

## REPORTE DE CASO

**Rippling** relacionado a una variante en el gen **CAV3** en un niño peruano: reporte de casoPeggy Carol Martínez-Esteban<sup>1</sup>, Maira Saavedra Ruiz<sup>2</sup>, Edoardo Malfatti<sup>3,4</sup>, J. Andoni Urtizbera<sup>5</sup><sup>1</sup> Sub Unidad de Investigación e Innovación Tecnológica, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima 15037, Perú.<sup>2</sup> Departamento de Neurología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima 15033, Perú.<sup>3</sup> APHP, Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord-Est-Ile-de-France, Henri Mondor University Hospital, Créteil, Francia.<sup>4</sup> Université Paris-Est Créteil, U955 INSERM, IMRB, Créteil 94010, Francia.<sup>5</sup> Institut de Myologie, AFM-Téléthon, Paris, Francia.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las caveolinopatías son enfermedades causadas principalmente por variantes en el gen *CAV3* (caveolina-3), que afectan el músculo esquelético, el músculo cardíaco o ambos.**Descripción del caso:** Se describe el caso de un niño peruano de 6 años que presentó rigidez muscular, mialgias, *rippling* e hiperCKemia. El examen clínico evidenció hipertrofia de pantorrillas, retracciones del tendón de Aquiles y marcha en puntillas. El análisis de secuenciación de nueva generación identificó la variante patogénica heterocigota c.99C>G (p.Asn33Lys), previamente descrita en el gen *CAV3*. Los estudios de segregación en familiares afectados fueron compatibles con un patrón de herencia autosómica dominante.**Conclusiones:** Este caso ilustra la variabilidad fenotípica de las caveolinopatías y resalta la importancia de considerar este diagnóstico en pacientes con mialgias y *rippling* que inician en la primera década de vida. Aunque los hallazgos clínicos orientan el diagnóstico, el diagnóstico genético es necesario para brindar un asesoramiento familiar oportuno.**Palabras clave:** Caveolina-3; Rigidez Muscular; Mialgia; Enfermedades Musculares (Fuente: DeCS)

## Citar como:

Martínez-Esteban PC, Saavedra Ruiz M, Malfatti E, Urtizbera JA. Rippling relacionado a una variante en el gen *CAV3* en un niño peruano: reporte de caso. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2026;4(1):65-70. doi: 10.59594/iicqp.2026.v4n1.164

## Autor correspondiente:

Peggy Carol Martínez-Esteban  
Teléfono: +51 999887130  
Correo electrónico:  
peggy.martinez.esteban@gmail.com

## ORCID iDs

Peggy Carol Martínez-Esteban  
 <https://orcid.org/0000-0002-2513-5839>  
Maira Saavedra Ruiz  
 <https://orcid.org/0000-0002-3984-6092>  
Edoardo Malfatti  
 <https://orcid.org/0000-0001-7871-8600>  
J. Andoni Urtizbera  
 <https://orcid.org/0000-0002-7077-6344>

Recibido : 31/12/2025

Aprobado : 11/02/2026

Publicado : 15/04/2026



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Copyright © 2026, Investigación e Innovación Clínica y Quirúrgica Pediátrica.

**Rippling associated with a variant in the *CAV3* gene in a Peruvian child: a case report**

## ABSTRACT

**Background:** Caveolinopathies are diseases primarily caused by variants in the *CAV3* gene (caveolin-3), affecting skeletal muscle, cardiac muscle, or both.**Case description:** We describe the case of a 6-year-old Peruvian boy who presented with muscle stiffness, myalgia, rippling, and hyperCKemia. Clinical examination revealed calf hypertrophy, Achilles tendon contractures, and toe walking. Next-generation sequencing analysis identified the previously reported heterozygous pathogenic variant c.99C>G (p.Asn33Lys) in *CAV3*. Segregation studies in affected family members were consistent with an autosomal dominant inheritance pattern.**Conclusions:** This case illustrates the phenotypic variability of caveolinopathies and highlights the importance of considering this diagnosis in patients with myalgia and rippling beginning in the first decade of life. Although clinical findings guide the diagnosis, genetic confirmation is necessary to provide timely family counseling.**Keywords:** Caveolin-3; Muscle Rigidity; Myalgia; Muscular Diseases (Source: MeSH)

## INTRODUCCIÓN

Las caveolinopatías comprenden un grupo de enfermedades neuromusculares asociadas principalmente a variantes en el gen *CAV3*, que codifica la caveolina-3. Las caveolinas constituyen una familia de proteínas estructurales de la membrana plasmática que se expresan en músculo esquelético, liso y cardíaco. Existen tres isoformas (*CAV-1*, *CAV-2*, *CAV-3*),

codificadas por 3 genes diferentes (*CAV1*, *CAV2*, *CAV3*). La caveolina-3 es la isoforma específica del músculo esquelético y cardíaco y se localiza en estructuras denominadas caveolas, que corresponden a invaginaciones no recubiertas localizadas en la superficie citoplasmática del sarcolema. Dentro del sarcolema, la caveolina-3 forma parte del complejo de distrofina-glicoproteína, el cual establece un vínculo entre el citoesqueleto y la matriz extracelular, siendo esencial para conferir estabilidad a la membrana de la fibra muscular (1).

Las variantes patogénicas en el gen *CAV3* se asocian con un amplio espectro de trastornos musculares y cardíacos, que incluyen la distrofia muscular de cinturas tipo 1C, caracterizada por debilidad proximal progresiva y elevación de creatina quinasa (2); la hiperCKemia idiopática; la enfermedad de ondulación muscular hereditaria, caracterizada por el fenómeno de *rippling*; la miopatía distal; la miocardiopatía hipertrófica familiar; el síndrome de QT largo de origen arritmogénico; y el síndrome de muerte súbita del lactante (3–8). Por lo tanto, la preservación de la caveolina-3 es fundamental para el desarrollo muscular normal y la función del músculo esquelético (1). Algunos casos presentan combinaciones de estos fenotipos. De manera inversa, una misma variante de *CAV3* puede dar lugar a cualquiera de estos cuadros clínicos.

En pacientes portadores de variantes en *CAV3*, se han identificado además diversas alteraciones cardiovasculares, que incluyen arritmias (como la fibrilación auricular), hipertrofia cardíaca y daño miocárdico posterior a isquemia-reperusión (2,3).

En este contexto, se describe el primer caso reportado en el Perú, con confirmación genética, de *rippling* asociado a variantes en *CAV3*.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un varón de 6 años de padres no consanguíneos, con antecedentes de un retraso leve y transitorio del lenguaje que mejoró con terapia. Inició la marcha independiente a los 14 meses y desarrolló progresivamente marcha en puntillas a lo largo de los años, además de sensación de rigidez y dolor leve y transitorio en los gemelos al ponerse de pie por las mañanas; en ocasiones presentó dolor en la misma zona de leve intensidad luego de haber realizado ejercicios, motivo por el cual acudió a consulta neurológica.

El primer examen neurológico a los 6 años de edad reveló marcha en puntillas, acortamiento bilateral de los tendones de Aquiles, debilidad leve de la cintura de miembros inferiores (4+/5 según la escala del Medical Research Council) e hipertrofia bilateral de pantorrillas (Figura 1); los reflejos osteotendinosos estaban preservados. Los niveles séricos de creatina quinasa muscular (CK) fueron de 1 143 UI/L (valores normales <218 UI/L), mientras que los electrolitos (sodio, potasio y cloro) se encontraron dentro de rangos normales. Además, se realizó una evaluación cardiológica mediante electrocardiograma y ecocardiograma, sin evidenciarse patología cardiovascular al momento de la misma.



**Figura 1.** Hipertrofia de pantorrillas y retracción del tendón de Aquiles en el niño

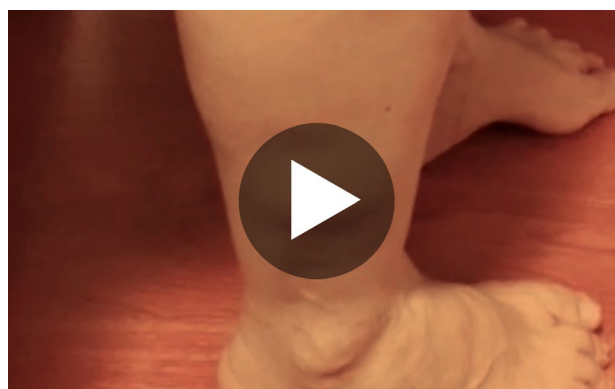
El abuelo materno, de 66 años, y la madre, de 41 años, presentaron un fenotipo similar de enfermedad con inicio en la infancia, caracterizado por hipertrofia de pantorrillas, rigidez y dolor en miembros inferiores al despertar (Figura 2). La madre también refirió marcha en puntillas y dolor inducido por el ejercicio durante la infancia. En la actualidad, presenta *rippling* en las piernas al despertar por la mañana, el cual limita la marcha por algunos segundos (Video 1). Los niveles de CK estaban elevados (1 092 UI/L; valores normales <218 UI/L) y la electromiografía evidenció hiperexcitabilidad en el músculo tibial anterior, con descarga continua de una sola unidad motora en reposo (Video 2). En ambos familiares, los síntomas permanecieron leves y estables con el envejecimiento, sin limitaciones funcionales en la vida diaria.

La distribución de la afectación en los familiares fue compatible con un patrón de herencia autosómica dominante (4). Inicialmente, se propuso el diagnóstico de miotonía no distrófica debido a la presencia de hipertrofia muscular, rigidez dolorosa en miembros inferiores y un posible fenómeno de calentamiento. Sin embargo, la evaluación clínica y electromiográfica de la madre no permitió objetivar un fenómeno miotónico.

Se realizó el análisis de los genes *CLCN1* y *SCN4A* en una muestra de saliva del paciente para descartar dicha hipótesis.



**Figura 2.** Hipertrofia de pantorrillas en la madre del niño



**Video 1.** Rippling en la madre



**Video 2.** Electromiografía en la madre

No se evidenciaron variantes en ninguno de los genes analizados. La combinación de *rippling*, rigidez, hipertrofia de pantorrillas, marcha en puntillas e hiperCKemia sostenida sugirió finalmente una caveolinopatía primaria como diagnóstico alternativo. El análisis mediante Secuenciación de Nueva Generación con un panel neuromuscular de 148 genes identificó una variante patogénica heterocigota previamente reportada en el gen *CAV3*: c.99C>G (p.Asn33Lys).

Los estudios de segregación confirmaron la presencia de dicha variante en la madre y el abuelo materno afectados, así como en los hermanos gemelos (Figura 3). Hasta los 3 años de edad, ninguno de los gemelos presentó síntomas ni *rippling*; el gemelo varón mostró únicamente hipertrofia leve de pantorrillas al examen físico (Figura 4). No se midieron niveles de CK en ellos. Dos hermanas de la madre presentan hipertrofia de pantorrillas y hasta el momento no se ha realizado un estudio genético. Cabe destacar que ninguno de los pacientes fue sometido a biopsia muscular debido a limitaciones financieras y logísticas.

## DISCUSIÓN

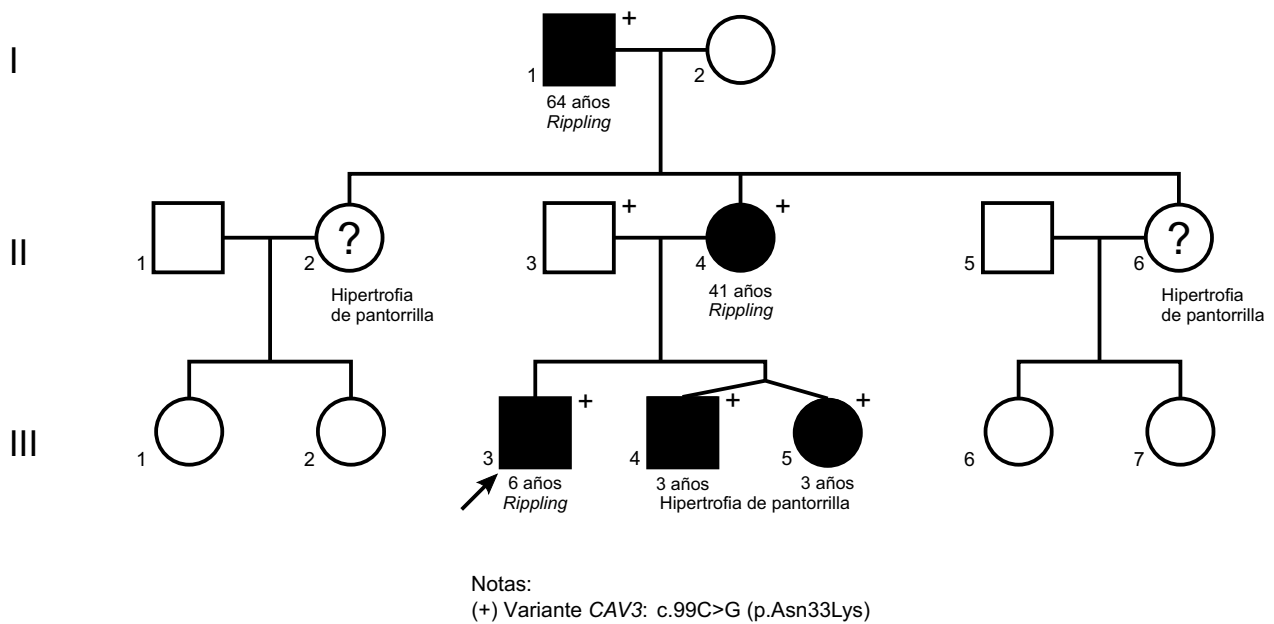
Las caveolinopatías causadas por variantes en *CAV3* son entidades infrecuentes. En una serie de 663 casos de distrofias musculares no clasificadas, solo el 1 % presentó variantes en

el gen *CAV3* (5). En este contexto, el presente caso aporta evidencia adicional sobre una patología poco frecuente y contribuye a ampliar la descripción de la expresión clínica de las caveolinopatías en población pediátrica.

Desde el punto de vista genético, se han descrito múltiples variantes patogénicas en los exones 1 y 2 del gen *CAV3*, asociadas a diferentes fenotipos dentro del espectro de las caveolinopatías (5,6). La variante c.99C>G (p.Asn33Lys) identificada en el paciente ha sido previamente registrada en bases de datos clínicas y se encuentra clasificada como patogénica (7), con patrón de herencia autosómica dominante como se observa en este caso.

En series previamente publicadas de pacientes portadores de variantes en *CAV3*, se han descrito manifestaciones clínicas variables, que incluyen debilidad muscular de predominio proximal o distal, hiperCKemia, hipertrofia de pantorrillas, mialgias, calambres y rigidez tras el ejercicio, así como signos de hiperirritabilidad muscular, entre ellos la contracción rápida inducida por percusión (PIRC) y el abultamiento muscular inducido por percusión (PIMM) (4–6,8–11).

La enfermedad de ondulación muscular se caracteriza por signos de aumento de la irritabilidad muscular, manifestado por la PIRC, el PIMM y/o contracciones musculares eléctricamente silentes (*rippling*) (4,5,8). En concordancia con esta descripción, el paciente presentó rigidez y mialgia,



**Figura 3.** Heredograma

Los símbolos negros indican individuos afectados con fenómeno de *rippling* y los símbolos grises indican individuos con hipertrofia de pantorrillas. El cuadrado representa varón y el círculo mujer. La flecha señala al caso índice. El signo (+) indica portadores de la variante CAV3 c.99C>G (p.Asn33Lys).



**Figura 4.** Hipertrofia de pantorrillas en el hermano del niño

hipertrofia de pantorrillas, marcha en puntillas e hiperCKemia y la madre presentó marcha en puntillas en la infancia, hipertrofia de pantorrillas y *rippling* al despertar, hallazgos compatibles con dos fenotipos relacionados con CAV3: enfermedad de ondulación muscular e hiperCKemia. Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha propuesto una posible interacción entre la CAV-3 y la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) sarcolemal, cuya alteración podría contribuir a la disfunción muscular observada en las caveolinopatías y representar un potencial objetivo molecular en pacientes con atrofia y debilidad muscular relacionadas con caveolina (12). Asimismo, estudios experimentales en modelos murinos también han demostrado que la deficiencia de CAV-3 se asocia a alteraciones del metabolismo energético, lo que podría orientar el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas (13).

El diagnóstico diferencial inicial incluyó distrofias relacionadas con distrofina, distrofias musculares de cinturas y trastornos miotónicos. En un niño con hipertrofia de pantorrillas y marcha en puntillas, la primera posibilidad diagnóstica a considerar es una distrofia relacionada con distrofina. Manifestaciones como hipotonía, retraso en hitos motores, debilidad, torpeza, signo de Gowers, dificultad para subir escaleras, marcha en puntillas y elevación marcada de CK pueden ser sugestivos de este grupo de enfermedades (14). En este caso, la distrofia muscular de Duchenne se consideró poco probable debido a que los niveles de CK se mantuvieron solo moderadamente elevados, en contraste con las típicas elevaciones marcadas observadas en esta entidad.

Actualmente, no existe un tratamiento específico para las caveolinopatías. El manejo es fundamentalmente de soporte y está orientado a preservar la función muscular, maximizar la capacidad funcional y prevenir complicaciones, mediante fisioterapia temprana y apoyo psicosocial (4). El pronóstico suele ser favorable, y la mayoría de los pacientes mantiene sus actividades cotidianas sin limitaciones significativas. La evolución clínica observada en esta familia, caracterizada por síntomas leves de inicio en la infancia y ausencia de limitaciones funcionales en la edad adulta, coincide con lo descrito previamente en pacientes con caveolinopatías relacionadas con variantes en *CAV3* (5).

Entre las fortalezas de este reporte se encuentran la descripción clínica detallada realizada por especialistas y el análisis de segregación en varios miembros de la familia; no obstante, se reconocen como limitaciones la ausencia de biopsia muscular y resonancia magnética muscular, así como la falta de seguimiento en años posteriores al diagnóstico. Estos aspectos resaltan la necesidad de contar con recursos logísticos, humanos y financieros que permitan la realización de todo el espectro de exámenes complementarios que requieren los pacientes con miopatía, incluyendo biopsias musculares.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, las caveolinopatías relacionadas con variantes en *CAV3* constituyen entidades raras dentro de las enfermedades neuromusculares. Deben considerarse ante la presencia de *rippling*, mialgia y rigidez asociadas a hipertrofia de pantorrillas, marcha en puntillas e hiperCKemia, particularmente en el contexto de un patrón de herencia autosómica dominante. Las correlaciones genotipo-fenotipo aún no están completamente esclarecidas, y una misma mutación puede dar lugar a fenotipos clínicos heterogéneos, por lo que resulta fundamental completar el estudio de los familiares para establecer el diagnóstico y ofrecer un asesoramiento genético oportuno.

### Contribuciones de autoría

PCME: Conceptualización, Investigación, Redacción – borrador original.

MSR: Análisis formal, Investigación, Metodología, Redacción – borrador original.

EM: Análisis formal, Metodología, Redacción – revisión y edición.

JAU: Análisis formal, Metodología, Redacción – revisión y edición.

### Conflictos de interés

Los autores no tienen intereses financieros o no financieros relevantes que declarar.

### Financiamiento

El presente estudio no recibió financiamiento externo.

### Disponibilidad de datos

Los datos que respaldan los hallazgos de este reporte están disponibles previa solicitud al autor corresponsal.

### Aspectos éticos

El reporte cuenta con el consentimiento informado otorgado por la madre del paciente para la publicación de los hallazgos clínicos, laboratoriales y de imágenes en una revista científica.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la familia del paciente por compartir el video en el que se evidencia el fenómeno de *rippling*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gazzerro E, Sotgia F, Bruno C, Lisanti MP, Minetti C. Caveolinopathies: from the biology of caveolin-3 to human diseases. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(2):137-45. doi: 10.1038/ejhg.2009.103
- Pradhan BS, Prószyński TJ. A Role for Caveolin-3 in the Pathogenesis of Muscular Dystrophies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8736. doi: 10.3390/ijms21228736
- Benzoni P, Gazzerro E, Fiorillo C, Baratto S, Bartolucci C, Severi S, et al. Caveolin-3 and Caveolin-1 Interaction Decreases Channel Dysfunction Due to Caveolin-3 Mutations. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):980. doi: 10.3390/ijms25020980
- Phillips L, Trivedi JR. Skeletal Muscle Channelopathies. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):954-65. doi: 10.1007/s13311-018-00678-0
- Fulizio L, Nascimbeni AC, Fanin M, Piluso G, Politano L, Nigro V, et al. Molecular and muscle pathology in a series of caveolinopathy patients. *Hum Mutat.* 2005;25(1):82-9. doi: 10.1002/humu.20119
- Sugie K, Murayama K, Noguchi S, Murakami N, Mochizuki M, Hayashi YK, et al. Two novel *CAV3* gene mutations in Japanese families. *Neuromuscul Disord.* 2004;14(12):810-4. doi: 10.1016/j.nmd.2004.08.008
- ClinVar [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; variante NM\_033337.3(*CAV3*):c.99C>G (p.Asn33Lys) – RCV000539792. [citado el 22 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000539792/>
- Gazzerro E, Bonetto A, Minetti C. Caveolinopathies: translational implications of caveolin-3 in skeletal and cardiac muscle disorders. *Handb Clin Neurol.* 2011;101:135-42. doi: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00010-4
- Chen J, Zeng W, Han C, Wu J, Zhang H, Tong X. Mutation in the caveolin-3 gene causes asymmetrical distal myopathy. *Neuropathology.* 2016;36(5):485-9. doi: 10.1111/neup.12297
- Berling E, Verebi C, Venturelli N, Vassilopoulos S, Béhin A, Tard C, et al. Caveolinopathy: Clinical, histological, and muscle imaging features and follow-up in a multicenter retrospective cohort. *Eur J Neurol.* 2023;30(8):2506-17. doi: 10.1111/ene.15832
- Renard D, Erny F, Figarella-Branger D, Krahn M. Calf hypertrophy and gastrocnemius MRI short tau inversion recovery (STIR) hyperintensity in a patient with asymptomatic hyperCKemia caused by caveolin-3 gene mutation. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(4-5):326-7. doi: 10.1016/j.nmd.2016.02.009
- Ohsawa Y, Ohtsubo H, Saito Y, Nishimatsu SI, Hagiwara H, Murakami T, et al. Caveolin 3 suppresses phosphorylation-dependent activation of sarcolemmal nNOS. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;628:84-90. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.066
- Shah DS, Nisr RB, Stretton C, Krasteva-Christ G, Hundal HS. Caveolin-3 deficiency associated with the dystrophy P104L mutation impairs skeletal muscle mitochondrial form and function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(3):838-58. doi: 10.1002/jcsm.12541

14. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-67. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3