

Sesión clínica de Medicina Interna

Caso clínico · 22 de abril de 2026

Dra. Ledo – Dra. Pintor

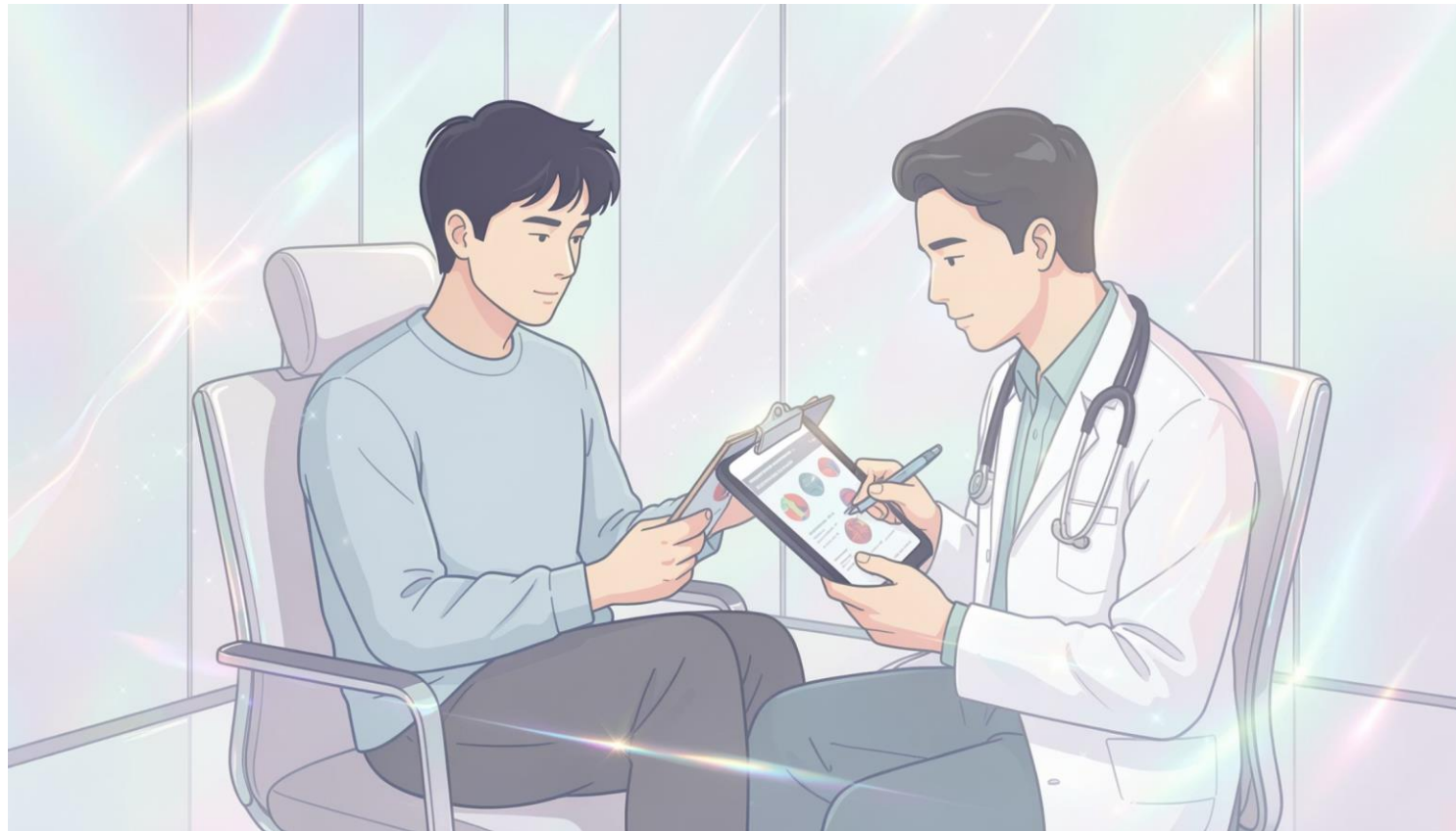


**Complejo Asistencial
Universitario de León**



Motivo de consulta e historia actual

Varón de 36 años que acude a CE de M. Interna derivado desde A. Primaria por elevación de CK.



- HiperCKemia documentada desde hace 6–7 años aunque no tan elevada; previamente atribuida a estatinas → retiradas.
- Desde hace ~1 año: "agujetas", cansancio y debilidad predominante en MMII, algo más marcada en hemicuerpo izquierdo
- Desde hace ~6 meses: dificultad para extensión de dedos y flexión dorsal pie izdo → fisioterapia sin mejoría
- Últimas semanas: fasciculaciones erráticas, autolimitadas, casi diarias. **Sin fiebre, disfagia, disnea ni pérdida de peso**

Hallazgos en exploración

Signos vitales y estado general

- TA 126/73 mmHg · FC 64 lpm · Afebril · Eupneico
- BEG. Normocolorado, bien nutrido y perfundido
- Sin adenopatías. Sin lesiones cutáneas

Exploración por sistemas

- AC: rítmico, sin soplos
- AP: murmullo vesicular conservado
- Abdomen: sin masas ni visceromegalias
- EEII: sin edemas ni signos de TVP

Neurológico

- Fasciculaciones autolimitadas en miembro superior izquierdo
- Limitación ligera para flexión dorsal pie izquierdo
- Hiperreflexia predominante en MMII
- Fuerza, tono y sensibilidad globalmente conservados.
- Pares craneales normales

Antecedentes personales y familiares

Antecedentes personales

- Sin alergias. No fumador. Bebedor muy esporádico
- Dislipemia mixta desde hace 10–15 años
- IQ: fimosis. Actividad física leve (caminar)
- Estatinas durante unos meses (retiradas por hiperCKemia) → toleró Ezetimibe; actualmente sin hipolipemiantes orales
- **Tratamiento actual: Omacor 1000 mg/12h**

Antecedente familiar

- **Madre con hiperCKemia leve crónica y diagnóstico de fibromialgia. Estudio extenso en CE de MI sin causa identificada.**



Resultados analíticos y de imagen

Analítica básica

- **Glucosa 117 mg/dL**
- **Función renal e iones: normales**
- **GOT 47 · GPT 42 · GGT y FA normales**
- **TSH, cortisol/ACTH, PTH, B12/folato: normales**
- **Hemograma, VSG y coagulación: normales**

Estudio muscular

- **CK 1790 - 2186 U/L (~10-12× LSN)**
- **Aldolasa 21,6 (elevada)**
- **Perfil lipídico: CT 259, TG 435, HDL 29, ApoB 153**

Autoinmunidad y serologías

- **ANA, ANCA, ENAs, anti-DNA: negativos**
- **Proteinograma e inmunoglobulinas: normales**
- **VIH, VHB, VHC, Lúes: negativos**

Imagen

- **Rx tórax: sin alteraciones**
- **ECG: sin alteraciones**
- **TC craneal: sin alteraciones del parénquima ni signos de expansividad**

En resumen...

Datos clínicamente relevantes

- ❑ *HiperCKemia crónica con componente familiar*

6–7 años de elevación persistente (~10–12× LSN). Madre con hiperCKemia no filiada → posible herencia

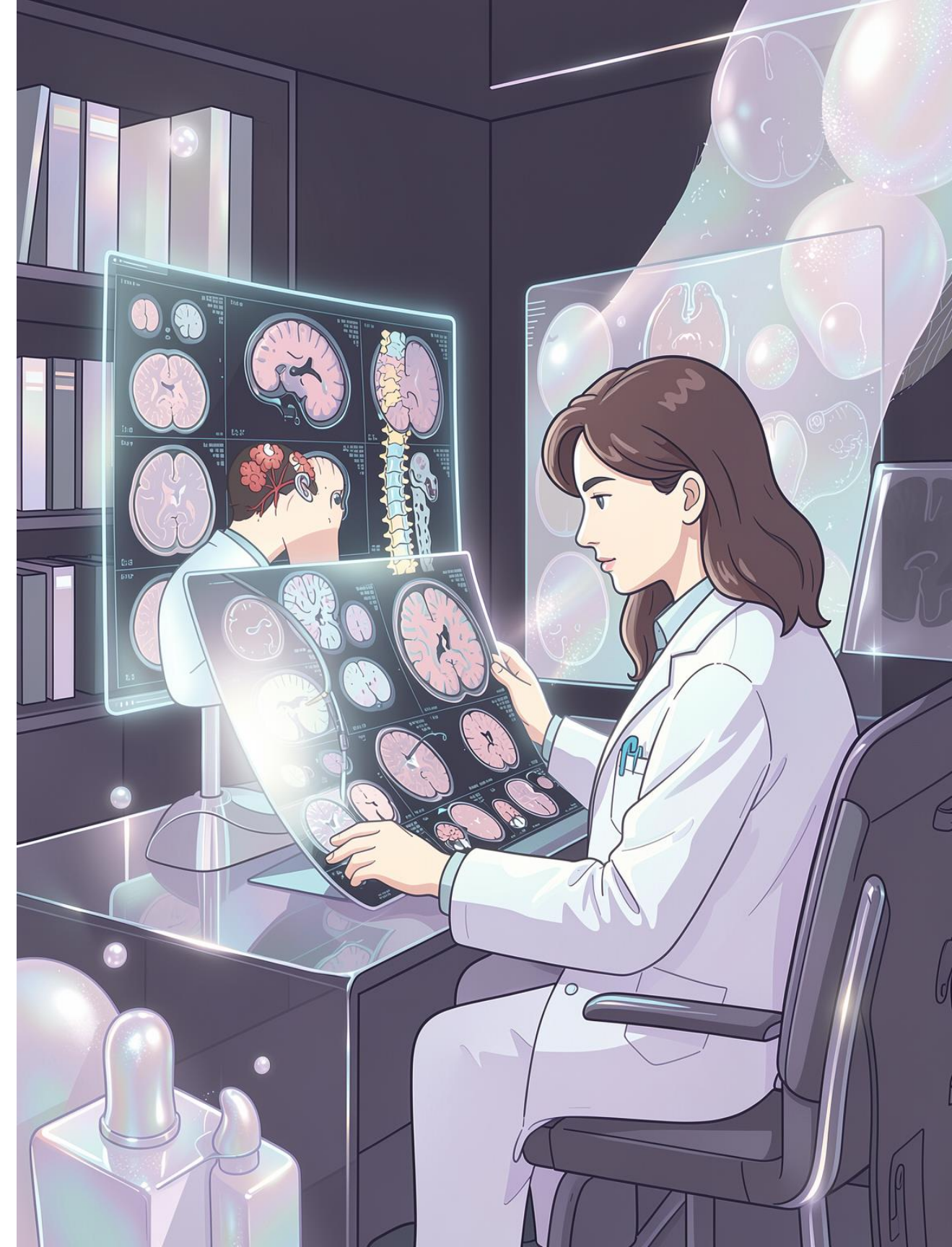
- ❑ *Debilidad distal focal asimétrica*

Pie caído izquierdo progresivo. Fisioterapia sin respuesta. Sin causa estructural documentada aún

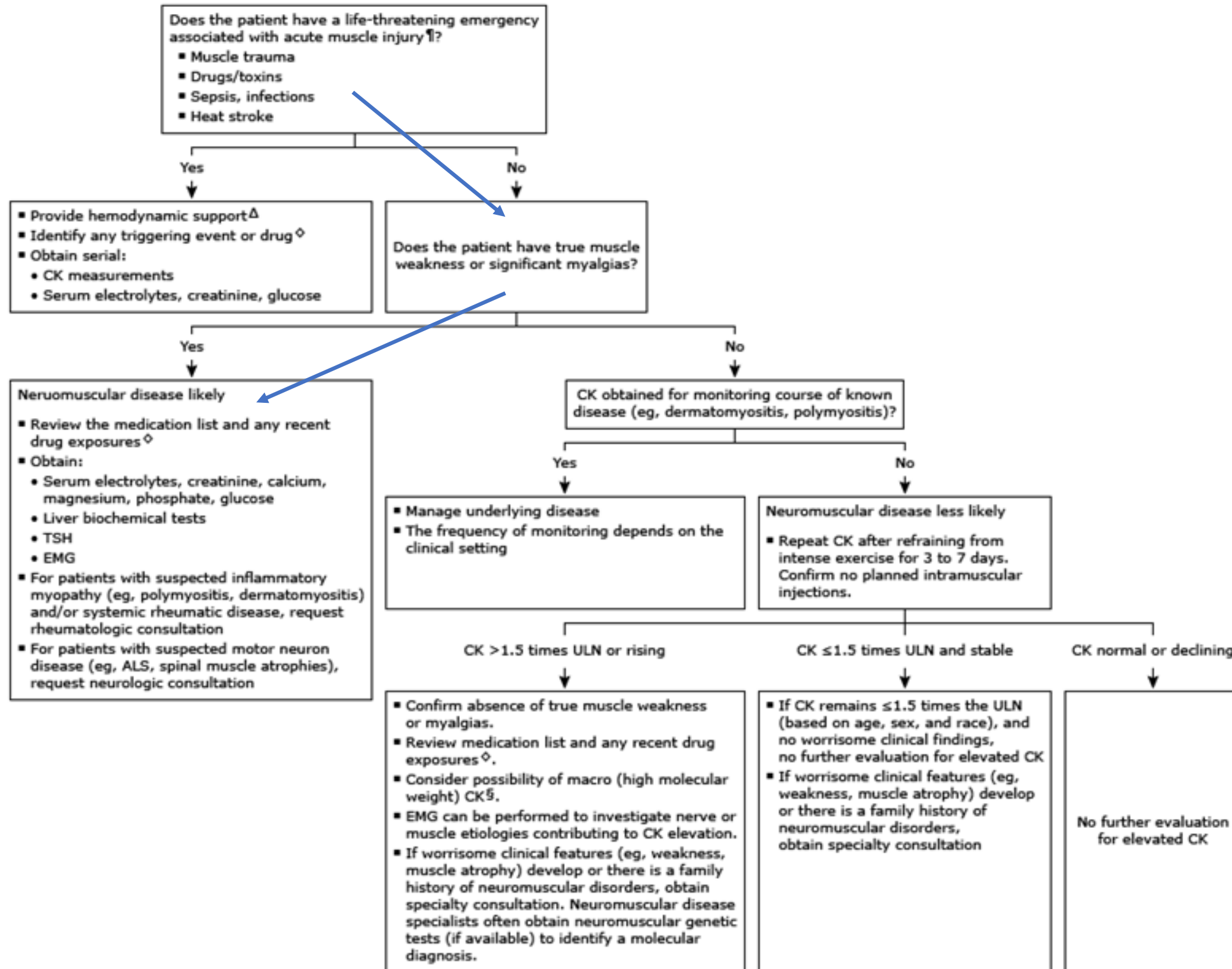
- ❑ *Signos de motoneurona*

Fasciculaciones + hiperreflexia MMII: implicación de 1ª y 2ª motoneurona simultáneas

i Sin datos sistémicos: no fiebre, no rash, no disfagia, no artralgias. Autoinmunidad general negativa.



Initial evaluation of high skeletal muscle creatine kinase*



Neuromuscular causes of elevated muscle enzymes

| | | | |
|--|---|---|--|
| Inflammatory myopathy | Drugs | Dystrophinopathies | Endocrine myopathies |
| Dermatomyositis and polymyositis | Colchicine | Duchenne | Hypothyroidism |
| Juvenile dermatomyositis and polymyositis | Antimalarials | Becker | Acromegaly |
| Myositis with associated connective tissue disease: Sjögren's syndrome, scleroderma, lupus, rheumatoid arthritis | Penicillamine | Fascio-scapulo-humeral | Periodic paralyses |
| Localized myositis | Zidovudine | Limb-girdle | Familial periodic paralysis |
| Inclusion body myositis | Lipid-lowering agents: statins, fibrates, niacin | Myotonic dystrophy | Thyrotoxic periodic paralysis |
| Systemic necrotizing vasculitis | Alcohol | Duchenne and Becker carriers | Post-exercise |
| Polymyositis associated with graft-versus-host disease | Cocaine | Rhabdomyolysis | Iatrogenic |
| Behçet syndrome | Nondepolarizing muscle relaxants with high-dose corticosteroids | Trauma, crush injuries, coma | Intramuscular injection |
| Sarcoidosis | Metabolic myopathies | Extreme exertion | Electromyography |
| Infectious myopathy | Carbohydrate metabolism enzyme deficiencies | Environmental heat illness | Intraoperative muscle injury |
| Bacterial pyomyositis | Lipid metabolism enzyme deficiencies | Seizures, delirium tremens | Motor neuron disease |
| Viral myositis | Purine metabolism enzyme deficiencies | Electrolyte disturbances: hypokalemia, hypophosphatemia | Amyotrophic lateral sclerosis |
| Mycobacterial myositis | Malignant hyperthermia | | Spinal muscular atrophies |
| Fungal myositis | | | |
| Parasitic myositis | | | |
| Spirochetal myositis | | | |

UpToDate®

Miopatías metabólicas

Enfermedad

**Trastornos metabolismo
carbohidratos (glucogenosis /
defectos glucolíticos) (AR)**

**Trastornos metabolismo
lípidos (β -oxidación / NLS)
(AR)**

**Déficit metabolismo purinas
(MADA) (AR)**

A favor

- Mialgias crónicas + debilidad leve + hiperCKemia persistente
- CK elevada incluso en fases asintomáticas
- Inicio en adulto joven posible
- Sin otras causas → orienta a miopatía metabólica

- Miopatía crónica + CK elevada compatible
- Uso de ácidos grasos en reposo/ejercicio leve
- Dislipemia asociada (posible NLS)

- Mialgias crónicas leves
- Posible espectro leve o subclínico
- Puede coexistir con otras miopatías

En contra

- No intolerancia clara al ejercicio ni mioglobinuria
- Ausencia de “segundo aire”
- Sin afectación sistémica (hepática/cardiaca)

- No crisis por ayuno/ejercicio prolongado
- Sin hipoglucemia ni mioglobinuria
- Sin afectación sistémica (piel, hígado, corazón)

- CK suele normal o poco elevada (aquí muy elevada)
- No clínica típica inducida por ejercicio
- Alta prevalencia en sanos (dudosa relevancia)

Distrofias musculares

Enfermedad

A favor

En contra

Distrofinopatía tipo Becker (BMD) (Ligada al X)

- Varón con hiperCKemia marcada persistente (>10x LSN)
- Fenotipo leve/atípico posible (mialgias, intolerancia al ejercicio)
- Diagnóstico frecuente por hallazgo incidental de CK elevada
- Inicio variable (5–60 años) compatible con adulto

- Falta de debilidad proximal típica
- Ausencia de pseudohipertrofia gemelar
- Sin cardiopatía descrita
- Inicio en 3ª década menos habitual

Miopatía distal hereditaria (AD o AR)

- Debilidad distal (tibial anterior) concordante
- Inicio en edad adulta
- CK elevada

- Patrón esperado bilateral/progresivo, no unilateral
- Distribución muscular incompleta

Distrofia muscular de cinturas (LGMD)(AR)

- Inicio en edad adulta posible
- CK elevada + fenotipo miopático
- Subtipos frecuentes en población española (calpainopatía, FKRP, anoctamina)
- Puede simular BMD

- Debilidad proximal predominante, no distal
- Sin afectación cardíaca/respiratoria

Enfermedad de la neurona motora

Enfermedad

A favor

En contra

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

- Coexistencia de signos UMN + LMN
- Debilidad distal con afectación de dorsiflexión del pie
- Inicio asimétrico en extremidad inferior (predominio izquierdo)
- Curso progresivo sin remisiones en el último año

- Evolución global lenta (hiperCKemia 6–7 años)
- Ausencia de afectación bulbar o respiratoria
- No atrofia muscular franca descrita
- CK no tan elevada

Esclerosis lateral primaria (PLS)

- Presencia de signos de UMN
- Predominio en extremidades inferiores
- Sin síntomas sensitivos

- Fasciculaciones → incompatible con PLS pura
- No afectación clara de ≥ 2 regiones UMN

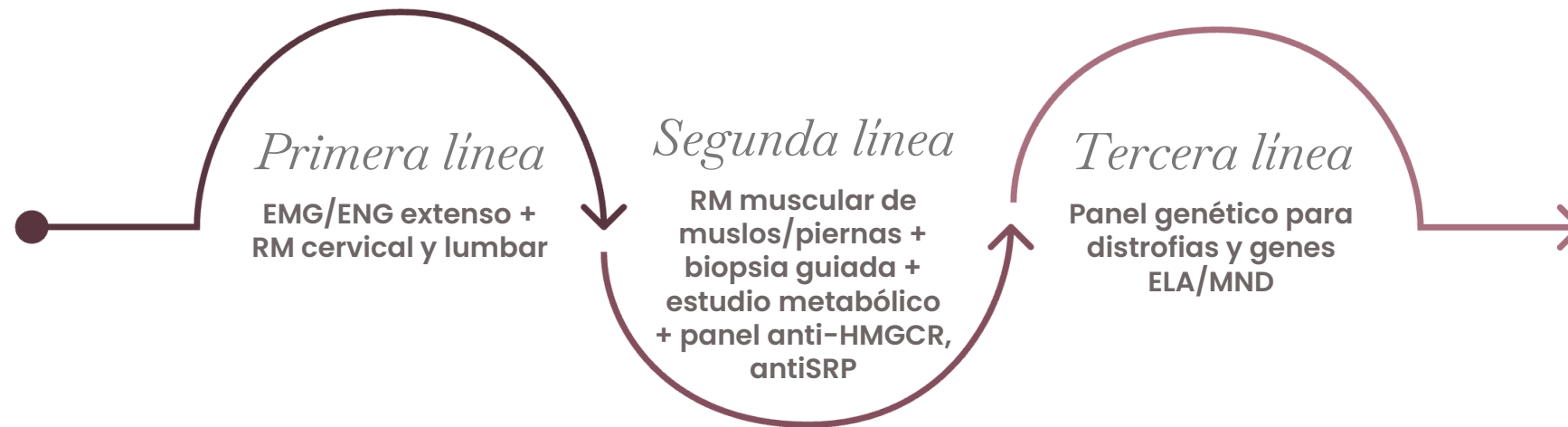
Mis hipótesis diagnósticas

1 *Miopatía hereditaria (distrófica o metabólica)*
HiperCKemia familiar de larga evolución sin datos inflamatorios.

2 *Enfermedad de motoneurona (ELA)*
Pie caído asimétrico + fasciculaciones + hiperreflexia sin sensitivo. Fenotipo compatible con inicio focal de ELA. Excluirse por su pronóstico.

3 *Combinación de varios procesos*
Miopatía necrosante anti-HMGCR: Exposición previa a estatinas, podría ser.
Requiere determinación de anti-HMGCR y biopsia si positivo.
Mielopatía compresiva

Pruebas diagnósticas



Primera línea

EMG/ENG extenso +
RM cervical y lumbar

Segunda línea

RM muscular de
muslos/piernas +
biopsia guiada +
estudio metabólico
+ panel anti-HMGCR,
antiSRP

Tercera línea

Panel genético para
distrofias y genes
ELA/MND

Pruebas prioritarias

EMG/ENG extenso

Patrón miopático vs neurogénico. Detectar
denervación activa o bloqueo de conducción

RM medular cervical y lumbosacra

Descartar compresión, siringomielia o mielopatía
estructural que explique hiperreflexia y pie caído



Gracias

Por su atención

UpToDate®

22.^a edición
HARRISON
Principios de
Medicina Interna



SESIÓN CLÍNICA

22 de abril de 2026

Marina Pintor Rey

María Ledo Laso

Sº Medicina Interna - Complejo Asistencial Universitario de León

Varón de 36 años con elevación de CK...

Elevación de CK crónica, con ascenso marcado en últimos controles (>2000)
Clínica neuromuscular: debilidad muscular, fasciculaciones

Dislipemia mixta, intolerancia a estatinas por incremento CK

Antecedente materno con HiperCK crónica leve, sin dxco certeza

Pruebas complementarias iniciales

▶ ANALÍTICA (C. Salud):

- ▶ Glc, f. renal, iones: normales, f. hepática normal, **CK 1790**. **Colesterol total 259**, LDL-c no valorable, HCL-c 29, **TG 435**, Apolipoproteína A1 116, Apolipoproteína B 153, Lipo A normal (8.8). TSH 3.5.
- ▶ Hemograma normal. VSG normal.

▶ ANALÍTICA CE-MI:

- ▶ Glc 117, f. renal normal, **GOT 47**, **GPT 42**, GGT y FA normales, iones y AU normales. **CK 2186**, **Aldolasa 21.6**. P. Férrico normal. PTH normal. Fólico y B12 normales. H. Tiroideas normales. Cortisol y ACTH normales.
- ▶ Proteinograma y Fracciones Ig: normales.
- ▶ Estudio Autoinmunidad: ANA, ANCA, ENAS y AntiDNA negativos.
- ▶ Hemograma normal, VSG negativa. Coagulación normal.

▶ SEROLOGÍAS: VIH, VHB, VHC y Lúes negativas.

▶ P. IMAGEN iniciales (Rx Tórax, TC craneal): anodino.

Estudios de Laboratorio

| PRUEBA | RESULTADO | UNIDADES | VALOR REFERENCIA |
|------------------------------|-----------|----------|------------------|
| AUTOINMUNIDAD | | | |
| ANTIC CARDIOLIPINA G | 1.7 | UI/mL. | [0 - 10] |
| ANTIC CARDIOLIPINA M | 0.0 | UI/mL | [0 - 10] |
| AC. BETA2 GLICOPROTEINA 1IGG | 1.2 | | [0 - 10] |
| MIELOPEROXIDASA | 0.4 | U/ml | [0 - 5] |
| PROTEINASA 3 | 0 | U/ml | [0 - 3] |
| ANTI-ELASTASA | NEGATIVO | | |
| OTROS | NEGATIVO | | |
| ANTIC ANTINUCLEARES | NEGATIVO | | |
| A. B2- GLICOPROTEINA 1 IGM | 0.0 | | [0 - 10] |
| ANTIC DNA NATIVO | NEGATIVO | | |
| AUTOINMUNIDAD | | | |
| ANTIC Jo-1 | NEGATIVO | | |
| ANTIC KU | NEGATIVO | | |
| Mi-2 | NEGATIVO | | |
| PM-Scl | NEGATIVO | | |
| PL-7 | NEGATIVO | | |
| PL-12 | NEGATIVO | | |
| OJ | NEGATIVO | | |
| EJ | NEGATIVO | | |
| SRP | NEGATIVO | | |
| PM SCL75 | NEGATIVO | | |
| PM SCL100 | NEGATIVO | | |
| Anti MI2a | NEGATIVO | | |
| Anti MI2b | NEGATIVO | | |
| Anti TIF1g | NEGATIVO | | |
| Anti MDA5 | NEGATIVO | | |
| Anti NXP2 | NEGATIVO | | |
| Anti SAE1 | NEGATIVO | | |
| Anti cN1A | NEGATIVO | | |

| PRUEBA | RESULTADO | UNIDADES | VALOR REFERENCIA |
|---------------------------------|-----------------|----------|-------------------|
| SUSTANCIA AMILOIDE A | 1.35 | | mgr/L [0 - 7] |
| E. de Inhibidores | | | |
| Anticoag. Lúpico (AL) | Positivo | | |
| HOMOCISTEINA | 11.6 | | µmol/L [5 - 12] |
| ESTUD.DEFICIT CONGENITOS | | | |
| LEIDEN | NEGATIVO | | |
| F II - 20210 | NEGATIVO | | |

Marcadores TUMORALES: Negativos

Estudio macro-CK: negativo

SEROLOGÍAS: negativas

Brucella, Toxoplasma, Coxiella, Borrellia, CMV, Herpesvirus

RM cráneo



SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO

HALLAZGO:

Técnica:

RM de cráneo: se adquieren secuencias en el plano axial potenciadas en DP/T2. EPI-ifusión. En T1 3D con protocolo de neuronavegador y reconstrucciones en los 3 planos. T2 TSE coronal. T2 FLAIR axial y sagital. T2 axial hemo.

T1 IR en los tres planos.

Hallazgos:

No se objetivan alteraciones en la señal ni en la morfología de las estructuras intracraneales supra e infratentoriales que sugieran la presencia de patología desmielinizante o de otra etiología.

Se objetivan en el límite bajo de la normalidad ambas amígdalas cerebelosas, sin identificar descenso que catalogue como Síndrome de Chiari tipo I.

Sistema ventricular simétrico y no dilatado. Discreta asimetría en el calibre de las astas temporales, siendo de mayor calibre la derecha, sin traducción patológica en el momento actual.

Milimétrico espacio perivascular de Virchow Robins sobre GB derechos.

Línea media centrada.

Hipertrofia mucosa de cometas nasales izquierdos lo que condiciona estenosis moderada/severa de meatos ipsilaterales.

Conclusión:

Sin evidencia de lesiones desmielinizante o de otra naturaleza intraaxiales, en el momento actual.

Punción Lumbar

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

A partir del 08/10/2019 algunas técnicas tienen nuevos valores de referencia.

| | | | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|-------|----------------------|
| LEUCOCITOS | * | 18 | /mm3 | [0 - 5] |
| TIPO DE CELULAS | | | | |
| 54% Polinucleados | | | | |
| 46% Mononucleados | | | | |
| HEMATIES | * | 9440 | /mm3 | [0 - 10] |
| XANTOCROMIA | | NEGATIVO | | Metodo visual |
| ASPECTO | | Líquido turbio-hemático | | |
| GLUCOSA | | 61 | mg/dL | [40 - 70] |
| | | | | 60% Valor plasmatico |
| PROTEINAS TOTALES | * | 69 | mg/dL | [15 - 45] |
| ADA EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO | | < 1 | U/L | [0 - 9] |

PROTEINAS EN L.C.R (Nefelometria)

| | | | | |
|-----------------|---|--------|------|-----------------|
| L.C.R. ALBUMINA | | 328.20 | mg/l | [.0 - 350.0] |
| L.C.R. IgG | * | 35.58 | mg/l | [0 - 34] |
| IgG SUERO | | 8.96 | g/l | [7.0 - 16.0] |
| ALBUMINA SUERO | | 41.60 | g/l | [35.0 - 52.0] |
| INDICE DE LINK | | 0.5 | | |

L.C.R. BANDAS OLIGOCLONALES

Técnica: Isoelectroenfoque

Se observan dudosas 1-2 bandas oligoclonales coincidentes en movilidad electroforética tanto en suero como en LCR. Dudoso Patrón en espejo o patrón normal dada definición de bandeado

| | |
|--------------------------------------|----------|
| CULTIVO Sangre/Líquidos | Negativo |
| PCR-FA-MENINGITIS/ENCEFALITIS | - |
| Escherichia coli K1 | Negativo |
| Haemophilus influenzae | Negativo |
| Listeria monocytogenes | Negativo |
| Neisseria meningitidis | Negativo |
| Streptococcus agalactiae | Negativo |
| Streptococcus pneumoniae | Negativo |
| Citomegalovirus (CMV) | Negativo |
| Enterovirus PCR | Negativo |
| VHS 1 PCR | Negativo |
| VHS 2 PCR | Negativo |
| HHV 6 PCR | Negativo |
| Parechovirus humano PCR | Negativo |
| VVZ PCR | Negativo |
| Cryptococcus neoformans/gattii | Negativo |

Estudio Neurofisiológico



SERVICIO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA



-LABORATORIO DE ELECTROMIOGRAFIA
Y POTENCIALES EVOCADOS-

CONCLUSION:El estudio neurofisiológico evidencia:

Patrones neurogenos crónicos asociados a actividad denervativa aguda, constituida por (fibrilaciones, positivos y fasciculaciones a nivel de los ,metameros

C5, C6 y C7 del MS-Izquierdo

C5 a C8-D1 del MS-Derecho

L4 y L5 del MI-Izquierdo

L5 derecho

Denervacion aguda paravertebral niveles (T4-T8)

Estudios de conduccion de troncos nerviosos explorados dentro de la normalidad

En el contexto clínico del paciente los hallazgos son compatibles con un proceso de ASTA ANTERIOR generalizado.



ENFERMEDAD de MOTONEURONA

Otros estudios

RM Médula y AngioRM medular

SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO

HALLAZGO:

Indicación: En estudio por patología neuromuscular con sospecha de ELA. AP: HiperCKemia crónica.

Técnica: Se realizan secuencias T1, T2 y STIR sagitales de la médula con adquisición axial del bloque C4-C6.

Comentario:

Unión craneocervical de morfología normal.

No se observan alteraciones significativas en el canal raquídeo ni en el calibre ni en la intensidad de señal del cordón medular en toda su extensión.

Cono medular de morfología normal en localizada a nivel de L1.

Discreta deshidratación de los discos intervertebrales cervicales sin alteraciones significativas de su contorno posterior.

Conclusión: Estudio dentro de límites normales, sin hallazgos significativos.

Otros estudios

TC tórax/abdomen/pelvis

Estudio realizado tras administrar contraste oral e intravenoso.

No se observan adenopatías mediastínicas, hiliares ni axilares.

Mínimo resto tímico.

No se visualizan nódulos pulmonares sospechosos ni consolidaciones.

Granuloma puntiforme calcificado en el segmento posterior del LSD.

No se observan derrames pleurales ni pericárdico.

Hígado de tamaño y densidad normales, sin LOES.

Eje esplenoportal permeable. Vía biliar no dilatada.

Bazo, páncreas, riñones y suprarrenales sin alteraciones.

Próstata de tamaño normal. Vejiga bien replecionada de características normales.

No se observan adenopatías abdominopélvicas ni líquido libre peritoneal.

Llama la atención el colon ascendente donde parece observarse un pequeño engrosamiento focal de la pared con edema submucoso asociándose una imagen de aspecto quístico a nivel de la unión ileocecal. Se trata de un hallazgo inespecífico recomendando valoración por colonoscopia.

Apéndice retrocecal.

CONCLUSION.-

-Aparente engrosamiento de la pared del colon ascendente con edema submucoso en un pequeño segmento asociándose imagen de aspecto quístico a nivel de la válvula ileocecal, inespecífico. Se recomienda valoración por colonoscopia.

-Sin otros hallazgos.

➤ COLONOSCOPIA:

Exploración completa.
Hemorroides internas.

BIOPSIA MUSCULAR

Descripción Macroscópica:

Se recibe fragmento de tejido muscular estriado y elástico identificado en músculo deltoides izquierdo que se procesa en congelación realizándose técnicas de hematoxilina eosina, PAS, Tricrómico de Engel, ORO, SDH, NADH, ATPasas ácida y alcalina, Miofosforilasa, CD20, CD3 y HLA.

Descripción Microscópica:

Histológicamente se observa un músculo con aumento del tejido conectivo endomisial. No se observan fenómenos de miofagocitosis, inflamación, intemalización nuclear ni necrosis. No se observan depósitos ni otras anomalías con el Tricrómico de Engel ni con el PAS. Se observa una marcada atrofia formando grupos las fibras atroficas y siendo de ambos tipos con las ATPasas. Se observan además fibras hipertroficas compensadoras. Se observa, además, con las ATPasas un agrupamiento por tipo de fibra, datos que sugieren reinervación. No se observan infiltrados inflamatorios identificandose algunas células plasmáticas en localización perimisial. La técnica HLA es positiva focal sobretodo a nivel perivasular. CD20 negativo. CD3 positivo en células aisladas. Las técnicas para enzimas oxidativos así como el ORO no muestran alteraciones. La técnica para la enzima miofosforilasa es positiva.

Diagnóstico:

BIOPSIA DE MÚSCULO DELTOIDES IZQUIERDO:
PATRÓN NEUROPÁTICO CON CAMBIOS QUE SUGIEREN DENERVACIÓN Y REINERVACIÓN.

Ante resultados descritos se asume sospecha ELA...

- ▶ Se descarta Enfermedad de Pompe (Test Gota seca) (paciente y madre).
- ▶ Estudio genético de ELA forma familiar: NEGATIVO.
- ▶ Paciente acude a consulta privada en Barcelona, centro de referencia de enfermedad neuromuscular >> estudios genéticos NO CONCLUYENTES.
- ▶ Desde NEUROLOGÍA, ante sospecha de proceso más complejo, se deriva a centro de referencia, en Madrid.

Unidad de enfermedad de motoneurona Hospital Universitario La Paz-Hospital Carlos III

Se repite BIOPSIA MUSCULAR

INFORME FINAL

- Sarcoglicanos alfa, beta y gamma: expresión normal completa de membrana en todas las fibras.
- Caveolina 3: expresión normal completa de membrana en todas las fibras.
- Disferlina: no valorable (se repetirá).
- HLA-tipo 1: positivo de membrana con difusión al citoplasma en fibras no necróticas..
- p62: negativo.

Diagnóstico:

Biopsia de "vasto lateral izquierdo":

- Músculo esquelético con cambios neurógenos de denervación.
- Otros hallazgos: focal necrosis, expresión de HLA-tipo 1 y escasos depósitos de glucógeno. (Ver descripción microscópica y nota).

NOTA: Aunque no se identifican cuerpos de poliglucosanos ni vacuolas, sí hay depósitos focales de PAS en algunas fibras no atroficas, que están descritos en la miopatía por depósito de poliglucosano. La necrosis y la expresión de HLA no son características de los cambios neurógenos, ni de la miopatía por depósito de poliglucosano. Valorar en el contexto clínico.

Estudio GENÉTICO

Detección mutación en un alelo gen GBE1 + mutación intrónica en otro alelo GBE1 compatible con **GLUCOGENOSIS tipo IV**

Diagnóstico Final

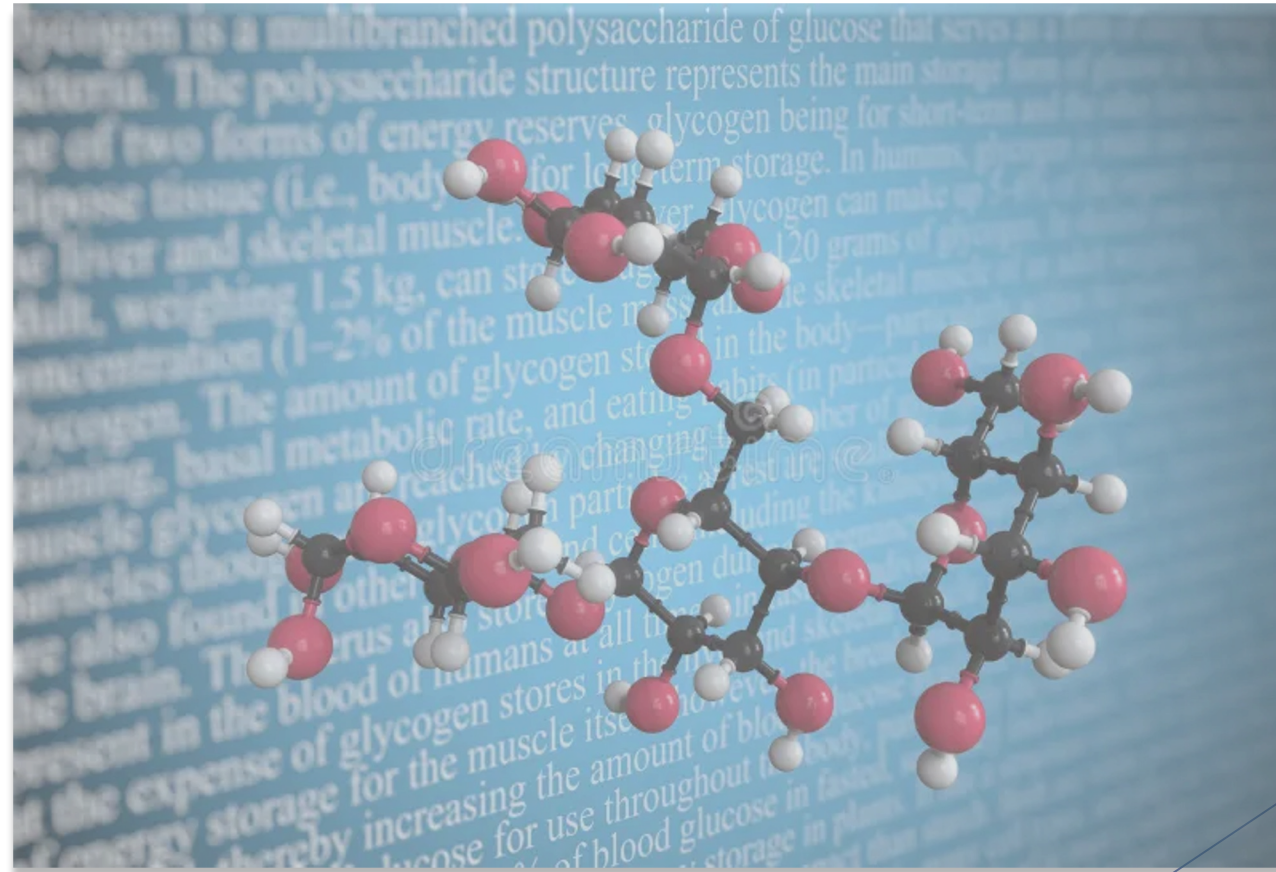
- ▶ ENFERMEDAD MOTONEURONA compatible con **GLUCOGENOSIS tipo IV, enfermedad por acumulación de poliglucosanos**

Detección mutación en un alelo gen GBE1 + mutación intrónica en otro alelo GBE1

- ▶ Diagnósticos secundarios:
 - ▶ Síndrome Antifosfolípido, dos episodios de TVP (anticoagulación oral)
 - ▶ Dislipemia mixta

GLUCOGENOSIS (GSD)

Breve repaso

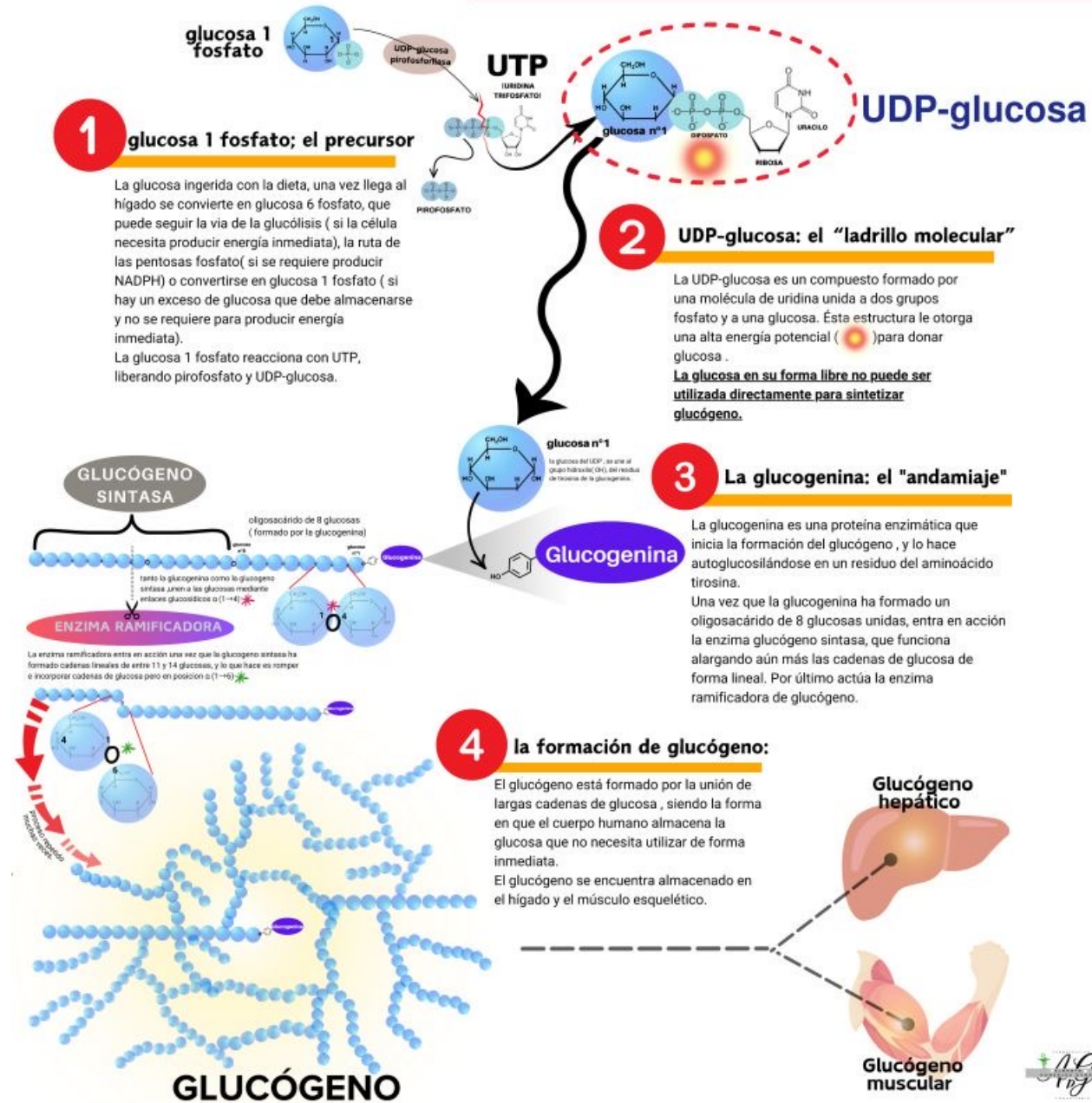


Consideraciones básicas GLUCOGENOSIS

- ▶ Conjunto de enfermedades congénitas del metabolismo del glucógeno.
- ▶ Incidencia 1 de cada 25000 nacidos vivos.
- ▶ Producidas por déficits genéticos en la actividad de alguna de las enzimas que participan en la degradación o lo síntesis del GLUCÓGENO.
- ▶ Conducen a una alteración anormal en los depósitos intracelulares del glucógeno, ya sea en cantidad, en calidad o en ambos.
- ▶ Tejidos "estrella": **HÍGADO y MÚSCULO**
- ▶ Amplio espectro de presentación clínica, pero en la mayoría las manifestaciones clínicas se consideran la expresión de la dificultad que existe en estos tejidos para movilizar sus depósitos de glucógeno.

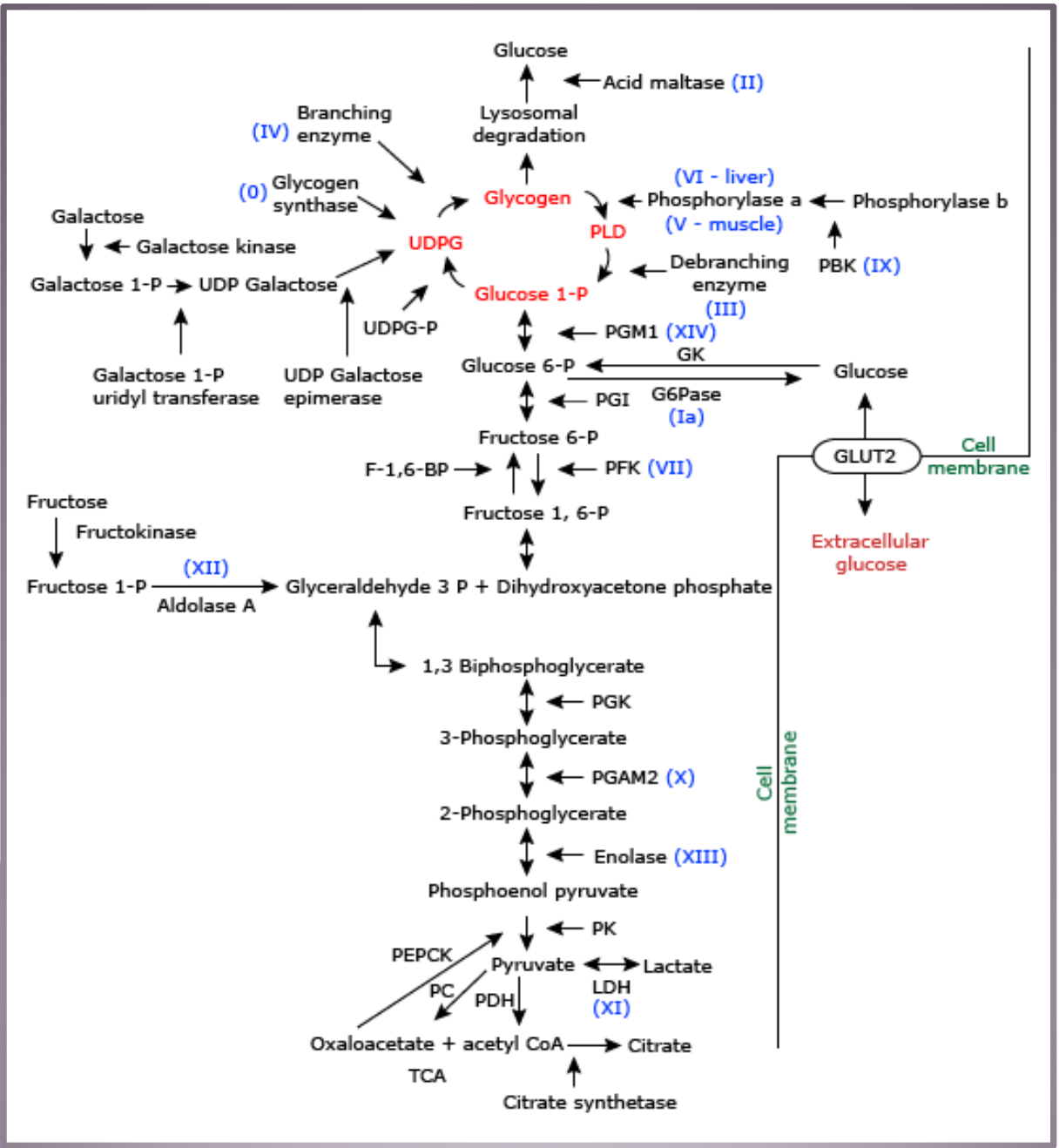
¿CÓMO SE FORMA EL GLUCÓGENO?

el curioso papel de la UDP-glucosa



GLUCÓGENO





- Tipo 0: Deficiencia de glucógeno sintasa.
- Tipo Ia: Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) o enfermedad de von Gierke.
- Tipo II: Deficiencia de la maltasa ácida o enfermedad de Pompe.
- Tipo III: Deficiencia de la enzima desramificadora del glucógeno.
- Tipo IV: Deficiencia de ramificación del glucógeno o enfermedad de Andersen.
- Tipo V: Deficiencia de fosforilasa muscular o enfermedad de McArdle.
- Tipo VI: Deficiencia de fosforilasa hepática o enfermedad de Hers.
- Tipo VII: Deficiencia de fosfofructocinasa (PFK) o enfermedad de Tarui.
- Tipo IX: Deficiencia de fosforilasa b quinasa (PBK).
- Tipo X: Deficiencia de fosfoglicerato mutasa (PGAM2).
- Tipo XI: Deficiencia de lactato deshidrogenasa (LDH).
- Tipo XII: Deficiencia de aldolasa A.
- Tipo XIII: Deficiencia de beta-enolasa.
- Tipo XIV: Deficiencia de fosfoglucomutasa-1 (PGM1).

Disorders of glycogen/glucose metabolism

| Classification | Key clinical findings | Diagnosis | Therapy |
|---|--|---|---|
| GSD 0a (MIM #240600, glycogen synthase 2 deficiency in liver) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ketotic hypoglycemia ▪ No hepatomegaly | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liver biopsy and enzyme testing ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uncooked cornstarch ▪ Commercial glucose polymers (eg, Glycosade) ▪ Liver transplantation |
| GSD 0b (MIM #611556, muscle glycogen synthase deficiency) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiomyopathy ▪ Exercise intolerance ▪ Weakness | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle biopsy (glycogen depletion) ▪ Enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |
| GSD I (MIM #232200; GSD Ia, von Gierke disease, glucose-6-phosphatase deficiency; GSD Ib due to q transport defect) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nonketotic hypoglycemia ▪ Hepatomegaly | <ul style="list-style-type: none"> ▪ DNA testing ▪ Liver biopsy ▪ Enzyme assay | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uncooked cornstarch ▪ Allopurinol ▪ Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ▪ Commercial glucose polymers (eg, Glycosade) ▪ Liver transplantation |
| Lysosomal acid maltase deficiency (MIM #232300, Pompe disease, GSD II*) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotonia ▪ Muscle weakness ▪ Hypertrophic cardiomyopathy ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibroblast, leukocyte, muscle, or liver enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enzyme replacement therapy ▪ Commercial glucose polymers (eg, Glycosade) ▪ Liver transplantation |
| Lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP2) deficiency (MIM #300257, Danon disease, GSD IIb*) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotonia ▪ Hypertrophic cardiomyopathy ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle biopsy ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |
| GSD III (MIM #232400, glycogen debrancher deficiency) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ketotic hypoglycemia ▪ Hepatomegaly | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibroblast or liver enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uncooked cornstarch ▪ Commercial glucose polymers (eg, Glycosade) ▪ Liver transplantation |
| GSD IV (MIM #232500, glycogen branching enzyme deficiency) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatomegaly ▪ Cirrhosis ▪ Rare neuromuscular presentations, such as fetal akinesia sequence, myopathy, axonal neuropathy, adult polyglucosan body disease | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibroblast, muscle, or liver biopsy ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Commercial glucose polymers (eg, Glycosade) ▪ Liver transplantation |
| GSD V (MIM #232600, McArdle disease, muscle phosphorylase deficiency) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigability ▪ Myoglobinuria ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle biopsy ▪ Muscle enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sucrose prior to exercise |
| GSD VI (MIM #232700, Hers disease, liver phosphorylase deficiency) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatomegaly ▪ Mild hypoglycemia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liver biopsy and enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Commercial glucose polymers (eg, Glycosade) ▪ Liver transplantation |
| GSD VII (MIM #232800, Tarui disease, phosphofructokinase deficiency in muscle) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigability ▪ Myoglobinuria ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |
| Phosphoglycerate kinase deficiency (MIM #311800) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemolysis ▪ Fatigability ▪ Myoglobinuria ▪ CNS dysfunction ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle/RBC enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bone marrow transplantation |

| | | | |
|--|---|--|---|
| GSD IX (phosphorylase kinase deficiency; IX a1, MIM #306000, formerly GSD VIII, alpha-2 subunit defect in liver; IXb, MIM #261750, beta subunit defect in liver; IXc, MIM #613027, gamma subunit defect in liver and muscle; IXd, MIM #300559, alpha subunit defect in muscle) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatomegaly ▪ Mild hypoglycemia ▪ Fatigability ▪ Exercise intolerance | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liver/muscle biopsy ▪ Enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Commercial glucose polymers (eg, Glycosade) ▪ Liver transplantation |
| GSD X (MIM #261670, phosphoglycerate mutase deficiency) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigability ▪ Myoglobinuria ▪ Exercise intolerance ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle biopsy and enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |
| GSD XI (MIM #612933; lactate dehydrogenase A [LDHA, MIM #150000] deficiency and lactate dehydrogenase B deficiency [LDHB, MIM #150100]) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigability ▪ Myoglobinuria ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle or RBC enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |
| GLUT2 deficiency (MIM #138160; Fanconi-Bickel syndrome) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Growth retardation ▪ Fanconi syndrome ▪ Galactosemia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clinical features ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frequent, small meals ▪ Uncooked cornstarch or nocturnal enteral nutrition ▪ Electrolytes, carnitine, and vitamin D as needed ▪ Restriction of galactose |
| GSD XII (MIM #611881, aldolase A deficiency) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemolysis ▪ Jaundice ▪ Myoglobinuria ▪ Muscle weakness ▪ Fatigability ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle or RBC enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |
| GSD XIII (MIM #612932, beta-enolase deficiency in muscle) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exercise intolerance ▪ Increased CPK ▪ Rhabdomyolysis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle biopsy ▪ Enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |
| GSD XIV (MIM #612934, phosphoglucomutase 1 deficiency in muscle) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exercise intolerance ▪ Myoglobinuria ▪ Increased CPK ▪ Rhabdomyolysis ▪ Myoglobinuria | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle biopsy ▪ Enzyme assay ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |
| GSD XV (MIM #613507, glycogenin 1 deficiency in muscle) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle weakness ▪ Arrhythmias | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle biopsy (glycogen depletion) ▪ DNA testing | <ul style="list-style-type: none"> ▪ No specific treatment |

CNS: central nervous system; CPK: creatine phosphokinase; DNA: deoxyribonucleic acid; GLUT2: glucose transporter 2; GSD: glycogen storage disease; RBC: red blood cell.

* These diseases were originally classified as GSDs. It was subsequently recognized that the accumulation of glycogen in lysosomes seen in these diseases is due to defective lysosomal metabolism rather than energy deficiency from glycogen/glucose metabolism. Thus, they are considered both GSDs and lysosomal storage diseases.

UpToDate®

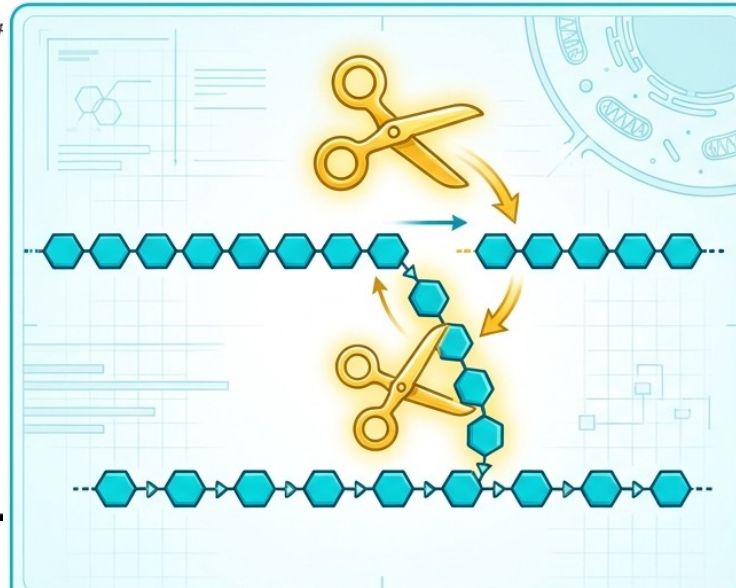
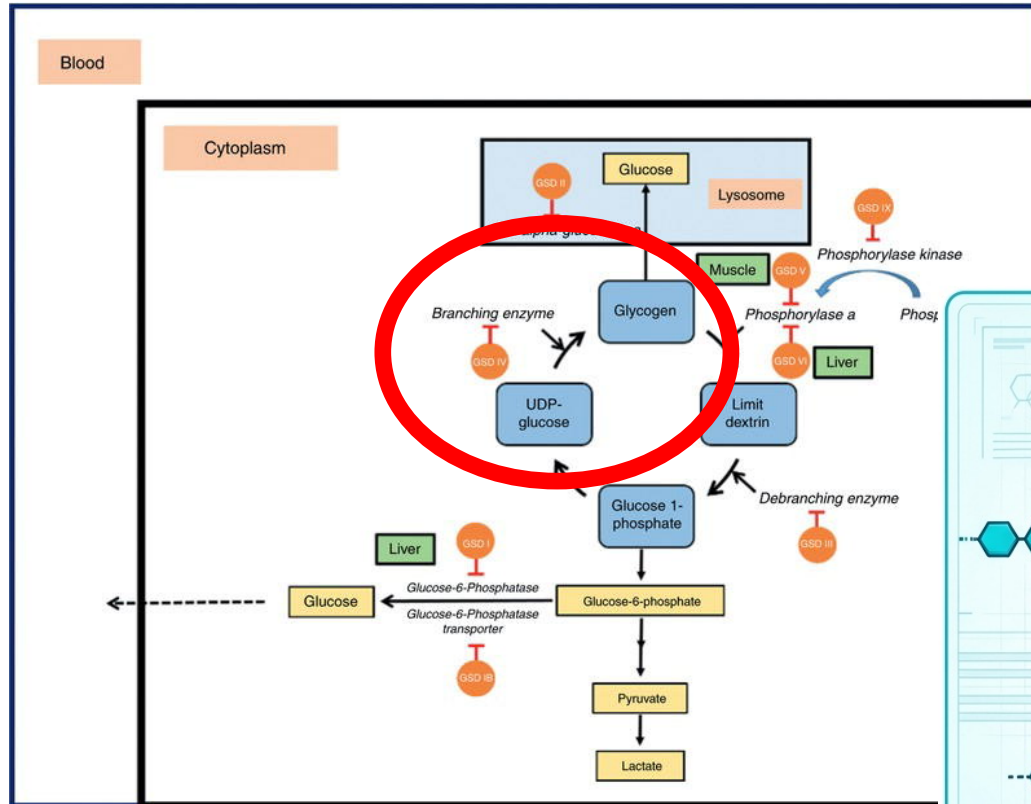
GLUCOGENOSIS tipo IV ó

Enfermedad de Andersen ó

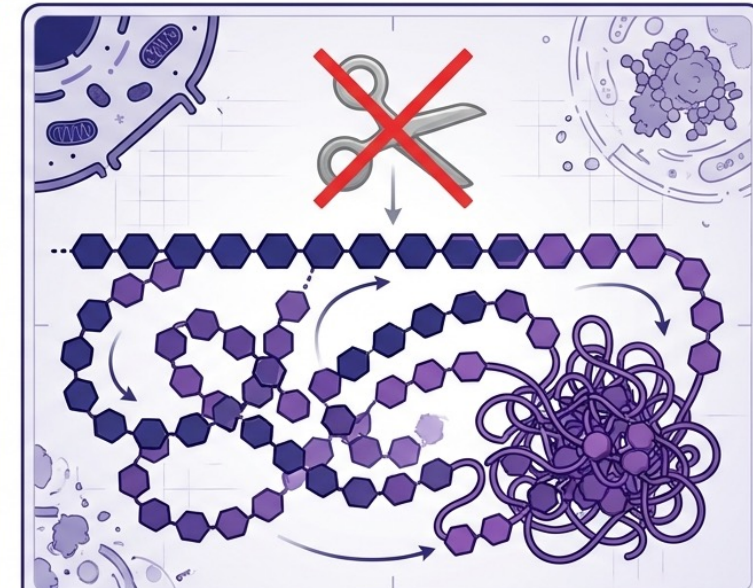
Amilopectinosis

- ▶ Trastorno autosómico recesivo raro causado por **deficiencia de la enzima ramificante del glucógeno** (glycogen branching enzyme, *GBE*) debido a variantes patogénicas en el **gen GBE1**, ubicado en 3p14.
- ▶ Acumulación de **glucógeno anormalmente ramificado (poliglucosano)**, con estructura similar a la amilopectina, en diversos tejidos, especialmente hígado, músculo, corazón y sistema nervioso.
- ▶ Representa aprox. 3% de todas las enfermedades por almacenamiento de Glucógeno.
- ▶ Extremadamente heterogéneo, afecta al hígado o al sistema neuromuscular.

GLUCOGENOSIS tipo IV

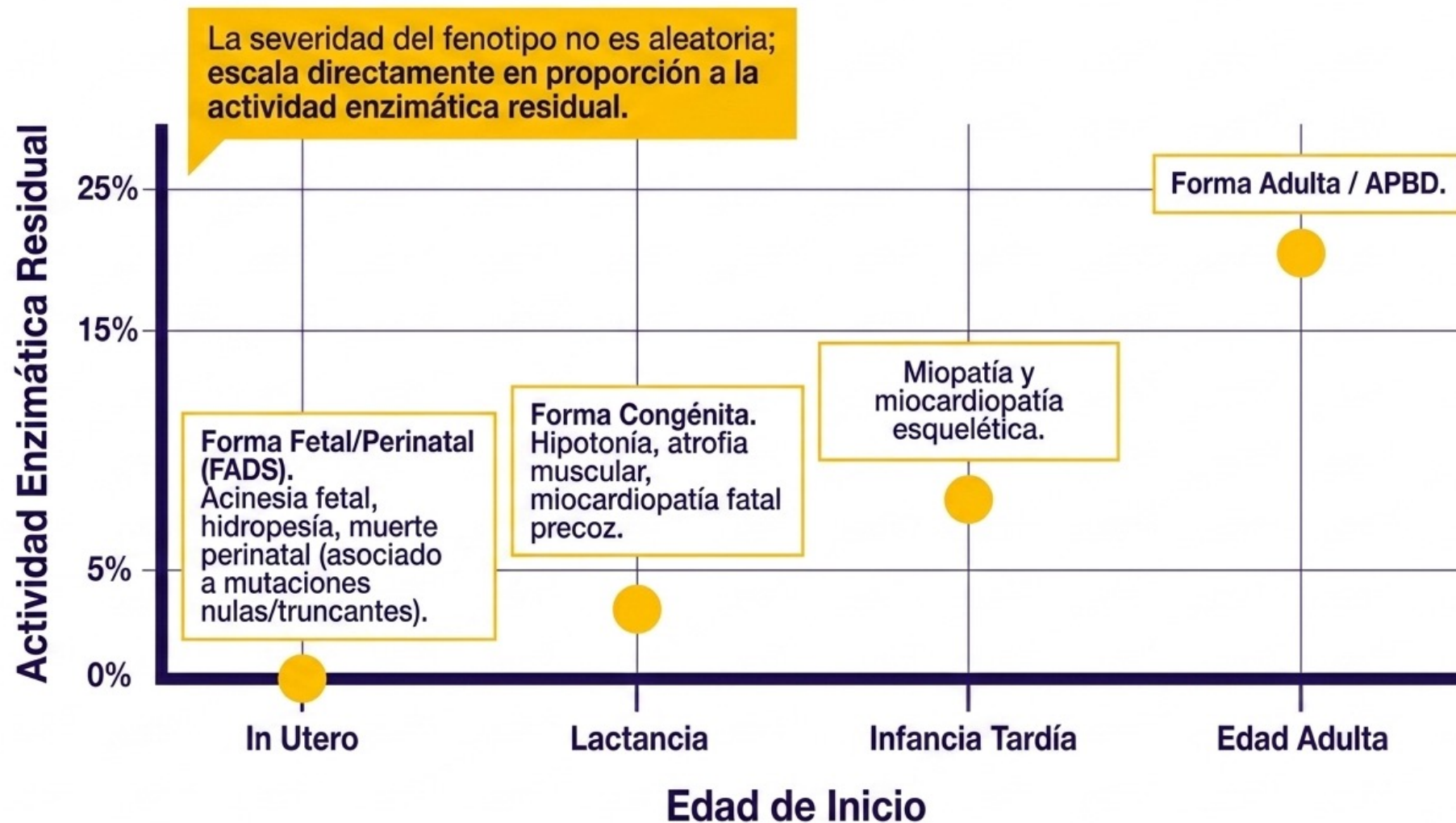


El **glucógeno normal** es un polímero eficientemente ramificado (cada 4-10 residuos), permitiendo un almacenamiento rápido y seguro de glucosa.



La **deficiencia de GBE1** genera cadenas largas no ramificadas similares a la amilopectina. Este glucógeno anormal pierde su solubilidad y se vuelve tóxico.

Heterogeneidad de la enfermedad (GSD IV)



Presentaciones Clínicas

01

FORMA NEUROMUSCULAR PERINATAL FATAL

La más grave, con manifestaciones prenatales incluyendo polihidramnios, acinesia fetal, artrogriposis, hipotonía severa y atrofia muscular. Los pacientes generalmente no sobreviven el período neonatal.

02

FORMA MUSCULAR CONGÉNITA

Se desarrolla en la infancia temprana con hipotonía severa, debilidad de músculos respiratorios y cardiomiopatía dilatada. La supervivencia típicamente es de pocos meses.

03

FORMA HEPÁTICA PROGRESIVA

La más común. Se presenta en los primeros meses de vida con falta de crecimiento, hepatomegalia y progresión a cirrosis hepática irreversible. Sin trasplante hepático, la muerte ocurre típicamente antes de los 5 años de edad.

04

FORMA NEUROMUSCULAR NO PROGRESIVA

Presentación variable con miopatía y/o afectación cardíaca sin progresión hepática significativa.

05

ENFERMEDAD DE CUERPOS DE POLIGLUCOSANO DEL ADULTO (APBD)

Forma de inicio tardío (edad media-adulta) caracterizada por enfermedad neurodegenerativa con vejiga neurogénica, paraparesia espástica y neuropatía periférica.

GLUCOGENOSIS tipo IV

Forma Clásica (Hepática)



Inicio

Infancia temprana.

Manifestaciones

Hepatoesplenomegalia, **hipocrecimiento**
La hipoglucemia no es típica inicialmente
(aparece tarde con **cirrosis/ascitis**).

Progresión

Rápida a insuficiencia hepática terminal
(requiere **trasplante**).
Riesgo de **carcinoma hepatocelular**.

Forma Neuromuscular



Inicio

Heterogéneo (Desde *in utero* hasta la 6ª década).

Manifestaciones

Miopatía, miocardiopatía.
Elevación de **Creatina Quinasa (CK)**.

Progresión

Variable. Las formas tardías evolucionan a
trastornos multisistémicos.

DIAGNÓSTICO Glucogenosis tipo IV

- ▶ **Estudios de laboratorio:** Transaminasas elevadas, hiperlipidemia, hipoglucemia en ayuno (en formas hepáticas), elevación CK (en formas neuromusculares).
- ▶ **Biopsia hepática/muscular:** Acumulación de poliglucosano con tinción característica (PAS positivo, resistente a diastasa).
- ▶ **Análisis genético:** Identificación de variantes patogénicas bialélicas en GBE1 (panel genético o secuenciación del exoma/genoma completo).
 - ❖ *Se describe una mutación intrónica profunda en un 30% de pacientes con ABPD, que inicialmente se consideraban heterocigotos sintomáticos, que produce un splicing anormal del ARN.*
- ▶ **Actividad enzimática:** Deficiencia de GBE en leucocitos, fibroblastos o tejido hepático/muscular (generalmente <5-20% de actividad normal).

TRATAMIENTO GSD tipo IV

- ▶ NO EXISTE TRATAMIENTO ESPECÍFICO
- ▶ La GSD IV es un trastorno multisistémico, que requiere manejo por un **equipo multidisciplinar**: CLÍNICO con experiencia, Genetista metabólico/neurogenetista, clínicos implicados según el espectro de la enfermedad (neuroólogo, digestivo, rehabilitador, endocrinólogo...)
 - **Manejo nutricional**: evitar ayuno prolongado, comidas frecuentes, ricas en proteínas y bajas en carbohidratos simples...
 - **Trasplante hepático**: indicado en la forma hepática progresiva para prevenir insuficiencia hepática. Mejora la supervivencia, aunque puede ocurrir progresión sistémica post-trasplante con depósitos en corazón y músculo.
 - **Trasplante cardíaco**: casos con cardiomiopatía severa.
 - **Terapia de soporte**: monitorización multiorgánica (hepático, cardíaco, neuromuscular), fisioterapia, manejo de complicaciones.

PRONÓSTICO Glucogenosis tipo IV

- ▶ El pronóstico es variable, según el fenotipo de la enfermedad:
 - Las formas neonatales son fatales.
 - La forma hepática progresiva sin trasplante tiene mal pronóstico (fallecimiento antes de los 5 años). El trasplante hepático mejora significativamente la supervivencia.
 - La APBD tiene curso neurodegenerativo progresivo pero generalmente más prolongado.

VÍAS DE INVESTIGACIÓN:

- ❖ **Terapia génica con vectores adeno-asociados (AAV).**
- ❖ **Terapia de rescate farmacológico con péptidos estabilizadores de la enzima mutante,** han mostrado resultados prometedores en estudios preliminares.



gracias