

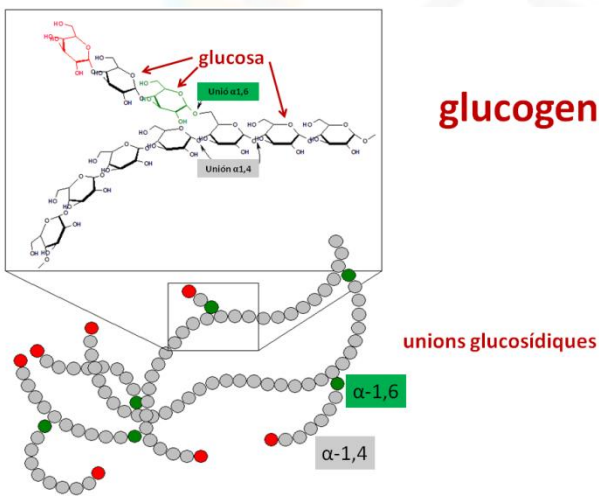
# GLUCOGENOSIS MUSCULARS

## QUÈ SÓN LES GLUCOGENOSIS?

Les **glucogenosis** (GSD: de l'anglès *glycogen storage diseases*) són un grup de **malalties hereditàries que afecten el metabolisme del glucogen**, ja sigui la seva degradació per transformar-se en glucosa, ja sigui la seva síntesi, que pot resultar escassa o anòmala.

## QUÈ ÉS EL GLUCOGEN?

És un polímer format per **cadena de glucosa molt ramificades**. Aquestes cadenes estan formades per enllaços glucosídics  $\alpha$ -1, 4 (amilosa: el 90% d'ells) que es ramifiquen mitjançant enllaços glucosídics  $\alpha$ -1, 6 (amilopectina: el 10% restant). Aquesta estructura li proporciona gran solubilitat i molts punts d'accés a enzims glucogenolítics, que poden hidrolitzar-lo (trencar-lo) fàcilment quan convingui.

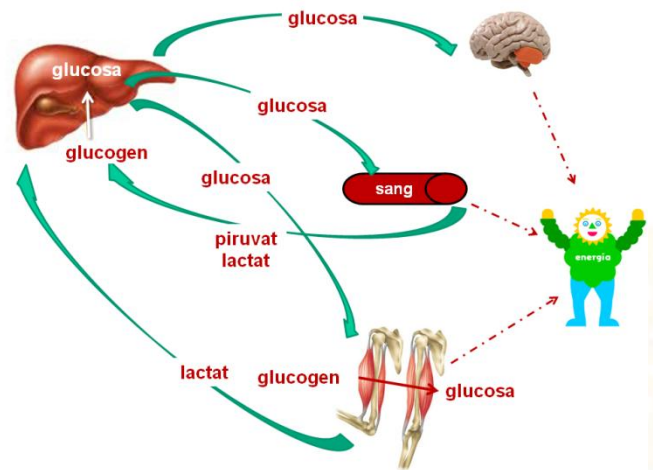


La seva missió és alliberar glucosa quan a l'organisme li calgui, és a dir, quan necessiti l'energia que li proporcionarà la degradació de glucosa.

El glucogen es troba abundantment emmagatzemat en el **fetge** i, en menor quantitat, en el **múscul esquelètic** i d'altres teixits, com el cervell.

El **glucogen emmagatzemat al fetge es transforma en glucosa mitjançant la glucogenòlisi**, i la glucosa s'allibera a la sang per mantenir la **glucèmia** (concentració de glucosa lliure a la sang), i és utilitzada per tots els teixits que no són capaços de generar suficient glucosa per a les seves necessitats energètiques.

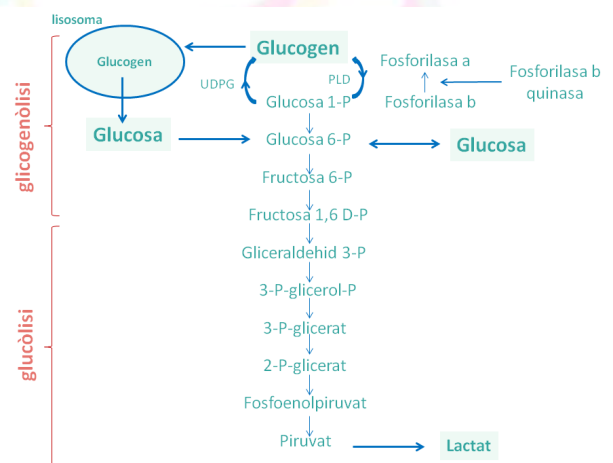
Per contra, el **glucogen emmagatzemat en el múscul és una font d'energia per a les mateixes cèl·lules musculars** que l'emmagatzemen.



## COM FUNCIONA EL METABOLISME DEL GLUCOGEN?

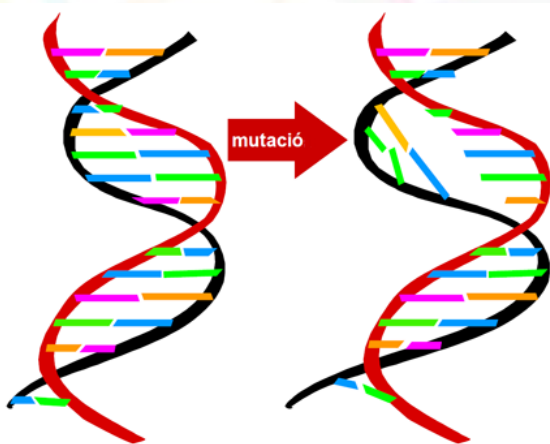
El glucogen se sintetitza i degrada mitjançant una sèrie de reaccions enzimàtiques altament regulades. Es troben resumides en l'esquema adjunt.

La primera part del procés de degradació implica la **transformació del glucogen en glucosa** i es coneix com **glucogenòlisi**, mentre que la posterior transformació de glucosa en piruvat es coneix com **glucòlisi**.



## PER QUÈ ES PRODUEIXEN LES GLUCOGENOSIS?

Qualsevol defecte en alguna de les proteïnes implicades en el metabolisme del glucogen o algun dels seus mecanismes reguladors pot causar una alteració d'aquest metabolisme que doni lloc a la seva acumulació excessiva o la seva síntesi deficient o anòmla. Totes aquestes proteïnes estan **determinades genèticament** (codificades), de manera que les **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en els gens que les codifiquen, que alterin la síntesi correcta d'aquestes proteïnes i, per tant, la seva estructura i la seva funció, causaran **alteracions en el metabolisme del glucogen** que tindran unes conseqüències clíniques i bioquímiques, que coneixem com **glucogenosi**.



Els dos teixits que es veuran més afectats quan es produeix un defecte del metabolisme del glucogen són aquells en què aquest metabolisme és més actiu, **el fetge i el múscul**. Tractarem les glucogenosis hepàtiques i musculars en dos apartats diferents.

## QUÈ SÓN LES GLUCOGENOSIS MUSCULARS?

Són el conjunt de malalties hereditàries que afecten al metabolisme del glucogen emmagatzemat en el múscul. En general, estan originades per deficiències d'enzims implicats en el metabolisme del glucogen muscular. Poden causar:

- Acumulació excessiva de molècules de glucogen amb estructura normal
- Acumulació excessiva de molècules de glucogen amb estructura anormal
- Depleció de glucogen, és a dir, absència de síntesi.

Tenen unes característiques clíniques similars:

1. Intolerància a l'exercici amb rampes.
2. Mioglobinúria (aparició de mioglobina en orina, que és una proteïna muscular i que dona a l'orina un color conyac).
3. Debilitat progressiva, tot i que la seva gravetat i complicacions són diferents, seran tractades en conjunt, a excepció de la [malaltia de Pompe \(GSD-II\)](#) que es tractarà més extensament en un altre apartat.

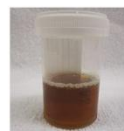
### Clínica de glucogenosi muscular



Intolerància a l'exercici



Rampes



Mioglobinúria



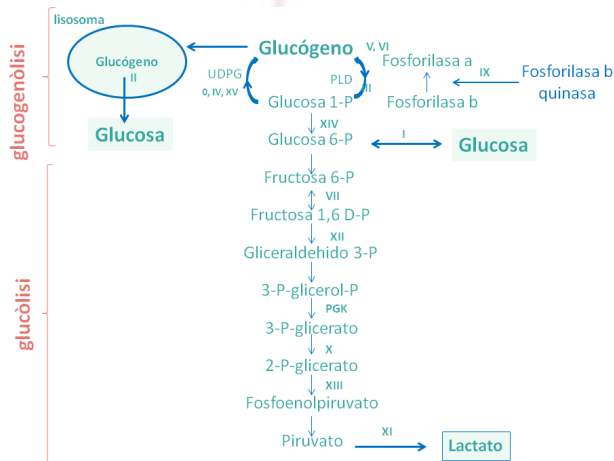
Debilitat progressiva

## QUINES SÓN LES PRINCIPALS GLUCOGENOSIS MUSCULARS?

Actualment són un grup de malalties que s'identifiquen amb nombres romans, per les síndromes relacionades amb la primera descripció clínica i amb els noms de les proteïnes enzimàtiques deficientes en cada malaltia. La classificació fisiopatològica més nova (Gazzerro E. i col, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:333) distingeix entre:

- **Glucogenosis primàries:** causades per defectes genètics en els enzims directament implicats en la síntesi de glucogen (gluconeogènesi), la degradació (glicogenòlisi) o el metabolisme de la glucosa (glucòlisi).
- **Glucogenosis secundàries:** causades per la pèrdua de funció de proteïnes reguladores que afecten indirectament als enzims implicats en les vies del glucogen i la glucosa.

A la figura adjunta s'assenyalen en verd les glucogenosis primordialment musculars i en vermell les primordialment hepàtiques, encara que molts enzims tenen isoformes hepàtiques i musculars, de manera que es manifesten en els dos òrgans (GSD III, IV, IX, 0).



En alguna forma de glucogenosis muscular (GSD-VII i IX) el gen està localitzat en el cromosoma X, de manera que l'herència estarà lligada al X, és a dir, herència materna.

## QUINES SÓN LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES CLÍNIQUES DE LES GLUCOGENOSIS MUSCULARS?

Les principals característiques clíniques de les glucogenosis musculars primàries es resumeixen en la taula següent (modificada de Gazzero E. i col, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:333).

GSD primàries	Defecte enzimàtic (gen)	Característiques clíniques
II, Pompe	$\alpha$ -glucosidasa àcida (GAA)	Infantil: cardiomegàlia, hepatomegàlia, hipotonia Juvènill i adult: debilitat progressiva
III, Cori	Enzim desramificant (AGL)	Infància: hipotonia, debilitat, hepatomegàlia, cardiopatia, hipoglucèmia. Adult: debilitat progressiva
IV, Andersen	Enzim ramificant (GBE1)	Congènita: hipotonia, fallada hepàtica Juvènill i adult: debilitat proximal, APBD*
V, McArdle	Miofosforilasa (PYGM)	Intolerància a l'exercici, miàlgia, rampes Tardana: mioglobinúria, debilitat
VII, Tarui	Fosfofructoquinasa (PFKM)	Intolerància a l'exercici, miàlgia, rampes, mioglobinúria, debilitat, anèmia hemolítica?
IX	Fosforilasa quinasa (PHKA1)	Intolerància a l'exercici, miàlgia, rampes, mioglobinúria, debilitat, hepatopatia? i cardiopatia?
PGK	Fosfoglicerat quinasa (PGK1)	Intolerància a l'exercici, miàlgia, rampes, mioglobinúria, debilitat, anèmia hemolítica, epilèpsia
X	Fosfoglicerat mutasa (PGAM2)	Intolerància a l'exercici, miàlgia, rampes, mioglobinúria, debilitat
XI	Lactat deshidrogenasa (LDHA)	Intolerància a l'exercici, miàlgia, rampes, mioglobinúria, debilitat, acroeritema
XII	Aldolasa (ALDO-A)	Intolerància a l'exercici, debilitat i anèmia hemolítica?
XIII	$\beta$ -enolasa (ENO)	Intolerància a l'exercici, debilitat
XIV	Fosfoglucomutasa (PGM-1)	Intolerància a l'exercici, mioglobinúria

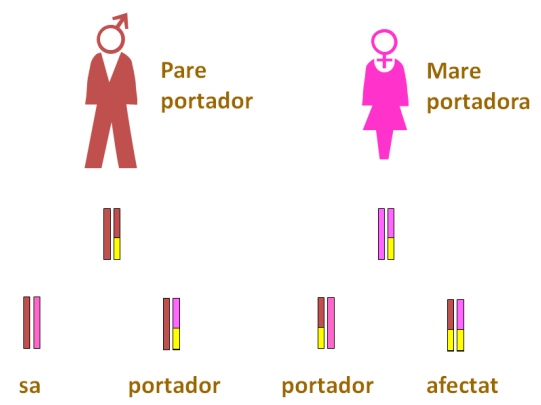
Les GSD més freqüents dins d'aquest grup són GSD-II, GSD-III, GSD-V i GSD-VII. [La GSD-II es tracta específicament en un altre apartat.](#)

La **GSD-III** està causada per la **deficiència d'amil 1,6-glucosidasa o enzim desramificant**, i la seva missió és trencar els enllaços  $\alpha$ -1, 6 glucosídics del glucogen. La seva deficiència causa l'acumulació de dextrines, disminuint l'alliberament de glucosa. Pot manifestar-se en fetge, cor i múscul (**GSD-IIIa**) o bé només en fetge (**GSD-IIIb**). La GSD-IIIa es manifesta en múscul en la tercera o quarta dècades de la vida amb intolerància a l'exercici, debilitat muscular i elevació de la creatina quinasa (CK) sèrica. L'afectació cardíaca és més evident des del punt de vista de l'ecografia i variable des del punt de vista dels símptomes, i pot estar silent molts anys.

La **GSD-V o malaltia de McArdle** està causada per la **deficiència de miofosforilasa (fosforilasa muscular)**. Es comença a manifestar en la infància però sovint no es diagnostica fins a la 2a o 3a dècada de la vida. Es presenta amb intolerància a l'exercici, miàlgia (dolor muscular) i rigidesa o debilitat muscular en acció que millora amb el repòs. Es tolera malament l'exercici intens, que causa rampes doloroses i contractures. És característic el fenomen del 2n impuls (\* veure taula),

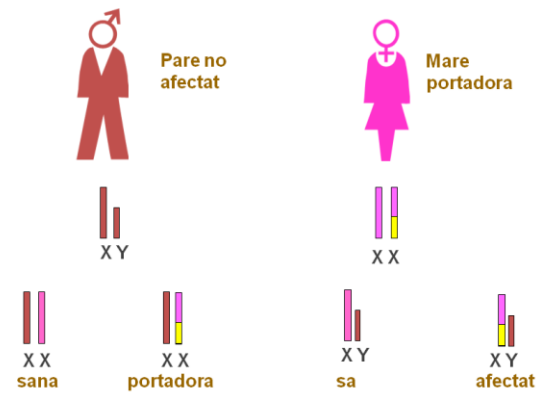
## COM S'HERETEN LES GLUCOGENOSIS MUSCULARS?

### Herència autosòmica recessiva



Aquestes deficiències són trastorns genètics principalment d'herència autosòmica recessiva, és a dir, els pares són portadors de mutacions en un d'aquests gens encara que no pateixen els efectes de la deficiència enzimàtica. Si ambdós pares transmeten la mutació a un nen, aquest patirà una glucogenosi, segons quina sigui la proteïna mutada.

### Herència lligada al sexe



que consisteix en que després d'una disminució de la intensitat de l'exercici, el pacient el reprèn amb més facilitat, a causa de la capacitat del cos per trobar fonts alternatives d'energia, com els àcids grassos.

### Característiques clíniques de les deplecions de glucogen i les GSD secundàries

GSD	Defecte enzimàtic (gen)	Característiques clíniques
<b>Depleció</b>		
XV	Glicogenina ( <i>GYG1</i> )	Debilitat, cardiomiopatia hipertròfica?
0	Glicogen sintasa ( <i>GYS1</i> )	Intolerància a l'exercici, arrítmies cardíques?
<b>Secundàries Defecte de proteïna (gen)</b>		
FCNHG FHC/WPWS	AMPK ( <i>PRKAG2</i> )	Cardiomegàlia massiva Cardiomiopatia hipertròfica amb WPWS
E. de Lafora	Laforin ( <i>EPM2A</i> )	Epilèpsia mioclònica progressiva
	Malin ( <i>EPM2B</i> )	Intolerància a l'exercici, miàlgia, rampes, mioglobinúria, debilitat, anèmia hemolítica, epilèpsia

La **GSD-VII o malaltia de Tarui** està causada per la **deficiència de la subunitat muscular de fosfofructoquinasa (PFK-M)**, primer pas de la glucòlisi que transforma la fructosa 6-fosfat en fructosa 1,6 difosfat. La forma més freqüent és la de l'adult que es manifesta amb rampes musculars i debilitat induïdes per l'exercici, així com mioglobinúria i hiperbilirubinèmia (augment de la bilirubina en sang), amb hemòlisi (trencament de glòbuls vermells) compensada. Hi ha una forma infantil menys freqüent, amb debilitat generalitzada i afectació d'altres òrgans: convulsions, ceguesa cortical, opacitats corneals i cardiomiopatia).

Les principals característiques clíniques de les glucogenosi musculars causants de depleció de glicogen i secundàries es resumeixen en la taula següent (modificada de Gazzero E. i col, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:333).

### COM ES DIAGNOSTIQUEN LES GLUCOGENOSIS MUSCULARS?

El diagnòstic es basa en la clínica d'intolerància a l'exercici amb rampes, mioglobinúria i debilitat progressiva.

Les **proves dinàmiques**, com la prova d'exercici amb isquèmia a l'avantbraç, aporten dades importants per al diagnòstic diferencial entre la malaltia de McArdle (GSD-V) i altres GSD musculars o altres malalties. Un test d'esforç isquèmic positiu (absència d'elevació de lactat amb elevació del amoni després esforç isquèmic) és suggestiu de GSD-V, mentre que si no s'eleva el amoni podria ser indicatiu que l'esforç ha estat insuficient.

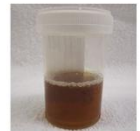
La biòpsia muscular mostra dipòsits de glucogen i permet la demostració del defecte enzimàtic.

L'estudi genètic és indispensable per a la confirmació definitiva de la GSD muscular i permet el consell genètic i diagnòstic prenatal si es requereix.

### Diagnòstic de GSD muscular



Sospita clínica?



Estudis bioquímics



↑lactat  
↑amoni



↓enzimàtic

Estudi histològic



Dipòsits de glucogen

Estudi genètic



Mutacions en gens implicats

### TENEN TRACTAMENT LES GLUCOGENOSIS MUSCULARS?

No existeix tractament específic per a les GSD musculars, a excepció de la [GSD II o malaltia de Pompe](#) (tractada extensament en un altre apartat).

En general, com a mesura preventiva es recomana evitar l'exercici violent.

En la GSD-V o malaltia de McArdle es recomana l'entrenament aeròbic moderat, basat en el fenomen del "segon impuls".

Les GSD musculars són malalties potencialment greus, però el seu diagnòstic i l'aplicació de mesures preventives milloren la qualitat de vida dels individus que les pateixen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.