MIOPATÍAS METABÓLICAS

Carmen Navarro Fernández-Balbuena

DEFINICIÓN

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

Se clasifican en tres grandes grupos:

A) miopatías por alteraciones en el metabolismo del glucógeno (glucogenosis).

B) miopatías por alteraciones en el metabolismo lipídico.

C) miopatías debidas a deficiencias de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial.

A) GLUCOGENOSIS MUSCULARES

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

A 1) Glucogenosis que cursan con debilidad muscular

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

Formas clínicas: Forma infantil, juvenil y del adulto, según la edad de comienzo y la gravedad del cuadro clínico. Herencia autosómica recesiva.

Forma infantil

Cuadro clínico. Edad de comienzo neonatal, con gran hipotonía, debilidad muscular, hepatomegalia, cardiomegalia y macroglosia. Muerte antes de los dos años.

Datos paraclínicos. Creatín quinasa (CK) moderadamente elevada, enzimas hepáticos y lactodeshidrogenasa (LDH) elevados. Electromiograma (EMG) miopático y descargas pseudomiotónicas características. Curva de ácido láctico y respuesta a la administración de glucagón y epinefrina, normales.

Diagnóstico. La biopsia muscular y la cutánea son diagnósticas, por la morfología y la bioquímica. Se trata de una miopatía vacuolar severa con depósito de glucógeno intralisosomal, amilasa sensible, y positividad para la fosfatasa ácida. Ultraestructuralmente, el depósito afecta a fibras musculares y a otras células del intersticio como fibroblastos, células endoteliales y pericitos, músculo liso de paredes vasculares y células perineurales. La biopsia cutánea muestra el mismo depósito en fibroblastos y otras células dérmicas.

Bioquímica en músculo y fibroblastos cultivados: disminución notable o ausencia de la actividad de la alfaglucosidasa ácida o maltasa ácida lisosomal. La actividad enzimática en leucocitos periféricos es indicativa, pero se debe separar la maltasa ácida de otra procedencia, como la renal, que es normal.

Genética. Existe una gran heterogeneidad genética, con mutaciones en la región codificante o zonas adyacentes del gen de la alfaglucosidasa ácida (GAA, 17q23) en homozigosis o doble heterozigosis.

La forma juvenil es similar a la infantil, de inicio más tardío y progresión más lenta.

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

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

Datos paraclínicos. La CK está discretamente elevada y los enzimas hepáticos variables. La curva de ácido láctico con ejercicio e isquemia es anómala, con discreto aumento de láctico. El EMG es miopático, pudiendo observarse descargas pseudomiotónicas.

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

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

Genética. Escasas mutaciones descritas en la región codificante o zonas adyacentes del gen de la amilo 1-6 glucosidasa (AGL, 1p21) en homozigosis o doble heterozigosis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

adolescencia o juventud, siendo raros en la infancia. Es característica la intolerancia al ejercicio con mialgias, calambres musculares y rigidez muscular. Alrededor de un 50% de los casos presenta crisis de mioglobinuria tras el ejercicio intenso, y en la mitad de éstos puede desencadenarse un fracaso renal agudo. Es típico el llamado "fenómeno del second wind" o recuperación parcial tras un episodio de intolerancia.

Datos paraclínicos. CK moderadamente elevada en periodos intercríticos y muy elevada tras las crisis. El test del ácido láctico con ejercicio e isquemia muestra una curva característicamente plana y discreto aumento del amonio.

EMG con patrón miopático o normal en periodos intercríticos.

Diagnóstico. La biopsia muscular es siempre diagnóstica, ya que la histoquímica para la miofosforilasa es negativa. Se trata de una miopatía vacuolar moderada con depósito de glucógeno subsarcolémico amilasa sensible.

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

Genética. Presencia de mutaciones en la región codificante o zonas adyacentes del gen (PYGM, 11q13) en homozigosis o doble heterozigosis. La mutación más frecuente (R49X) es una mutación "nonsense".

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

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

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

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

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

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

4.- Otras glucogenosis musculares menos frecuentes

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

B) MIOPATÍAS LIPÍDICAS

Estas enfermedades se caracterizan por la alteración en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria donde son metabolizados mediante un proceso denominado b-oxidación, proporcionando la energía necesaria al músculo. Además del músculo pueden estar afectados otros tejidos, especialmente el hígado, corazón y el SNC, dando lugar a cuadros clínicos diferentes.

1.- Déficit primario de carnitina muscular

Clínica. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva por déficit de carnitina, encargada de transportar los ácidos grasos

de cadena larga a la mitocondria.

Se inicia en la infancia y cursa con cardiomiopatía progresiva en el 50 % de los casos, fallo cardiaco y miopatía con debilidad proxima y de tronco. Ocasionalmente puede haber encefalopatía.

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

Genética. El gen que codifica el transportador de carnitina se ha clonado y localizado en el cromosoma 5q31.

2.- Déficit sistémico de carnitina

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

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

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

3.- Déficit muscular de Carnitil-Palmitoil Transferasa (CPT II)

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

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

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

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

4.- Otras formas de déficit de Carnitil-Palmitoil Transferasa

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

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

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

C) MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

La mayor parte de las enfermedades mitocondriales son de herencia materna debido a mutaciones en el DNA mitocondrial, aunque se han descrito casos de herencia

autosómica por mutaciones en el DNA nuclear que codifica proteínas mitocondriales. A menudo, la biopsia muscular es muy característica, con "fibras ragged-red" o "rojo rasgadas"(FRR) y aumento de la actividad de la succino deshidrogenasa (SDH) indicativas de proliferación mitocondrial, y fibras citocromo oxidasa (COX) negativas.

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

1.- Oftalmoplejia externa progresiva (PEO)

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

La biopsia muscular muestra FRR y fibras COX negativas.

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

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

2.- Síndrome de Kearns-Sayre

Clínica. De inicio en la niñez o adolescencia, se caracteriza por oftalmoplejia externa progresiva, retinitis pigmentaria, ataxia, retraso en el crecimiento, sordera neurosensorial, alteraciones de la conducción cardiaca y aumento de proteínas en líquido céfalo-raquídeo (LCR). Puede haber alteraciones endocrinas asociadas. Es fatal en la segunda o tercera década de la vida. La mayoría de los casos son esporádicos.

La biopsia muscular muestra FRR y fibras COX negativas.

Genética. El 90 % de los pacientes presenta reordenamientos del DNA mitocondrial (deleciones, duplicaciones o ambas).

3.- Epilepsia mioclónica con fibras ragged-red (MERRF)

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

Puede haber aumento del ácido láctico sérico y en LCR.

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

Genética. El 80 % de los casos está asociado a una mutación puntual del gen tRNAlys, aunque se ha descrito otra mutación en el gen del tRNAser, también asociada a un síndrome similar al MERRF. Es frecuente encontrar cuadros superpuestos entre MERRF y MELAS con una mutación característica en el gen del tRNAser.

BIBLIOGRAFIA

1. Servidei S, DiMaruo S. Disorders of glycogen metabolism of muscle. Neurol Clin 1989 7(1):159-178

2. DiMauro S, Servidei S, Tsujino S. Disorders of Carbohydrate Metabolism: Glycogen Storage Diseases. In RN Rosenberg, SB Prusiner, S DiMauro, RL Barchi (eds). The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997:1067-1097

3. DiMauro S, Bruno C. Glycogen storage diseases of muscle. Curr Opin Neurol 1998; 11(5):477-484

4. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, et al. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. N. Engl J Med 1988; 319:1331-1336

5. DiMauro S, DiMauro-Melis PM. Muscle carnitine palmityltransferase deficiency and myoglobinuria. Science 1973; 182:929-931

6. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency: clinical, morphologic, biochemical and pathophysiological features. Neurology 1975; 25:16-24

7. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. N Engl J Med 1989; 320:1293-1299

8. Blementhal DT, Shanske S, Schochet SS, et al. Myoclonus epilepsy with ragged red fibers and multiple mtDNA deletions. Neurology 1998; 50:524-525

9. Hammans SR, Sweeney MG, Brockington M, et al. Mitochondrial encephalopathies: molecular genetic diagnosis from blood samples. Lancet 1991; 337: 1311-1313

NOTAS