

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA**

**CONTRIBUCIÓN A LA CARACTERIZACIÓN  
CLÍNICA Y GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE  
McARDLE.**

**TESIS PRESENTADA POR Don JOSEP GAMEZ CARBONELL  
BARCELONA, 2002**



## **TESIS DOCTORAL**

Programa de Doctorado: Medicina.

### **CONTRIBUCIÓN A LA CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE McARDLE**

Memoria presentada por Josep Gámez Carbonell para optar al grado de Doctor en  
Medicina

Tesis doctoral realizada conjuntamente en el Servicio de Neurología y el Centro de  
Investigacions en Bioquímica y Biología Molecular del Hospital Vall d'Hebron de  
Barcelona bajo la co-dirección del Prof. Dr. Carlos Cervera y del Dr. Antoni L. Andreu.

Tesis adscrita al Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor: Prof. Dr. Agustín Codina Puiggrós

El interesado:

**Ldo. Josep Gámez Carbonell**

Los Directores de la tesis:

**Prof. Dr. Carlos Cervera Radigales**

**Dr. Antoni L. Andreu i Pérez**

## **JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS**

La Unidad de Patología Neuromuscular del Servicio de Neurología del Hospital General Universitari Vall d'Hebron de Barcelona (Prof. C. Cervera Radigales) funciona desde 1984, y debido a su volumen de pacientes, investigación y experiencia, es una de las más prestigiosas de nuestro país.

La colaboración del Servicio de Neurología (Prof. A. Codina Puiggrós), de calidad científica incontrovertible y de la Unidad de Genética Molecular (Dr. Antonio L. Andreu) del Centro de Investigaciones de Bioquímica y Biología Molecular (Prof. S. Schwartz), han contribuido al desarrollo de esta Unidad.

El proyecto de esta tesis surgió de la necesidad de investigar y profundizar los conocimientos en una larga serie de familias afectas de la Enfermedad de McArdle, controladas en nuestra Unidad. Estas familias estaban pendientes de caracterizar genéticamente y de investigar la existencia de una posible correlación clínico-genética, ya que en algunas enfermedades neuromusculares hereditarias, el fenotipo clínico resultante está claramente influenciado por el tipo de mutación implicada.

Como resultado de esta colaboración entre los investigadores clínicos y los básicos, han surgido una importante serie de becas, ponencias, comunicaciones y publicaciones en revistas internacionales de prestigio.

El conjunto de investigaciones en la Enfermedad de McArdle o Glucogenosis V, razón de esta tesis, ha producido una serie de trabajos que se describen en el apartado VII de este volumen y que representan importantes aportaciones a la literatura de esta enfermedad.

*En record del meu pare*

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, expreso mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. Carlos Cervera, del Servicio de Neurología y al Dr. Antonio Luis Andreu, del Centro de Investigaciones en Bioquímica y Biología Molecular por haber dirigido esta tesis y conseguir mediante su estímulo diario, en ocasiones incómodo para mí, que la finalizara.

Al Prof. Dr. Agustín Codina Puiggrós, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitari Vall d'Hebron y Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Barcelona, por todas sus enseñanzas y por saber transmitirme su ilusión por el difícil arte de la Semiología.

A todo los médicos del Servicio de Neurología, que han facilitado con su estímulo y colaboración que se realizara la presente tesis. También quisiera destacar a todos aquellos médicos residentes que se formaron en nuestro Servicio, muchos de ellos ya neurólogos de prestigio, que me ayudaron en el estudio de los pacientes aquí presentados.

Al Prof. Dr. Simón Schwartz Riera, Jefe de Servicio de Bioquímica y Director del Centro de Investigaciones en Bioquímica y Biología Molecular, por toda su ayuda y colaboración y por permitirme acceder a su Laboratorio.

A la Dra Encarnació Riudor y al Dr. J. Antonio Arranz de la Unidad de Metabolopatías del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, por su colaboración en las técnicas de determinación de lactato, piruvato y amoniaco.

A la Dra. Carmen Navarro y a todo su equipo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Meixoeiro de Vigo, por su ayuda en la tipificación histológica de las biopsias musculares.

## AGRADECIMENTOS

---

Al Prof. Dr. Joaquín Arenas y su formidable equipo de becarios del Centro de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, de los que destaco especialmente a Miguel Angel Martín, Juan Carlos Rubio, Yolanda Campos y Alberto García.

Al Departamento de Neurología de la Columbia-Presbyterian University de Nueva York, y en especial al Profesor Salvatore DiMauro, al Dr. Michio Hirano y al Dr. Eduardo Bonilla por su colaboración en el estudio de gran parte de los pacientes.

Al Dr. Claudio Bruno, actualmente en el Instituto G. Gaslini de la Universidad de Génova, y que durante su estancia en la Columbia-Presbyterian University nos ofreció su colaboración en la caracterización molecular de nuestros primeros pacientes.

Mi agradecimiento a la Dra. Elena García Arumí, Dr. Lluís Palenzuela, Dr. Joan López, Cristófol Vives y Ricardo Gonzalo, que me ayudaron en las diferentes técnicas de Laboratorio. Quiero también destacar especialmente a Israel Fernández, quien intervino de forma directa en este proyecto.

A otros contribuyentes del CIBBIM, como Ramiro Martínez, María Fernández y Laura García, que realizaron la extracción del ADN. En Nuria Prim y María José Colón tuve dos valiosas baluartes para superar todos los problemas logísticos que se presentaron.

A las enfermeras de nuestro Servicio, en especial a Mercè Badía y Emy Edo, que tuvieron la gentileza de colaborar en la realización de todas aquellas exploraciones cruentas o no, necesarias para esta investigación. Su gran vocación profesional y la amistad que nos une, fueron elementos imprescindibles para superar los numerosos obstáculos que se presentaron, propios del funcionamiento de un gran hospital como es el nuestro.

También expreso mi gratitud a Ana Abad, Cristina Puyal y Montserrat Bartralot, bibliotecarias de nuestro Hospital, que siempre fueron capaces de satisfacer mis peticiones de revistas y libros, aunque ello las obligara a laboriosas búsquedas.

A Francesc Carmona, profesor de la Universidad de Barcelona, quien tuvo la bondad de asesorarme en el diseño de la recogida de datos y su posterior tratamiento estadístico.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos los compañeros y amigos que se han interesado por esta tesis doctoral, y cuya simple enumeración no expresaría mi entera gratitud.

Y finalmente, quiero agradecer especialmente a mi familia su apoyo. A Mercè, mi compañera y amiga, quien me ayudó a corregir las versiones preliminares. Además de su ilimitada paciencia, su inteligencia y su buena voluntad para dejarlo todo cuando necesitaba su opinión han sido claves para mi trayectoria humana y profesional. A mi hijo por su gran transigencia. A mis hermanas y padres por que han hecho posible que hoy esté aquí.

## AGRADECIMENTOS

---

---

# ÍNDICE

<b>1.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1 Concepto y clasificación de las miopatías	3
1.2 Estructura del músculo esquelético	4
1.3 Fisiología de la contracción muscular	8
1.4 Glucogenólisis y Glucólisis	12
1.5 Recuerdo histórico de las glucogenosis	14
1.6 Rasgos clínicos comunes de las glucogenosis	16
1.7 Clasificación de las glucogenosis	17
1.8 Enfermedad de McArdle	18
1.8.1 Características clínicas de la enfermedad	18
1.8.2 Fisiopatología	26
1.8.3 Características histológicas	32
1.8.4 Características bioquímicas de la enfermedad	34
1.8.5 Características electromiográficas	36
1.8.6 Otros hallazgos en la enfermedad	37
1.8.7 Genética molecular: heterogeneidad alélica	38
1.8.8 Correlación clínico-genética	41
1.8.9 Tratamiento	43
<b>2.- OBJETIVOS</b>	<b>47</b>
<b>3.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>51</b>
3.1 Familias y pacientes estudiados	53
3.1.1 Grupo de pacientes del estudio	53
3.1.2 Pedigrís de las familias estudiadas	54
3.2 Métodos	65
3.2.1 Evaluación clínica de los pacientes	65
3.2.1.1 Entrevista	65

3.2.1.2 Exploración física	67
3.2.2 Exploraciones complementarias	68
3.2.2.1 Estudios bioquímicos de rutina	68
3.2.2.2 Estudio neurofisiológico	69
3.2.3 Test del ejercicio isquémico del antebrazo	69
3.2.3.1 Técnica	70
3.2.3.2 Análisis del lactato	70
3.2.3.3 Análisis del piruvato	71
3.2.3.4 Análisis del amoniaco	71
3.2.4 Estudios histológicos	72
3.2.4.1 Biopsia muscular con técnica a "cielo abierto"	72
3.2.4.2 Biopsia muscular por aguja	73
3.2.4.3. Procesamiento de las muestras	74
3.2.4.3.1 Tinciones Utilizadas	74
3.2.4.3.2 Composición preparados utilizados	79
3.2.5 Estudios genético-moleculares	82
3.2.5.1 Extracción de las muestras de sangre	82
3.2.5.2 Extracción del ADN total a partir de la sangre	83
3.2.5.3 Extracción de RNA total a partir de músculo	86
3.2.5.4 Amplificación del gen de la miofosforilasa (PYGM)	88
3.2.5.5 Purificación de los productos de PCR	93
3.2.5.6 Reacción PCR de secuenciación automática	94
3.2.5.7 Purificación de los productos de secuenciación	94
3.2.5.8 Preparación de la muestra e inyección en el secuenciador	95
3.2.5.9 Tratamiento del ADN con enzimas de restricción	95
3.3 Metodología Estadística	96
<b>4.- RESULTADOS</b>	<b>99</b>
4.1 Resultados por familias	101
Familia PYGM-01	101
Familia PYGM-02	107

Familia PYGM-03	110
Familia PYGM-04	113
Familia PYGM-05	119
Familia PYGM-06	122
Familia PYGM-07	125
Familia PYGM-08	134
Familia PYGM-09	139
Familia PYGM-10	145
Familia PYGM-11	147
Familia PYGM-12	151
Familia PYGM-13	157
Familia PYGM-14	160
Familia PYGM-15	164
Familia PYGM-16	166
Familia PYGM-17	169
Familia PYGM-18	172
Familia PYGM-19	174
Familia PYGM-20	177
Familia PYGM-21	179
4.2 Resultados de la caracterización clínica de la serie por individuos	186
4.2.1 Variables demográficas de los pacientes	186
4.2.2 Variables clínicas de los pacientes	187
4.2.2.1 Episodios de mioglobinuria	187
4.2.2.1 Taquicardia	188
4.2.2.2 <i>Second Wind</i> y resistencia en el test isquémico	189
4.2.2.3 Repercusión sobre la actividad laboral	190
4.2.3 Variables bioquímicas	190
4.2.3.1 Parámetros bioquímicos de rutina	190
4.2.3.2 Curva de lactato, piruvato y amoniaco	191
4.2.4 Fenotipos observados	191
4.3 Resultados de la caracterización clínica de la serie por familias	192

## ÍNDICE

---

4.3.1	Consanguinidad de las familias	192
4.3.2	Origen geográfico de las familias	194
4.3.3	Familias con patrón de herencia pseudodominante	195
4.4	Resultados de la Caracterización Molecular	195
4.4.1	Mutaciones identificadas	195
4.4.2	Distribución de las mutaciones por familias	196
4.5	Correlación clínico-genética en la serie	197
<b>5.-</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>199</b>
5.1	Heterogeneidad clínica	201
5.1.1	Fenotipos más frecuentes en la serie	201
5.1.2	Otras manifestaciones atípicas	205
5.1.3	Importancia de las pruebas de laboratorio	208
5.1.4	Probable factor hormonal protector	209
5.2	Heterogeneidad alélica	210
5.3	Correlación fenotipo-genotipo	218
<b>6. -</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>221</b>
<b>7.-</b>	<b>PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTA TESIS</b>	<b>225</b>
<b>8.-</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>241</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**



# 1-INTRODUCCIÓN

## 1.1.- CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS.

Las miopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al músculo esquelético. Se caracterizan por una alteración estructural o funcional de las fibras musculares. Se distinguen dos grandes grupos. Un primer grupo, las **miopatías hereditarias**, constituido por trastornos transmitidos genéticamente. Los antecedentes familiares clínicos son esenciales. Tradicionalmente, se han clasificado atendiendo al patrón de herencia y a los hallazgos histológicos. Sin embargo, muchas de estas miopatías presentan similitudes en el examen microscópico, haciendo difícil su diferenciación en base a los hallazgos histológicos.

En la última década, en muchas de estas miopatías hereditarias, se han identificado los genes implicados, las proteínas alteradas, el defecto enzimático o la alteración metabólica responsable. Estas aportaciones de la biología molecular han revolucionado los conceptos clínicos y las clasificaciones hasta el momento vigentes. Actualmente, las miopatías hereditarias se clasifican de acuerdo según el defecto genético responsable (Servidei 2002), resultando la siguiente clasificación:

1. DISTROFIAS MUSCULARES
2. DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS
3. MIOPATÍAS DISTALES
4. MIOPATÍAS CONGÉNITAS
5. OTRAS MIOPATÍAS
6. SÍNDROMES MIOTÓNICOS
7. CANALOPATÍAS
8. MIOPATÍAS CON CARDIOMIOPATÍA
9. MIOPATÍAS METABÓLICAS PRIMARIAS
10. MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Las **miopatías adquiridas** constituyen el segundo grupo de miopatías. Consisten en un conjunto de enfermedades -no hereditarias-, en el que primaria o secundariamente se

afecta el músculo esquelético. Se incluyen las miopatías inflamatorias primarias, las miopatías asociadas a: infecciones, enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, neoplasias, trastornos endocrinológicos, procesos hematológicos, enfermedades gastrointestinales y aquellas miopatías secundarias a fármacos, tóxicos, drogas o venenos.

Las **miopatías metabólicas primarias** son trastornos poco frecuentes y están producidas por un defecto bioquímico, generalizado o confinado al músculo, que afecta a cualquiera de las vías metabólicas responsables de la producción del adenosintrifosfato (ATP). Las principales son:

- las producidas por trastornos de los hidratos de carbono o Glucogenosis,
- las miopatías producidas por trastornos del metabolismo de los lípidos,
- las miopatías mitocondriales y
- los trastornos del metabolismo de los nucleótidos (déficit de mioadenilato deaminasa).

Las miopatías mitocondriales, aunque técnicamente son miopatías metabólicas, habitualmente se estudian como grupo propio.

La **enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V**, descrita en 1951, pertenece al subgrupo de miopatías metabólicas primarias producidas por trastornos del metabolismo del glucógeno (McArdle 1951). Está producida por un déficit de miofosforilasa, enzima que interviene en el primer paso del proceso metabólico de la degradación del glucógeno.

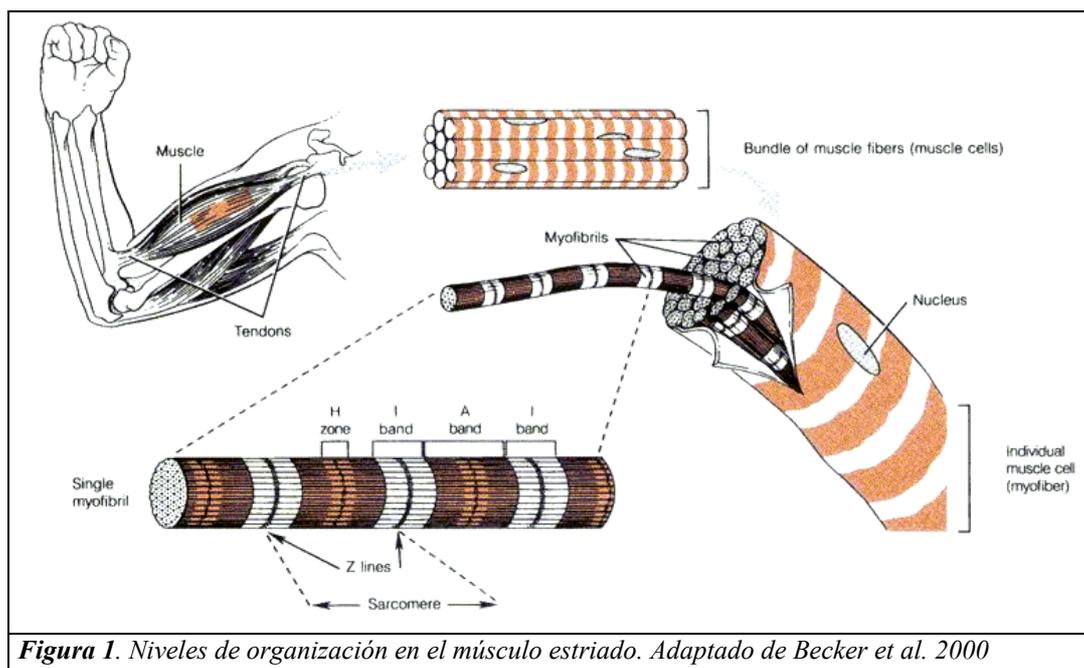
## 1.2.- ESTRUCTURA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo está constituido por numerosas fibras musculares que se agrupan formando fascículos. Las fibras musculares son células multinucleares, alargadas, con un grosor

que oscila entre 10 y 80 micras. La longitud de la fibra acostumbra a ser la misma que la del músculo al que pertenecen.

Cada fibra muscular está formada por múltiples miofibrillas, que al ser examinadas al microscopio electrónico, muestran una estructura claro-oscura alternante. Las zonas claras, denominadas **bandas I**, se intercalan con otras oscuras, denominadas **bandas A**. En cada banda I, a su vez, puede distinguirse una línea más oscura, denominada **línea o disco Z**. También en las **bandas A** es posible distinguir subestructuras: en los extremos puede distinguirse una región más clara y en el centro una línea más oscura, denominada **línea H o M** (Figura 1).

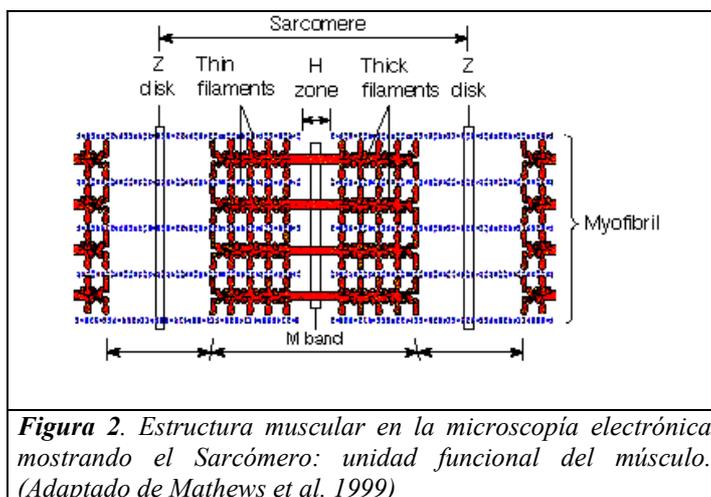
La unidad funcional básica de cada miofibrilla se conoce como **sarcómero** y se define como la zona comprendida entre dos **líneas Z**. En reposo, su longitud es de 2 micras. (Figura 2)



**Figura 1.** Niveles de organización en el músculo estriado. Adaptado de Becker et al. 2000

En el examen ultraestructural, a mayor aumento se observa que las bandas claras y oscuras están constituidas por dos tipos de filamentos orientados horizontalmente y en paralelo: **filamentos gruesos y finos**. Los filamentos finos, que están compuestos por polímeros proteicos de **actina**, forman las bandas claras, mientras que los gruesos, formados por **miosina**, constituyen las bandas oscuras. La **línea M** corresponde al punto

de unión entre el filamento grueso de un sarcómero con el anexo. La zona más oscura de las **bandas A** corresponde a la región de solapamiento entre los filamentos finos y delgados. Durante la contracción, hay un acortamiento de cada sarcómero con disminución de la distancia comprendida entre dos **líneas Z** consecutivas, aunque ni los filamentos gruesos ni los delgados cambian su longitud, ya que hay un deslizamiento de unos sobre los otros. Como consecuencia de este deslizamiento, la anchura de la **banda A** no se modifica durante la contracción.



**Figura 2.** Estructura muscular en la microscopía electrónica mostrando el Sarcómero: unidad funcional del músculo. (Adaptado de Mathews et al. 1999)

Las miofibrillas están suspendidas dentro de la fibra muscular en el **sarcoplasma**, que es muy rico en mitocondrias y contiene grandes cantidades de potasio, magnesio, fosfato y enzimas. En el sarcoplasma se encuentra el retículo sarcoplásmico que acumula calcio, ion de especial importancia en la contracción. Aquellos músculos con contracción más rápida tienen un retículo de mayor tamaño.

En el músculo esquelético podemos establecer dos subtipos de fibras en función de su especialización:

- fibras tónicas
- fibras fásicas

Las fibras tónicas están especializadas en la contracción lenta continua y pueden encontrarse, por ejemplo, en los músculos extraoculares. No producen potenciales de

acción y no los precisan para propagar la excitación, teniendo lugar ésta, gracias a repetidas sinapsis a lo largo de toda la fibra. Las fibras fásicas están especializadas en una contracción espasmódica en los movimientos rápidos de las extremidades.

A su vez, las fibras fásicas se dividen en dos subtipos: lentas y rápidas. La fuerza generada por las fibras de contracción lenta o fibras tipo I, aumenta y disminuye de forma relativamente lenta en respuesta a un potencial de acción. Los músculos compuestos por fibras tipo I, pueden producir cantidades de tensión relativamente pequeñas durante largos periodos sin agotar sus reservas de energía. Esta resistencia a la fatiga es consecuencia de su metabolismo oxidativo, por el cual pueden utilizar glucosa y oxígeno procedente del torrente sanguíneo de forma casi indefinida, generando ATP para el aparato contráctil. Son ricas en mitocondrias, mioglobina y enzimas oxidativas.

Las fibras fásicas de contracción rápida o fibras tipo II se contraen rápidamente. Esto se debe en parte, a que tienen una forma diferente de miosina. Se dividen en dos subtipos, dependiendo de sus procesos metabólicos y su resistencia a la fatiga. Las ***fibras rápidamente fatigables (IIA)*** dependen del metabolismo anaerobio para la producción de fuerza. Tienen depósitos de glucógeno relativamente grandes para proporcionar energía para la fosforilación rápida del ADP, a medida que el glucógeno se convierte en ácido láctico. Sin embargo, el rápido agotamiento de los depósitos de glucógeno y el acúmulo de ácido láctico, limita estas fibras a rápidas explosiones de fuerza, después de las cuales pueden tardar muchas horas en recuperarse por completo. El otro subgrupo de fibras de contracción rápida, está constituido por las ***fibras rápidas resistentes a la fatiga*** o ***tipo IIB***, que combinan una dinámica de sacudida y de contracción relativamente rápida, con la suficiente capacidad aerobia como para resistir la fatiga durante varios minutos.

Cuando las fibras musculares se activan de forma rápida, se agotan los suministros de energía y el músculo se fatiga. Cuando están fatigadas, las fibras musculares también tardan más en relajarse, ya que la relajación es un proceso activo que requiere ATP.

### 1.3.- FISIOLÓGÍA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

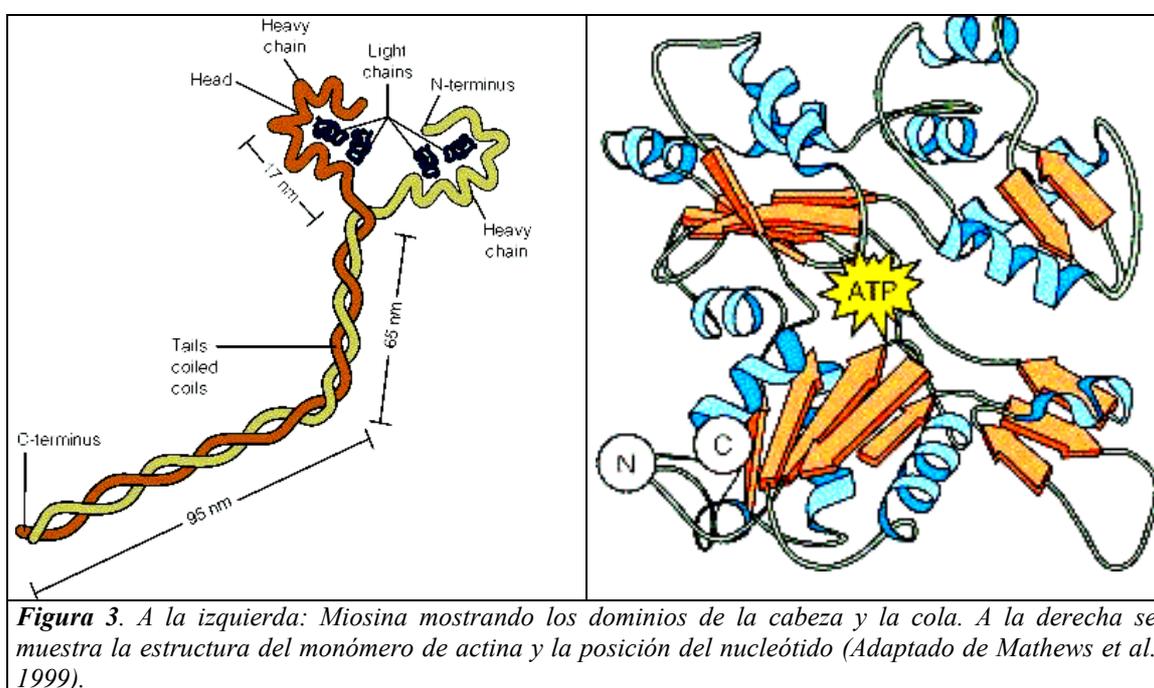
La contracción de las fibras musculares que ocurre durante el ejercicio muscular es esencialmente una forma de transformar la energía química en energía mecánica. La contracción se inicia al llegar un potencial de acción eléctrico procedente del nervio. Este potencial libera acetilcolina en la placa neuromuscular y provoca la apertura de los canales del sodio, permitiendo la entrada de grandes cantidades de sodio en la fibra muscular. Su entrada crea un potencial de acción en la propia fibra, que se desplaza a lo largo de la membrana. El potencial despolariza la membrana y provoca una liberación de calcio por parte del retículo endoplásmico hacia las miofibrillas. Los iones calcio hacen que miosina y actina se deslicen, iniciando la contracción del sarcómero. Inmediatamente, las bombas de iones calcio se encargan de retornar el calcio al retículo sarcoplásmico, donde permanecerá almacenado hasta que llegue un nuevo potencial de acción muscular. En este momento, cesa la contracción muscular.

Miosina y actina son dos proteínas que tienen un papel primordial en la contracción (Figura 3). La miosina está formada por un extremo largo y fibroso denominado *cola*, conectada a una región globular denominada *cabeza*. Ambas partes están separadas por una articulación flexible denominada *bisagra*. La cabeza contiene una región capaz de ligar ATP e hidrolizar un enlace fosfato de alto valor energético del ATP, liberando la energía almacenada. Es decir, la miosina actúa como una ATPasa. La energía procedente del ATP se transfiere a la molécula de miosina que pasa a un estado energizado. La energía liberada por el ATP hace que la cabeza de miosina gire sobre la bisagra.

La actina es una proteína que se polimeriza formando cadenas largas. En realidad, cada filamento delgado está formado por dos cadenas de actina enrolladas y en disposición helicoidal. Aunque los filamentos delgados están mayoritariamente constituidos por actina, también contienen troponina y tropomiosina (Mathews 1999).

Cuando la actina se combina con la miosina energizada, ésta libera la energía almacenada. Como consecuencia del retorno de la miosina a su estado de reposo, se

observa que los filamentos delgados y gruesos se desplazan longitudinalmente. Durante este proceso, el ADP unido a la ATPasa de la cabeza es liberado. Esto permite que una nueva molécula de ATP se una a la miosina. Cuando esto ocurre, la unión entre actina y miosina se rompe. La nueva molécula de ATP puede unirse a la miosina, regenerando la forma energizada de miosina. El ATP, por tanto, tiene dos funciones básicas: 1) suministrar energía para que la miosina inicie la contracción y 2) romper la interacción actina-miosina una vez que se ha producido. Cuando no hay ATP suficiente, actina y miosina quedan bloqueadas y aparece rigidez muscular (Mathews 1999, Alpert 2002).



Durante el proceso de contracción, las cabezas de miosina cambian su orientación, ejerciendo tracción en ambas líneas Z, con el propósito de acercarlas a la línea M y acortar el sarcómero. Como consecuencia de la contracción, los filamentos gruesos unidos a la izquierda de la línea Z, serán tensados hacia la derecha. De forma similar, los filamentos gruesos unidos a la derecha de la línea Z, serán arrastrados hacia la izquierda. Así, cada sarcómero se acorta y el músculo reduce su longitud.

La troponina y tropomiosina tienen una función reguladora de la interacción entre miosina y actina. Cuando el músculo está en reposo, la tropomiosina, permite que la zona de unión de la miosina este recubierta por actina. El acceso de la miosina a la zona de unión es bloqueado por tropomiosina. La tropomiosina esta regulada a su vez por la

troponina. En estado de reposo, la troponina bloquea a la tropomiosina. Cada molécula de troponina tiene un punto de unión específico para el calcio

Cuando aparece un potencial de acción en la membrana plasmática de la fibra muscular, hay una liberación de iones calcio procedente del retículo sarcoplásmico. Como consecuencia de un aumento de la concentración de calcio en el líquido intracelular, el calcio se une a la troponina con el subsiguiente cambio estructural de ésta y cambio en la interacción troponina y tropomiosina, quedando al descubierto el sitio de unión de la miosina para la actina.

La concentración del calcio en el retículo sarcoplásmico, mucho más alta que en el líquido extracelular, se mantiene gracias a las bombas de calcio. La contracción finaliza cuando el  $\text{Ca}^{++}$  retorna al retículo sarcoplásmico. En este proceso se precisa ATP como fuente energética.

Como consecuencia final del estímulo nervioso inicial, los potenciales de acción resultantes en las fibras musculares, producirán el desplazamiento interactivo entre los filamentos de las miofibrillas. Este desplazamiento, genera una fuerza que tiende a acortar las fibras musculares. Que el músculo se acorte o no, dependerá de la carga. La fuerza desarrollada en un músculo activado se denomina tensión y sólo si la tensión es suficientemente grande como para igualar el peso de la carga, el músculo será capaz de acortarse y levantar la carga.

De acuerdo a estos principios, se distinguen dos tipos de contracciones: 1) isométrica, que debe su nombre al hecho de que la longitud del músculo no varía, y 2) isotónica, cuando la tensión es suficiente para sobrepasar el peso de la carga y por tanto hay desplazamiento.

Aunque la contracción y relajación muscular depende primariamente de la energía procedente de la hidrólisis del ATP, un gran número de procesos bioquímicos son los responsables para el mantenimiento de los niveles de ATP en las fibras musculares, entre los que se incluyen:

- el metabolismo de los hidratos de carbono,
- la fosforilación oxidativa,
- la reacción creatinaquinasa, mediante la cual la fosfofocreatina es convertida a ATP,

- el ciclo de las purinas, y
- el metabolismo lipídico.

Las principales fuentes de energía utilizadas por el músculo proceden del glucógeno, de la glucosa y de los ácidos grasos libres. Estas vías metabólicas convergen en acetil-CoA para su oxidación final intramitocondrial a través del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria. Normalmente, el 90% de los hidratos de carbono son utilizados por el organismo para formar ATP. La producción de energía a través del metabolismo del glucógeno o glucosa en el músculo, ocurre tanto por la vía aeróbica como por la anaerobia.

La fuente energética utilizada por el músculo depende de las características del ejercicio (tipo, intensidad y duración), de la dieta y de los condicionantes físicos. Así, en situación de reposo, el músculo utiliza predominantemente ácidos grasos. En situaciones de ejercicio extremadamente intenso, tanto dinámico como isométrico, la fuente de energía procede de la glucólisis anaerobia. Durante el ejercicio submáximo, el tipo de energía depende de la intensidad relativa del esfuerzo. A baja intensidad, la energía procede primariamente de la glucosa circulante en sangre y de los ácidos grasos libres. A intensidades más altas, aumenta la proporción de energía obtenida a partir de la oxidación de hidratos de carbono y el glucógeno se convierte en la fuente de energía más importante. La aparición de fatiga se relaciona con el agotamiento de las reservas de glucógeno.

Las fuentes de energía también sufren modificaciones relacionadas con la duración del ejercicio. Durante la primera hora de los ejercicios suaves de baja intensidad, glucosa y ácidos grasos son las principales fuentes de energía. El aporte de ácidos grasos al músculo, aumenta sustancialmente a partir de entonces y hasta la cuarta hora de aquellos ejercicios prolongados de intensidad suave-moderada (Ahlborg 1967). Después de la 4ª hora, la oxidación lipídica se convierte en la mayor fuente de energía.

La oxidación completa de una molécula-gramo de glucosa produce 686.000 calorías que representan 38 moles de ATP. La **glucólisis anaerobia** aporta energía en circunstancias relativamente poco frecuentes. Esta vía es utilizada principalmente en situaciones de

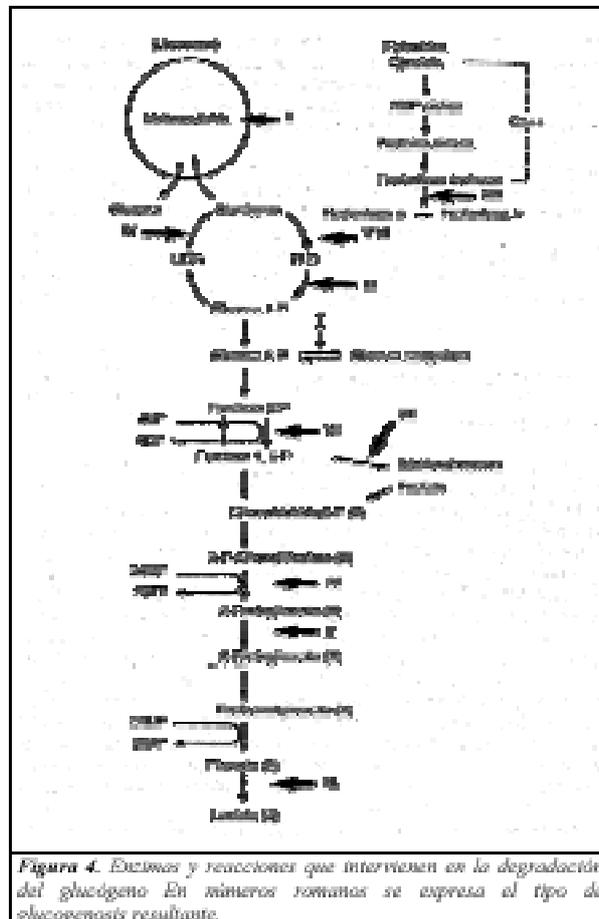
actividad muscular isométrica, sostenida y de alta intensidad (por ejemplo, sostener objetos pesados). Se utiliza en situaciones de flujo sanguíneo limitado y para aportar oxígeno a las fibras musculares en ejercicio. Fosforilasa, fosforilasa-b-quinasa y las enzimas desramificantes son los responsables de la producción de glucosa-1-fosfato a partir del glucógeno. El paso limitante en la glucólisis, sin embargo, es la conversión de fructosa-6-fosfato a fructosa-1,6-difosfato por la enzima fosfofructoquinasa. El último paso en la glucólisis es la conversión de piruvato a lactato, por la lactato-deshidrogenasa. La aparición de fatiga está relacionada con la concentración aumentada de lactato y la aparición de acidosis en el músculo. El acúmulo de fosfato inorgánico, ADP y la forma monovalente de fosfato orgánico, son también importantes en la producción de fatiga.

En cuanto a la glucólisis aerobia, sabemos que tiene un papel importante en la producción de energía durante los ejercicios dinámicos, por ejemplo, andar o correr. El piruvato se forma a partir de los mismos pasos descritos en la glucólisis anaerobia, pero luego es desviado mediante la descarboxilación oxidativa a través del complejo piruvato dehidrogenasa, generando acetil-CoA, el cual entra en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos de Krebs, donde es convertido a dióxido de carbono y equivalentes reducidos.

### **1.4.- GLUCOGENÓLISIS Y GLUCÓLISIS.**

El glucógeno es degradado mediante la participación de una serie de enzimas escalonados (Figura 4). En primer lugar, las fosforilasas muscular y hepática, lo convierten en PLD (dextrina límite). La fosforilasa-b-quinasa reactiva la fosforilasa mediante su fosforilación (conversión de la fosforilasa-*b* a fosforilasa-*a*).

En un segundo paso, las enzimas desramificantes catalizan su descomposición a glucosa-1-fosfato. La glucosa-1-fosfato puede seguir dos vías: una, convertirse en UDG y éste mediante la acción de las enzimas ramificantes puede reconvertirse a glucógeno.



Una segunda vía optativa para la glucosa-1-fosfato es convertirse en glucosa-6-fosfato, la cual puede ser posteriormente catalizada por la glucosa-6-fosfatasa con la producción de glucosa, que pasa al torrente sanguíneo. El proceso es reversible mediante la acción enzimática de la hexoquinasa. En esta reacción se precisa el consumo de un enlace fosfórico. La glucosa-6-fosfatasa se convierte en Fructosa-6-fosfato, que tras la acción de la fosfofructoquinasa (proceso que requiere también el consumo de un enlace P) se convierte en Fructosa-1,6-bisfosfato. La aldolasa cataliza la conversión de Fructosa-1,6-bisfosfato a 2 moléculas de gliceraldehído-3-fosfato.

La gliceraldehído-3-fosfato se convierte en 1,3-bisfosfoglicerato por la acción de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, en la que reduce un  $\text{NAD}^+$  ( $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$ ), sobre el que actúa la fosfoglicerato quinasa, dando como resultado 3-fosfoglicerato y dos enlaces fosfóricos. En el siguiente paso, el 3-fosfoglicerato, mediante la acción de la fosfoglicerato mutasa, produce 2-fosfoglicerato, el cual en un siguiente paso se convierte en fosfoenol piruvato por acción enzimática de la enolasa (PEP). La piruvato quinasa cataliza su conversión a piruvato con la producción de 2 enlaces fosfóricos.

Finalmente, el piruvato mediante la acción de la lactatodeshidrogenasa es transformado en lactato. Por otra parte, el glucógeno mediante la acción de una enzima lisosomial, la maltasa ácida, puede producir glucosa.

### **1.5.- RECUERDO HISTÓRICO DE LAS GLUCOGENOSIS**

Las primeras descripciones clínicas de enfermedades por acúmulo de glucógeno, corresponden a tres autores europeos: Parnas y Wagner, en 1922, y van Creveld en 1928. El patólogo alemán von Gierke, en 1929, demostró en estudios *post-mortem* de dos pacientes, la presencia de acúmulo de glucógeno en hígado y riñón. Estos hallazgos contribuyeron a profundizar los conocimientos que hasta la fecha se tenían de esta glucogenosis hepatorenal y ayudaron a establecer las bases científicas para este nuevo grupo emergente de metabolopatías (Parnas 1922, von Gierke 1929, van Creveld 1928).

No fue hasta tres años más tarde, en 1932, cuando Pompe y Putschar caracterizaron los rasgos clínicos y hallazgos anatomopatológicos del segundo tipo de glucogenosis y la primera forma con afectación muscular. Desde entonces se conoce como enfermedad de Pompe, con el fin de distinguirla de la glucogenosis hepatorenal descrita por von Gierke (Pompe 1932, Putschar 1932).

A inicios de los años 50, Illingsworth y Cori describieron dos nuevas glucogenosis, producidas por déficits de los enzimas desramificantes (enfermedad de Cori-Forbes) y ramificantes (Enfermedad de Andersen) (Illingsworth 1952, Cori 1954). En este mismo periodo, se propusieron clasificaciones clínicas de las glucogenosis (DiSant'Agnese 1950a, DiSant'Agnese 1950b, Cori 1962).

En 1951, McArdle describió un paciente de 30 años que refería intolerancia al ejercicio, contracturas y dolores musculares, demostrando que había un bloqueo en la degradación del glucógeno muscular. Su elegante descripción clínica incluía numerosas aportaciones bioquímicas y neurofisiológicas (McArdle 1951). Así, observó en su paciente: 1) ausencia de producción de ácido láctico y pirúvico durante el ejercicio isquémico, 2) aumento patológico de potasio tras el ejercicio, 3) silencio eléctrico en el registro electromiográfico de aquellas zonas tumefactas por el ejercicio, hallazgo que confirmaba que se trataba de contracturas (en el sentido electrofisiológico) y no de calambres, 4) las contracturas producidas por el ejercicio eran mucho más precoces, dolorosas y tardaba más tiempo en recuperarse que los sujetos normales, 5) había una producción normal de lactato en muestras de sangre incubada, 6) había un comportamiento normal de la glucemia al ser estimulado el hígado mediante adrenalina y 7) una respuesta normal del sistema nervioso autónomo a la adrenalina.

El conjunto de observaciones de Brian McArdle en este paciente remitido por su compañero, el Dr. Hampson, para estudio, le condujeron a la hipótesis de que en esta enfermedad había un fracaso en la producción de ácido láctico a nivel del músculo pero no en sangre, y que además, el hígado era capaz de producir glucosa en respuesta a un estímulo hiperglucémico de la adrenalina, concluyendo que la enfermedad era producida por un error en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Ocho años más tarde, simultáneamente tres grupos identificaron el déficit de miofosforilasa como causante de la enfermedad (Schmid y Mahler 1959, Schmid 1959, Mommaerts 1959, Lerner y Villar-Palasi 1959).

Desde entonces, las diferentes glucogenosis empezaron a enumerarse según el orden de descripción. En 1963, Hers descubrió que la maltasa ácida estaba ausente en el corazón, hígado y músculo esquelético de los niños que fallecían por la forma II de glucogenosis (Hers 1963). En 1965, Tarui hizo la primera descripción de un enzima implicado en la glucólisis (fosfofructoquinasa) (Tarui 1965). Tres nuevos defectos de la glucólisis fueron descritos a principios de los años ochenta: déficits de fosfogliceratoquinasa (PGK), fosfogliceratomutasa (PGAM) y lactodehidrogenasa (LDH) (DiMauro 1981a,

DiMauro 1981b, DiMauro 1983, Kanno 1980). En la última década, los análisis de genética molecular han permitido clonar los genes codificantes de las enzimas o isoenzimas implicados en la mayoría de glucogenosis.

En conjunto, son enfermedades poco frecuentes. No hay estudios sobre la incidencia y prevalencia real. Applegarth y colaboradores, estudiaron la incidencia y frecuencia de todas las enfermedades metabólicas hereditarias en la British Columbia (Canadá), y encontraron que la incidencia de todas las glucogenosis, en conjunto, era de 2,3 casos por cada 100.000 nacidos (Applegarth 2000).

### 1. 6.- RASGOS CLÍNICOS COMUNES DE LAS GLUCOGENOSIS

De acuerdo con el concepto de que el metabolismo de glucógeno es primordial para el ejercicio anaerobio o aerobio intenso, las molestias que refieren los pacientes con glucogenosis (dolores musculares, intolerancia al ejercicio, contracturas), aparecen relacionadas habitualmente con ejercicios intensos.

Los niños, jóvenes y adultos, presentan predominantemente síntomas musculares, como intolerancia al ejercicio, debilidad, mialgias y contracturas, acompañadas o no de mioglobinuria. Por el contrario, los recién nacidos y niños de corta edad, presentan formas clínicas más graves con afectación multisistémica que incluyen hígado, sistema nervioso central y riñón, principalmente.

Los síntomas musculares que presentan aquellos pacientes afectados de glucogenosis predominantemente miopáticas, dan lugar a dos tipos de síndromes clínicos de disfunción muscular de gran utilidad en el diagnóstico diferencial clínico. Por un lado, **una disfunción muscular aguda, recurrente y reversible** que se manifiesta en forma de intolerancia al ejercicio, mialgias y contracturas musculares que obligan a la interrupción del ejercicio. Si el individuo no suspende la realización del ejercicio, aparecen sucesivamente ruptura de fibras, necrosis muscular y mioglobinuria que puede ocasionar fallo renal.

El segundo síndrome muscular de las glucogenosis musculares, consiste en un cuadro de **debilidad permanente progresiva**, similar a la que se observa en las distrofias musculares, en las polimiositis o en determinados procesos neurogénicos.

## 1. 7. CLASIFICACIÓN DE LAS GLUCOGENOSIS

Desde las primeras descripciones en 1922, se han identificado hasta el momento 13 tipos diferentes de glucogenosis (Parnase 1992, Von Gierke 1929, Pompe 1932, Cori 1954, McArdle 1951, Hers 1963, Tarui 1965, Kraus 1968, Kanno 1980, DiMauro 1981a, DiMauro 1981b, DiMauro 1983).

GSD	IMIM	AUTOR	ENZIMA	HERENCIA	Locus
Ia	232200	Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	AR	17q21
Ib	232220	Senior-Loridan	Inhabilidad para degradar la enzima	AR	17q23
II	232300	Pompe	Maltasa ácida	AR	17q25.2-q25.3
III	232400	Cori Forbes	Enzimas desramificantes	AR	1p21
IV	232500	Andersen	Enzima ramificantes	AR	3p12
V	232600	McArdle	Miofosforilasa	AR	11q13
VI	232700	Hers	Fosforilasa hepática	AR	14q21-q22
	261750	Bashan	PHKB	AR	16q12-q13
VII	232800	Tarui	Fosfofructoquinasa	AR	12q13.3
	171840	Vora	PFKP	AR	10p15.3-p15.2
	171860	Vora	PFKL	AR	21q22.3
VIII	311870	Clemens	Fosforilasa-B-quinasa	Ligada a X	Xq12-q13
	306000	Shimke	PHK	Ligada a X	Xp22
	261750	Bashan	PK muscular	AR	16q12-q13
	172470	Chamberlain	PHKG1	AR	7p12-q21
IX	311800	DiMauro	Fosfogliceratoquinasa	Ligada a X	Xq13
X	261670	DiMauro	Fosfogliceratomutasa	AR	7p12
XI	150000	Kanno	Lactodehidrogenasa	AR	11p15.1-q24
	150100	Kitamura	LDHB	AR	12p12.2-p12.1
XII	103850	Beutler	Aldolasa A	AR	16q22-q24
XIII	131370	Comi	Beta-enolasa	AR	17pter-p12
	254780	Lafora	Tirosina fosfatasa	AR	6q24
	309060	DiMauro	LAMP-2	AR	Xq24
	190450	Watanabe	Triosefosfato-isomerasa (TIM)	AR	12p13

*Tabla 1. Defecto enzimático, patrón de herencia y loci de las diferentes glucogenosis.*

Nueve de ellas afectan al músculo, bien de una forma aislada o bien con participación conjunta de otros sistemas o tejidos. A pesar de la alta heterogeneidad genética observada en las glucogenosis, en las formas con participación muscular hay dos síndromes miopáticos posibles. Por un lado, episodios recurrentes de intolerancia al

ejercicio con mialgias, contracturas musculares y mioglobinuria, y por otro, un cuadro de debilidad muscular permanente a veces progresivo. A principios de los años 50, DiSant'Agnese propuso una clasificación clínica de la glucogenosis (DiSant'Agnese 1950). Posteriormente, Cori empezó a enumerar las diferentes glucogenosis según el orden cronológico en el que fueron descritas (Cori 1954). Desde entonces se viene utilizando este sistema de clasificación (Tabla 1) (DiMauro 1998, DiMauro 1999, DiMauro 2001).

## **1.8.- ENFERMEDAD DE MCARDLE**

### **1.8.1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

El diagnóstico clínico en la mayoría de estos pacientes no es difícil, ya que presentan intolerancia al ejercicio con cansancio prematuro, mialgias y contracturas musculares. Los síntomas aparecen al realizar dos tipos de ejercicios: por un lado, esfuerzos breves que requieren una contracción isométrica, tales como levantar o arrastrar objetos pesados o empujar un coche averiado. Por otro lado, ejercicios dinámicos, menos intensos pero sostenidos, como es el subir escaleras o andar cuesta arriba. Los pacientes pueden precisar varios días para recuperarse de las consecuencias del ejercicio. Los ejercicios suaves, como caminar en llano, suelen ser bien tolerados (DiMauro 1997).

Aunque los tipos de actividades estándar capaces de provocar los síntomas, son los descritos de forma uniforme e incluso monótona en la mayoría de publicaciones, hay una gran variedad de ejercicios capaces de desencadenar los síntomas. Por ejemplo, los pacientes utilizan expresiones como exprimir naranjas, secarse el cabello con un secador de mano, limpiar los cristales o fregar suelos.

Se observa una variada distribución topográfica de los músculos afectados. Así, aunque aparecen predominantemente en músculos de los antebrazos después de llevar paquetes y en las pantorrillas y muslos al correr o subir escaleras, pueden afectarse los músculos maseteros al masticar, los extensores del cuello y paravertebrales al trabajar en posición

flexionada. Otros músculos que pueden afectarse son los intercostales, dando lugar a dolor torácico simulando un angor o los craneales simulando una cefalea tensional (Yamut 1989, Dupond 1991, Thornhill MH 1996).

Aproximadamente, la mitad de los pacientes presentan necrosis muscular aguda con rhabdomiólisis y mioglobulinuria después de realizar ejercicios intensos, pudiendo desencadenar una insuficiencia renal aguda.

La mayoría de pacientes refieren la posibilidad de una cierta mejoría (*second wind*) al reducir la velocidad e intensidad del ejercicio o al descansar brevemente cuando aparece el primer síntoma (Braakhekke 1986).

Las contracturas y mialgias pueden requerir recuperación variable que puede oscilar entre minutos o días.

El inicio de intolerancia al ejercicio ocurre en la niñez. Sin embargo, las contracturas y la mioglobulinuria aparecen más tarde. Por este motivo, raramente se establece el diagnóstico en niños, al menos que tengan hermanos mayores afectados (Sengers 1980, Williams 1985, Colomer 1990, Bruno 1994). La mayoría de pacientes son identificados en la segunda o tercera década de la vida. Muchos varones relatan que fue durante el servicio militar cuando las limitaciones físicas que produce la enfermedad se hicieron más evidentes, ya que los pacientes habían aprendido a adaptar su ritmo de vida a las limitaciones que condiciona la enfermedad. Durante esta etapa explican los primeros episodios de mioglobulinuria, acompañados incluso de pérdida de conciencia, provocados por un intento de adaptarse a las exigencias físicas requeridas por las actividades del servicio militar. Aunque la mayoría de individuos son eximidos de su finalización por sus limitaciones físicas, algunos logran completarlo.

Es difícil valorar la repercusión en la vida diaria y en la actividad laboral de los pacientes afectados con esta miopatía metabólica, ya que no existen ni escalas para la evaluación funcional ni estudios epidemiológicos. La mayoría de pacientes aprende a convivir con su enfermedad y a ajustar sus actividades a las limitaciones que conlleva.

El umbral de ejercicio tolerado varía de un paciente a otro. El tipo de actividad tolerada también varía en un mismo paciente a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Los dolores musculares pueden ser inducidos por actividades básicas de la vida cotidiana e incluso ser permanentes.

Muchos de los pacientes presentan trastornos de la frecuencia cardíaca y respiratoria durante el ejercicio. Este fenómeno ya observado por McArdle, consiste en aumento desproporcionado de la frecuencia cardíaca y respiratoria durante el ejercicio comparado con los sujetos normales (Hagberg 1982, Whipp 1983, Haller 1986, Paterson 1990, Sahlin 1990, Hagberg 1990).

Aunque las manifestaciones clínicas en la mayoría de pacientes se ajustan a las descritas por McArdle, debe tenerse en cuenta la posibilidad de otras presentaciones clínicas. Algunos pacientes se quejan sólo de **cansancio o falta de resistencia al ejercicio**, sin contracturas ni mioglobinuria, molestias que son frecuentemente clasificadas como psicógenas o psicofuncionales (Watanabe 1990, DiMauro, 1994).

Otros pacientes tienen **debilidad muscular progresiva de inicio tardío** -en la quinta, sexta o séptima décadas- sin historia de contracturas ni de mioglobinuria. En la literatura, se han descrito al menos 9 pacientes con inicio de los síntomas después de los 45 años. Cinco de ellos tenían contracturas inducidas por el ejercicio. Los otros cuatro presentaban debilidad muscular, generalmente simétrica. Dos de éstos pacientes tenían además afectación craneal con ptosis, debilidad facial y disfagia (Engel 1963, Hewlett 1978, Kost 1980, Rumpf 1981, Meinck 1982, Pourmand 1983, Harris 1985, Thompson 1985, Zagnoli 1991, Felice 1992, Wolfe 2000).

Hay **formas graves con debut en el período neonatal** (Forma Infantil Fatal) que cursan con hipotonía generalizada, insuficiencia respiratoria y muerte súbita (DiMauro 1978). Hasta el momento se han descrito 7 niños con la forma clínica más severa de la enfermedad (DiMauro 1978, Miranda 1979, De la Maza 1980, Milstein 1989, Coquet 1993, El-Schahawi 1997).

En otros casos, también de inicio en edades tempranas de la vida, el cuadro clínico incluye la presencia de retraso psicomotor y una moderada debilidad muscular proximal (Chiado-Piat 1993, El-Schahawi 1997).

Otras manifestaciones atípicas de debut o complicaciones descritas en la literatura incluyen:

**1) Angor y dolor torácico atípico.** Algunos pacientes refieren dolores torácicos simulando una clínica de angor. Este fenómeno ha sido documentado en dos pacientes, de 60 y 66 años. El primero se quejaba de dolor torácico y mialgias inducidas por el esfuerzo. La presencia de CK elevadas sugirió la posibilidad de un cuadro anginoso (Byard 1991). El segundo paciente, heterocigoto para la mutación R49X, tenía antecedentes de gota y HTA. Presentaba dolor torácico y contracturas musculares en las piernas durante el ejercicio desde hacía varios meses. La gammagrafía y la angiografía coronaria demostraron múltiples defectos de perfusión y afectación de los tres vasos. Se le detectó la enfermedad de McArdle al mismo tiempo que la estenosis coronaria (Nicholls 1996). Estos autores demostraron en una muestra del músculo cardíaco, que la isoenzima muscular de la miofosforilasa estaba ausente mientras que la cardíaca estaba conservada.

Se acepta que no hay evidencias de cardiomiopatía en la enfermedad de McArdle, aunque se hayan descrito anomalías electrocardiográficas (Ratinov 1965). Por otra parte, la historia natural de la enfermedad permite a los pacientes vivir el tiempo suficiente para desarrollar, al igual que el resto de la población, una enfermedad vascular degenerativa (Wheeler 1983).

**2) Gota e Hiperuricemia miógena.** En la enfermedad de McArdle, hay certeza de un incremento en la degradación de los depósitos de adenina en el músculo con el subsiguiente aumento en sangre de amoniaco, inosina, hipoxantina y ácido úrico (Brooke 1983, Fox 1985, Sinkeler 1986).

La hiperuricemia miogénica ha sido descrita en las glucogenosis III, V y VII (Mineo 1985, Mineo 1987, Hardiman 1987, Hara 1989, Jinnai 1993). Así pues, la asociación de gota en la enfermedad de McArdle no parece coincidencia. Uno de los

casos descrito en la literatura, había sido remitido para estudio de tofos gotosos que sufría de desde la edad de 23 años. El paciente no refería ninguna de las molestias típicas de la enfermedad. Las CK estaban elevadas 20 veces los valores de la normalidad (Puig 1992, Wang 1996).

- 3) **Disfunción masticatoria.** Algunos pacientes presentan disfunción dolorosa miofascial, con dolor crónico en la región preauricular, acompañado de contractura y rigidez de los músculos masticatorios. (Dupond 1991, Thornhill MH 1996).
- 4) **Formas mioglobinúricas.** Algunos pacientes presentan sólo episodios de pigmenturia tras ejercicios intensos con ausencia del resto de los síntomas. (Nixon 1966, Tonin 1990, Kristjansson 1994).
- 5) **Formas simulando una miopatía congénita.** Hay descripciones de casos con fenotipo de miopatía congénita con o sin retraso mental asociado (Cornelio 1983, Chiado-Piat 1993).
- 6) **Insuficiencia Renal Aguda.** Representa una de las complicaciones más graves de la enfermedad, aunque puede ser también la forma de debut (Bonnardeaux 1991) en algunos pacientes después de realizar ejercicios vigorosos. También puede ocurrir en ausencia de factores precipitantes de rhabdomiólisis (Mittal 1995). En la literatura hay descritos al menos 25 casos (Ford 1973, Bundschu 1977, Pfeiffer 1978, Stamos 1979, McDermott 1982, Tabata 1986, Marcen 1987, De Rivas, 1988, Kleinman 1988a, Kleinman 1988b, McMillan 1989, Chiado-Piat 1993, Reichel 1993, Kristjansson 1994, Mittal 1995, Wang 1996). Esta complicación requiere tratamiento urgente con hemodiálisis (Zawada 1988).
- 7) **Formas hiperCKémicas.** Algunos pacientes asintomáticos son diagnosticados por azar al practicarse una analítica de rutina que incluya la determinación de CK (Hains 1984, Treem 1987, Frick 1988, Gospe 1998, Bruno 2000). Ya en 1989, Joy sugirió que aquellos pacientes con hiperCKemia debían ser monitorizados, ya que en caso de persistir elevados los niveles de CK, era probable que se tratase de una

miopatía. En una serie de 19 pacientes con elevación persistente de CK, la biopsia muscular mostraba alteraciones en todos, independientemente de los resultados del EMG. Uno de los pacientes estaba afecto de enfermedad de McArdle (Joy 1989). Dos de los pacientes con estas formas asintomáticas, fueron caracterizados molecularmente. Uno de ellos era homocigoto para la mutación R49X y en el otro se pudo identificar la mutación L396P en estado heterocigoto.

- 8) Formas pseudopolimiosíticas.** Aunque la forma clásica de McArdle puede distinguirse fácilmente de la polimiositis, aquellas formas clínicas con debut en la edad adulta y que cursan solo con debilidad muscular y aumento de las CK séricas, pueden simular una miopatía inflamatoria. Además, el amplio espectro clínico y la presentación frecuentemente incompleta en las polimiositis, pueden inducir a este diagnóstico erróneo (Higgs 1989, Wortmann 1989, Felice 1992, Pego 1999). La importancia de la diferenciación de estas variantes, entre la enfermedad de McArdle y la polimiositis, radica en las pautas de tratamiento contrapuestas. Higgs, revisando las biopsias de una serie de 73 pacientes remitidos con el diagnóstico de polimiositis, detectó en 2 pacientes resistentes al tratamiento con prednisona y otros inmunosupresores, una ausencia de tinción para la miofosforilasa. Excepcionalmente, algunas formas juveniles que cursan con aumento de la VSG, factor reumatoide positivo y ausencia de alteraciones morfológicas en la biopsia muscular, pueden inducir al diagnóstico erróneo si no se realizan estudios histoquímicos y bioquímicos para miofosforilasa (Horneff 2001).
- 9) Formas con patrón de herencia pseudodominante.** Se han descrito al menos cinco familias en la que miembros de generaciones consecutivas presentaban rasgos clínicos de la enfermedad. Chui y Munsat, en 1974, describieron una familia en la que miembros de 4 generaciones presentaban síntomas de la enfermedad de McArdle (Chui 1976). Propusieron por primera vez, la posibilidad de una variante con transmisión dominante. Esta posibilidad ya había sido sugerida con anterioridad por Schimrigk en 1967, en una familia en la que el caso afecto, una mujer de 46 años y su madre tenían síntomas clínicos (Schimrigk 1967).

Posteriores descripciones intentaron dilucidar los mecanismos patogénicos subyacentes en estas formas especiales de expresividad clínica de la enfermedad. Todas ellas fueron realizadas antes de la identificación del gen de la miofosforilasa. (Schmid 1987, Papadimitriou 1990, Manfredi 1993).

En 1987, Schmid y DiMauro demostraron en un familia con un patrón de herencia aparentemente dominante, diferentes actividades enzimáticas de miofosforilasa en la biopsia muscular de los miembros sintomáticos. Mientras que en el caso probando la actividad era inferior al 1%, en la madre era del 20%. De acuerdo con estos hallazgos, sugirieron el concepto de **umbral de actividad enzimática residual** de la miofosforilasa en los individuos heterocigotos que condicionaría el hecho de que fuesen o no sintomáticos. La presencia de heterocigotos sintomáticos es una de las hipótesis más razonable para explicar una transmisión aparentemente dominante en estas familias (Schmid 1987)

Mecanismos fisiopatogénicos más complejos estarían implicados en otras familias que presentan varios miembros afectados, aunque pertenecientes a distintas ramas del pedigrí (Cochrane 1973, Sunohara 1998).

**10) Formas pseudodistróficas tipo LGMD y DFEH.** Se han descrito formas clínicas que cursan como una miopatía lentamente progresiva, sin contracturas ni mioglobinuria (Abarbanel 1987, Chiado-Piat 1993). En 1998, Nishio y colaboradores, describieron una familia consanguínea en la que uno de los dos miembros presentaba el fenotipo típico de distrofia de cinturas (LGMD), con debilidad en la musculatura proximal de cinturas y atrofia muscular en esternocleidomastoideo, deltoides, bíceps, psoas y cuádriceps. Otros hallazgos que presentaba este paciente, característicos de muchas LGMD, eran escápula alada, lordosis y retracción del tendón de Aquiles. La curva de lactato era plana y la biopsia muscular mostró negatividad para la tinción de miofosforilasa y ausencia de actividad enzimática (Nishio 1998, Sunohara 1998).

Dos años más tarde, Wolfe y colaboradores, describieron un nuevo caso con fenotipo distrófico. El paciente, un varón de 83 años sin historia de contracturas,

mialgias o mioglobinuria, presentaba una marcada atrofia de los músculos supraespinosos, infraespinosos, bíceps y tríceps braquial, más severa en el lado izquierdo. Otros hallazgos de la exploración incluían: debilidad de los flexores del cuello y de los músculos proximales de ambas cinturas (más importante en la cintura escapulohumeral), simulando una distrofia escapulohumeral o facioescapulohumeral (DFEH) de inicio tardío. La curva de lactato, al igual que el caso anterior, era plana. En la biopsia no se detectó actividad enzimática de la miofosforilasa. El estudio genético molecular identificó la presencia de la mutación R49X en estado heterocigoto (Wolfe 2000).

- 11) Complicaciones oftalmológicas.** Hay descripciones excepcionales de afectación visual. La más destacable, es la posibilidad de alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (Spatz 1983, Leonardy 1988, Lesell 2000). También se han descrito cataratas y alteraciones en los anejos oculares (Spatz 1983, Lawrence 1984). Algunos pacientes se quejan de defectos de acomodación a los cambios bruscos de luminosidad.
- 12) Diabetes.** Se ha descrito formas juveniles de diabetes asociadas a la enfermedad de McArdle. Se desconoce si esta asociación es secundaria a las alteraciones metabólicas de la enfermedad o si es una asociación casual (Davies 1977, Yamauchi 1996).
- 13) Neuropatía.** Excepcionalmente puede cursar con afectación de los nervios periféricos, aunque se han descrito casos con mononeuritis y con una reducción de unidades motoras (Upton 1973, Davies 1977, Byard 1991).
- 14) Miscelánea.** Algunas pacientes presentan problemas durante el parto. No queda claro si es por efecto de los relajantes musculares, por los oxitócicos o por las contracciones de la musculatura abdominal (Cochrane 1973, Rajah 1986, Coleman 1984, Samuels 1988, Tzabar 1990, Lepoivre 2002). Excepcionalmente, en algunos pacientes la forma de debut fue la de un cuadro de hipertermia maligna (Isaacs 1989).

### 1.8.2.- FISIOPATOLOGÍA

**Perfil bioquímico de la miofosforilasa.** La miofosforilasa ( $\alpha$ -1,4-glucan ortofosfato glucosiltransferasa, EC 2.4.1.1) inicia la ruptura del glucógeno mediante la fosforilización de los residuos  $\alpha$ -1,4-glucosil, a partir de otras vías del glucógeno con liberación de glucosa-1-fosfato (Newgard 1989). La acción prosigue hasta que las cadenas periféricas han sido descompuestas en 4 unidades glucosil. Como resultado se obtiene el glucógeno parcialmente degradado (PLD), sobre el cual actúan los enzimas desramificantes.

La enzima existe como dímero y está formada por 2 subunidades idénticas, cada una de aproximadamente 97.000 Da. (Browner y Fletterick 1992). Hay dos formas de fosforilasa: la fosforilasa *a* (de alta actividad) y la fosforilasa *b* (de baja actividad). La conversión de la forma *b* a la forma *a* puede conseguirse mediante la fosforilación de la Ser-14. La fosforilación en el músculo está bajo control hormonal y neural. El control neural está mediado por la concentración de iones calcio vía calmodulina. Los iones calcio liberados por el retículo sarcoplasmático, inician la contracción muscular uniéndose a la subunidad- $\gamma$  de la calmodulina de la fosforilasa-quinasa, quedándose así activada. Esta enzima fosforila la glucógeno-fosforilasa, que es la forma de más alta actividad (fosforilasa *a*) y luego induce la ruptura del glucógeno.

El control hormonal de la actividad fosforilasa está mediado por la cascada glucogenolítica, en respuesta a la adrenalina que activa la protein-quinasa cAMP dependiente. Esta enzima activa la fosforilasa quinasa mediante fosforilación, y esto provoca un aumento en la fosforilasa *a*.

La glucógeno-fosforilasa es también una enzima alostérica compleja con dos conformaciones, una en estado activo o “R” y otra inactiva o “T”. La interconversión entre los dos estados de la enzima es posible gracias a la fosforilación o mediante la unión de los ligandos alostéricos en distintas zonas de la enzima (Hudson 1983).

La isoenzima muscular puede ser activada hasta el 80% de su capacidad total de activación por el AMP. En la estructura tridimensional de la enzima, estas zonas de fosforilación y de unión al AMP están en estrecha proximidad. Así, el isoenzima

muscular es sensible tanto a señales externas como a cambios en la concentración de diversos metabolitos intracelulares, los cuales indican el balance energético en el interior de la célula.

La actividad fosforilasa es indetectable en las biopsias de la mayoría de pacientes, aunque en algunos de ellos se han descrito actividades residuales inferiores al 10% (van Riet 1985, Mantle 1987, Schreiber 1990, Meinhofer 1977, Sato 1977, Turk 1990, Martinnuzi 1993).

Teniendo en cuenta que cada subunidad dimérica de la miofosforilasa requiere una molécula de piridoxal 5'-fosfato (un derivado de la vitamina B<sub>6</sub>) como cofactor y que la miofosforilasa es muy abundante en el músculo (aproximadamente 2-5 mg por cada gramo de músculo), la pérdida de miofosforilasa se acompaña de una pérdida importante de *pool* de vitamina B<sub>6</sub>. Se calcula que el músculo esquelético contiene al menos el 80% del total de vitamina B<sub>6</sub> corporal (Haller 1983).

Aunque los pacientes con enfermedad de McArdle no tienen signos clínicos de deficiencia en vitamina B<sub>6</sub>, se han sugerido tratamientos con suplementos vitamínicos, teniendo en cuenta que la disponibilidad disminuida de este factor puede afectar múltiples vías metabólicas (Beynon 1996).

Además de la fosforilasa muscular, existen otras dos isoenzimas de fosforilasa: la cerebral y la del músculo cardíaco, que parecen afectarse poco o casi nada en la enfermedad de McArdle, aunque se ha documentado defectos parciales de fosforilasa cardíaca y cerebral en un niño con la forma infantil fatal y en un varón de 70 años.

**Correlación de los síntomas con la ausencia de miofosforilasa.** Debido a la ausencia de actividad de la enzima, los pacientes no pueden movilizar sus reservas de glucógeno muscular. Por lo tanto, la depleción de glucosa intracelular y de ATP durante los primeros minutos del ejercicio, sería la responsable de los primeros síntomas (Betorini 1985, Cady 1989a, Cady 1989b, Vissing 1992). La fatiga inicial se produciría por una insuficiente fosforilización del ADP (Sahlin 1990). Para agravar más la situación, la fosforilación oxidativa está alterada en los pacientes, debido a un flujo de substratos

## INTRODUCCIÓN

---

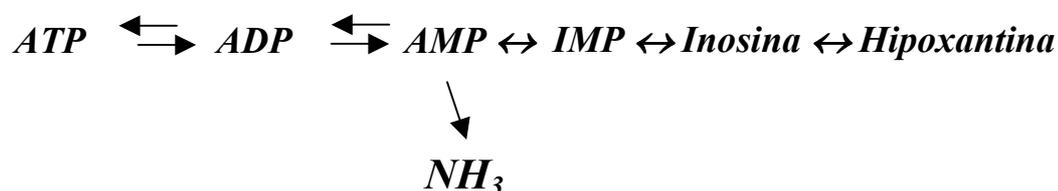
anormalmente bajo a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA). La ausencia de piruvato procedente de la glucólisis reduce la formación de acetil-CoA y su entrada en el ciclo de TCA (Sahlin 1990, Sahlin 1995).

El acetil-CoA puede ser formado por la degradación de los ácidos grasos aunque en la mayoría de pacientes hay una limitación en la capacidad de oxidar ácidos grasos durante el ejercicio.

Este descenso en la fosforilación oxidativa, se traduce en un descenso en la utilización de oxígeno y de hecho, el consumo de oxígeno en el músculo de los pacientes está reducido en un 50%. (Cerri 1981, Lewis 1986).

La ausencia de glucólisis y la reducción en la fosforilación oxidativa, se traduce en un incremento en las reacciones de la creatinquinasa y de la adelinato quinasa. Ambas reacciones regeneran ATP de forma muy rápida para proporcionar una fuente inmediata de energía. La acción de esas enzimas, en combinación con una producción de ATP disminuida a partir de los carbohidratos y de los ácidos grasos, provoca niveles elevados de ADP y de AMP en el interior del músculo. Esto afecta al metabolismo normal de los nucleótidos tipo adenina produciendo una degradación excesiva de purinas.

Inosina, hipoxantina y amoníaco entran en el torrente sanguíneo, pudiéndose detectar, en muchos de los pacientes, niveles plasmáticos elevados de inosina e hipoxantina tras el ejercicio (Bertonini 1985, Sinkeler 1986).



No ha sido posible demostrar la presencia de una reducción de ATP durante la fatiga o contracturas inducidas por el ejercicio, a pesar de que se sabe que la contracción muscular depende de la energía suministrada por el ATP (Ruff 1991, Ruff 1995, Ruff 1996a, Ruff 1996b, Ruff 1998).

● La **fatiga muscular precoz** se ha relacionado con una reducción en el número total de bombas  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ . Además, la fatiga podría agravarse si las pocas moléculas del ATP generadas, fuesen utilizadas preferentemente para el transporte de iones a través de la membrana o para la actividad de las bombas  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ . Se ha demostrado que el potencial de acción del músculo sufre un decremento con la estimulación repetitiva. Esto indica que podría existir un fallo en la excitabilidad de la membrana. La fuerza muscular disminuye de forma paralela a la reducción en la amplitud del potencial de acción. Es lógico que una actividad reducida de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  limite la capacidad del músculo esquelético para contraerse enérgicamente.

Recientemente, se han demostrado concentraciones bajas de bombas  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  en las biopsias musculares de pacientes con enfermedad de McArdle (Haller 1998). Estas bombas ATPasa-dependientes, como se mencionó anteriormente, juegan un papel importante en el mantenimiento de la excitabilidad sarcolémica y de la contractilidad muscular durante el ejercicio. Estos hallazgos corroboran observaciones anteriores, incluyendo una acumulación excesiva de  $\text{K}^+$  extracelular y un aumento exagerado de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio (James 1996, Vissing 1998). Una disminución en la concentración de bombas  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  contribuye a la hiperkaliemia en los pacientes con enfermedad de McArdle, porque el músculo es incapaz de recuperar el  $\text{K}^+$  liberado durante la contracción. Como consecuencia de la elevada concentración de  $\text{K}^+$  extracelular, la membrana muscular ve reducida su excitabilidad debido a la inactivación de los canales de  $\text{Na}^+$ . (Haller 1998).

● En la fisiopatología de las **contracturas musculares** parecen intervenir cuatro mecanismos: a) aumento del ADP, b) insuficiente acidificación intracelular en respuesta al ejercicio isquémico, c) disminución de los niveles de creatinfosfato y d) aumento del calcio intracelular (Heller 1988, Ruff 1998, Ruff 1996).

Inicialmente, se pensó que las contracturas eran producidas por un agotamiento del ATP en el músculo. Las fibras musculares durante el ejercicio isquémico no generan ATP a través de la vía glucolítica en condiciones anaerobias. Sin ATP, el funcionamiento del ciclo de puentes entrecruzados de proteínas contráctiles se vería afectado y estos puentes podrían quedar bloqueados, adquiriendo el músculo una situación de rigidez similar al del *rigor mortis*. Este mecanismo fisiopatogénico propuesto para la

contractura, aunque tentador, no es del todo cierto. Rowland demostró que las contracturas no eran causadas por depleción del ATP (Rowland 1965). Estudios posteriores, utilizando espectroscopía-RM con fósforo, demostraron que el ATP no estaba agotado durante el ejercicio en los pacientes con enfermedad de McArdle ni en otras glucogenosis musculares.

Posteriormente, se observó en otra glucogenosis muscular (enfermedad de Tarui), que al inicio de la contractura: 1) el ADP aumentaba hasta 10 veces más que los controles sanos, 2) que el pH intracelular en los músculos no se acidificaba en respuesta al ejercicio isquémico, 3) que los niveles de fosfato inorgánico en músculos en el momento de la contractura eran un 50% más bajos que en los controles, 4) que las concentraciones de calcio intracelular estaban aumentadas hasta incluso 10 veces respecto a las de los músculos controles en el ejercicio isquémico. (Brumback 1980, Ruff 1991, Ruff 1996)

De acuerdo con estos hallazgos, la contractura sería consecuencia de una alteración en los mecanismos reguladores del calcio intracelular que alterarían la sensibilidad de las proteínas contráctiles.

● El fenómeno "*second wind*" representa un mecanismo de adaptación del músculo a la inhabilidad de usar el glucógeno muscular y la puesta en marcha de vías alternativas de obtención de energía auxiliar, entre las que se incluyen: el consumo de ácidos grasos y la oxidación de aminoácidos (Braakhekke 1986, Turk 1990). Fue definido en 1961 (Pearson 1961) como un periodo de transición inicial de cansancio progresivo y debilidad del músculo en el ejercicio, seguido de una recuperación rápida y completa. Desde entonces ha sido objeto de interés de diferentes autores (Porte 1966, Pernow 1967, Andersen 1969, Brakhekke 1986). Quedan aún por resolver muchos aspectos, aunque se acepta que ciertas alteraciones en el metabolismo muscular y en el flujo sanguíneo están también implicadas.

En condiciones normales, el glucógeno muscular es la fuente más importante de energía en las fases iniciales del ejercicio submáximo (que requiere el 30% de consumo máximo de oxígeno  $30\%VO_{2max}$ ) (Riley 1993, Bank 1994). En las siguientes etapas del ejercicio,

glucosa sanguínea y ácidos grasos libres se convierten en las principales fuentes de energía.

En la enfermedad de McArdle, al principio del ejercicio, los pacientes experimentan problemas porque tienen que soportar su incapacidad de utilizar el glucógeno muscular (primera fase del *second wind* o de adaptación). Si continúan el ejercicio, pueden usar las mismas fuentes de energía que los individuos sanos y no hay problemas para proseguir el ejercicio (segunda fase del *second wind*). Así, la existencia de la segunda fase del *second wind* no es nada sorprendente ya que está también presente en atletas sanos cuando realizan ejercicios vigorosos.

El aspecto más interesante del *second wind* es la fase de adaptación (primera fase) en la que disminuye la glucosa en sangre. Estos hallazgos sugieren que la utilización de glucosa sanguínea como fuente de energía en esta parte de la fase de adaptación está aumentada. Krzentowski, utilizando glucosa marcada con  $C^{13}$ , fue capaz de demostrar que la glucosa era la fuente principal de energía de la enfermedad de McArdle en las fases iniciales del ejercicio (Krzentowski 1979).

Mientras prosigue el ejercicio, los cambios en el consumo de  $O_2$  y en la producción de  $CO_2$  (ratio de intercambio respiratorio), indican que en los pacientes con enfermedad de McArdle aumenta el consumo muscular de ácidos grasos durante el periodo comprendido entre los minutos 5 y 15 del ejercicio. La grasa es la fuente de energía más importante durante esta fase del *second wind* (Porte 1966, Braakhekke 1986).

Además, en individuos sanos, la oxidación de los aminoácidos ramificados contribuye sustancialmente al aporte energético durante el ejercicio moderado después de 4 horas, sugiriendo que la alanina y otros aminoácidos pueden servir como fuentes de energía auxiliar durante el ejercicio de los músculos. En este sentido, se ha descrito mejoría del rendimiento muscular en algunos pacientes después de recibir dieta rica en proteínas.

● En cuanto a la **necrosis muscular o rabdomiólisis**, se desconoce su causa inmediata, pero se sospecha que el incremento de calcio sarcoplásmico mediado por ADP, podría

estimular la actividad proteasa, conduciendo a la muerte celular. Como consecuencia de la necrosis muscular, el músculo libera al torrente sanguíneo componentes intracelulares, especialmente mioglobina y creatinquinasa.

● Aunque los síntomas cardinales de la enfermedad son musculares (fatiga, dolor y contracturas), los pacientes refieren taquicardia y taquipnea al realizar ejercicio. Ya en 1961, McArdle observó un aumento de la frecuencias cardíaca y respiratoria de los pacientes durante el ejercicio. Inicialmente se creía que esta **activación simpática**, con presencia de niveles exagerados de catecolaminas en sangre, dependía de la acidosis muscular. Estudios posteriores, utilizando registros microneurográficos en nervios simpáticos para medir la actividad simpática refleja, demostraron que no se formaba ácido láctico en el músculo de pacientes con déficit de miofosforilasa o fosfofructoquinasa; en cambio se producía un exceso de lactato en músculo en pacientes con miopatía mitocondrial. Haller demostró que el aumento de  $K^+$  extracelular contribuía a una respuesta exagerada cardiopulmonar, que limitaría su capacidad para realizar ejercicio (Hagberg 1982, Whipp 1983, Lewis 1984, Haller 1986, Hagberg 1990, Pryor 1990, Coakley 1992). Paradójicamente, esta limitación protegería al músculo esquelético de desarrollar lesiones más graves, secundarias a las contracturas, al obligar al paciente a interrumpir el ejercicio y descansar.

### 1.8.3.- CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

En la biopsia muscular, se observa la presencia de vacuolas subsarcolémicas e intermiofibrilares repletas de glucógeno que pueden ser detectadas en la tinción de PAS, aunque el acúmulo de glucógeno puede ser tan leve que las vacuolas no se vean en la microscopía óptica (Korenyi-Both 1977, Cabello 1981). En el examen ultraestructural, se observan depósitos de partículas de glucógeno libre y de estructura normal. En ocasiones, pueden verse alteraciones en las mitocondrias, en el retículo sarcoplásmico y en las fibras tipo 1 (Felice 1996, De Stefano 1996, Rubio 1998). La actividad miofosforilasa es indetectable en las biopsias de la mayoría de pacientes (Figura 5) (Mantle 1987, Schreiber 1990).

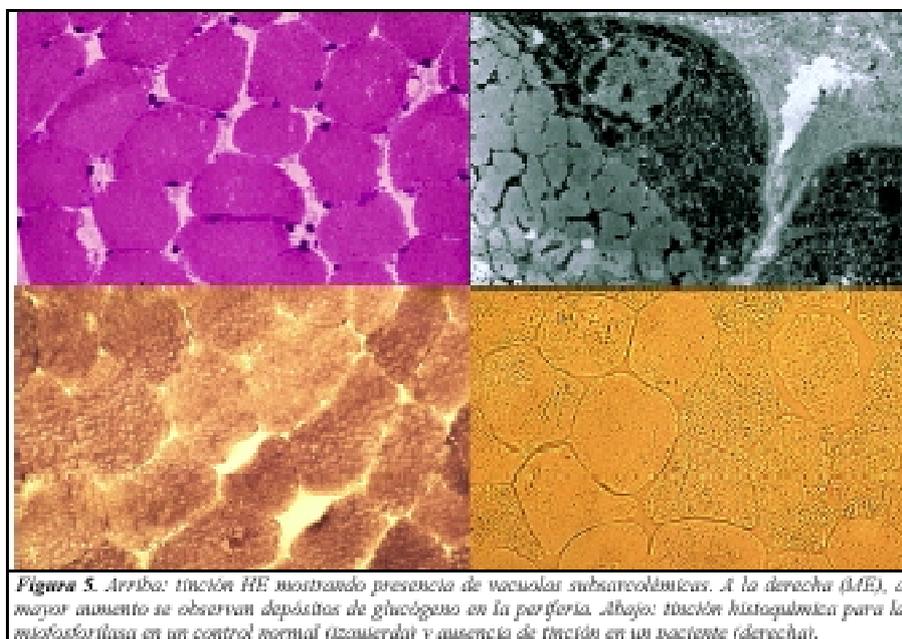


Figura 5. Arriba: tinción HE mostrando presencia de vacuolas subsarcolemáticas. A la derecha (Iodine), a mayor aumento se observan depósitos de glucógeno en la periferia. Abajo: tinción histofosfatasa para la miofosforilasa en un control normal (izquierda) y ausencia de tinción en un paciente (derecha).

El diagnóstico histológico se realiza mediante las técnicas histoquímicas para la miofosforilasa, en las que se observa ausencia de tinción de las fibras musculares. La tinción para la miofosforilasa se fundamenta en la capacidad de la fosforilasa de actuar en sentido inverso y sintetizar glucógeno a partir de glucosa-1-fosfato. El glucógeno así formado es detectado por la tinción de yodina. Si se añade insulina realza la reacción, detectando incluso niveles bajos de actividad fosforilasa y resultando una tinción de color azul. En ausencia de actividad fosforilasa, las secciones permanecen de color marrón. En una biopsia de un paciente de McArdle, las fibras musculares no se tiñen con la tinción de miofosforilasa, en cambio las fibras lisas de los vasos si se tiñen (Pearson 1961, Pongratz 1981).

En ciertas mutaciones y especialmente si la biopsia muscular se obtiene poco tiempo después de un episodio de mioglobulinuria, puede observarse una tinción falsamente positiva en algunas fibras musculares en estado de regeneración, lo que indica la presencia de una isoenzima inmadura (DiMauro 1977, DiMauro 1978, Mitsumoto 1979, Martinuzzi 1999).

En la mayor parte de pacientes, virtualmente no hay proteína y se pierde la capacidad para reaccionar inmunológicamente utilizando las técnicas de ELISA y de SDS-PAGE (Servidei 1988). Sin embargo, cuando se utilizaron técnicas de análisis Northern del ARNm de músculo, se observó que algunos pacientes no tenían ARNm, otros tenían una cantidad disminuida pero normal y otros tenían un ARNm anómalo. (Gautron 1987, Servidei 1988, McConchie 1990).

Se han descrito alteraciones del metabolismo oxidativo, que se consideran secundarias al déficit de miofosforilasa (Haller 1985, Rubio 1998).

### **1.8.4.- CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LA ENFERMEDAD**

**En sangre.** La mayoría de pacientes muestran niveles séricos elevados de creatinquinasa (CK), tanto en reposo como después del ejercicio. En reposo, los valores oscilan entre 2-8 veces los valores normales, cifras que pueden elevarse hasta alcanzar valores de 30.000 UI/l o más.

El potasio en sangre en reposo es normal, pero se incrementa durante el ejercicio (Paterson 1990).

La incapacidad para producir ácido láctico durante el ejercicio en la enfermedad de McArdle, sirve como fundamento en la prueba del ejercicio del antebrazo en isquemia. Este test es de gran utilidad diagnóstica en el estudio de estos pacientes, aunque no es específico de la enfermedad de McArdle (Munsat 1970, Meinck 1982, Taylor 1987, Griggs 1995, Zaman 2000, Jensen 2002, Kazemi-Esfarjani 2002, Haller 2002). Una producción deficiente de lactato ocurre también en otras miopatías asociadas a errores en varios eslabones en la glucólisis, tales como el déficit de fosfohexoisomerasa y fosfofructoquinasa. Por el contrario, hay una producción normal de lactato cuando hay deficiencia de alfa 1-4 glucosidasa, un enzima localizada en los lisosomas y no directamente implicada con el catabolismo anaeróbico (Baksi 1977).

Puede ocurrir también un déficit en la producción de lactato durante el ejercicio en isquemia en otras situaciones. Por ejemplo, en la fase aguda de miopatía alcohólica (en

el momento en que los niveles de miofosforilasa están sólo momentáneamente descendidos), en ciertas miopatías mitocondriales, en la miastenia gravis, en algunas distrofias musculares, en algunas polimiositis y en algunos casos de mioglobinuria idiopática.

Además, en la miopatía tirotóxica crónica se ha observado una alteración en la producción de lactato, corregible por la administración de glucosa o fructosa. La producción de lactato se recupera al normalizarse la función tiroidea (Farmer 1982, Haller 1994).

En la mayoría de estos trastornos que cursan tanto con excesiva como con insuficiente producción de lactato, las alteraciones de piruvato siguen por lo general el mismo curso, aunque de forma menos dramática y menos predictiva. La representación gráfica de los valores de lactato y piruvato de las diversas extracciones da lugar a lo que se conoce como curva plana, que es una característica de la enfermedad de McArdle.

Es aconsejable en esta prueba, incorporar las determinaciones de amoníaco para ver la curva ascendente normal que confirma que el paciente realizó el ejercicio correctamente.

Otras determinaciones no menos importantes que deben realizarse en estos enfermos, incluyen determinación de ácido úrico (Mineo 1987, Hara 1989, Jinnai 1993), estudio de la mioglobina, función renal y equilibrio ácido-base. Estas dos últimas determinaciones son especialmente importantes en las fases de rabdomiólisis.

Excepcionalmente, algunos pacientes presentan niveles disminuidos de gammaglobulinas, especialmente de la IgG. Se desconoce el significado de estos hallazgos, aunque se ha propuesto una afectación inmune en la enfermedad que no ha sido comprobada (Westarp 1991).

**En orina:** En los episodios de rabdomiólisis, debido a la presencia de mioglobina, algunos pacientes presentan pigmentación en la orina de color marrón rojizo o incluso negruzco (pigmenturia o mioglobinuria). Puede ser interesante cuantificar la mioglobina. Si no se dispone de tecnología suficiente, puede emplearse la estrategia de combinar un sedimento de orina tradicional con tiras reactivas de autoanálisis. En el

sedimento no se detectarán rastros de hemoglobina y/o hematíes. En cambio, la tira reactiva indicará presencia de derivados hemo que corresponden, en realidad, a la presencia de mioglobina en orina. La excreción de hipoxantina, inosina y urato en orina tras el ejercicio están aumentadas (Mineo 1987, Jinnai 1993).

**En músculo:** En los homogeneizados de músculo, se demuestra la ausencia de actividad enzimática de miofosforilasa. También los estudios inmunológicos, utilizando anticuerpos frente a la miofosforilasa, indicarán la ausencia de reactividad (Tachi 1990, Rubio 1997).

La concentración de glucógeno en músculo está aumentada 2-3 veces en la mayoría de pacientes, pero en ocasiones puede ser normal, siendo difícil el diagnóstico. El glucógeno tiene una estructura normal.

### 1.8.5.- CARACTERÍSTICAS ELECTROMIOGRÁFICAS

En el EMG se detectan anomalías inespecíficas en el 50% de los pacientes. Fuera de las crisis de mioglobinuria, el EMG puede ser normal o mostrar potenciales de fibrilación, potenciales polifásicos de unidades motoras o presencia de actividad espontánea y hallazgos miopáticos similares a los observados en algunas miopatías inflamatorias (Dyken 1967, DiMauro 1978, DiMauro 1986). Algunos estudios utilizando análisis cuantitativos, han observado que la duración del potencial de unidad motora está disminuido (Brandt 1977, Mills 1984, Braakhekke 1986, Vestergaard-Poulsen 1995, Suzuki 2002). Otros autores han observado una reducción en el número de unidades motoras (Upton 1973). Estos hallazgos no han sido posteriormente confirmados. Pero el hallazgo más distintivo de esta enfermedad, es la ausencia total de actividad eléctrica en aquellos músculos en que se los que se ha producido contractura durante el ejercicio isquémico (silencio eléctrico), fenómeno que lo diferencia de los calambres (Rowland 1965, Rowland 1985, Cooper 1989). Las velocidades de conducción motoras y sensitivas son normales, a excepción de una actividad eléctrica

disminuida durante la contractura muscular, precipitada por estímulos repetitivos (Linssen 1990).

### **1.8.6.- OTROS HALLAZGOS DE LA ENFERMEDAD**

En la resonancia magnética (MRI) tradicional, no se observan alteraciones significativas en el aspecto de los músculos (De Kerviler 1996). En un estudio comparativo con pacientes afectados con Glucogenosis tipo II, utilizando la tomografía computerizada (TC), los pacientes con enfermedad de McArdle no tenían alteraciones en el músculo psoas (Cinnamon 1991). En la MRI-espectroscopía con  $P^{31}$ , se ha observado una pérdida de acidificación citosólica que refleja la incapacidad para la producción de lactato después de ejercicio, tanto aeróbico como isquémico. En reposo, hay un descenso del ratio PCr/P(i) y un aumento del ratio PCr/ATP (Battocletti 1984, Lewis 1985, Bogusky 1986, Argov 1987, Duboc 1987a, Duboc, 1987b, Gruetter 1990, Argov 1991, Fleckenstein 1991, Siciliano 1995, Mattei 2002).

Esta misma técnica de espectroscopía, con finalidades diagnósticas, ha sido ensayada para analizar la cantidad de glucógeno y el ratio glucógeno/creatina en los músculos de la pantorrilla en reposo utilizando  $C^{13}$  (Jehenson 1991, Bendahan 1992).

La escintigrafía con tecnecio ( $^{99m}Tc$ ) permite visualizar aquellas regiones musculares que presentan rabdomiólisis o contracturas (Swift 1978, Neumann 1982, Schicha 1984).

Otros estudios funcionales que incluyen pruebas de esfuerzo con el propósito de demostrar y cuantificar el consumo de oxígeno, variaciones en la frecuencia cardíaca y respiratoria, cambios en el pH sanguíneo, o cualquiera de los parámetros anteriormente descritos en situación de reposo, pueden ser peligrosos por la posibilidad de producir rabdomiólisis que desencadene insuficiencia renal aguda.

La demostración bioquímica del defecto enzimático no se expresa en tejidos más fácilmente accesibles, tales como leucocitos, eritrocitos o incluso fibroblastos cultivados.

### 1.8.7.- GENÉTICA MOLECULAR: HETEROGENEIDAD ALÉLICA

La enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico recesivo. El gen de la miofosforilasa ha sido localizado, clonado y asignado al cromosoma 11q13 ter (Lebo 1984, Burke 1987, Lebo 1990). El cDNA del ser humano consta de 2.523 pares de bases. El gen está formado por 20 exones separados por 19 intrones (Lebo 1990, Tsujino 1995, Kubish 1998). El cDNA es:

```

agagaaaaga aagcaaatca gtgtgctgtg cctggccggc atg tcccggcccc tgtcagacca
gaaaaagaac ttcaaccggc acctgcattt cacactcgtg aaggaccgca atgtggccac
cccacgagac tactactttg ctctggccca taccgtgcgc gaccacctcg tggggcgctg
gatccgcacg cagcagcact actatgagaa ggacccaag aggatctact acctgtcttt
agagttctat atgggacgga cgctacagaa cccatgggtg aacctggcct tagagaatgc
ctgtgacgag gccacctacc agctgggcct ggacatggag gagctggagg aaattgagga
ggatgccccg ctgggcaacg ggggacctgg cggctggca gcctgctttc ttgactccat
ggcaaacactg ggcctggccg cctatggcta cgggattcgc tatgagtttg ggatttttaa
ccagaagatc tccgggggct ggcagatgga ggaggccgat gactggcttc gctacggcaa
cccctgggag aaggcccggc ccgagttcac gctacctgtg cacttctacg gccatgtgga
gcacaccagc cagggtgcca agtgggtgga cacacaggtg gtactggcca tgcctacga
tacgcccgtg cctggctatc gcaacaatgt tgtcaacacc atgcccctt ggtctgcaa
ggctcccaat gacttcaacc tcaaggactt caatgtcggg ggctacatcc aggtgtgtt
ggcgaagag ctggcggaga acatctctcg tgtcctgtac cccaatgata atttcttcga
agggaaaggag ctgcccgtga agcaggagta tttcgtggtg gctgccacc tccaggacat
catccgtcgc ttcaagtctt ccaagtccgg ctgccgtgat cccgtgcgca cgaacttoga
tgccttccca gataaggtgg ccatccagct caatgacacc caccctccc tggccatccc
cgagctgatg aggatcctgg tggacctgga acggatggac tgggacaagg cgtgggatgt
gacagtgagg acctgtgcct acaccaacca cacgggtgctg cccgaggccc tggagcgctg
gccggtgcac ctcttgagaga cgctgctgcc gcggcacctc cagatcatct acgagatcaa
ccagcgcttc ctcaacccggg tggcggccgc attcccaggg gacgtagacc ggctgcccgc
catgtcgtcg gtggaggagg gcgcagtga ggcgatcaac atggcacacc tgtgcatcgc
ggggtcgcac gccgtcaacg gcgtggcgcg catccactcc gagatcctca agaagaccat
cttcaaagac ttctatgagc tggagcctca taagttccag aataagacca acggcatcac
ccctcggcgc tggctggttc tgtgtaacc cgggctggca gaggtcattg ctgagcgcat
cggggaggac ttcatctctg acctggacca gctgcgcaaa ctgctctcct ttgtggatga
tgaagctttc attcgggatg tggccaaaagt gaagcaggaa aacaagttga agtttgctgc
ctacctagag agggaaataca aagtccacat caacccaac tcactcttcg acatccaggt
gaagcggatt cacgaatata aacgacagct cctcaactgc ctccatgtca tcaccctgta
caaccgcatc aagagggagc ccaataagtt tttttgtcct cggactgtga tgattggagg
gaaggctgca cctgggtacc acatggccaa gatgatcatc agactcgtca cagccatcgg
ggatgtggtc aacctgacc cggcagtggg tgaccgcctc cgtgtcatct tccctggaga
ctaccgagtc tcaactggccg agaaagtgat cccagctgca gacctctctg agcagatctc
cactgcgggc actgaagcct caggcaccgg caacatgaag ttcatgctca acgggctct
gaccattggc accatggacg gggccaatgt ggagatggca gaagaggcgg gagaggaaaa
cttcttcac tttggcatgc ggggtggagga tgtggataag cttgaccaa gaggtacaa
tgcccaggag tactacgatc gcattcctga gcttcggcag gtcattgagc agctgagcag
tggtctcttc tccccaaac agcccgacct gttcaaggac attgtcaata tgetcatgca
ccatgaccgg tttaaagtct tgcagatta tgaagactac attaaatgcc aggagaaagt
cagcgccttg tacaagaacc caagagagt gacgcggatg gtgatccgga acatagccac
ctctggcaag ttctccagtg accgcacat tgcccagtat gcccgggaga tctgggggtg
ggagccttcc cgccagcgc tgcagcccc ggatgaggcc attga/

```

[Se indica en **negrita**: el codón iniciador (**atg**), el codón de terminación (**tga**) y los codones de inicio de cada exon](<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html>)

La secuencia de los 842 aminoácidos que constituyen la proteína es:

**MSRPLSDQEKRKQISVRGLAGVENVTELKKNFNRLHFTLVKDR**  
 NVATPRDYYFALAHTVRDHLVGRWIRTQQHYEYKDPKRIYYLSLEFYMGRTLQNTMVN  
 LALENACDEATYQLGLDMEELEEIEEDAGLNGGLGRLAACFLDSMATLGLAAYGYGI  
 RYEFGI FNQKISGGWQMEEADDWLRYGNPWEKARPEFTLPVHFYGHVEHTSQGAKWVD  
 TQVVLAMPYDTPVPGYRNNVVNTMRLWSAKAPNDFNLKDFNVGGYIQAVLDRNLAENI  
 SRVLYPNDNFFEGKELRLKQEYFVVAATLQDI IRRFKSSKFGCRDPVRTNFDAFPDKV  
 AIQLNDTHPSLAIPELMRILVDLERMDWDKAWDVTVRTCAYTNHTVLPEALERWPVHL  
 LETLLPRHLQIIYEINQRFLNRVAAAFPGDVDRLRRMSLVEEGAVKRINMAHLCIAGS  
 HAVNGVARIHSEILKKTIFKDFYELEPHKFQNKTNGITPRRWLVLCNPGLAEVIAERI  
 GEDFISDLLDQLRKLKLSFVDDEAFIRDVAKVKQENKLFKFAAYLEREYKVHINPNSLFDI  
 QVKRIHEYKRQLLNCLHVITLYNRIKREPKNKFFVPRTVMIGGKAAPGYHMAKMI IRLV  
 TAIGDVVNHDPAVGDRLRVIFLENYRVSLAEKVI PAADLSEQISTAGTEASGTGNMKF  
 MLNGALTI GTMDGANVEMAE EAGEENFFIFGMRVEDVDKLDQRGYNAQEYYDRIPELR  
 QVIEQLSSGFFSPKQPDLFKDIVNMLMHDRFKVFADYEDYIKCQEKVSALYKNPREW  
 TRMVIRNIATSGKFSSDRTIAQYAREIWGVEPSRQRLPAPDEAI

Todos los estudios genéticos sugieren un importante grado de heterogeneidad alélica en esta enfermedad. Los estudios genéticos moleculares han identificado más de 30 mutaciones distintas. Los tipos de mutaciones incluyen *nonsense*, *missense*, *frameshift*, *splice-junction*, deleciones y una mutación en el codón de iniciación de la traducción. (El-Schahawi 1996, Tsujino 1993, Bartram 1993, Bartram 1994, Bartram 1995, Sugie 1995, Tsujino 1994a, Tsujino 1994b, Tsujino 1994c, Tsujino 1995, Iyengar 1997, Vorgerd 1998, Kubish 1998, Andreu 1999, Gamez 1999, Bruno 1999a, Bruno 1999b, Rubio 1999, Martín 1999, Fernández 2000, Martín 2000, Rubio 2000a, Rubio 2000b, Martín 2001a, Martín 2001b, Deschauer 2001, Hadjigeorgiou 2002, Bruno 2002)

Inicialmente se ha sugerido que el exón 14 podría ser una zona caliente para mutaciones en el gen, pero el análisis de la distribución de las 32 hasta ahora descritas, muestra que son varias las zonas de concentración: cinco están en el exón 1, cuatro en el exón 14, y siete en el exón 17.

## INTRODUCCIÓN

---

La mutación más frecuente es la *nonsense* en el codón 49 del exón 1 (R49X), que cambia una arginina por un codón stop (Tsujino 1993, Bartram 1993). Esta mutación es especialmente frecuente en los países anglosajones. Estaba presente en estado homocigoto o heterocigoto en 55 de 72 pacientes norteamericanos y en los 16 pacientes británicos (Tsujino 1995, Tsujino 1993, Bartram 1993). Jamás ha sido identificada en pacientes japoneses, donde la mutación más frecuente es una delección de 3 pares de bases en el codón 708/709, mutación presente en 4 de los 7 pacientes que componen la serie (Sugie 1995).

La segunda mutación más frecuente, al menos en pacientes americanos, es la G204S, presente en 5 de los 40 pacientes. Aunque de estos cinco, tres individuos pertenecen a una misma familia.

Ante estos resultados se sugirió que la búsqueda de la mutación R49X en sangre, haría innecesaria la biopsia muscular (Tsujino 1993). Estudios posteriores de prevalencia de la mutación R49X y la descripción de numerosas mutaciones privadas para ciertos grupos étnicos, han hecho reconsiderar en parte, tal sugerencia.

Así, el análisis de las descripciones realizadas en el continente europeo, muestra que esta mutación "nonsense" está presente en el 81% de los alelos de los pacientes del Reino Unido (Bartram 1993), en el 56% de los alelos en pacientes de dos países centroeuropeos (Vorgerd 1998. Bruno 2001) y sólo en el 32% de los pacientes pertenecientes a 2 países mediterráneos (Martinuzzi 1996, Andreu 1998). Estos resultados sugieren la existencia de un gradiente Norte-Sur en la prevalencia de la mutación R49X.

La menor prevalencia en los países del Sur de Europa y en otros grupos étnicos, se correlaciona con un número creciente de nuevas mutaciones, algunas de ellas privadas. En Japón, donde jamás ha sido observada la mutación R49X, es muy frecuente la del 708/709. Otras mutaciones supuestamente privadas son: E540X en Finlandia (Bruno 1999), del A Lys753 en Turquía, Arg575Stop, Gln665Glu, Met0Val y Gly685Arg en Alemania (Vorgerd 1998). L115P, N684Y y W797R en España (Gámez 2000).

En nuestro país las mutaciones más frecuentemente observadas son: R49X, G204S y W797R (Olmos 1997, Pou 1997, Andreu 1998, Gámez 1998a, Gámez 1998b, Bru 1998, Andreu 1999, Gámez 1999a, Gámez 1999b, Gámez 1999c, Fernández 2000, Martín 2000, Gámez 2000, Martín 2001).

Se han identificado hasta la fecha 14 nuevas mutaciones patogénicas "privadas" en nuestro medio: L115P, N684Y, W797R, R193W, delAA 794/795, T487N, A659D, 387insA/del 8 pb, E348K, R601W, A703V, E124X, Q754X y 533delA.

Aunque la patogenicidad de las mutaciones *missense* no ha sido claramente demostrada, es comprensible que esas mutaciones sean patogénicas por las siguientes razones: 1) no se detectó ninguna otra alteración de nucleótidos en la región codificante para cada alelo mutante, 2) todos los residuos alterados por mutaciones están conservados en fosforilasas de diversas especies.

A pesar de la variedad de mutaciones que alteran el gen de la miofosforilasa, el fenotipo bioquímico tiene habitualmente la misma presentación que - "la proteína cero"- , en la que la miofosforilasa no puede ser detectada. Sin embargo, existe una heterogeneidad fenotípica en la expresión del ARNm. Beynon observó que los pacientes homocigotos para R49X, se caracterizaban por no tener ARNm detectable en *el Northern blot*. Esto implicaría que la finalización prematura de la traducción tendría una influencia desestabilizante en el ARNm, así como su rápida degradación (Daegelen 1983, Beynon 1995).

### **1.8.8.- CORRELACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA**

A pesar de que se van describiendo nuevas mutaciones en el gen de la miofosforilasa y de que cada vez son más numerosos los laboratorios capacitados para el diagnóstico molecular rutinario de esta enfermedad, parece mucho más importante establecer una correlación clínico-genética y estudiar la prevalencia de las diferentes mutaciones en

cada grupo étnico (DiMauro 1995, Beynon 1995, Tarui 1995, Tsujino 1995, DiMauro 1997).

Por el momento es difícil establecer una correlación entre genotipo y fenotipo. Diversos factores dificultan dicha tarea. La mayoría de publicaciones, sobre todo las que incluyen series amplias de pacientes, no especifican claramente ni los rasgos clínicos ni el origen étnico. Hasta la fecha no ha sido posible establecer una correlación clara genotipo-fenotipo.

Aunque el fenotipo de la enfermedad de McArdle es mayoritariamente uniforme, han sido descritas diferentes variantes clínicas. Se han descrito formas severas infantiles: siete niños con esta enfermedad presentaron severa debilidad generalizada en el momento o después del nacimiento y fallecieron en la infancia a consecuencia de un fallo respiratorio (Cornelio 1983, de la Maza 1980, DiMauro 1978, Milstein 1989). Uno de esos niños era homocigoto para R49X (Tsujino 1993).

Tampoco la presencia de mioglobinuria precoz se asocia con un genotipo y fenotipo homogéneo. Una de las descripciones más precoces de mioglobinuria en la enfermedad de McArdle corresponde a un niño de 8 años, homocigoto para la mutación R49X (Kristjansson 1994, Tsujino 1993). Tsujino y colaboradores, en 1995, estudiaron un niño de 2 años portador de una combinación de 2 miopatías metabólicas: déficit de miofosforilasa y déficit de AMP deaminasa (Tsujino 1995). Presentaba hipotonía y debilidad desde la infancia, con cifras elevadas de CK en reposo. A los 2 años de edad tuvo un episodio de mioglobinuria. No era homocigoto para R49X, pero sí era homocigoto para la mutación en el gen de la AMP deaminasa 1 (Tsujino, 1995). Este caso alerta sobre la posibilidad de que factores multigénicos puedan contribuir a la heterogeneidad clínica. Es posible que aquellos pacientes con formas infantiles fatales de McArdle, pudieran tener otras mutaciones genéticas adicionales no identificadas.

El hecho de que una misma mutación puede manifestarse con diferentes fenotipos, dificulta aún más el intento de establecer una correlación. Por ejemplo, la mutación

R49X en estado homocigoto puede ocasionar la forma típica descrita por McArdle, la forma de inicio infantil y la forma infantil fatal.

Dentro de una misma familia pueden coexistir formas clínicas distintas. Por ejemplo, los miembros de una familia drusa con la mutación *splice-junction* del extremo 5' del intrón 14, mostraban un fenotipo marcadamente heterogéneo entre ellos (Iyengar 1997).

En otras ocasiones, la mutación ha sido descrita en un solo paciente, siendo prematuro establecer conclusiones.

La alta frecuencia de heterocigotos compuestos dificulta también el estudio. Se desconoce si una mutación puede tener diferente repercusión clínica según esté en estado homocigoto o en heterocigoto compuesto.

Finalmente, se han observado casos de Enfermedad de McArdle asociados a déficit de fosfofructoquinasa ó a déficit de mioadenilatodeaminasa (Heller 1987, Tsujino 1995, Rubio 1997). El fenotipo resultante de la combinación de dos déficits enzimáticos también es heterogéneo.

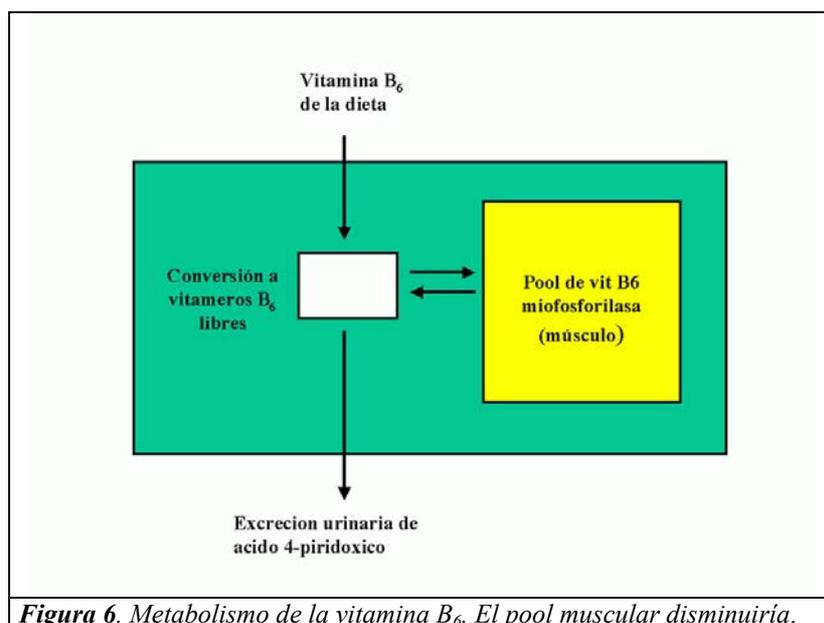
### **1.8.9.- TRATAMIENTO**

Se han propuesto diversas pautas terapéuticas con el fin de aumentar la resistencia a la fatiga y evitar el bloqueo metabólico mediante el aporte de substratos glucolíticos al músculo.

Intentando imitar lo que ocurre espontáneamente en el *second wind*, se han utilizado glucosa oral, fructosa oral, infusiones de glucosa, infusiones de fructosa, inyecciones de glucagón, infusiones de grasa emulsionada, dantroleno, noradrenalina, heparina, ayuno, dietas ricas en grasas, dietas pobres en carbohidratos, dietas hiperproteicas, suplementos con aminoácidos y precursores de alanina y glutamina, (Viskoper 1975, Carroll 1979, Schmid 1982, Mineo 1984, Kono 1984, Day 1985, Slonim 1985, Hopewell 1988, Mineo 1990, Jensen 1990, Kushner 1990, Poels 1990, Wagenmarkers 1990, Russo

1992, Dorin 1996, Yamauchi 1996, Mac Lean 1998). La mayoría de estudios han mostrado resultados inconsistentes. Igualmente ineficaces han sido los tratamientos con D-ribosa y verapamil (Wagner 1991, Steele 1996, Lane 1984, Lane 1986).

También, se ha ensayado con relativa mejoría clínica, el aporte de vitamina B<sub>6</sub> ya que la piridoxina es un importante cofactor en las vías metabólicas (Figura 6).



**Figura 6.** Metabolismo de la vitamina B<sub>6</sub>. El pool muscular disminuiría.

En aquellos pacientes tratados con suplementos de vitamina B<sub>6</sub>, se constató una menor susceptibilidad a la fatiga, aunque no se registraron cambios en el potencial de acción muscular en el EMG (Beynon 1996, Phoenic 1998).

Se ha interpretado esta mejoría como un aumento en la movilización/utilización de las fuentes de energía (Beynon 1995). Estos resultados no han sido observados en otros pacientes, quizás por utilización de dosis insuficientes. De todas formas, en el tratamiento crónico de vitamina B<sub>6</sub>, se ha de tener en cuenta la posibilidad de inducir neuropatía tóxica.

Recientemente, se ha ensayado con resultados esperanzadores, la administración de suplementos de creatina monohidrato, un producto con acción ergotrópica ampliamente utilizado por los culturistas. Los pacientes referían mejoría subjetiva en el dolor inducido por el ejercicio. Se objetivó un aumento en la capacidad de trabajo, debido a

un aumento en la concentración de fosfato y disminución de la fosfocreatina en la P<sup>31</sup>MRI espectroscopía (Vogerd 2000, Haller 2000, Vogerd 2002).

Los pacientes deben intentar mantener cierta actividad física dentro de los límites de capacidad de sus músculos. Se ha de tener en cuenta que una actividad física reducida puede disminuir secundariamente la función mitocondrial. La mayor capacidad aeróbica por kg./peso en los niños puede justificar su mayor actividad y por tanto que no se diagnostique la enfermedad hasta edades más avanzadas.

Ejercicios aeróbicos de mantenimiento producen un incremento en la capacidad máxima de ejercicio, en la capacidad circulatoria y en el aporte de oxígeno. Parece ser una modalidad terapéutica simple y efectiva (Wagenmakers 1988, Haller 1998, Smit 1990).

Ya que el exceso de peso determina un aumento del consumo de oxígeno durante la mayoría de ejercicios, especialmente correr, andar o subir cuestras, parece lógico recomendar evitar el sobrepeso.

Como en la mayoría de enfermedades genéticas, las esperanzas de disponer un tratamiento definitivo están depositadas en la terapia génica. Existen dos modelos animales espontáneos de déficit de miofosforilasa, uno en vacas de raza *Charolais* y otro en ovejas de raza Merino. El modelo bovino es el que ha sido estudiado con más profundidad. Las vacas tienen síntomas muy similares a los pacientes con Enfermedad de McArdle. Los animales tienen un aspecto normal en reposo, pero cuando son obligados a trotar, quedan rezagados, con debilitamiento de los músculos y finalmente caen. Presentan además, niveles de CK en sangre considerablemente elevados (Angelos 1995, Tan 1997, Tsujino 1996). En ambos animales están siendo aplicadas diferentes técnicas de Terapia génica.

Debe resaltarse los resultados obtenidos recientemente con esta terapia. Mioblastos procedentes de pacientes con Enfermedad de McArdle y de ovejas con déficit de miofosforilasa, han sido infectados con adenovirus recombinante, conteniendo cDNA de la miofosforilasa. A partir del sexto día de la transferencia génica, estos mioblastos muestran un alto nivel de expresión enzimática suficiente para normalizar la función metabólica (Baque 1994, Pari 1999).

## INTRODUCCIÓN

---

Estos hallazgos *in vitro*, son realmente prometedores si se tiene en cuenta que la miofosforilasa es una molécula citosólica y difunde mucho mejor a lo largo de la fibra muscular que las proteínas estructurales (Pari 1999).