

Rabdomiólisis por déficits enzimáticos musculares

R. Toledo, V. López, G. Martín, A. Torres, M.A. Frutos

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología 2009;29(1):77-80.

RESUMEN

La rabdomiólisis es un síndrome producido por la lesión del músculo estriado con liberación al torrente sanguíneo de gran cantidad de productos intracelulares. Es frecuente el desarrollo de fracaso renal agudo que, además, constituye el principal factor de morbimortalidad en estos pacientes. Entre las causas más frecuentes destacan los traumatismos, la compresión muscular o la realización de ejercicio físico intenso. Son casos que se reconocen fácilmente al realizar una adecuada historia clínica. Sin embargo, en ausencia de un desencadenante claro, el diagnóstico es difícil y suele requerir un alto grado de sospecha. Deben investigarse consumo de drogas y fármacos, infecciones, trastornos electrolíticos y determinados defectos enzimáticos en los que el músculo es incapaz de utilizar la energía disponible. Presentamos dos casos de fracaso renal agudo debido a rabdomiólisis por miopatías metabólicas, secundarios a déficit de carnitina-palmitoil-transferasa en un caso y de miofosforilasa en el otro. Se revisa esta enfermedad insistiendo en las formas de presentación y medidas preventivas.

Palabras clave: Rabdomiólisis. Miopatía. Déficit de carnitina palmitoil-transferasa. Déficit de miofosforilasa.

INTRODUCCIÓN

Las Miopatías Metabólicas (MM) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan a las vías de utilización del glucógeno, lípidos, purinas o metabolismo mitocondrial, dando lugar a un tejido muscular incapaz de producir la energía necesaria. Aunque las manifestaciones

SUMMARY

Rhabdomyolysis is a syndrome characterized by injure of skeletal muscle with the release of intracellular constituents into the circulation. Acute renal failure is a common complication and is the leading cause of morbidity and mortality in these patients. The most common aetiology is traumas, muscle compressions and extreme exertions. Most commonly, the cause of rhabdomyolysis is evident from the careful clinical history. Nevertheless, when the precipitant is not obvious the diagnosis is difficult and a raised clinical suspicion is required. We should investigate used medication or drugs, infections, electrolyte abnormalities and a number of inherited enzyme deficiencies, in which cases the muscle is unable to use available energy. We report two clinical cases of acute renal failure due to rhabdomyolysis by metabolic myopathies due to a carnitine palmitoyltransferase deficiency on the one hand and by myophosphorylase deficiency on the other. We describe their clinical features and progress.

Key words: Rhabdomyolysis. Myopathy. Carnitine palmitoyl transferase deficiency. Myophosphorylase deficiency.

clínicas varían en función del defecto subyacente, suelen cursar con intolerancia al ejercicio y mialgias, además de rabdomiólisis de esfuerzo. En general, representan una causa poco frecuente de Fracaso Renal Agudo (FRA), pero que debe sospecharse ante episodios recurrentes de rabdomiólisis tras una actividad física moderada manifestada desde la infancia. La confirmación requiere el empleo de técnicas de biología molecular para caracterizar el defecto enzimático.

Presentamos dos casos de miopatía por déficit enzimático que presentaron FRA grave por rabdomiólisis.

Correspondencia: Remedios Toledo Rojas

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.
rtoledorojas@yahoo.es

CASO 1

Varón de 30 años que desde los 14 años había presentado episodios de mialgias intensas y orinas oscuras en relación con ejercicio físico prolongado (marchas de 6-7 kilómetros). Ningún familiar refería episodios similares.

Tras cuatro años libres de síntomas y después de jugar un partido de baloncesto, comenzó con mialgias generalizadas y emisión de orinas oscuras. Con intención de aliviar el dolor muscular, inició tratamiento con ibuprofeno (1.200 mg/d durante tres días). En los días siguientes se asociaron náuseas, vómitos y descenso del volumen de diuresis, motivos por los cuales consultó en nuestro centro.

El paciente se encontraba hipertenso (160/90 mmHg), afebril, con buen estado general y levemente deshidratado. El estudio analítico objetivó leucocitosis ($13.400 \times 10^3/\mu\text{l}$) con neutrofilia (85%), hemoglobina 14,5 g/dl, creatinina plasmática 13,1 mg/dl, urea 233 mg/dl, sodio 127 mEq/l, potasio 5,4 mEq/l, calcio 8,1 mg/dl, albúmina 2,5 g/dl, LDH 2.649 U/L, CPK 2.266 U/L, úrico 9 mg/dl, fósforo 5,2 mg/dl, GOT 83 U/L y GPT 264 U/L. Orina: creatinina 87 mg/dl, sodio 48 meq/l, hemoglobina (3+), sedimento 15-20 hematíes/campo.

Se trató con reposición de volumen y alcalinización urinaria, pero la función renal continuó empeorando. Al cuarto día de ingreso, y tras requerir dos sesiones de hemodiálisis, empieza a recuperar función renal hasta su normalización en tres semanas. Las mialgias mejoraron progresivamente hasta su desaparición.

Con la impresión clínica de una posible MM, dado el carácter recidivante del cuadro y su relación con ejercicio físico, una vez resuelto el FRA, se sometió al paciente a una biopsia muscular que resultó histológicamente normal. Sin embargo, al determinar la actividad enzimática de Carnitina-Palmitoil-Transferasa (CPT) en homogenado muscular mediante método de intercambio isotópico, realizada en el centro de investigación del Hospital 12 de Octubre de Madrid, se detectó una actividad disminuida con resultado de $0,07 \text{ nmol}/\text{min}^{-1}\text{mg}^{-1} \text{ NPC}$, siendo el límite inferior de referencia de $21 \text{ nmol}/\text{min}^{-1}\text{mg}^{-1} \text{ NPC}$. Fue diagnosticado de un déficit marcado de CPT y se le indicó evitar esfuerzos físicos prolongados y realizar comidas frecuentes, con una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos.

CASO 2

Varón de 39 años diagnosticado 20 años antes de Enfermedad de McArdle (EMA) mediante biopsia muscular, realizada tras presentar episodios de mialgias intensas relacionados con esfuerzos físicos en la infancia. El estudio familiar reveló la misma afectación en cuatro de sus 11 hermanos, en los que el defecto no había tenido significación clínica.

Tras llevar varios días empleando un dispositivo de estimulación eléctrica transcutánea con el fin de aumentar la masa muscular de la pared abdominal, comenzó con pérdida de fuerza, mialgias, orinas oscuras y disminución de diuresis. A la semana de evolución, consultó en nuestro centro. Se encontraba normotenso, afebril, con importantes edemas en miembros inferiores y en oliguria.

En el estudio analítico, el hemograma era normal, creatinina plasmática 12,4 mg/dl, urea 128 mg/dl, sodio 134 meq/l, potasio 5,5 meq/l, calcio 6,9 mg/dl, albúmina 3 g/dl, LDH 406 U/L, CK 15.507 U/L, úrico 5,8 mg/dl, fósforo 5,4 mg/dl, GOT 88 U/L y GPT 148 U/L. La radiografía torácica objetivó un derrame pleural bilateral y edema intersticial.

Precisó tratamiento con nueve sesiones de hemodiálisis, consiguiéndose un balance hídrico negativo de más de 18 kilos. Tras dos semanas de ingreso, comenzó a recuperar diuresis y a descender lentamente la creatinina plasmática hasta su normalización. También la recuperación de la fuerza muscular fue completa. Se le recomendó evitar el ejercicio físico e incrementar el aporte proteico de la dieta.

DISCUSIÓN

Desde que en 1941 se realizara la primera descripción detallada de rabdomiólisis,¹ se han documentado numerosos casos, a la vez que se ha ido conociendo un listado cada vez mayor de etiologías posibles² (tabla 1).

En los años cincuenta se identificaron grupos de pacientes con episodios recurrentes de rabdomiólisis, a menudo con inicio en la infancia y con historia familiar de mioglobinuria. A partir de 1970 se comienzan a describir defectos enzimáticos hereditarios relacionados con estos casos recidivantes.

Las MM forman un grupo heterogéneo de enfermedades poco comunes, en las que se altera el metabolismo energético muscular, dando como resultado un músculo esquelético disfuncionante. Se clasifican según se afecte la vía metabólica del glucógeno, lípidos, purinas o el metabolismo mitocondrial³ (tabla 2). Aunque no se ha establecido el mecanismo preciso de necrosis muscular, es probable que la insuficiente producción de energía durante el ejercicio lleve a una depleción de ATP que comprometa el mantenimiento de la integridad de la célula muscular.⁴

En el primer caso, al paciente se le diagnosticó un déficit de CPT, un raro trastorno del metabolismo lipídico de herencia Autosómica Recesiva (AR). Aunque representa un pequeño porcentaje de los casos de rabdomiólisis, constituye la MM más frecuente.

El déficit de la enzima impide el transporte de ácidos grasos a la mitocondria para la betaoxidación y posterior síntesis de ATP. Cuando al realizar un ejercicio prolongado (al menos de

Tabla 1. Causas de rabdomiólisis

Traumatismo y compresión muscular	
Necrosis isquémica	Embolismo Trombosis Clampaje vascular prolongado
Hipertermia	Síndrome neuroléptico maligno Hipertermia maligna
Actividad muscular intensa	<i>Delirium tremens</i> Crisis epiléptica Ejercicio muscular extenuante
Lesión por electricidad	Cardioversión Lesión eléctrica de alto voltaje
Infecciones	Virales Bacterianas
Alteraciones electrolíticas	Hipernatremia Hipocalcemia Hiponatremia Hipopotasemia Hipofosfatemia
Trastornos endocrinos	Hiperaldosteronismo Hipotiroidismo Cetoacidosis
Enfermedades autoinmunes	Polimiositis Dermatomiositis
Drogas-tóxicos	Metales pesados Cocaína Anfetaminas y derivados Fármacos Estatinas Anfotericina
Miopatías metabólicas	

una hora) se requiere la energía producida por esta vía tras la depleción de los depósitos de glucógeno, se produce la lesión muscular manifestada por mialgias y, en algunos casos, mioglobulinuria, pudiendo complicarse con FRA. Desencadenantes conocidos son el ayuno, los síndromes febriles y el consumo de antiinflamatorios.⁵ En nuestro paciente, las crisis mioglobulinúricas sucedieron tras realizar ejercicios prolongados. Además, en el episodio descrito, se asoció el consumo de ibuprofeno, que pudo predisponer al desarrollo de FRA.

La EMA es el trastorno de almacenamiento del glucógeno más frecuente y la segunda MM causante de rabdomiólisis. También de herencia AR, está causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima miofosforilasa. Su déficit dificulta la metabolización del glucógeno, que constituye la principal fuente de energía muscular, sobre todo cuando se realizan ejercicios breves e intensos. Los pacientes con EMA presentarán intolerancia al ejercicio de corta duración, con aparición de calambres o debilidad muscular, como ocurrió en nuestro paciente al someterse a periodos cortos y repetidos de ejercicio mediante electroestimulador. Hasta la mitad de los casos de EMA cursan con episodios de rabdomiólisis, y la mitad de éstos se complican con FRA.²

Para el diagnóstico de las MM, es fundamental la sospecha clínica. Al ser trastornos de herencia AR, en muchos casos no se constata historia familiar contributiva. En cambio, es muy orientador que la rabdomiólisis sea de repetición y de inicio en la infancia. Las características clínicas de las principales MM que pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial se resumen en la tabla 2. El diagnóstico definitivo requiere la realización de biopsia muscular para la identificación del trastorno enzimático mediante técnicas de biología molecular.

En el momento actual no hay tratamiento curativo. Tan sólo pueden adoptarse medidas higiénico-dietéticas orientadas a prevenir las crisis de mioglobulinuria.² Es necesario controlar la actividad física. En el caso del déficit de CPT, se debe limitar a ejercicios de corta duración y siempre evitarla en casos de ayuno o en el contexto de un cuadro infeccioso. Se recomiendan comidas frecuentes, dieta baja en grasas y rica en carbohidratos, que serán la principal fuente energética en esos casos. La ingesta diaria de triglicéridos de cadena media podría ser beneficiosa, según se ha documentado en algunos casos.⁶

En el déficit de miofosforilasa, además de limitar el esfuerzo físico, se aconseja aumentar el contenido proteico de la dieta, ya que mejora la resistencia y la funcionalidad muscular en la mayoría de los casos.⁷ Por otra parte, se ha observado en un estudio controlado con 12 pacientes que la ingesta de sucrosa previa al ejercicio mejora llamativamente la tolerancia al mismo. La sucrosa se convierte rápidamente en glucosa y fructosa, que el músculo empleará para obtener energía, dada la incapacidad para metabolizar el glucógeno muscular. Aunque útil, es una medida que debe tomarse con cautela, por el elevado aporte calórico, pudiendo ser causa de una excesiva ganancia de peso.⁸ También se ha descrito el efecto beneficioso de los suplementos con vitamina B6 en un caso de EMA, que requiere confirmarse en estudios controlados.⁹

Quizás en un futuro podamos disponer de tratamiento específico mediante reemplazamiento enzimático o tratamiento genético que permita mejorar de forma eficaz la tolerancia al ejercicio, evitando los episodios de rabdomiólisis.

Tabla 2. Miopatías metabólicas

Grupo	Tipo	Defecto enzimático	Características clínicas
Trastornos del metabolismo del glucógeno	Glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	Maltasa ácida	Infancia: hipotonía, cardiomegalia, hepatomegalia Adultos: debilidad muscular progresiva persistente, atrofia muscular, macroglosia
	Glucogenosis tipo III (enfermedad de Cori-Forbes)	Fosforilasa	Infancia: hipotonía Adultos: debilidad muscular progresiva persistente
	Glucogenosis tipo IV (enfermedad de Andersen)	Glucógeno sintetasa	Infancia: debilidad muscular generalizada, cardiomiopatía, hepatomegalia Adultos: debilidad muscular proximal o distal de reposo, ataxia, demencia, vejiga neurógena
	Glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle)	Miofosforilasa	Intolerancia al ejercicio, mialgias, mioglobinuria
	Glucogenosis tipo VII (enfermedad de Tauri)	Fosfofructocinasa	Intolerancia al ejercicio, mialgias, mioglobinuria, anemia hemolítica
	Glucogenosis tipo VIII	Fosforilasa β cinasa	Intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria
	Glucogenosis tipo IX	Fosfogliceratocinasa	Intolerancia al ejercicio, calambres, anemia hemolítica
	Glucogenosis tipo X	Fosfoglicerato mutasa	Intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria
	Glucogenosis tipo XI	Lactato deshidrogenasa	Intolerancia a ejercicio, calambres, mioglobinuria
Trastornos del metabolismo de las purinas	Déficit de mioadenilato deaminasa	Mioadenilato deaminasa	Intolerancia al ejercicio, mialgias, mioglobinuria
Alteraciones del metabolismo lipídico	Déficit de carnitina	Carnitina	Debilidad muscular proximal, atrofia, insuficiencia cardiaca
	Déficit de carnitín- palmitoil-transferasa	Carnitín-palmitoil-transferasa II	Infantil: encefalopatía, hepatomegalia, arritmias Adultos: intolerancia a ejercicio prolongado, mioglobinuria
	Déficit acilcoenzima A deshidrogenada		Infantil: miocardiopatía Adultos: intolerancia a ejercicio prolongado, mioglobinuria
Miopatías mitocondriales	Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas (MERRF)	Varias proteínas de la fosforilación oxidativa	Convulsiones, mioclonías, ataxia, atrofia óptica, debilidad muscular
	Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodio tipo ictus (MELAS)	Complejo enzimático I de la cadena respiratoria	Encefalopatía, miopatía, fiebre

BIBLIOGRAFÍA

1. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. Br Med J 1941;1:427-32.
2. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. Intern Emerg Med 2007;2:210-8.
3. Walsh R. Metabolic myopathies. CONTINUUM Lifelong Learn. Neurol 2006;12:76-120.
4. Wortmann RL. Metabolic and mitochondrial myopathies. Curr Opin Rheumatol 1999;11:462-7.
5. Ross NS, Hoppel CL. Partial muscle carnitín palmitoil transferase-A deficiency. Rhabdomyolysis associated with transiently decreased muscle carnitín content after ibuprofen therapy. JAMA 1987;257:62-5.
6. CwikV. Disorders of lipid metabolism in skeletal muscle. Neurol Clin 2000;18:167-84.
7. Jensen K, Jakobsen J, Thomsen C, Heriksen O. Improved energy kinetics following high protein diet in McArdle's syndrome: a 31P magnetic resonance spectroscopy study. Acta Neurol Scand 1990;81:499-503.
8. Vissing J, Haller RG. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. N Engl J Med 2003;349:2503-09.
9. Phoenix J, Hopkins P, Bartram C, Beynon RJ, Quinlivan RCM, Edwards RHT. Effect of vitamin B6 supplementation in McArdle's disease: a strategic case study. Neuromusc Disord 1998;8:210-2.