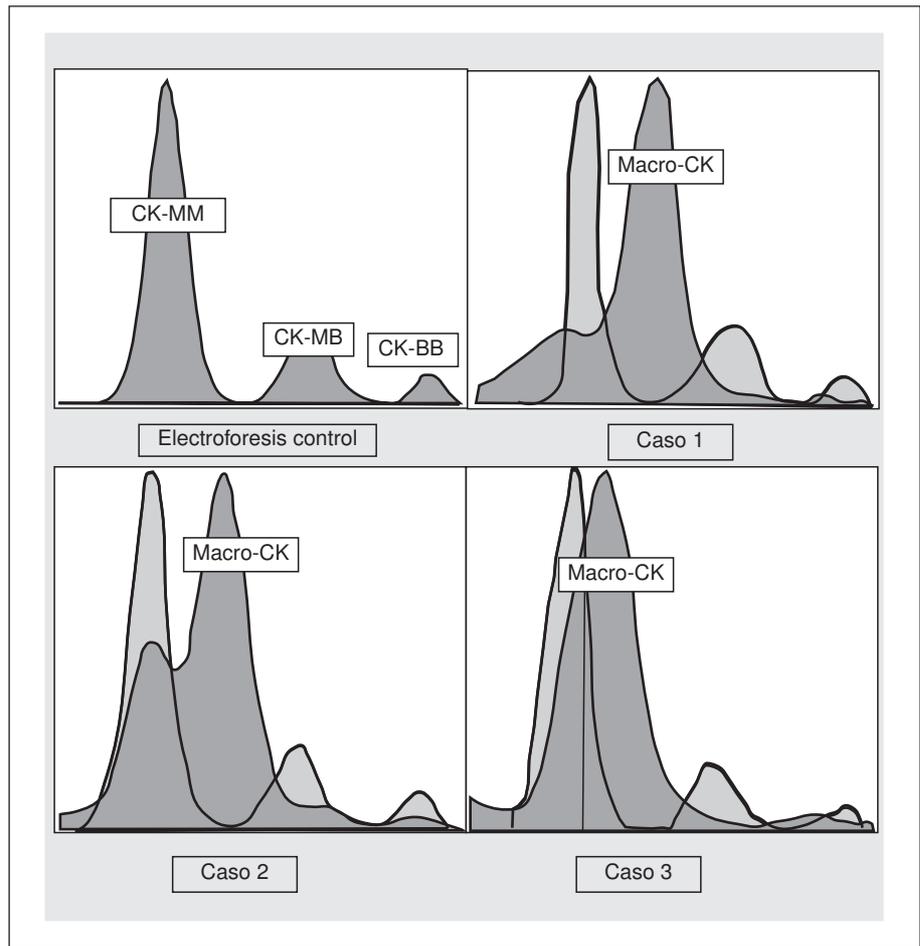


Fig. 1. Electroforesis de los 3 casos comparados con la electroforesis control.

Al año de ese episodio acudió a urgencias por haber presentado en la semana previa un aumento de deposiciones hasta cuatro veces al día, alguna de ellas con sangre; el paciente no estaba en tratamiento de mantenimiento. Fue diagnosticado de brote leve de colitis ulcerosa (índice de Truelove-Witts de 13) y remitido a consultas con 5-ASA (3 g/día) como tratamiento. No presentó dolor torácico y el ECG fue normal. En la analítica de rutina de urgencias apareció una actividad de CK-MB de 1.133 U/l con CK total de 601 U/l.

Caso 3

Varón de 72 años, ex fumador, y con antecedentes de cirugía de vejiga y próstata por tumor benigno 5 años antes. Diagnosticado de colitis ulcerosa a los 66 años. Ingresado en el hospital por episodio de aumento de deposiciones (4 a 6 por día) algunas con sangre y fiebre, de 2 semanas de evolución, catalogado como brote moderado de colitis ulcerosa (índice de Truelove-Witts de 18) con afectación extensa en endoscopia. Se

descubrió en una analítica de control una CK 376 U/l con actividad de CK-MB de 496 U/l. No presentó dolor torácico ni alteraciones isquémicas en electrocardiograma.

MÉTODO Y RESULTADOS

La determinación de CK total en suero se realizó en autoanализador Hitachi 747 (Roche Diagnostics) mediante un método enzimático, que mide actividad catalítica (método estándar optimizado de la Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie¹).

Los valores de la actividad de la isoenzima CK-MB se determinaron en el autoanализador Hitachi 917 (Roche

TABLA I. Comparación de los resultados obtenidos por inmunoinhibición y por electroforesis de las isoenzimas de la creatininas

Caso	Inmunoinhibición			Electroforesis			
	CK total (U/l)	CK-MB Actividad (U/l)	CK-MB masa (ng/ml)	MM (%)	MB (%)	BB (%)	Macro-CK (%)
1	288	652	—	20,3	3,5	0,0	76,1
2	453	911	—	29,4	6,3	0,0	64,3
3	376	496	0,38	29,1	5,4	0,0	65,4
Valores normales	24-195	0-16	< 5	94-100	0-6	0-1	0

Diagnósticos) mediante un método de inmunoinhibición basado en la modificación del ensayo de Würzburg et al². En uno de los pacientes (caso 3) se determinó, adicionalmente, la CK-MB masa mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente (Elecsys 2010; Roche Diagnostics).

Una vez obtenidos los resultados de la CK y su isoenzima CK-MB y ante la sospecha de una posible interferencia probablemente debida a una macro-CK, se procedió a la realización de una electroforesis para isoenzimas de CK sobre gel de agarosa.

En los 3 pacientes estudiados los valores de la isoenzima CK-MB actividad fueron paradójicamente superiores a los de su CK total correspondiente. Sin embargo, en el paciente en quien se determinó la concentración de CK-MB masa se observa que el valor de ésta (0,38 ng/ml) se encuentra dentro del rango normal (< 5 ng/ml) (tabla I).

En la electroforesis realizada encontramos en los 3 pacientes la presencia de una banda atípica situada entre las isoenzimas CK-MM y CK-MB que corresponde a una macro-CK tipo 1 (fig. 1). La actividad media de esta macroenzima es del $68,6 \pm 6,51\%$ de la actividad de la CK total.

DISCUSIÓN

Las macroenzimas son enzimas séricas que han constituido complejos de alto peso molecular por autopolimerización o por asociación con otros componentes séricos (inmunoglobulinas, agregados lipídicos, etc.). La existencia de macroenzimas se conoce desde hace 35 años, siendo la macroamilasa la primera que fue descrita³.

Las macroenzimas pueden llevar a la interpretación equivocada de los resultados de la determinación de las enzimas séricas, lo que a su vez determinaría errores diagnósticos. Además, pueden ser de utilidad, desde el punto de vista clínico, debido a su asociación con varias afecciones y han sido investigadas en algunos casos como posibles marcadores diagnósticos de algunas enfermedades³⁻⁷.

Las macro-CK son complejos de isoenzimas de CK caracterizados por su elevado peso molecular y por su movilidad electroforética diferente al resto de isoenzimas de CK. Fueron inicialmente descritas en 1979⁸ y su prevalencia, muy variable dependiendo de la técnica de detección y del tipo de población seleccionada, oscila entre el 1,6 y el 3,1% de los pacientes a los que se les determina la CK⁵. Se debe sospechar una macromolécula cuando, utilizando el procedimiento de inmunoinhibición para la determinación de CK-MB, la actividad de esta última sea mayor del 25-30% de la actividad total, siendo en estos casos más útil determinar la concentración de CK-MB masa, técnica con mayor sensibilidad y especificidad que la simple determinación de la actividad de CK-MB^{9,10}.

El método de inmunoinhibición utilizado para la medición de actividad de CK-MB consiste en el bloqueo, mediante el uso de anticuerpos monoclonales, de los monómeros M de las isoenzimas MM y MB, y en la medición de la actividad enzimática residual de la muestra, que se considera como procedente del monómero B de la isoenzima MB. La presencia de CK-BB o de una macroenzima

daría un resultado sobrevalorado. En estos casos es útil el estudio electroforético de las isoenzimas de CK.

Existen dos tipos distintos de macro-CK. La tipo 1 está formada por la unión de una molécula de CK con una inmunoglobulina. En el espectro electroforético de las isoenzimas de CK, las de tipo 1 se mueven entre la CK-MB y la CK-MM, si son de tipo IgG, y cerca de la curva CK-MM si son del tipo IgA. En más del 60% de las ocasiones que aparece esta macromolécula la cuantificación global de la actividad de la CK es superior a 500 U/l⁶.

La utilidad clínica del hallazgo de una macro-CK tipo 1 en un determinado paciente no está establecida. No se ha demostrado ninguna relación entre su presencia y alguna entidad patológica específica, aunque se han descrito en relación con neoplasias, EPOC, hipotiroidismo, tirotoxicosis, rabdomiólisis, miositis, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares (aunque esta relación puede ser debida a un sesgo de selección)⁵. Se ha descrito que la macro-CK tipo 1 aparece con mayor frecuencia en el sexo femenino y en personas de edad avanzada⁵. La tasa de mortalidad en estos pacientes es baja (un 90% siguen vivos tras un año de seguimiento)⁶.

La macro-CK tipo 2 es una CK oligomérica de origen mitocondrial. Aparece en el espectro electroforético cerca de la región del cátodo próxima a la curva de la CK-MM. En la mayoría de los casos (más del 70%) la cuantificación global de la actividad de la CK es menor de 100 U/l⁶.

En nuestro caso, se detectó en los 3 pacientes con colitis ulcerosa una macro-CK tipo 1. Tozawa¹¹ en 42.000 pacientes estudiados encuentra una prevalencia de macro-CK tipo 1 del 0,61%. Cuando esta macroenzima se asociaba a una inmunoglobulina del tipo IgG se relacionaba con un mayor porcentaje de enfermedades autoinmunes que cuando se asociaba a una IgA. En este estudio hasta un 40% de los pacientes con una macro-CK de tipo 1 y de subtipo IgG tenían colitis ulcerosa, contabilizando un total de 10 casos de esta enfermedad. Éste es el único trabajo en lengua inglesa que especifica la relación entre la macro-CK y la colitis ulcerosa. El autor no supo explicar la estrecha relación entre la macromolécula y las enfermedades del tracto gastrointestinal.

Otros autores también han hallado macromoléculas de CK en enfermedades del tracto digestivo, pero no especifican si se trata de colitis ulcerosa. Laureys et al⁴, en una muestra de 2.140 pacientes con sospecha de enfermedad cardíaca, muscular o neurológica, encuentran 49 pacientes con macro-CK tipo 1, de los cuales 10 presentaban enfermedades digestivas.

El hallazgo en pacientes con colitis ulcerosa de aumento de CK, tanto total como de la fracción MB, debe hacer sospechar la presencia de una macromolécula y se debe determinar la isoenzima, especialmente en aquellos casos de dolor torácico en los que sea necesario hacer un diagnóstico diferencial con enfermedad isquémica. La relación entre la macro-CK tipo 1 y la colitis ulcerosa se fundamenta en el origen inmune de esta enfermedad; sin embargo, quedan todavía muchas dudas por resolver. Sería interesante conocer la verdadera incidencia de la aso-

ciación y si se puede considerar la presencia de la molécula como marcador de actividad o pronóstico. En nuestros pacientes la macro-CK aparecía indistintamente si el paciente estaba en brote agudo o la enfermedad se encontraba quiescente.

También sería importante establecer la posible presencia de la macroenzima en pacientes con enfermedad de Crohn, hasta ahora no descrita en la bibliografía médica, y de esta forma poder determinar si la macroenzima puede considerarse un marcador de diagnóstico diferencial en casos de enfermedad inflamatoria indeterminada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szasz G, Giuber W, Bernt E. Creatine Kinase in serum: determination of optimum reaction conditions. *Clin Chem* 1976; 22: 650-656.
2. Würzburg U, Hennrich N, Lang H, Prellwitz W, Neumeier D, Knedel M. Bestimmung inhbierender antikörper. *Klin Wochenschr* 1976; 54: 357-360.
3. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. *Clin Chem* 1989; 35: 2261-2270.
4. Laureys M, Sion JP, Slabbynck H, Steenssens L, Cobbaert C, Derde MP et al. Macromolecular creatine kinase type 1: a serum marker associated with disease. *Clin Chem* 1991; 37: 430-434.
5. Rosa-Jiménez F, Gassó M, Camacho MV, Vázquez E, Hernández JJ, Pousibet H. Macrocreatincinasa tipo 1 como causa de aumento de la isoenzima CK-MB. A propósito de 7 casos. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 166-172.
6. 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: 1278-1283.
7. Chueca P, Gelabert JM, Güell R, Fernández MD. Protocolo para el estudio de interferencias por macroenzimas en la determinación de la creatinacinasa 2. *Quim Clin* 1999; 18: 156-159.
8. Urdal P, Landaas S. Macro Cratine Kinase BB in serum, and some data on its prevalence. *Clin Chem* 1979; 25: 461-465.
9. Baz Alonso MJ, Castro Clérigo M, Suero Rincón F, Albarrán Sanz-Calcedo A. Macrocreatina quinasa como causa de error en la determinación de CK-MB. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 47.
10. Hulting J, Waldenlind L, Onica D, Wallinder H. Creatin Kinase-MB mass concentration versus creatine Kinase-B activity for the detection of acute myocardial infarction in patients with slightly elevated total creatine Kinase activity in serum. *J Intern Med* 1994; 235: 211-216.
11. Tozawa T. Enzyme-linked immunoglobulins and their clinical significance. *Electrophoresis* 1989; 10: 640-644.