

Miopatías metabólicas

Carmen Navarro, Susana Teijeira, Beatriz San Millán

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

DEFINICIÓN

Las miopatías metabólicas son enfermedades que afectan exclusiva o predominantemente al músculo esquelético, debidas a un déficit enzimático conocido, genéticamente determinado y causante de la enfermedad.

Se clasifican en tres grandes grupos:

- A) miopatías por alteraciones en el metabolismo del glucógeno (glucogenosis).
- B) miopatías por alteraciones en el metabolismo lipídico.
- C) miopatías debidas a deficiencias de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial.

A) GLUCOGENOSIS MUSCULARES

Se dividen en dos grandes grupos, según cursen con debilidad muscular o con intolerancia al ejercicio.

A 1) Glucogenosis que cursan con debilidad muscular

1. Glucogenosis tipo II, déficit de maltasa ácida o Enfermedad de Pompe

Es una enfermedad autosómica recesiva, progresiva y a menudo fatal, debida al déficit de la alfa-glucosidasa ácida que metaboliza el glucógeno lisosomal. El glucógeno se acumula en el interior de los lisosomas en múltiples células y tejidos.

Formas clínicas: Aunque clásicamente se han considerado las formas infantil, juvenil y del adulto, actualmente se tiende a agruparlas en dos tipos, la infantil y la de inicio tardío, según la edad de comienzo y la gravedad del cuadro clínico.

Forma infantil

Cuadro clínico. Edad de comienzo neonatal, con gran hipotonía, debilidad muscular, hepatomegalia, cardiomegalia y macroglosia. Muerte antes de los dos años, debido a fallo cardíaco o insuficiencia respiratoria.

Datos paraclínicos. Creatín quinasa (CK) moderadamente elevada, enzimas hepáticas y lactodeshidrogenasa (LDH) elevados. Electromiograma (EMG) miopático y descargas pseudomiótónicas características. La curva de ácido láctico y la respuesta a la administración de glucagón y epinefrina son normales.

Diagnóstico. La biopsia muscular y la cutánea son diagnósticas, aunque se requiere la confirmación bioquímica del déficit enzimático. Se trata de una miopatía vacuolar severa con depósito de glucógeno intralisosomal, amilasa sensible, con aumento de la actividad de la fosfatasa ácida, indicador lisosomal. Ultraestructuralmente, se observan acúmulos de glucógeno rodeados de membrana, tanto en fibras musculares como en otras células del intersticio, fibroblastos, células endoteliales y pericitos, músculo liso de paredes vasculares y células perineurales. La biopsia cutánea muestra el

mismo depósito en fibroblastos y otras células dérmicas.

Bioquímica en músculo y fibroblastos cultivados: se encuentra una disminución notable de la actividad de la alfa-glucosidasa ácida, generalmente menor del 1% del nivel de los controles.

Genética. Existe una gran heterogeneidad genética, con más de 100 mutaciones descritas en la región codificante o zonas adyacentes del gen de la alfa-glucosidasa ácida (GAA, 17q23) en homocigosis o doble heterocigosis.

Formas de inicio tardío

Tienen una progresión más lenta y mucho mejor pronóstico. En el adulto, no suele haber afectación sistémica, y los pacientes debutan con debilidad muscular variable y lentamente progresiva, mayor afectación de cintura pelviana, y frecuente insuficiencia

respiratoria, que requiere en ocasiones ventilación mecánica.

La afectación cardiaca no es significativa. La actividad de la GAA en fibroblastos cultivados puede variar entre 10 a un 40% de los valores normales.

Terapia. En formas de inicio tardío es útil la dieta con alto contenido proteico y bajo en carbohidratos, combinada con fisioterapia. El empleo de soporte ventilatorio nocturno no invasivo mejora la hipoxemia nocturna y la hipercapnia diurna. Actualmente, la terapia con alfa-glucosidasa recombinante, aprobada en 2006, ofrece un nuevo campo de tratamiento, con resultados esperanzadores y regresión de la sintomatología, especialmente en las formas de inicio tardío. Para que esta terapia sea eficaz es necesario un diagnóstico temprano de la enfermedad. Entre los efectos adversos destaca el desarrollo de anticuerpos contra la enzima recombinante.

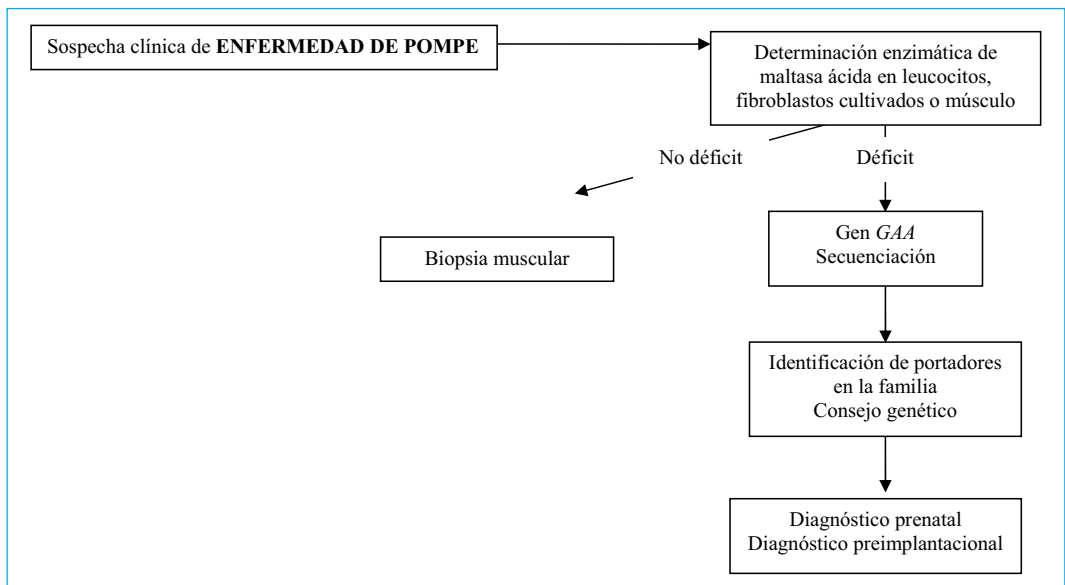


Figura 1. Diagrama de flujo para el estudio de Glucogenosis II.

2. Glucogenosis tipo III, déficit de enzima desramificante o Enfermedad de Cori-Forbes

Cuadro clínico. La sintomatología es cambiante a lo largo de la vida. En el niño, la hipotonía es menos marcada y predomina la hepatomegalia, crisis de hipoglucemia en ayunas, retraso en el crecimiento, producción de cuerpos cetónicos, convulsiones ocasionales e hiperlipidemia. Fibrosis o cirrosis ocasional. Excepcionalmente, se ha descrito miocardiopatía hipertrófica. En la adolescencia los síntomas hepáticos y la hepatomegalia regresan y se hace más marcada la debilidad muscular progresiva, con distribución de cinturas y afectación distal en cuadros evolucionados y en el adulto. Puede existir intolerancia al ejercicio. La herencia es autosómica recesiva.

Datos paraclínicos. La CK está discretamente elevada y los enzimas hepáticos tienen niveles séricos variables. La curva de ácido láctico con ejercicio e isquemia del antebrazo es anómala, con muy escaso aumento de láctico. El EMG es miopático, pudiendo observarse descargas pseudomióticas.

Diagnóstico. La biopsia muscular es muy sugestiva, especialmente en el adolescente o adulto, pero el diagnóstico se debe confirmar bioquímicamente. Se trata de una miopatía vacuolar severa con depósito de glucógeno libre, amilasa sensible, sin aumento de la actividad de fosfatasa ácida.

Bioquímica: disminución notable o ausencia de la actividad de la amilo-1,6-glucosidasa o enzima desramificante del glucógeno, en fibroblastos cultivados y en músculo.

Genética. Se han descrito escasas mutaciones en la región codificante o zonas adyacentes del gen de la amilo-1,6 glucosidasa (AGL, 1p21) en homocigosis o doble heterocigosis.

3. Glucogenosis tipo IV, déficit de enzima ramificante o Enfermedad de Andersen

Cuadro clínico. Esta rara enfermedad es de comienzo típicamente neonatal, con hipotonía y debilidad muscular grave, hepatomegalia, esplenomegalia, cirrosis hepática e hipertensión portal. Miocardiopatía severa y afectación de sistema nervioso central (SNC). La muerte se suele producir en los primeros años de vida, generalmente por fallo hepático.

Datos paraclínicos. La CK sérica está variablemente aumentada. El test del ácido láctico y la respuesta al glucagón y a la epinefrina son normales. El EMG es miopático, inespecífico.

Diagnóstico. El examen ultraestructural del músculo es diagnóstico por la estructura típica de los depósitos de glucógeno anómalo o amilopectina. Ópticamente, es una miopatía vacuolar con depósito de glucógeno parcialmente resistente a la digestión con amilasa. La biopsia hepática es también diagnóstica por microscopía electrónica.

Bioquímica: disminución notable o ausencia de la actividad del enzima ramificante en fibroblastos cultivados y músculo.

Genética. Se han descrito escasas mutaciones puntuales en la región codificante del gen (GBE1, 3p12).

A 2) Glucogenosis que cursan con intolerancia al ejercicio y mioglobinuria

1. Glucogenosis tipo V, déficit de miofosforilasa o Enfermedad de McArdle

A diferencia de las anteriores glucogenosis, ésta afecta exclusivamente al músculo esquelético.

Cuadro clínico. Es la glucogenosis muscular más frecuente y se hereda de forma autosómica recesiva. Los síntomas aparecen en la ado-

lescencia o juventud, siendo raros en la infancia. Se han descrito casos excepcionales de una forma infantil con muerte precoz. Es característica la intolerancia al ejercicio, con mialgias, calambres musculares y rigidez muscular. Alrededor de un 50% de los casos presenta crisis de mioglobinuria tras el ejercicio intenso, y en la mitad de éstos puede desencadenarse un fracaso renal agudo. Es típico el llamado «fenómeno del *second wind*» o recuperación parcial tras el reposo después de un episodio de intolerancia.

Datos paraclínicos. Más del 90% de los casos presentan CK moderadamente elevada en periodos intercríticos y muy elevada tras las crisis (hasta 100 veces o más el valor normal). El test del ácido láctico con ejercicio e isquemia muestra una curva característicamente plana y discreto aumento del amonio.

La electromiografía muestra un patrón mio-pático o normal en periodos intercríticos.

Diagnóstico. La biopsia muscular es siempre diagnóstica, ya que la actividad de la miofosforilasa es nula. Esta reacción se puede determinar histoquímicamente. Se trata de una miopatía vacuolar moderada con depósito de

glucógeno subsarcolémico amilasa sensible. El examen estructural muestra acúmulos de glucógeno libre, no lisosomal, preferentemente subsarcolémico.

Bioquímica: disminución notable o ausencia de la actividad de la miofosforilasa en músculo.

Genética. Hay un elevado grado de heterogeneidad genética con más de 70 mutaciones descritas en la región codificante o zonas adyacentes del gen (*PYGM*, 11q13) en homocigosis o doble heterocigosis. La mutación más frecuente (R49X) es una mutación «*nonsense*» situada en el exón 1, con una frecuencia alélica variable entre el 32 y 64% de los casos, descrita en Europa y EEUU. La mutación «*missense*» G204S es la segunda en frecuencia en países europeos (7-10%), mientras que en España la W797R tiene una frecuencia del 14%. Esta mutación no se ha descrito en otros países. El estudio de estas 3 mutaciones en pacientes españoles es positivo en el 54% aproximadamente, por lo que algunos autores recomiendan el estudio genético en lugar de la biopsia muscular si la sospecha clínica de enfermedad de McArdle es alta.

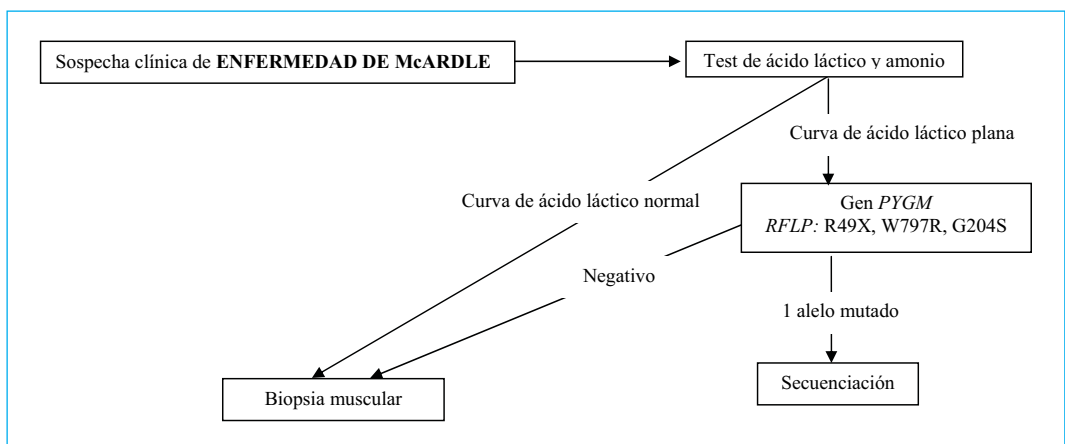


Figura 2. Diagrama de flujo para estudio de Glucogenosis V
RFLP: restriction fragment length polymorphism.

2. Glucogenosis tipo VII, déficit de fosfofructoquinasa o Enfermedad de Tarui

Cuadro clínico. Es similar al de la enfermedad de McArdle, con intolerancia al ejercicio, mialgias, calambres y rigidez muscular, de inicio en la juventud, aunque se han descrito variantes.

Datos paraclínicos. CK elevada de forma inconstante y EMG generalmente miopático.

Diagnóstico. La biopsia muscular es diagnóstica por la negatividad histoquímica de la fosfofructoquinasa (PFK). Morfológicamente es una miopatía vacuolar con depósito de glucógeno subsarcolémico que se digiere parcialmente con la amilasa.

Bioquímica: disminución notable o ausencia de la actividad de PFK en músculo, que se puede determinar por métodos histoquímicos.

Genética. Gran heterogeneidad, con diversas mutaciones descritas en el gen (*PFKM*, 12q13.3) en homocigosis o doble heterocigosis.

3. Otras glucogenosis musculares menos frecuentes

Déficits de fosforilasa b quinasa o glucogenosis VIII, fosfoglicerato quinasa (IX), fosfoglicerato mutasa (X) y lactato deshidrogenasa (XI). Son formas leves, con intolerancia al ejercicio y mialgias, de inicio en la adolescencia o juventud. La biopsia muscular no es específica y el diagnóstico se realiza con las determinaciones bioquímicas pertinentes en músculo.

B) MIOPATÍAS LIPÍDICAS

Estas enfermedades se caracterizan por la alteración en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria

donde son metabolizados mediante la β - oxidación, proporcionando la energía necesaria al músculo. Además del músculo pueden estar afectados otros tejidos, especialmente el hígado, corazón y el SNC, dando lugar a cuadros clínicos diferentes.

1. Déficit primario de carnitina muscular

Clínica. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva por déficit de carnitina, encargada de transportar los ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria. Se inicia en la infancia y cursa con cardiomiopatía progresiva en el 50 % de los casos, fallo cardíaco y miopatía con debilidad proximal y de tronco. Ocasionalmente puede haber encefalopatía.

Diagnóstico. La biopsia muscular es característica y muestra numerosos acúmulos de lípidos neutros, sobre todo en las fibras de tipo 1. Se puede encontrar depósitos en corazón e hígado. El diagnóstico de certeza requiere la determinación de los niveles de carnitina en músculo.

El déficit primario de carnitina está causado por mutaciones en el gen *SLC22A5* (*solute carrier family 22 member 5*), también denominado *OCTN2*, localizado en 5q31. La mayoría de las mutaciones descritas son *nonsense* y producen ausencia de actividad transportadora de carnitina. Las mutaciones *missense* identificadas mantienen una actividad transportadora de carnitina residual. No se ha descrito correlación genotipo-fenotipo.

2. Déficit sistémico de carnitina

Clínica. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Se inicia en la infancia y cursa con hipotonía, debilidad muscular, miocardiopatía, encefalopatía hipoglucémica, retraso en el crecimiento y anemia.

Diagnóstico. El diagnóstico es bioquímico, con niveles de carnitina reducidos en fibroblastos cultivados y en otros tejidos como hígado, corazón y riñón.

Hay formas de deficiencia de carnitina sistémica secundaria a síndrome de Fanconi, defectos de la cadena respiratoria mitocondrial o insuficiencia renal aguda.

3. Déficit muscular de Carnitina Palmitoil Transferasa (CPT II)

Clinica. De herencia autosómica recesiva, se inicia en la primera o segunda década de la vida. Los síntomas se desencadenan por el ejercicio prolongado y consisten en crisis de mialgias, calambres, debilidad muscular y rigidez con mioglobinuria, y en casos severos fracaso renal agudo. Las crisis se favorecen con el ayuno, la fiebre, el frío o el «stress». Característicamente cuando se desencadena una crisis no se puede frenar su evolución.

El aumento de CK en las crisis es muy elevado, pudiendo llegar a cifras de 100 veces lo normal o más.

Diagnóstico. La biopsia muscular es inespecífica y en los periodos intercríticos suele ser normal. Si la biopsia se realiza tras una crisis, se encuentra necrosis, miofagia y ocasionalmente infiltrados inflamatorios que pueden dificultar el diagnóstico correcto.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de la actividad de la CPT en músculo, leucocitos o fibroblastos, o por genética molecular.

El gen *CPT2* está localizado en 1p32. Se han identificado más de 20 mutaciones diferentes, siendo la más frecuente la Ser113Leu que se encuentra en el 60% de los alelos mutados. La segunda mutación más frecuente, identificada en aproximadamente el 20% de los pa-

cientes, es la 413delAG. Existe controversia entre los diferentes autores en cuanto a la correlación fenotipo-genotipo.

4. Otras formas de déficit de Carnitina Palmitoil Transferasa

Se distingue una forma neonatal fatal que cursa con crisis severas de hipoglucemia, esteatosis generalizada y muerte a los pocos días de vida. Característicamente los niños presentan múltiples malformaciones orgánicas como displasia renal quística, nefromegalia, microgiria, hemorragia subaracnoidea y dismorfismo facial.

La forma infantil presenta crisis de hipoglucemia, letargia, convulsiones, hepatomegalia, fallo renal, cardiomegalia y arritmia, con daño cerebral secundario.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de la actividad de la CPT II, que suele ser menor del 10 % de la normal.

C) MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

La mayor parte de las enfermedades mitocondriales son de herencia materna debido a mutaciones en el ADN mitocondrial, aunque se han descrito casos de herencia autosómica por mutaciones en el ADN nuclear que codifica proteínas mitocondriales. En el caso de mutaciones en el ADN mitocondrial, la gran heterogeneidad clínica que existe viene determinada por la diferente proporción de ADN normal y mutado que hay en las células y tejidos (heteroplasmia). Es necesaria una cantidad mínima de ADN mitocondrial mutado (efecto umbral) para causar patología en determinado tejido o individuo.

A menudo, la biopsia muscular es muy característica, con fibras “*ragged-red*» o «rojo rasgadas» (FRR) y aumento de la actividad de la succinato deshidrogenasa (SDH) indicativas de proliferación mitocondrial, y fibras citocromo oxidasa (COX) negativas.

La gran mayoría se manifiesta en la edad adulta, aunque los siguientes cuadros clínicos pueden aparecer en la infancia o en la adolescencia:

1. Oftalmoplejia externa progresiva (PEO)

Clínica. De inicio en la adolescencia o juventud, cursa con miopatía ocular aislada, ptosis palpebral bilateral y debilidad de los músculos extraoculares. Es frecuente la debilidad muscular proximal, con intolerancia al ejercicio. Se puede asociar encefalopatía y retinopatía.

La biopsia muscular muestra FRR y fibras COX negativas.

Genética. En el 50% o más de los casos se observan grandes deleciones o duplicaciones (o ambas) del ADN mitocondrial, generalmente esporádicas. Se han descrito mutaciones puntuales en el gen del tRNA^{Leu} de herencia materna, también asociadas a cuadros de MELAS (acrónimo de *MyoEncephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*).

Menos frecuentemente, la herencia puede ser autosómica recesiva o dominante, debido a deleciones múltiples del ADN mitocondrial secundarias a defectos en genes nucleares.

2. Síndrome de Kearns-Sayre

Clínica. De inicio en la niñez o adolescencia, se caracteriza por oftalmoplejia externa progresiva, retinitis pigmentaria, ataxia, retraso en el crecimiento, sordera neurosensorial, alteraciones de la conducción cardíaca y au-

mento de proteínas en líquido céfalo-raquídeo. Puede haber alteraciones endocrinas asociadas. Es fatal en la segunda o tercera década de la vida. La mayoría de los casos son esporádicos.

La biopsia muscular muestra FRR, fibras COX negativas, y anomalías morfológicas ultraestructurales con frecuentes inclusiones paracrystalinas en las crestas mitocondriales.

Genética. El 90 % de los pacientes presenta reordenamientos del ADN mitocondrial (deleciones, duplicaciones o ambas), siendo la mutación más frecuente la deleción de 4977 pares de bases, también identificada en pacientes con PEO.

3. Epilepsia mioclónica con fibras *ragged-red* (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers, MERRF)

Clínica. De inicio en la juventud tardía o en el adulto, cursa con epilepsia mioclónica, ataxia y debilidad muscular, aunque existe una gran heterogeneidad clínica, incluso intrafamiliar. Se han descrito casos con demencia, neuropatía periférica, sordera, atrofia óptica, talla corta, lipomas múltiples y paraparesia espástica.

Puede haber aumento del ácido láctico sérico y en LCR.

La biopsia muscular presenta, aunque no siempre, FRR y fibras COX negativas.

Genética. El 80 % de los casos está asociado a la mutación puntual A8344G del gen mitocondrial tRNA^{Lys}, aunque se han descrito otras mutaciones en los genes del tRNA^{Lys} y del tRNA^{Ser}, esta última asociada a un síndrome similar al MERRF. Es frecuente encontrar cuadros superpuestos entre MERRF y MELAS con una mutación característica en el gen del tRNA^{Ser}.

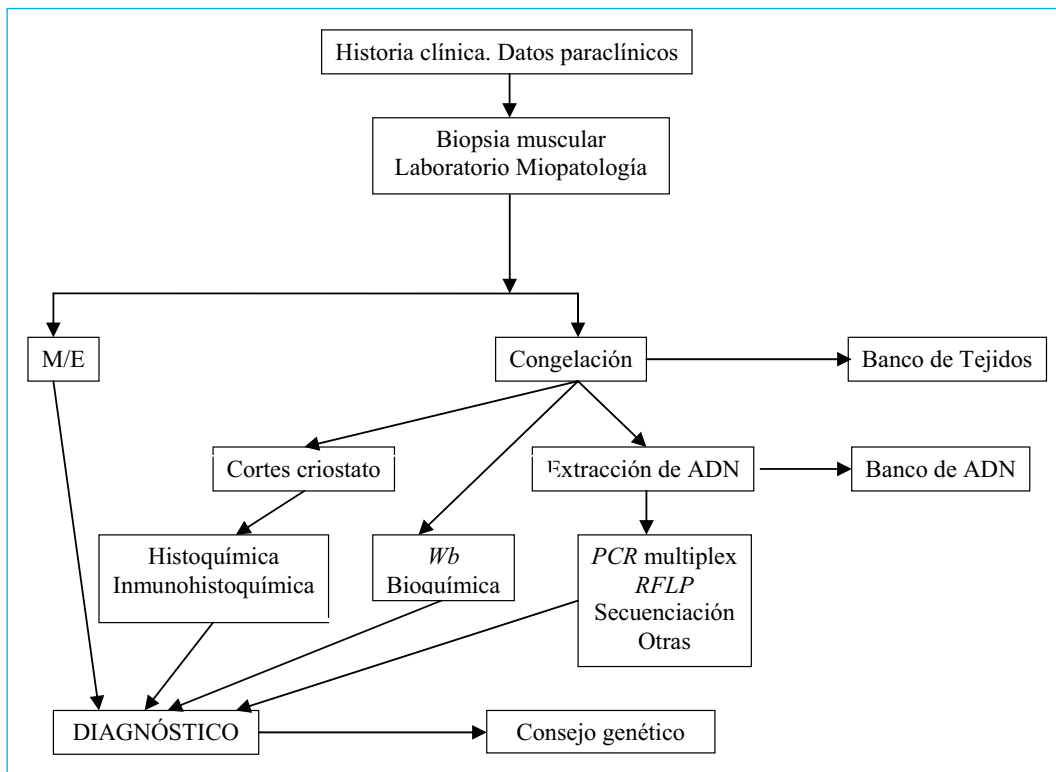


Figura 3. Diagrama de flujo para biopsia muscular.

M/E: microscopía electrónica; Wb: Western blot; PCR: Polymerase Chain Reaction; RFLP: restriction fragment length polymorphism.

BIBLIOGRAFÍA

- DiMauro S, Servidei S, Tsujino S. Disorders of Carbohydrate Metabolism: Glycogen Storage Diseases. In RN Rosenberg, SB Prusiner, S DiMauro, RL Barchi (eds). The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997: 1067-1097
- DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. Muscle Nerve 2001; 24: 984-999
- R Fernández-Hojas, ML Huie, C Navarro, C Domínguez, M Roig, D López-Coronas, S Teixeira, K Anyane-Yeboah, R Hirschhorn. Identification of six novel mutations in the acid alpha-glucosidase gene in three Spanish patients with infantile onset glycogen storage disease type II (Pompe's disease). Neuromuscul Disord 2002; 12: 159-166
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007; 68: 99-109
- MA Martín, JC Rubio, J Buchbinder, R Fernández-Hojas, P del Hoyo, S Teixeira, J Gámez, C Navarro, JM Fernández, A Cabello, Y Campos, C Cervera, JM Culebras, AL An-

- dreu, R Fletterick, J Arenas. Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): a genotype-phenotype correlation study. *Ann Neurol* 2001; 50: 574-581.
6. Rubio JC, Garcia-Consuegra I, Nogales-Gadea G, Blazquez A, Cabello A, Lucia A, Andreu AL, Arenas J, Martin MA. A proposed molecular diagnostic flowchart for myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in blood samples from Spanish patients. *Hum Mutat* 2007; 28: 203-204.
 7. DiMauro S, Bruno C. Glycogen storage diseases of muscle. *Current Opinion in Neurology* 1998; 11: 477-484
 8. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, et al. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. *N. Engl J Med* 1988; 319: 1331-1336
 9. DiMauro S, DiMauro-Melis PM. Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science* 1973; 182: 929-931
 10. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency: clinical, morphologic, biochemical and pathophysiological features. *Neurology* 1975; 25: 16-24
 11. Wieser T, Deschauer M, Olek K, Hermann T, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology* 2003; 60: 1351-1353
 12. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1293-1299
 13. Blementhal DT, Shanske S, Schochet SS, et al. Myoclonus epilepsy with ragged red fibers and multiple mtDNA deletions. *Neurology* 1998; 50: 524-525
 14. Jacobs HT. Pathological mutations affecting mitochondrial protein synthesis. In Holt I (ed). *Genetics of mitochondrial diseases*. Oxford University Press, 2003: 125-144
 15. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *New Engl J Med* 2003; 348: 2656-2668.

NOTAS
