

Rabdomiólisis de repetición secundaria a enfermedad de depósito del glucógeno. A propósito de un caso

María Elena Pérez Arenas¹, Laura García Espinosa², José David Andrade³, Leticia Eguiraun Hernando⁴, Juan Bravo Feito², Diego Morante Martínez²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

²Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

³Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

⁴Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

NefroPlus 2024;16(2):88-91

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por necrosis muscular, que se presenta habitualmente con mialgias, debilidad muscular y mioglobinuria. Se presenta el caso de un paciente de 15 años con dos episodios de rabdomiólisis en el contexto de ejercicio físico y calor, con daño renal agudo e hipercalcemia grave que precisa ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y terapias renales sustitutivas para su manejo. Tras descartar las causas más frecuentes y, debido a la repetición de los episodios de rabdomiólisis con alteraciones hidroelectrolíticas graves, se amplía estudio y es diagnosticado de glucogenosis tipo VII. Este caso nos recuerda la importancia de descartar causas menos frecuentes en los cuadros de evolución tórpida o de repetición, así como prevenir y manejar minuciosamente las situaciones de lesión renal aguda en episodios de rabdomiólisis a la vez que se mantiene un control estrecho de los niveles de calcio, con especial énfasis en el periodo de recuperación del cuadro agudo.

Palabras clave: Rabdomiólisis. Hipercalcemia. Hemodiálisis. Enfermedad de almacenamiento del glucógeno. Insuficiencia renal.

Recurrent rhabdomyolysis secondary to glycogen storage disease. A case report

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a syndrome characterised by muscle necrosis, which usually presents with myalgias, muscle weakness and myoglobinuria. We report the case of a 15-year-old patient who presented with two episodes of rhabdomyolysis in the context of physical exercise and heat, secondarily developing acute renal damage and severe hypercalcaemia requiring admission to the Paediatric Intensive Care Unit and renal replacement therapies for management. After ruling out the most common causes and, due to repeated episodes of rhabdomyolysis with severe electrolyte disorders, he was diagnosed with type VII glycogenosis (homozygous variant in the PFKM gene). This case reminds us of the importance of studying less frequent causes in cases of torpid or recurrent evolution, as well as preventing and carefully managing situations of renal damage in episodes of rhabdomyolysis. It also shows us the need to maintain close control of calcium levels, with special emphasis on the recovery period of acute rhabdomyolysis.

Keywords: Rhabdomyolysis. Hypercalcaemia. Haemodialysis. Glycogen storage disease. Renal insufficiency.

Correspondencia: María Elena Pérez Arenas

Hospital Universitario la Paz, Paseo de la Castellana, 261,
CP 28046, Madrid.
elenaperez.a@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

INTRODUCCIÓN

El término rabdomiólisis hace referencia a un síndrome caracterizado por necrosis muscular y el consiguiente aumento de componentes musculares en la circulación sistémica¹.

Las causas más frecuentes en niños son infecciones virales, seguidas de traumatismos, hipertermia o exposición intensa al calor, etc. Sin embargo, en aquellos casos con evoluciones tóxicas o episodios de repetición, hay que tener presentes otras causas menos frecuentes, como miopatías metabólicas, errores congénitos del metabolismo o distrofias musculares².

La tríada clásica de presentación con mialgias, debilidad muscular y mioglobulinuria solo aparece en el 1-10% de los casos. La mayoría de los síntomas son inespecíficos, como dolor y debilidad muscular o tumefacción³, aunque la lesión renal aguda es una de las complicaciones más frecuentes.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 15 años que, como único antecedente personal, presentaba una crisis febril atípica a los 8 años. Consulta en junio por mialgias, vómitos y orinas oscuras de 4 días de evolución junto con oliguria.

En la anamnesis refiere una agresión física los días previos tras ejercicio físico intenso al sol.

En Urgencias, se realiza una analítica que pone de manifiesto elevación de creatinina (9,39 mg/dl) y urea (81 mg/dl), indicativos de lesión renal aguda (LRA) en estadio 3 según criterios KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) modificados por la *European Renal Best Practice* (ERBP). Asocia hiperpotasemia de 6,8 mmol/l y elevación de transaminasas (GOT de 420 UI/l y GPT de 931 UI/l). Dado el cuadro y el antecedente, se

plantea como primera sospecha diagnóstica una rabdomiólisis secundaria a ejercicio físico vigoroso en contexto de ola de calor.

Durante su evolución presenta aumento de transaminasas con pico máximo de GOT de 2.401 UI/l y GPT de 856 UI/l junto con creatina-cinasa (CK o CPK) de hasta 181.594 UI/l (fig. 1).

Diagnóstico y tratamiento

Ante la sospecha de rabdomiólisis, se inicia hiperhidratación. Pese a ello, persiste oligoanuria (diuresis < 0,4 ml/kg/h forzada con furosemida) y empeoramiento de la función renal con creatinina de hasta 17,6 mg/dl y urea de hasta 312 mg/dl. Precisa 3 sesiones de hemodiálisis, con respuesta poliúrica posterior y mejoría de cifras de creatinina. Asocia hipocalcemia con calcio iónico de hasta 0,99 mg/dl y necesita aportes (dosis máxima de 2.000 mg/día) para mantener niveles en rango de normalidad. Tras 14 días de ingreso, en los que destaca la pérdida ponderal de 10 kg, se decide alta con aportes de calcio. En ese momento, la creatinina se situó en 5,5 mg/dl y la CPK y las transaminasas, dentro de los valores de referencia considerados normales.

A las 48 horas vuelve a consultar en Urgencias por astenia y dolor abdominal, diuresis estable en 5-6 l/día. Impresiona el mal estado general y la deshidratación. Se repite analítica y se objetiva hipercalcemia grave (Ca total de 14,9 mg/del e iónico de 1,8 mmol/L)⁴. Se administra hiperhidratación, furosemida y calcitonina, y, ante el escaso efecto, se realizan hasta dos sesiones de hemodiálisis en 12 horas sin mejoría de parámetros (fig. 2). Asocia calciuria (calcio/creatinina en orina 0,58 mg/mg) y aumento de α -1-microglobulina en orina (3,8 mg/dl).

Después de la segunda sesión de hemodiálisis, en contexto de hipercalcemia (Ca iónico de 1,65 mmol/l) e hiperpotasemia (6,6 mmol/l), presenta una crisis convulsiva generalizada tónico-clónica (< 30 s) que cede con midazolam. Se inicia hemodiafiltra-

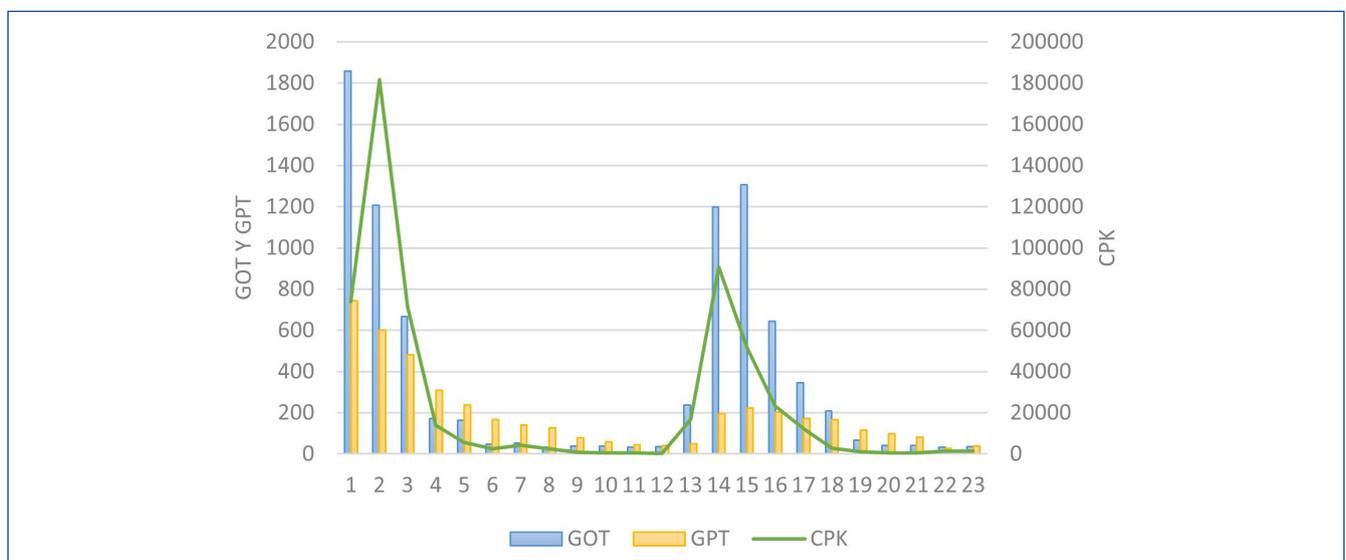


Figura 1. Evolución de los valores de transaminasas (UI/l) y creatina-fosfocinasa (UI/l). CPK: creatina-fosfocinasa; GOT: aspartato-aminotransferasa; GPT: alanina-aminotransferasa.

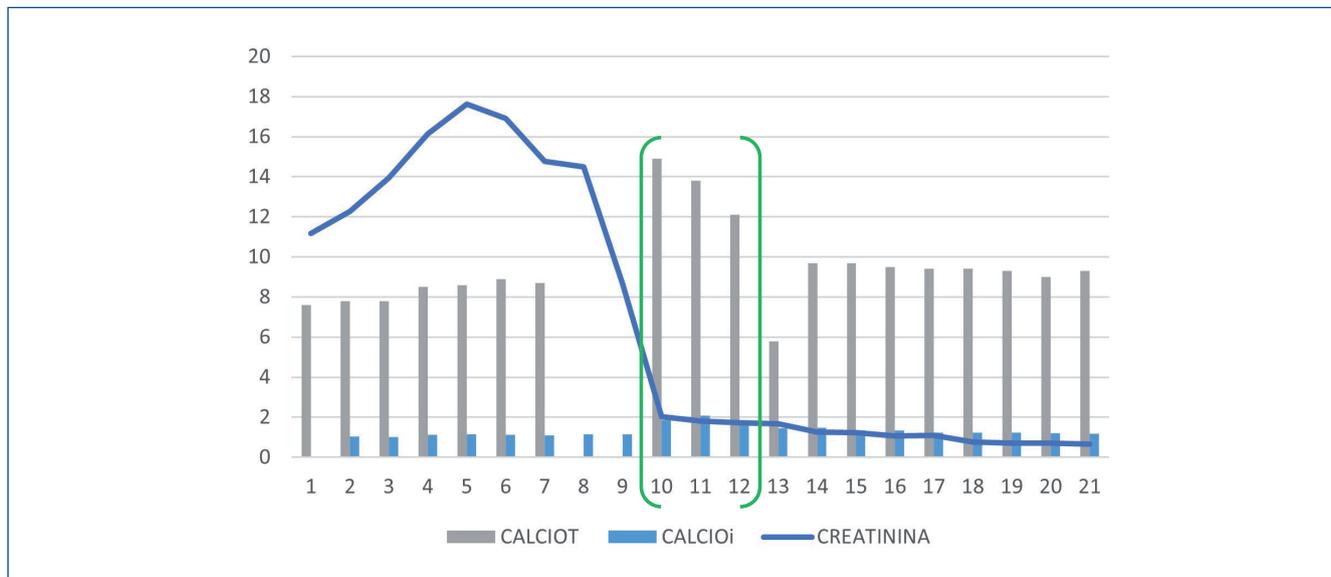


Figura 2. Evolución en días de cifras de creatinina (mg/dl), calcio iónico (mmol/l) y total (mg/dl). Corchetes verdes: periodo de 6 sesiones de hemodiálisis (diarias).

ción venovenosa continua con bolsas de diálisis baja en calcio para mejor control de la calcemia que se mantiene 72 horas. Tras el episodio de crisis y coincidiendo con pico febril, presenta nuevo repunte de CPK de hasta 90.748 UI/l, con empeoramiento de la función renal y poliuria.

En este contexto y con el aumento de CPK, se amplía estudio genético, neurológico y metabólico.

Evolución

Posteriormente, presenta buena evolución clínica y analítica, con normalización de niveles de calcio total e iónico, así como de la función renal (creatinina de 0,66 mg/dl, urea de 34 mg/dl y CPK de 497 UI/l). Tras 15 días de ingreso, se decide alta a domicilio con control ambulatorio. Desde entonces se mantiene asintomático, aunque persisten niveles de CPK ligeramente elevados (último control = 1.363 UI/l), con función renal y transaminasas normales. El estudio genético revela una mutación compatible con glucogenosis tipo VII (variante en homocigosis en el gen *PFKM*), entidad que explica la evolución tórpida del paciente y los cuadros de rabdomiólisis de repetición ante los desencadenantes referidos en la historia clínica.

DISCUSIÓN

La rabdomiólisis se manifiesta desde formas asintomáticas hasta casos muy graves con una elevación extrema de enzimas musculares, alteraciones electrolíticas graves y LRA. La causa principal de la rabdomiólisis es una falta de adenosina-trifosfato (ATP) que imposibilita el intercambio de Na/Ca y produce un aumento de calcio en el sarcoplasma. Como consecuencia se produce citólisis enzimática y lisis celular, lo que provoca un aumento sérico de fósforo (P), mioglobina, CPK, lactato deshidrogenasas (LDH) y aldolasa^{5,6}. En los primeros días, debido a la entrada de calcio en

los miocitos dañados y la respuesta disminuida de los músculos a la PTH, los pacientes presentan hipocalcemia; posteriormente, durante la fase de recuperación, los niveles de calcio se normalizan o incluso se muestran elevados debido a la salida de calcio de los músculos. Son frecuentes la hiperpotasemia (K) e hiperfosforemia secundarias a la salida masiva de K y P de los músculos, con el consiguiente riesgo de arritmias cardíacas. Se va a producir una hipovolemia secundaria a un tercer espacio, debido a la entrada de líquidos en los músculos dañados. A nivel renal, entre el 15 y el 50% presentan LRA, aunque es menor en aquellos con niveles de CPK al ingreso inferiores a 15.000-20.000 UI/l⁷. Más del 25% de los casos asocian disfunción hepática, típicamente reversible, con elevación de GOT y GPT⁷.

El marcador analítico de rabdomiólisis es la elevación de la CPK por encima de 5 veces el valor normal; los niveles comienzan a elevarse a partir de 2-12 horas del inicio del daño muscular y alcanzan el máximo entre las 24 y las 72 horas. También se puede determinar mioglobina en orina, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico puesto que, debido a su rápida excreción y metabolización, en muchos casos los niveles se han normalizado cuando los pacientes son valorados. Otras pruebas de primera línea serían: hemograma, creatinina y urea para valorar la función renal, gasometría (alteraciones iónicas y descartar posible acidosis), enzimas hepáticas y LDH. Es importante realizar un electrocardiograma para valorar posibles arritmias y un análisis de tóxicos en orina para descartar alcohol o drogas como causa.

Como hemos mencionado previamente, las causas más frecuentes son adquiridas. Sin embargo, debemos pensar en enfermedades genético-metabólicas subyacentes en aquellos pacientes que presenten rabdomiólisis o episodios de orinas oscuras de repetición tras esfuerzo físico, ayuno o infecciones virales, así como en aquellos casos de intolerancia al ejercicio con calam-

bres y cansancio intenso desde la primera infancia. Es importante investigar antecedentes familiares de rabdomiólisis o intolerancia al ejercicio⁸.

Este caso nos planteó dos grandes cuestiones durante su manejo. Por un lado, el episodio inicial, dada la edad y el desencadenante, impresionaba de rabdomiólisis secundaria a ejercicio físico con calor extremo. Sin embargo, al presentar un segundo episodio tras una crisis convulsiva de escasos segundos de duración, aunque las convulsiones pueden ser causa probable de rabdomiólisis en el 5% de los casos, nos planteamos ampliar el estudio etiológico dada la discordancia entre la gravedad de la presentación clínica y los respectivos desencadenantes^{3,9}. Finalmente, los resultados genéticos revelaron que el paciente presentaba una glucogenosis tipo VII o déficit de fosfofructocinasa y esta es la causa de rabdomiólisis de repetición ante desencadenantes como ejercicio o crisis convulsivas. Esta entidad es una enfermedad autosómica recesiva englobada en el grupo de errores congénitos del metabolismo que condiciona una presentación clínica heterogénea caracterizada por miopatía que asocia mialgias, fatiga con el ejercicio y mioglobinuria⁶.

Por otro lado, el manejo del calcio en pacientes con rabdomiólisis nos supone un gran reto, pues requiere una monitorización muy estrecha de los niveles, puesto que, además, en la fase oligúrica la hipocalcemia generalmente es asintomática. Nuestro paciente presentó una hipocalcemia llamativa al inicio, con rápida mejoría tras optimizar aportes, normalizando niveles plasmáticos. Sin embargo, al mantener la misma dosis de aportes de calcio y con respuesta poliúrica abundante, en 48 horas desarrolló una hipercalemia sintomática refractaria al tratamiento volviendo a necesitar terapia renal sustitutiva. Esto se ha descrito en fases de recuperación debido a la salida de calcio de los músculos dañados junto con un hiperparatiroidismo secundario (en el contexto de la LRA) y aumento de niveles de calcitriol. Tanto Vives-Corróns *et al.*⁶ como Imai *et al.*¹⁰ presentan casos con una evolución simi-

lar respecto a los niveles de calcio séricos. De hecho este último, comenta la necesidad de más casos para establecer una pauta de calcio en el momento de hipocalcemia¹⁰. Esto nos lleva a plantear la necesidad de más estudios para definir desde qué cifra de hipocalcemia y hasta qué dosis máxima habría que administrar suplementos de calcio en fases iniciales de rabdomiólisis para evitar hipercalemia grave posterior.

CONCLUSIONES

Es importante tener en cuenta que no toda rabdomiólisis es secundaria únicamente al ejercicio físico o calor extremo. En aquellos casos de episodios repetidos de rabdomiólisis o intolerancia al ejercicio o bien en ausencia de un desencadenante claro, hay que descartar causas secundarias, principalmente genético-metabólicas. Además, en los cuadros de rabdomiólisis es fundamental prevenir y manejar minuciosamente las situaciones de LRA, así como mantener un control estrecho de los niveles de calcio, haciendo especial hincapié en el periodo de recuperación del cuadro agudo. Finalmente, hay que recordar que la glucogenosis tipo VII se asocia con un mayor riesgo de hipertermia maligna (HM), incluso en ausencia de polimorfismos en los genes *RyR1* y *CACNA1S*, como es el caso de nuestro paciente, junto con mayor sensibilidad a los agentes desencadenantes de HM, como la succinilcolina¹¹. Actualmente esta patología no tiene tratamiento específico y es fundamental la prevención de los episodios de rabdomiólisis e HM, evitando el ejercicio intenso, así como inyecciones de toxina botulínica, succinilcolina y anestésicos inhalados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Financiación

No se ha recibido financiación.

REFERENCES

1. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol.* 2020;267:877-82.
2. Harmer MJ, Nijloveanu V, Thodi E, Ding WY, Longthorpe C, Fenton-Jones M, et al. Paediatric rhabdomyolysis: A UK centre's 10-year retrospective experience. *J Paediatr Child Health.* 2023;59:346-51.
3. Baeza-Trinidad R. Rabdomiólisis: un síndrome a tener en cuenta. *Med Clinica.* 2022;158:277-83.
4. Rica Echevarría I, Vela Desojo A, Grau Bolado G. Metabolismo fosfocálcico. *Pediatr Integral* 2020;XXIV:268-275.
5. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care.* 2014;18:224.
6. Vives-Corróns JL, Koralkova P, Grau JM, Mañú Pereira MDM, Van Wijk R. First description of phosphofructokinase deficiency in Spain: identification of a novel homozygous missense mutation in the PFKM gene. *Front Physiol.* 2013;4.
7. Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem.* 2017;50:656-62.
8. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Dis Mon.* 2020;66:101015.
9. Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child.* 2015;100:793-7.
10. Imai R, Akimoto T, Takeda S ichi, Muto S, Kusano E. Is calcium replacement therapy unnecessary for severe hypocalcemia associated with rhabdomyolysis? *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:172-3.
11. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.