Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(6):374–375

Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo

CARTA AL EDITOR

Elevación persistente de lactato deshidrogenasa de etiología incierta en enfermedad de Graves

Persistent lactate deshydrogenase elevation of uncertain etiology in Graves' Disease

Sr. Editor:

La elevación de la concentración plasmática de lactato deshidrogenasa (LDH) puede encontrarse en una gran variedad de procesos, tales como infecciones o inflamaciones sistémicas, lesiones musculares, hemólisis, tromboembolismo o neoplasias malignas. Una causa infrecuente y benigna es la existencia de inmunocomplejos denominados macroenzimas. Por todo ello, el diagnóstico de certeza de la causa subyacente es fundamental. Sin embargo, no siempre es evidente siendo necesario englobarlo con otras manifestaciones del proceso en cuestión.

Presentamos el caso de una mujer de 50 años sin antecedentes previos de interés, que es diagnosticada de hipertiroidismo primario (TSH indetectable, T3L 15,41 pg/ml [2,5-3,9], T4L 39,9 pg/ml [5,8-16,4]), por el que inició tratamiento antitiroideo (metimazol 20 mg/día). Las pruebas complementarias realizadas resultaron compatibles con enfermedad de Graves-Basedow (anticuerpos anti-receptor de TSH [TRab] 23 mUI/ml [0-1,5]; aumento significativo de la vascularización tiroidea en ambos lóbulos en la ecografía tiroidea). Durante el seguimiento (16 semanas tras iniciar metimazol) presentó poliartralgias en caderas y tobillos, objetivándose en el análisis una LDH de 1.175 μ/l (240-480) con resto de bioquímica y hemograma dentro de la normalidad. El estado general de la paciente era excelente y la exploración física anodina.

Dado que el tratamiento con antitiroideos puede desencadenar artralgias y artritis[1], fue valorada por el servicio de reumatología quienes descartaron enfermedad. En sucesivos controles bioquímicos persistió la elevación de LDH (> 1.000 μ/l). La paciente comentaba hábito intestinal estreñido de nueva aparición, por lo que se solicitó colonoscopia y ecografía abdominal que resultaron normales. Valorada por el servicio de ginecología se descartó una neoplasia ginecológica. Así mismo, dado que presentaba varios nevus se descartó por parte de dermatología la presencia de un melanoma. Se realizó un frotis de sangre periférica con resultado normal. Con todas las pruebas complementarias previas, sin hallazgos patológicos, y ante los niveles elevados mantenidos de LDH se realizó una tomografía por emisión de positrones con el fin de descartar posible neoplasia; dicha prueba también resultó normal.

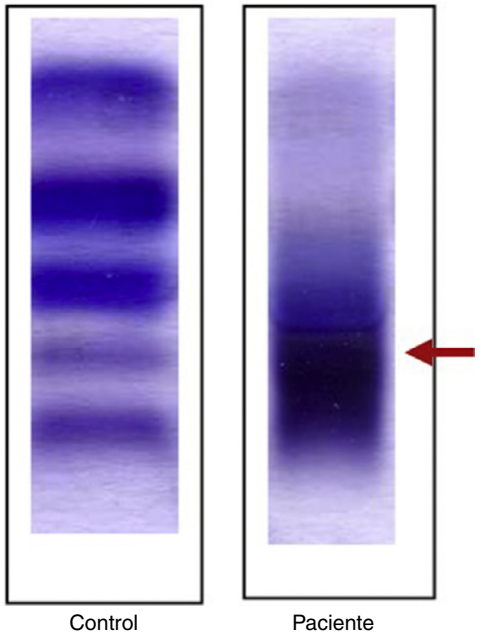

Figura 1 Isoformas de lactato deshidrogenasa (LDH) identificadas mediante electroforesis sobre agarosa en suero de la paciente y control.

Ante la ausencia de diagnóstico se solicitó la realización de una electroforesis (Reference laboratory) para valorar las distintas isoformas de LDH. El resultado del estudio mostró la presencia de isoformas de alto peso molecular sugestivo de inmunocomplejos circulantes unidos a inmunoglobulinas (macro-LDH, fig. 1).

Un año y medio tras el diagnóstico, y a los 6 meses de suspender el tratamiento antitiroideo, la paciente se encuentra en remisión de la enfermedad de Graves-Basedow (TSH 1,22 uIU/ml, T4L 9,75 pg/ml, TRab 0,9 mUI/ml), con persistencia de niveles marcadamente elevados de LDH (> 800 μ/l).

https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.03.003
2530-0164/© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Las macroenzimas son complejos formados por la unión de enzimas séricas y una proteína plasmática como las inmunoglobulinas (Ig) circulantes (siendo la más frecuente la IgG). Las descritas más frecuentemente en la literatura son la macro-creatina-cinasa (CK)[2] y macro-amilasa[3], con prevalencias descritas de macro-CK del 2% en pacientes ingresados cuando se realiza un despistaje sistemático[4]. El diagnóstico de la macro-LDH se realiza mediante electroforesis[5], que demuestra la presencia de una banda anómala de mayor peso molecular, cuya vida media estará aumentada por un descenso de su eliminación por vía renal. No existe en el momento actual una asociación establecida entre enfermedad tiroidea autoinmune y macro-LDH. Sin embargo, algunos estudios han señalado una posible relación entre estos complejos enzimáticos y otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o lupus eritematoso[6,7]. La fisiopatología de la formación de las macroenzimas no está definida. Se ha propuesto que la liberación de LDH al plasma y su exposición a la actividad proteolítica pueda conllevar un cambio conformacional en la enzima, aumentando su inmunogenicidad[8,9].

Por otra parte, la existencia de estos complejos tiene repercusiones futuras para el paciente, dado que dicha determinación enzimática no podrá ser utilizada con fines diagnósticos ni de seguimiento, perdiendo su utilidad clínica.

De acuerdo con nuestra revisión, en la literatura se ha descrito únicamente un caso de macro-LDH asociado a enfermedad de Graves-Basedow[10]. La falta de conciencia de dicha relación, y la escasa vinculación entre ambos procesos nos llevó a la realización de múltiples pruebas complementarias. Una mayor sospecha diagnóstica inicial podría haber disminuido los riesgos de la paciente asociados a pruebas invasivas, así como la incertidumbre relacionada con la falta de diagnóstico definitivo.

Dado el escaso conocimiento de esta alteración en la comunidad médica[5], consideramos que nuestra experiencia clínica puede ayudar a otros especialistas a incluir el despistaje de macroproteínas ante niveles elevados de enzimas o proteínas en aquellos pacientes sin un diagnóstico de certeza y con escasa repercusión clínica aparente. Se podría así limitar la realización de pruebas complementarias y optimizar el tiempo diagnóstico.

En cualquier caso, son necesarios más estudios para conocer el mecanismo de formación de estos complejos y los factores de riesgo implicados, así como su historia natural.

Bibliografía

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005;352:905–17. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15745981
2. Liu C-Y, Lai Y-C, Wu Y-C, Tzeng C-H, Lee S-D. Macroenzyme creatine kinase in the era of modern laboratory medicine. J Chin Med Assoc. 2010;73:35–9 [consultado 12 Dic 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20103489
3. Wyness SP, Hunsaker JJH, La'ulu SL, Rao LV, Roberts WL. Detection of macro-creatine kinase and macroamylase by polyethylene glycol precipitation and ultrafiltration methods. Clin Chim Acta. 2011;412:2052–7 [consultado 12 Dic 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21276785
4. Fahie-Wilson MN, Burrows S, Lawson GJ, Gordon T, Wong W, Dasgupta B. Prevalence of increased serum creatine kinase activity due to macro-creatine kinase and experience of screening programmes in district general hospitals. Ann Clin Biochem. 2007;44:377–83 [consultado 12 Dic 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594785
5. Moriyama T, Tamura S, Nakano K, Otsuka K, Shigemura M, Honma N. Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. Biochim Biophys Acta-Proteins Proteomics. 2015;1854:658–67 [consultado 12 Dic 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545221
6. Sturk A, Sanders GT. Macro enzymes: Prevalence, composition, detection and clinical relevance. J Clin Chem Clin Biochem. 1990;28:65–81 [consultado 13 Jul 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2184194
7. Biewenga J, Feltkamp TE. Lactate dehydrogenase (LDH)-IgG3 immunoglobulin complexes in human serum. Clin Chim Acta. 1975;64:101–16 [consultado 13 Jul 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1183031
8. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: A clinical review. Mayo Clin Proc. 1993;68:349–54 [consultado 12 Dic 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7681133
9. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. Clin Chem. 1989;35:2261–70 [consultado 12 Dic 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2686862
10. Gemma R, Suzuki Y, Tanaka I, Taminato T, Yoshimi T, Kanno T. Lactate dehydrogenase (LDH)-linked immunoglobulin in a patient with Graves' disease treated with methimazole. Intern Med. 1992;31:377–9 [consultado 13 Jul 2017] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1611190

Inés Jiménez Varas*, Ane Miren Azkutia y Martín Cuesta

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: i.jimenez.varas@gmail.com
(I. Jiménez Varas).