

## Glucogenosis desde Atención Primaria

M.J. López Higuera, B. Alonso Santos y J.M. Saníger Herrera

Centro de Salud Palacio de Segovia. Madrid.

En ocasiones la hipertransaminasemia enmascara una enfermedad sistémica, por lo que las elevaciones mantenidas a lo largo del tiempo, incluso con una biopsia hepática inespecífica, nos obligan a continuar investigando el origen.

Tras varios años sin diagnóstico, la paciente presenta debilidad muscular progresiva. Una analítica desde Atención Primaria nos mostró una gran elevación de creatinfosfocinasa (CPK), por lo que solicitamos un electromiograma, que fue la base de la posterior biopsia muscular, que desveló el diagnóstico de glucogenosis tipo III. De este modo, se acabó relacionando la hipertransaminasemia, no justificada hasta este momento, con esta enfermedad.

Aunque en nuestras consultas este tipo de patologías no son las más frecuentes, no por ello debemos olvidar que existen, ya que con una anamnesis dirigida y alguna prueba complementaria sencilla, podemos orientar el diagnóstico, que en ocasiones nos puede sorprender.

*Palabras clave:* hipertransaminasemia, miopatías, glucogenosis.

Hypertransaminasemia sometimes masks a systemic disease. Thus elevations maintained over time, even with a non-specific liver biopsy, makes it necessary for us to continuing investigating the origin.

After several years without a diagnosis, the patient has progressive muscular weakness. A laboratory analysis from Primary Health Care showed significant elevation of CPK, so that we requested an electromyogram. This was the basis of the subsequent muscle biopsy, that revealed the diagnosis of type III glycogenosis. In this way, hypertransaminasemia, not justified up to this time, was finally related with this disease.

Although this type of diseases is not the most frequent in our consultations, we should not overlook their existence, since we can orient the diagnosis, that can sometimes surprise us, with a directed anamnesis and some simple complementary test.

*Key words:* hypertransaminasemia, myopathies, glycogenosis.

### INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades hereditarias, causadas por la falta de una o más enzimas que intervienen en la síntesis o degradación del glucógeno y que se caracterizan por el depósito de cantidades o tipos anormales de glucógeno en los tejidos. Salvo el tipo VI que se transmite ligado al cromosoma X, todos los demás tipos se heredan de forma autosómica recesiva, siendo la frecuencia global de todas las formas aproximadamente de 1/20.000-25.000 nacidos vivos, aunque esta cifra podría ser demasiado baja, ya que algunas formas producen trastornos mínimos y pueden pasar inadvertidas. Las manifestaciones clínicas, la gravedad y la edad de comienzo son variables y dependen de la expresión específica de cada uno de los sistemas enzimáticos afectados de los distintos órganos<sup>1</sup>.

Correspondencia: M.J. López Higuera.  
Urbanización Casablanca, Portal 9, 2.º A.  
28400 Collado Villalba. Madrid.  
Correo electrónico: mjlh@terra.com

Recibido el 01-09-04; aceptado para su publicación el 17-02-05.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 46 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con antecedentes de mastopatía fibroquística con controles mamográficos anuales, hipoacusia crónica, depresión, insuficiencia venosa crónica, incontinencia urinaria, fibromialgia, epiteloma basocelular en el dorso de la nariz extirpado en el 2000; hipertransaminasemia diagnosticada en 1974, practicándose una biopsia hepática, con hallazgos inespecíficos, con revisiones periódicas en el servicio de medicina interna y serología de hepatitis B y C negativas. En tratamiento actual con lorazepam 1 mg/día, paroxetina 20 mg/día, cloruro de trospio 20 mg/día. Antecedentes familiares: madre con arteritis de la temporal y diabetes tipo 2; padre con hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular, y una de sus hermanas falleció a los 3 años de edad por una posible hepatopatía no filiada. Acude a nuestra consulta por un cuadro de cinco años de evolución, más acusado en los últimos dos años, de debilidad muscular generalizada con dificultad progresiva para la realización de sus actividades habituales. Había sufrido además varias caídas. Los síntomas no presentaban fluctuaciones a lo largo del día, ni se desencade-

**Tabla 1. Glucogenosis hepáticas**

Tipo	Déficit básico	Características clínicas	Comentarios	Edad típica de comienzo	Epónimos
<b>Trastornos con hepatomegalia e hipoglucemia</b>					
Ia	Glucosa-6-fosfatasa	Retraso del crecimiento, hepato y nefromegalia, hiperlipemia, acidosis e hipoglucemia grave	Frecuente	Neonatal a 3-4 meses	Enfermedad de von Gierke
Ib	Glucosa-6-fosfato translocasa	Similar al Ia, además de neutropenia, infecciones bacterianas repetidas y úlceras gastrointestinales	El 10% del tipo I	Neonatal a 3-4 meses	
IIa	Enzima desramificadora hepática y muscular	Niñez: retraso del crecimiento, hepatomegalia, debilidad muscular, hipoglucemia, hiperlipemia, elevación de transaminasas hepáticas. Edad adulta: atrofia y debilidad muscular, miocardiopatía variable	La sintomatología hepática mejora con la edad. Gravedad intermedia.	Lactancia y niñez	
IIb	Enzima desramificadora hepática. Normalidad de la muscular	Sintomatología hepática similar a la IIIa. Ausencia de síntomas musculares	Aproximadamente el 15% del tipo III	Lactancia y niñez	
VI	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia, hipoglucemia leve, hiperlipemia y cetosis	Los síntomas mejoran con la edad. Infrecuente y "benigna"	Primera infancia	Enfermedad de Hers
Anteriormente VIa o IX	Subunidad alfa de la fosforilasa cinasa hepática	Igual que tipo VI	Frecuente. Glucogenosis benigna ligada a X		
<b>Trastornos con cirrosis hepática</b>					
IIIa y IIIb	Enzimas desramificadoras	Transaminasas elevadas en la niñez, mejora con la edad; fibrosis periportal a cirrosis micronodular, frecuentemente no progresiva, infrecuente de la cirrosis manifiesta	Cirrosis manifiesta frecuente en los pacientes japoneses		Enfermedad de Forbes y enfermedad de Cori
IV	Enzima ramificadora	Fallo de medro. Hipotonía, hepato y esplenomegalia, cirrosis hepática progresiva e insuficiencia hepática	Infrecuente. Fallecimiento habitualmente antes de los 5 años. Algunos casos sin progresión	≤ 18 meses	Enfermedad de Andersen

naban o agravaban con ningún factor conocido. En los días previos a la consulta presenta dolores musculares en piernas y antebrazos. No presentaba disfagia, diplopía, ptosis palpebral, cefalea, ni síntomas a otros niveles. No debilidad de la musculatura cervical. En la exploración física general, excepto la obesidad, no reveló otros hallazgos significativos y la exploración neurológica fue normal. Solicitamos analítica con hemograma normal, velocidad de sedimentación globular (VSG) 11 mm/h, alanina aminotransferasa (ALT) 112 U/l, aspartato aminotransferasa (AST) 107 U/l, lactatodeshidrogenasa (LDH) 918 U/l, creatinfosforilasa (CPK) 1.294 U/l, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl-transferasa (GGT) normales, y resto de determinaciones bioquímicas sin interés. Pedimos un electromiograma por la cifra tan alta de CPK, ante la sospecha de una enfermedad de depósito en músculo que pu-

diese tener relación con el hígado y justificase las cifras elevadas de transaminasas, y reveló: hallazgos de carácter inespecífico que pueden corresponder con una afectación miopática no distrófica en la musculatura proximal de extremidades. Lo remitimos al Servicio de Medicina Interna para estudio (vista primero por la consulta externa de Medicina Interna y posteriormente por Neurología): repiten analítica con hemograma normal, VSG 6 mm/h, ALT 164 U/l, AST 156 U/l, LDH 1.209 U/l, CPK 1.383 U/l, aldolasa 12,1 U/l, K 5,1 mval/l y urea 53 mg/dl, con resto de bioquímica normal. Inmunoglobulinas, factor reumatoide (FR), C3, C4, crioglobulinas y anticuerpos antinucleares (ANA) normales o negativos. Estudio electroforético (en suero) normal. Ceruloplasmina y cobre: normales. Alfa 1 antitripsina normal. Hierro y ferritina normales. Porfirinas en orina de 24 horas normales. Pruebas de función tiroi-

**Tabla 2. Glucogenosis musculares**

Tipo	Déficit básico	Características clínicas	Comentarios	Edad típica de comienzo	Epónimos
<b>Trastornos con alteración energética muscular</b>					
V	Fosforilasa muscular	Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, mioglobinuria tras el ejercicio extenuante, aumento de la CK	Frecuente, predominio en varones	Edad adulta	Enfermedad de Mc Ardle
VII	Fosfofructocinasa, subunidad M	Igual que el tipo V, además de hemólisis compensada	Prevalente en japoneses y en judíos de origen Ashkenazi	Edad adulta	Enfermedad de Tauri
	Fosfoglicerato cinasa	Igual que la V, además de anemia hemolítica y disfunción del SNC	Infrecuente, ligada al cromosoma X		
	Fosfoglicerato mutasa, subunidad M	Igual que en tipo V	Infrecuente. La mayor parte de los pacientes son afroamericanos		
	Láctico deshidrogenasa, subunidad M	Igual que tipo V, además de erupción cutánea eritematosa y rigidez uterina con dificultades para el parto	Infrecuente		
	Fosforilasa cinasa muscular	Igual que la tipo V, algunos pacientes pueden presentar atrofia y debilidad muscular	Infrecuente, autosómica recesiva		
<b>Trastornos con debilidad muscular progresiva, atrofia, miocardiopatía o cualquier combinación de ellas</b>					
II	Alfa-glucosidasa ácida lisosómica	Infantil: hipotonía, debilidad muscular, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca	Infrecuente, indetectable. Fallecimiento precoz	Menos de 2 años o infancia	Enfermedad de Pompe
IIIa	Enzima desramificadora	Debilidad muscular y atrofia, inicio en el tercer o cuarto decenio; afectación de la musculatura proximal y distal; miocardiopatía variable	Sólo en los pacientes con déficit de enzima desramificadora en el músculo		
IV	Enzima ramificadora	Hipotonía neonatal grave, atrofia muscular y afectación neuronal; fallecimiento en el período neonatal	Muy infrecuente	En la niñez: miopatía o miocardiopatía. En el adulto: disfunción del SNC y SNP	Enfermedad de Andersen
	Fosforilasa cinasa específica del miocardio	Miocardiopatía grave con insuficiencia cardíaca; fallecimiento precoz	Muy infrecuente		

CK: creatincinasa; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico.

dea y cortisol basal normales. Ecografía y gammagrafía abdominal: normales. Biopsia muscular: miopatía vacuolar con depósito de glucógeno. La actividad amilo 1,6 glucosidasa indetectable. Probable glucogenosis tipo III. Inician tratamiento con difenilhidantoína, pero dada la ineficacia se decide retirar e iniciar tratamiento con vitamina B. Ante la persistencia clínica le ponen carbamacepina 200 mg cada 8 horas y rehabilitación para potenciar la fuerza muscular, con mejoría clínica.

## DISCUSIÓN

En los pacientes con glucogenosis tipo IIIa, la debilidad muscular suele ser mínima durante la niñez, pero puede hacerse más grave durante el tercer o cuarto decenio de la vida con debilidad lentamente progresiva y atrofia muscular. Es frecuente la hipertrofia ventricular. Los síntomas hepáticos pueden ser tan leves que el diagnóstico no se realice hasta la edad adulta, cuando se manifiesta la afectación neuromuscular, como en el caso de nuestra paciente. Se

pueden utilizar los niveles séricos de CPK para identificar los pacientes con afectación muscular, pero los niveles normales no excluyen el diagnóstico. La resonancia magnética permite identificar de forma incruenta el glucógeno y algunos metabolitos intermediarios depositados en los tejidos y el diagnóstico se confirma demostrando la ausencia enzimática concreta en los tejidos afectados mediante una biopsia<sup>2,3</sup>.

Los tejidos que se afectan con mayor frecuencia y gravedad, debido a que presentan cantidades abundantes de glucógeno, son el hígado (glucogenosis tipo I, III, IV y VI) y el músculo (tipos V y VII)<sup>2-9</sup> (tablas 1 y 2). La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe es generalizada, con importante participación neuromuscular, incluido en miocardio, siendo una de las formas más graves, que se manifiesta en el primer año de vida y suele ser mortal hacia los dos años de edad<sup>1</sup>.

En la glucogenosis tipo IIIa la debilidad muscular y la atrofia empeoran en la edad adulta, mientras que los síntomas hepáticos mejoran con la edad y suelen desaparecer después de la pubertad<sup>2,3</sup>.

En cuanto al tratamiento de las glucogenosis que afectan predominantemente al hígado, éste va dirigido a evitar la hipoglucemia y la acidosis láctica mediante la ingesta frecuente de pequeñas cantidades de alimentos que contengan carbohidratos o con suplementos de almidón de maíz, así como la administración nocturna de alimentación mediante sonda nasogástrica; y respecto a las glucogenosis que afectan predominantemente al músculo, se tratan limitando el ejercicio anaeróbico, y en algunos pacientes resulta útil la dieta rica en proteínas<sup>4,10,11</sup>.

En el caso de nuestra paciente deberíamos hacer un diagnóstico diferencial con las distintas causas de debilidad muscular: secundaria a disfunción de la motoneurona superior (infarto cerebral, síndrome pseudobulbar, esclerosis lateral amiotrófica [ELA], espondilosis cervical, etc.), de la motoneurona inferior (poliomielitis, siringomielia, etc.), de las raíces nerviosas y nervios periféricos (hernia discal, neuropatía diabética, etc.), de la unión neuromuscular (miastenia gravis, botulismo), o del propio músculo (polimiositis, distrofias musculares, disfunción tiroidea). También deberíamos tener en cuenta las distintas causas de polialgia: reumáticas (fibromialgia, polimialgia reumática, artropatías inflamatorias, polimiositis y dermatomiositis, osteoporosis y osteomalacia), infecciosas (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], síndrome de fatiga crónica y otras viriasis), metabólicas (disfunción tiroidea y paratiroides), metastásicas y psiquiátricas (trastorno de dolor persistente somatomorfo, hipocondría, trastorno de somatización, reacción adaptativa, depresión mayor, esquizofrenia, adicción a drogas, neurosis de renta, etc.). Además he-

mos de tener en cuenta las distintas causas de elevación de transaminasas como pueden ser: las enfermedades hepáticas (hepatitis víricas, tóxicas y medicamentosas, cirrosis, colestasis, procesos infiltrativos y tumorales), afecciones cardíacas (infarto agudo de miocardio [IAM], cateterismo, angioplastia y cirugía cardíaca, cardioversión y miocarditis aguda), afecciones musculares (traumatismos musculares extensos, convulsiones recientes, polimiositis y dermatomiositis, distrofias musculares y ejercicio muscular intenso y sostenido), fármacos (antiepilépticos, anticonceptivos orales, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], isoniacida, tetraciclinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], etc.), y otros procesos (cirugía reciente no cardíaca, pancreatitis aguda, alcoholismo, embolia o trombosis hística con infarto de cualquier etiología excepto cerebral, mononucleosis infecciosa y quemaduras profundas graves). Por último, recordar las distintas causas de miopatías como son: las miopatías congénitas (nemalínica), mitocondriales (oftalmoplejia externa progresiva, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de MELAS, síndrome de MERFF, la miopatía con distribución a nivel de las cinturas y la infantil) y las enfermedades musculares por almacenamiento de glucógeno, como es el caso aquí descrito<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yuan-Tsong C. Enfermedades por depósito de glucógeno. En: Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, et al, editores. Principios de Medicina Interna. 14.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1998. p. 2475-83.
2. Hernández-Pando R, Velázquez A, Mallet A, Chambers JP, Williams JC, Prieto E. Amylo-1,6-glucosidase deficiency-glycogenosis (glycogen debranching enzyme). Report of a case with functional and histologic enzyme studies. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1983;40:386-92.
3. Méndez Aparicio FM. Glycogen storage disease by amylo 1,6-glucosidase deficiency. *An Esp Pediatr.* 1980;13:901-8.
4. López MJ, Escribano A, Brines J, Colomer J. Glycogenosis type I. *Therapy. An Esp Pediatr.* 1980;13:689-99.
5. Czarniecki CM, Salam A, Caldwell R, Jankus EF. Activity of alpha-1, 4-glucosidase in furazolidone-induced glycogenosis. *Poult Sci.* 1978;57:301-3.
6. Brass K. Histologic diagnosis of glycogenosis type IV (amylopectinosis). *Z Kinderheilkd.* 1974;117:187-203.
7. Lei KJ. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. *Science.* 1993;262:580.
8. Talente GM. Glycogen storage disease in adults: A retrospective study of clinical and laboratory findings in types Ia, Ib and III. *Ann Intern Med.* 1994;120:218.
9. Tsujino S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorilase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med.* 1993;329:241.
10. Arenas J, Martín MA. Metabolic intolerance to exercise. *Neurologia.* 2003;18:291-302.
11. Fernández J. Glycogen storage disease. Recommendations for treatment. *Eur J Pediatr.* 1988;147:226.