

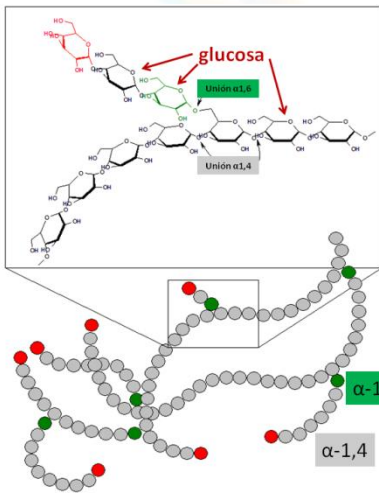
# GLUCOGENOSIS MUSCULARES

## ¿QUÉ SON LAS GLUCOGENOSIS?

Las **glucogenosis** (GSD: del inglés *glycogen storage diseases*) son un grupo de enfermedades hereditarias que afectan al metabolismo del **glucógeno**, bien sea a su degradación para transformarse en glucosa, bien sea a su síntesis, que puede resultar escasa o anómala.

## ¿QUÉ ES EL GLUCÓGENO?

Es un polímero formado por cadenas de glucosa muy ramificadas. Estas cadenas están formadas por enlaces glucosídicos  $\alpha$ -1,4 (amilosa: el 90% de ellos) que se ramifican mediante enlaces glucosídicos  $\alpha$ -1,6 (amilopectina: el 10% restante). Esta estructura le proporciona gran solubilidad y muchos puntos de acceso a enzimas que pueden hidrolizarlo (romperlo) fácilmente cuando es necesario.



glucógeno

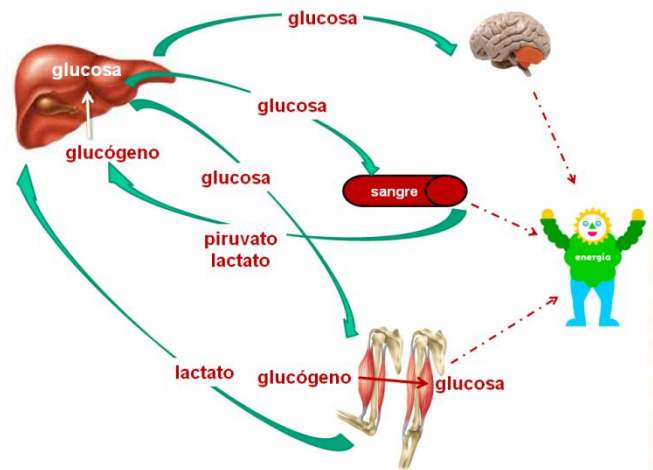
enlaces glucosídicos

Su misión es liberar glucosa cuando el organismo la requiera, es decir, cuando necesite la energía que proporcionará la degradación de glucosa.

El glucógeno se halla abundantemente almacenado en el **hígado** y, en menor cantidad, en el **músculo esquelético** y otros tejidos, como el cerebro.

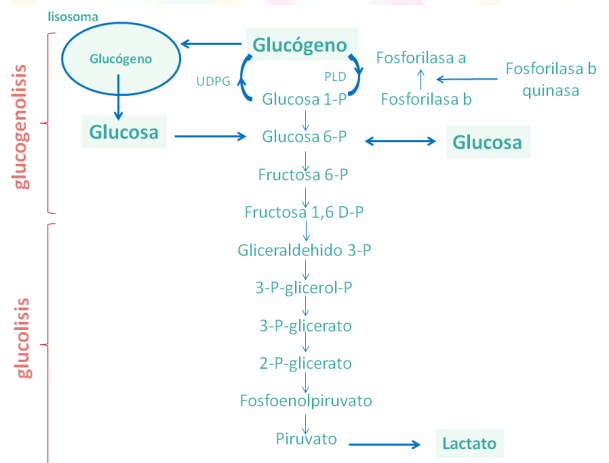
El **glucógeno almacenado en el hígado se transforma en glucosa mediante la glucogenolisis** y la glucosa se libera a la sangre para mantener la **glucemia** (concentración de glucosa en sangre), siendo utilizada por todos los tejidos que no son capaces de generar suficiente glucosa para sus necesidades energéticas.

Por el contrario, el **glucógeno almacenado en el músculo es una fuente de energía para las propias células musculares** que almacenan.



## ¿CÓMO FUNCIONA EL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO?

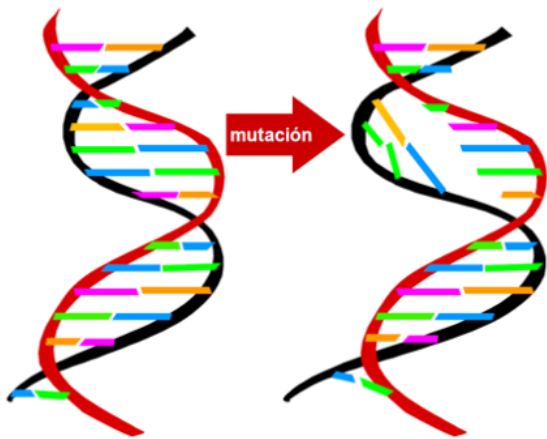
El glucógeno se sintetiza y degrada mediante una serie de reacciones enzimáticas, en general no reversibles (funcionan en un solo sentido) y altamente reguladas. Se hallan resumidas en el esquema adjunto.



La primera parte del proceso de degradación implica la transformación del glucógeno en glucosa y se conoce como **glucogenolisis**, mientras que la posterior transformación de glucosa en piruvato se conoce como **glucólisis**.

## ¿POR QUÉ SE PRODUCEN LAS GLUCOGENOSIS?

Cualquier defecto en alguna de las proteínas implicadas en el metabolismo del glucógeno o alguno de sus mecanismos reguladores puede causar una alteración de dicho metabolismo que cause su acumulación excesiva o su síntesis deficiente o anómala. Todas estas proteínas están determinadas genéticamente (codificadas), por lo que las mutaciones (cambios estables y hereditarios) en los genes que las codifican, que alteren la síntesis correcta de estas proteínas y, por lo tanto, su estructura y su función, causarán **alteraciones en el metabolismo del glucógeno** que tendrán unas consecuencias clínicas y bioquímicas, que conocemos como **glucogenosis**.



Los dos tejidos que se verán más afectados cuando se produce un defecto del metabolismo del glucógeno son aquéllos en los que dicho metabolismo es más activo, el **hígado** y el **músculo**. Trataremos las glucogenosis hepáticas y musculares en dos apartados diferentes.

## ¿QUÉ SON LAS GLUCOGENOSIS MUSCULARES?

Son el conjunto de enfermedades hereditarias que afectan al metabolismo del glucógeno almacenado en el **músculo**. En general, están originadas por deficiencias de enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno muscular. Pueden causar:

- Acumulación excesiva de moléculas de glucógeno con estructura normal.
- Acumulación excesiva de moléculas de glucógeno con estructura anormal.
- Depleción de glucógeno, es decir, ausencia de síntesis del mismo.

Tienen unas características clínicas similares:

1. Intolerancia al ejercicio con calambres.

2. Mioglobinuria (aparición de mioglobina en orina, que es una proteína muscular y que da a la orina un color coñac).
3. Debilidad progresiva, aunque su gravedad y complicaciones son diferentes, serán tratadas en su conjunto, a excepción de la [enfermedad de Pompe](#) (GSD-II), que se aborda específicamente en otro apartado.

## Clínica de glucogenosis muscular

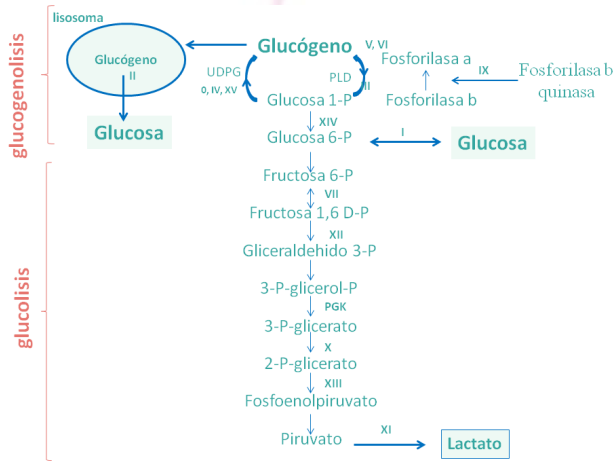


## ¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES GLUCOGENOSIS MUSCULARES?

En la actualidad son un grupo de enfermedades que se identifican con números romanos, por los síndromes relacionados con la primera descripción clínica y con los nombres de las proteínas enzimáticas deficientes en cada enfermedad. La clasificación fisiopatológica más nueva (Gazzerro, E. y col, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:333) distingue entre:

- **Glucogenosis primarias:** causadas por defectos genéticos en las enzimas directamente implicadas en la síntesis de glucógeno (gluconeogenesis), la degradación (glucogenolisis) o el metabolismo de la glucosa (glucolisis).
- **Glucogenosis secundarias:** causadas por la pérdida de función de proteínas reguladoras que afectan indirectamente a las enzimas implicadas en las vías del glucógeno y la glucosa.

En la figura adjunta se señalan en verde las glucogenosis primordialmente musculares y en rojo las primordialmente hepáticas, aunque muchas enzimas tienen isoformas hepáticas y musculares, por lo que se manifiestan en ambos órganos (GSD III, IV, IX, O).



Existe alguna forma de glucogenosis muscular (GSD-VII y IX) cuyo gen está localizado en el cromosoma X, por lo que la herencia estará ligada al X, es decir, herencia materna.

## ¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS GLUCOGENOSIS MUSCULARES?

Las principales características clínicas de las glucogenosis musculares primarias se resumen en la tabla siguiente (modificada de Gazzero E. y col, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:333).

GSD primarias	Defecto enzimático (gen)	Características clínicas
II, Pompe	$\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA)	Infantil: cardiomegalia, hepatomegalia, hipotonía Juvenil y adulto: debilidad progresiva
III, Cori	Enzima desramificante (AGL)	Infancia: hipotonía, debilidad, hepatomegalia, cardiopatía, hipoglucemia. Adulto: debilidad progresiva
IV, Andersen	Enzima ramificante (GBE1)	Congénita: hipotonía, fallo hepático Juvenil y adulto: debilidad proximal, APBD*
V, McArdle	Miofosforilasa (PYGM)	Intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres Tardía: mioglobinuria, debilidad
VII, Tarui	Fosfofructoquinasa (PFKM)	Intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres, mioglobinuria, debilidad, anemia hemolítica?
IX	Fosforilasa quinasa (PHKA1)	Intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres, mioglobinuria, debilidad, hepatopatía? y cardiopatía?
PGK	Fosfoglicerato quinasa (PGK1)	Intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres, mioglobinuria, debilidad, anemia hemolítica, epilepsia
X	Fosfoglicerato mutasa (PGAM2)	Intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres, mioglobinuria, debilidad
XI	Lactato deshidrogenasa (LDHA)	Intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres, mioglobinuria, debilidad, acroeritema
XII	Aldolasa (ALDO-A)	Intolerancia al ejercicio, debilidad y anemia hemolítica?
XIII	$\beta$ -enolasa (ENO)	Intolerancia al ejercicio, debilidad
XIV	Fosfoglucomutasa (PGM-1)	Intolerancia al ejercicio, mioglobinuria

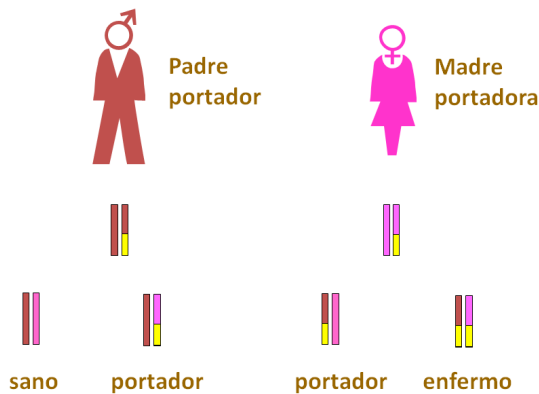
Las GSD más frecuentes dentro de este grupo son GSD-II, GSD-III, GSD-V y GSD-VII. [La GSD-II se trata específicamente en otro apartado.](#)

La GSD-III está causada por la **deficiencia de amilo 1,6-glucosidasa o enzima desramificante**, cuya misión es romper los enlaces  $\alpha$ -1,6 glucosídicos del glucógeno. Su deficiencia causa la acumulación de dextrinas, disminuyendo la liberación de glucosa. Puede manifestarse en hígado, corazón y músculo GSD-IIIa o bien solo en hígado GSD-IIIb. La GSD-IIIa se manifiesta en músculo en la tercera o cuarta décadas de la vida con intolerancia al ejercicio, debilidad muscular y elevación de la creatin quinasa (CK) sérica. La afectación cardíaca es más evidente desde el punto de vista de la ecografía y variable desde el punto de vista de síntomas, pudiendo estar silente muchos años.

La **GSD-V o enfermedad de McArdle** está causada por la **deficiencia de miofosforilasa (fosforilasa muscular)**. Se comienza a manifestar en la infancia pero a menudo no se diagnostica hasta la 2ª o 3ª década de la vida. Se presenta con intolerancia al ejercicio, mialgia (dolor muscular) y rigidez o debilidad muscular en acción que mejora con el reposo. Se tolera mal el ejercicio intenso, que causa calambres dolorosos y contracturas. Es

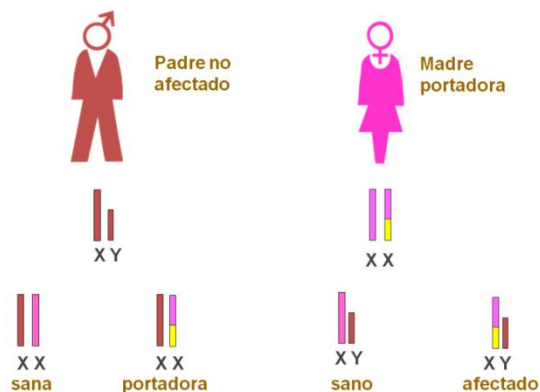
## ¿CÓMO SE HEREDAN LAS GLUCOGENOSIS MUSCULARES?

### Herencia autosómica recesiva



Estas deficiencias son trastornos genéticos principalmente de **herencia autosómica recesiva**, es decir, los padres son portadores de mutaciones en uno de estos genes aunque no sufren los efectos de la deficiencia enzimática. Si ambos padres transmiten la mutación a niño, éste sufrirá una glucogenosis, según cuál sea la proteína mutada.

### Herencia ligada al sexo



característico el fenómeno del 2º impulso (\* ver tabla), que consiste en que tras una disminución de la intensidad del ejercicio, el paciente lo retoma con mayor facilidad, debido a la capacidad del cuerpo para hallar fuentes alternativas de energía, como ácidos grasos.

### Características clínicas de las depleciones de glucógeno y las GSD secundarias

GSD	Defecto enzimático (gen)	Características clínicas
<b>Depleción</b>		
XV	Glicogenina ( <i>GYG1</i> )	Debilidad, cardiomiopatía hipertrófica?
0	Glicógeno sintasa ( <i>GYS1</i> )	Intolerancia al ejercicio, arritmias cardíacas?
<b>Secundarias Defecto de proteína (gen)</b>		
FCNHG FHC/WPWS	AMPK ( <i>PRKAG2</i> )	Cardiomegalia masiva Cardiomiopatía hipertrófica con WPWS
E. de Lafora	Laforin ( <i>EPM2A</i> )	Epilepsia mioclónica progresiva
	Malin ( <i>EPM2B</i> )	Intolerancia al ejercicio, mialgia, calambres, mioglobinuria, debilidad, anemia hemolítica, epilepsia

La GSD-VII o enfermedad de Tarui está causada por la deficiencia de la subunidad muscular de fosfofructoquinasa (PFK-M), primer paso de la glucólisis que transforma la fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6 difosfato. La forma más frecuente es la del adulto que se manifiesta con calambres musculares y debilidad inducidos por el ejercicio, así como mioglobinuria e hiperbilirrubinemia (aumento de la bilirrubina en sangre), con hemólisis (ruptura de glóbulos rojos) compensada. Existe una forma infantil menos frecuente, con debilidad generalizada y afectación de otros órganos: convulsiones, ceguera cortical, opacidades corneales y cardiomiopatía.

Las principales características clínicas de las **glucogenosis musculares causantes de depleción de glucógeno y secundarias** se resumen en la tabla siguiente (Gazzerro E. y col, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:333).

### ¿CÓMO SE DIAGNOSTICAN LAS GLUCOGENOSIS MUSCULARES?

El diagnóstico se basa en la clínica de **intolerancia al ejercicio con calambres y mioglobinuria y debilidad progresiva**.

Las **pruebas dinámicas**, como la **prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo**, aportan datos importantes para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de McArdle (GSD-V) y otras GSD musculares u otras enfermedades. Un test de esfuerzo isquémico positivo (ausencia de elevación de lactato con elevación del amonio tras esfuerzo isquémico) es sugestivo de GSD-V, mientras que si no se eleva el amonio podría ser indicativo de que el esfuerzo ha sido insuficiente.

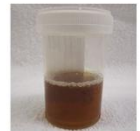
La biopsia muscular muestra depósitos de glucógeno y permite la demostración del defecto enzimático.

El estudio genético es indispensable para la confirmación definitiva de la GSD muscular y permite el consejo genético y diagnóstico prenatal si se requiere.

### Diagnóstico de GSD muscular



¿Sospecha clínica?



#### Estudios bioquímicos



↑lactato  
↑amonio



↓enzimático

#### Estudio histológico



Depósitos de glucógeno

#### Estudio genético



Mutaciones en genes implicados

### ¿EXISTE TRATAMIENTO PARA LAS GLUCOGENOSIS MUSCULARES?

No existe tratamiento específico para las GSD musculares, a excepción de la [GSD II o enfermedad de Pompe](#) (tratada extensamente en un apartado específico).

En general, como medida preventiva se recomienda evitar el ejercicio violento.

En la GSD-V o enfermedad de McArdle se recomienda el entrenamiento aeróbico moderado, basado en el fenómeno del “segundo impulso”.

Las GSD musculares son enfermedades potencialmente graves, pero su diagnóstico y aplicación de medidas preventivas mejoran la calidad de vida de los individuos que las padecen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, España  
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. Todos los derechos reservados.