

# Rbdomiólisis recurrente como forma de presentación de glucogenosis IX (GSD IX): a propósito de un caso

Alejo Seminara<sup>1</sup>, Guillermo T. Newkirk<sup>1</sup>, Consuelo Durand<sup>2</sup> 

## RESUMEN

Se define la rbdomiólisis como el cuadro clínico caracterizado por destrucción del músculo esquelético asociado a elevación consecuyente de creatina quinasa sérica por encima de 5 veces su valor normal o mayor a 1000 U/L.

Sus causas más frecuentes son las adquiridas. Sin embargo, existen causas menos frecuentes, como las enfermedades metabólicas congénitas, que deben tenerse en cuenta cuando el evento de rbdomiólisis recurre.

Describimos el caso de un paciente pediátrico con rbdomiólisis a repetición que presenta como etiología desencadenante una glucogenosis tipo IX con mutación del gen *PHKA1*.

Esta variante patogénica genera déficit de enzima fosforilasa quinasa muscular, dificultando el uso del glucógeno como fuente de energía en momentos de ayuno prolongado o aumento de las demandas metabólicas.

Consideramos importante ampliar el conocimiento sobre estas entidades frente a cuadros de rbdomiólisis recurrente en edad pediátrica, para su detección temprana y derivación oportuna al especialista.

**Palabras clave:** glucogenosis IX; rbdomiólisis; fosforilasa quinasa; gen *PHKA1*.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10578>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10578.eng>

**Cómo citar:** Seminara A, Newkirk GT, Durand C. Rbdomiólisis recurrente como forma de presentación de glucogenosis IX (GSD IX): a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2025;e202410578. Primero en Internet 3-ABR-2025.

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría; <sup>2</sup> Servicio de Neurología; Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Alejo Seminara:** [alejo.seminara@gmail.com](mailto:alejo.seminara@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 29-10-2024

**Aceptado:** 21-1-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Se define la rabdomiólisis como a la entidad clínica caracterizada por la destrucción del músculo esquelético con la resultante liberación masiva del contenido intracelular al compartimiento extracelular, que lleva a complicaciones sistémicas.<sup>1,2</sup>

La presentación clínica más frecuente consiste en mialgias y debilidad muscular en asociación con niveles elevados de creatina quinasa sérica (CK), por encima de 5 veces el valor normal o mayor a 1000 UI/L.<sup>1,2</sup>

Dentro de las etiologías descritas, las más frecuentes son adquiridas, entre las cuales se incluyen infecciones (aproximadamente un 30 % de los casos), traumatismos y fármacos como los principales exponentes. Los trastornos congénitos que conducen a la patología son mucho menos frecuentes, aunque afectan predominantemente a la población pediátrica en sus primeros 10 años de vida y deben sospecharse siempre frente a episodios recurrentes de rabdomiólisis sin otra causa identificable.<sup>1-3</sup>

En este grupo se encuentran las enfermedades metabólicas congénitas, entre las que se incluyen los trastornos de la beta-oxidación, las enfermedades mitocondriales, las distrofias musculares y las glucogenosis.<sup>1-4</sup>

Las enfermedades del almacenamiento del glucógeno o glucogenosis son un conjunto de enfermedades metabólicas hereditarias de presentación clínica variable, que comparten en su fisiopatología la alteración en puntos metabólicos diversos de la vía del glucógeno, lo cual deviene en la dificultad en su utilización como fuente de glucosa y su posterior acumulación excesiva principalmente a nivel hepático y muscular. La incidencia global aproximada se estima en 1 caso por cada 20 000-43 000 nacidos vivos.<sup>4,5</sup>

La glucogenosis tipo IX se asocia a mutaciones en la enzima fosforilasa kinasa (PhK), encargada de activar la enzima fosforilasa, la cual cataliza el clivaje de las unidades terminales en la cadena de glucógeno. Estas mutaciones llevan a una glucogenólisis ineficaz, con almacenamiento excesivo a nivel hepático y/o muscular de glucógeno.<sup>4-6</sup>

La PhK es un heterotetrámero conformado por las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  (calmodulina) y  $\gamma$ , todas ellas codificadas por distintos genes que se expresan de forma predominante a nivel hepático, muscular y cerebral principalmente. La subunidad  $\alpha$  está codificada por los genes *PHKA1*

de expresión en tejido muscular esquelético y *PHKA2* de expresión a nivel hepático. Ambos genes se heredan de forma ligada al X, por lo que la patología se expresa más frecuentemente en varones y, en general, suele haber una historia familiar compatible en la línea materna.<sup>3-5</sup>

El espectro de presentación clínica es muy amplio según las mutaciones descritas y el órgano principalmente afectado, siendo los signos y síntomas predominantes producto de una glucogenólisis ineficaz. Los síntomas musculares suelen incluir hipotonía de leve a moderada, debilidad, mialgias, rabdomiólisis y, en algunos casos, se ha descrito la adquisición tardía de pautas madurativas del desarrollo motor grueso.<sup>4-6</sup>

Es esta variabilidad tan amplia en su sintomatología que hace de la glucogenosis tipo IX una enfermedad subdiagnosticada.<sup>5</sup>

A continuación, presentamos el caso de un paciente de 11 años en quien se diagnostica glucogenosis tipo IX tras cuadros recurrentes de rabdomiólisis en contexto de interurrencias infecciosas. El objetivo de este trabajo es ampliar el conocimiento sobre estas patologías en nuestro medio.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 11 años de edad, previamente sano, acudió a la consulta por un cuadro febril de reciente comienzo asociando catarro de las vías aéreas superiores y dolor intenso en ambos miembros inferiores, particularmente a nivel de los gemelos con impotencia funcional. Al examen físico, se constató dolor a la palpación de ambos miembros inferiores. No se detectaron visceromegalias a la palpación abdominal. Presentaba diuresis conservada, sin coluria.

El laboratorio mostró un aumento marcado de CK (valor máximo 1480 U/L) y alteración del hepatograma con aumento de las transaminasas (aspartato-aminotransferasa [GOT] 103 U/L, alanina-aminotransferasa [GPT] 60 U/L). Frente a la sospecha de miositis de etiología viral, se realizaron serologías para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, dengue y parvovirus negativos. Se indicó tratamiento ambulatorio con controles frecuentes, abundante hidratación por vía oral y tratamiento sintomático. El cuadro se resolvió *ad integrum*.

En los dos años siguientes, presentó dos nuevos episodios siempre en contexto febril y con similares características clínicas (CK máxima de 2560 U/L, GOT 103 U/L, GPT 47 U/L), sin requerir

internación. Al interrogatorio dirigido, sus padres refirieron que, al realizar ejercicio físico intenso, el paciente presentaba dolor franco en ambos miembros inferiores, incluso con la necesidad de detener la actividad momentáneamente.

Ante un paciente con episodios de rabdomiólisis recurrente, con aumento de CK y transaminasas, frente a desencadenantes como el aumento de las demandas metabólicas por cuadros febriles o ejercicio y sin diagnóstico etiopatogénico, se decidió consultar al Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo de nuestra institución.

Se evaluó al paciente y, sobre la base de sus antecedentes patológicos, se realizó determinación de acilcarnitinas, carnitina y aminoácidos en sangre, todos ellos dentro de parámetros normales, y ácidos orgánicos urinarios, que presentaron mínimas alteraciones no significativas.

Al persistir la sospecha clínica, se ampliaron los estudios con un panel genético expandido para rabdomiólisis, el cual informó la variante c.1663C>T en hemicigosis en el gen *PHKA1* ligado al cromosoma X que codifica para la PhK de expresión muscular, que se encuentra deficiente en la glucogenosis IX.

El paciente inició seguimiento con especialidad y comenzó con medidas de control nutricional y preventivas, como tener vacunas al día, mantener adecuada hidratación y evitar ejercicio físico extenuante. Asimismo, se le indicó que consultara ante episodios de dolor muscular o coluria, y se le entregó una carta de crisis para presentar al personal de salud.

## DISCUSIÓN

La rabdomiólisis en la edad pediátrica es realmente un desafío diagnóstico para el médico tratante. La presencia de entidades infecciosas, particularmente virales, puede actuar como causante en sí del fenómeno lítico o como “gatillo” en pacientes con trastornos metabólicos aún no diagnosticados, por lo cual llegar al diagnóstico es difícil.

Frente a episodios recurrentes de rabdomiólisis, principalmente en aquellos desencadenados en contexto de aumento de las demandas metabólicas, consideramos importante ampliar el horizonte diagnóstico tras haber descartado las entidades más frecuentes. La identificación oportuna de estos trastornos tiene implicancias pronósticas favorables.<sup>1,2,5</sup>

Entre las entidades congénitas causantes

de rabdomiólisis recurrente en niños, se encuentran los trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos, por ejemplo la deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT2), y las enfermedades de almacenamiento del glucógeno como la glucogenosis V o enfermedad de McArdle. También se incluyen en este grupo algunas enfermedades mitocondriales y distrofias musculares.<sup>1-3,5</sup> Las mutaciones en el gen *LIPIN1* se deben tener en cuenta porque son una causa relativamente frecuente de rabdomiólisis en pediatría<sup>7</sup> y la encefalopatía TANGO 2 puede asociar episodios de rabdomiólisis y otras manifestaciones similares a las enfermedades mitocondriales.<sup>8</sup>

Descartadas las causas más comunes de rabdomiólisis, ciertas determinaciones de laboratorio general pueden orientar el diagnóstico, por ejemplo hepatograma, lactato deshidrogenasa, ácido úrico, glucemia en ayunas, amonio, ácido láctico y el lipidograma. Estudios específicos metabólicos son las determinaciones de acilcarnitinas, carnitina y aminoácidos en sangre y ácidos orgánicos urinarios. Estos resultados podrán orientar el diagnóstico, que se puede confirmar mediante estudios moleculares, o podrán resultar normales y se continúa la búsqueda etiológica también mediante estudios moleculares, generalmente paneles de genes o estudio del exoma nuclear.

En caso de pruebas negativas con alta sospecha clínica, se puede recurrir a la biopsia muscular para análisis enzimático y genético.<sup>1,2,4,5</sup>

En relación con nuestro paciente, él presenta una variante en hemicigosis en el gen *PHKA1* que se predice patogénica *in silico* y que es rara. Está presente en hemicigosis en 1 entre cerca de 34 000 individuos masculinos de bancos poblacionales mundiales y no ha sido previamente descrita.

Las variantes patogénicas en *PHKA1* condicionan un déficit de la enzima PhK en forma predominante a nivel muscular. La presentación clínica de nuestro paciente se caracteriza particularmente por episodios de rabdomiólisis recurrente en contexto de aumento de las demandas metabólicas.

Existe escasa literatura respecto al tratamiento a largo plazo de esta patología y su evolución natural.

El seguimiento de estos pacientes debe ser interdisciplinario. El objetivo principal del tratamiento es el manejo metabólico adecuado para prevenir las complicaciones asociadas.<sup>4,5</sup> ■

---

## REFERENCIAS

1. Szugye H. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatr Rev.* 2020;41(6):265-75.
2. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, De Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(8):651-9.
3. Siciliani Scalco R, Gardiner AR, Pitceathly R, Zanoteli E, Becker J, Holton JL, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:51.
4. Gümüş E, Özen H. Glycogen Storage Diseases: An Update. *World J Gastroenterol.* 2023;29(25):3932-63.
5. Kishnani P, Goldstein J, Austin S, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2019;21(4):772-89.
6. Herbert M, Goldstein J, Rehder C, Austin S, Kishnani PS, Bali DS. Phosphorylase Kinase Deficiency. In Adam MP, Feldman J, Mirzazadeh GM (eds). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2025. Actualizado 2018. [Consulta: 19 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>
7. Michot C, Hubert L, Brivet M, De Meirleir L, Valayannopoulos V, Müller-Felber W, et al. LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat.* 2010;31(7):E1564-73.
8. Lalani SR, Liu P, Rosenfeld JA, Watkin LB, Chiang T, Leduc MS, et al. Recurrent muscle weakness with rhabdomyolysis, metabolic crises, and cardiac arrhythmia due to bi-allelic TANGO2 mutations. *Am J Hum Genet.* 2016;98(2):347-57.