



asociación española
enfermos **glucogenosis**

Las **Glucogenosis** en España

Situación actual y guías informativas

Editores:

Javier Fernández Salido
Alberto Molares Vila
Paloma Asensio Pascual
Antonio M. Bañón Hernández
José Luis Ceide Arias
Juan J. Alberto Samper
Jesús Sueiro Justel

**Las Glucogenosis en España:
Situación Actual y Guías Informativas**

**Asociación Española de
Enfermos de Glucogenosis**

**Javier Fernández Salido,
Alberto Molaes Vila,
Paloma Asensio Pascual,
Antonio M. Bañón Hernández
José Luis Ceide Arias
Juan J. Alberó Samper
Jesús Sueiro Justel**

(editores)

Diseño gráfico de la portada: Marta Docampo Arias
Edita: Fundación Once
Deposito Legal: M-17819-2009
Imprime: Industrias Gráficas Afanias

Esta edición cuenta con la colaboración de



Índice

Prólogo. Enrique Arias Vega	5
I. SITUACIÓN ACTUAL	
1. Las asociaciones de pacientes en las políticas nacionales y europeas para las enfermedades raras. R. Sánchez de Vega	7
2. Avances en la terapia génica de la glucogenosis. G.González-Asequinolaza	9
3. Antecedentes y estado actual de la glucogenosis tipo I (GSD I). A. Molares Vila	27
4. Tratamiento de la variedad infantil de la enfermedad de Pompe. V.Climent	47
5. Enfermedad de Pompe: actualización. C. Martínez	51
6. Glucogenosis tipo II en el adulto: dificultades diagnósticas y terapéuticas. J. Bautista Lorite	55
7. Estudio genético de la enfermedad de McArdle o glucogenosis de tipo V. I. Viéitez, S. Teijeira, B. San Millán y C. Navarro	67
8. Enfermedad de McArdle. G. Nogales Gadea, A. Lucia Mulas, AL. Andreu Périz	81

II. GUÍAS INFORMATIVAS

1. Guía informativa para la glucogenosis tipo I
(enfermedad de von Gierke). **A. Molares Vila** 105
2. Guía informativa para la glucogenosis tipo II
(enfermedad de Pompe). **J. Fernández Salido** 127
3. Guía informativa para la glucogenosis tipo III
(enfermedad de Cori- Forbes). **A. Molares Vila** 167
4. Guía informativa para la glucogenosis tipo V
(enfermedad de McArdle). **J. Fernández Salido**..... 189
5. Guía informativa para la glucogenosis tipo IX
(deficiencia de fosforilasa kinasa). **J. Fernández Salido**..... 203

Prólogo

Un balcón abierto a la esperanza

En este mismo instante, bastantes chicos y chicas españoles se sienten como bichos raros en su entorno social, como seres apáticos y sin energía, incapaces no ya de mantener el ritmo de sus congéneres, sino simplemente de tener ganas de seguir viviendo.

Muchos de ellos padecen, aún sin saberlo, algún tipo de glucogenosis, una de esas enfermedades raras de diagnóstico tardío y de difícil tratamiento. Hasta hace bien poco, cuando alguien manifestaba esa especie de abulia vital, era tachada de persona vaga a inútil, objeto de burla de sus condiscípulos en las clases de gimnasia o de las más crueles inocentadas en la antigua mili o en las novatadas colegiales. No les cuento algunos de los testimonios que me han llegado porque seguro que ustedes conocen historias incluso peores.

Cuando la enfermedad acababa en tragedia, como ocurría tantas veces, la ignorancia oficial de la ciencia médica de la época atribuía el deceso a alguna de las dolencias entonces conocidas, aunque no coincidiesen los síntomas.

Por fortuna, la investigación científica y los avances médicos van descubriendo la verdad de bastantes enfermedades hasta ahora misteriosas, como la glucogenosis, una dolencia con diferentes variedades que poco tienen que ver entre sí, a no ser esa deficiencia enzimática que impide procesar correctamente aquel glucógeno que nos proporciona la energía muscular que precisa nuestro organismo.

Aun así, a pesar de poderse hacer ya un diagnóstico correcto, el tratamiento de los pacientes dista mucho todavía de ser satisfactorio: se carece de información social al respecto, faltan planes de atención integral a estos enfermos y unidades de referencia especializadas, la investigación es escasa, la red asistencial de las distintas comunidades autónomas no opera con suficiente coordinación y las familias afectadas en muchas ocasiones se sienten desprotegidas.

Por esas, entre otras razones, surgió hace diez años la Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG), un lugar de encuentro de quienes padecen la

enfermedad y de sus familiares, un grupo de apoyo para que nadie se sienta ya solitario y excluido, ajeno a la sociedad de la que forma parte y marginado de la necesaria atención médica y del reconocimiento de los medios de comunicación y de los ciudadanos en general, se trate de un adolescente sujeto a las burlas de sus compañeros —qué saben ellos, pobrecitos, de sus padecimientos— o un cuarentón que ha mantenido la enfermedad en estado latente hasta que se manifiesta un mal día de forma abrupta y tardía.

Pero la AEEG también es mucho más. Constituye una asociación activa que agita las conciencias, propicia la investigación, estimula a los laboratorios farmacéuticos desmotivados por la escasa prevalencia de estas enfermedades y espolea a aquellos políticos que no hallan suficientes razones electorales para su estudio, su combate y su solución.

La Asociación, además de todo eso, ha conseguido atraer a su II Congreso Nacional algunos de los mejores especialistas españoles en la materia, que vale tanto como decir que son de lo mejorcito de Europa. Sus nombres y las ponencias que ofrecieron en ese II Congreso componen el contenido de este volumen. Sus textos, esclarecedores, anticipadores, prospectivos, explicativos y esperanzadores reflejan el estado de la glucogenosis en España, de su estudio, diagnóstico y tratamiento. Recopilados aquí, son como un balcón que se abre a la esperanza para todos aquellos afectados de una u otra manera por la enfermedad.

Gracias a ellos, dentro de poco dejarán de sufrir aquellas jóvenes como María, que en una enternecedora carta explicaba que siempre se había sentido “un bicho raro, centro de las burlas de mis hermanos (ellos qué sabían), y a pesar de esforzarme tanto a la ora de hacer gimnasia en el *cole*, lo que me decía el médico es que era una vaga”.

Afortunadamente, hay ya menos doctores desconocedores de esta enfermedad. Y, gracias a todos los magníficos profesionales que colaboran en esta obra, dentro de un tiempo no quedará ninguno.

Enrique Arias Vega, periodista

Las Asociaciones de pacientes en las Políticas Nacionales y Europeas para las Enfermedades Raras

Rosa Sánchez de Vega*
Presidenta de FEDER

Actualmente se está poniendo en marcha una Estrategia Nacional de Enfermedades Raras en España, promovida por el Ministerio de Sanidad y por recomendación de la Ponencia del Senado, encargada de estudiar la situación especial de las personas que padecen este tipo de enfermedades.

La Federación Española de Enfermedades Raras FEDER ha tenido un papel importante en este proceso, pues participó en las comparecencias que tuvieron lugar en el Senado para la elaboración del Informe y porque lleva realizando campañas de concienciación, pidiendo este Plan Nacional de Acción que aborde el problema de estos pacientes de forma integral: desde el diagnóstico, tratamiento, investigación y apoyo social.

Entre otras campañas cabe destacar la Semana de Enfermedades Raras, en octubre de 2006, con un acto en el Senado y la Campaña de Sensibilización "Haz tu parte por las Enfermedades Raras, en noviembre de 2007, en la que se recogieron 35.000 firmas en apoyo del Plan de Acción.

Feder es una organización sin ánimo de lucro, creada en 1999 que actualmente cuenta con 150 socios. Entre los servicios que presta, cabe destacar el Servicio de Información y Orientación, única línea de ayuda a nivel nacional sobre enfermedades raras. Las 13.00 consultas que se han recibido desde su creación en el año 2000 reflejan la necesidad de esta atención. Pero no son menos importantes el asesoramiento psicológico y jurídico, cursos de formación y los medios de difusión que ponemos a disposición de los afectados como son la participación en medios de comunicación con los que tenemos un acuerdo, nuestro boletín electrónico y nuestra página web con micrositiros web y este año especialmente la "Bolsa de fondos Inocente".

Con la finalidad de impulsar la investigación en enfermedades raras, FEDER ha creado la Fundación FEDER, que está dando sus primeros pasos, designando el Patronato y Comité Asesor. En este año se tiene previsto poner en marcha al-

gunos proyectos que favorezcan a todas las enfermedades raras, en general, como es la creación de registros de pacientes, divulgación y apoyo a pacientes.

Así como FEDER ha jugado un papel importante en el impulso de políticas socio-sanitarias para las enfermedades raras a nivel nacional, EURORDIS, la Organización Europea de Enfermedades Raras, ha jugado un similar papel a nivel europeo. La presión ejercida por medio de Congresos y proyectos (financiados por la Comisión Europea) ha influido para que las enfermedades raras se consideren hoy día una prioridad en salud pública en la UE., para que se hayan aprobado, entre otros, el reglamento de medicamentos huérfanos en 1999, el de uso pediátrico en el 2006, de terapias avanzadas, etc.

Actualmente la Comisión Europea ha lanzado un Comunicado por el cual, entre otros objetivos a conseguir, recomienda a los Estados Miembro a poner en marcha Planes de Acción en Enfermedades Raras, crear Redes de Referencia de Centros de Experiencia y el apoyo a las asociaciones de pacientes.

Avances en la Terapia Génica de la Glucogenosis

Gloria González-Aseguinolaza*

Área de Terapia Génica y Hepatología. Fundación para la Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra

1.- Introducción

Las glucogenosis son enfermedades consecuencia de trastornos en el metabolismo de del glucógeno. Al no metabolizarse lleva consigo su acumulación, originando anomalías metabólicas que repercuten en la célula. Existen 12 tipos de glucogenosis dependiendo del enzima y del órgano afectado. Las opciones terapéuticas actuales para estas enfermedades son el trasplante heterólogo de médula ósea, la terapia de reemplazamiento enzimático (basado en la administración del enzima recombinante), y la terapia de reducción de sustrato. Estos tratamientos presentan importantes problemas como alta morbilidad y mortalidad, resultados positivos limitados, respuesta incompletas a la terapia, su larga duración (durante toda la vida del paciente) y por último el coste de todas ellas. Por todas estas razones es necesario el desarrollo de nuevas terapias más eficaces, menos costosas e idealmente capaces de corregir totalmente la enfermedad. Para estas enfermedades la terapia génica mediante la administración del gen codificante del enzima deficitario podría suponer la cura definitiva de la enfermedad.

La terapia génica representa una alternativa terapéutica que carecería de muchos de los problemas asociados a las terapias que se están aplicando actualmente, ya que idealmente se realizaría una única administración del vector génico que resultaría en la corrección de la enfermedad durante toda la vida del paciente. Quedan todavía muchas cuestiones por resolver para la aplicación de la terapia génica, sin embargo, como veremos en este capítulo los resultados más recientes obtenidos utilizando virus adenoasociados (AAV) en el tratamiento de glucogenosis tipo I y II (Pompe) invitan a ser optimistas. Si las investigaciones continúan al ritmo actual, posiblemente tendremos que tomar una elección acerca de la terapia génica en un futuro cercano. Nos enfrentaremos a muchas preguntas complejas al decidir cuando y si consideraríamos la terapia génica para nosotros o para nuestros hijos. Como consumidores informados que esperamos elegir lo mejor, necesitamos tener al menos una comprensión básica sobre la terapia génica. Aparte

de esta comprensión básica, debemos estar al tanto de los diferentes programas de terapia génica que se desarrollan en la actualidad, y sus principales obstáculos. Finalmente debemos mirar hacia adelante, al futuro de la investigación sobre la terapia génica en lo que atañe a la glucogenosis, y aprender a seguir los avances con un ojo crítico.

2. La terapia génica

El conocimiento del órgano afectado y del mecanismo molecular alterado en cada tipo de enfermedad es de gran importancia para el diseño de estrategias terapéuticas basadas en terapia génica, ya que es esencial conocer tanto el órgano diana como el gen terapéutico.

El tratamiento definitivo para algunas glucogenosis es el trasplante alogénico de médula ósea, indicando de forma directa que la transferencia de una versión correcta del gen es capaz de revertir la enfermedad (1,2). También el trasplante hepático para algunos de estos desordenes a supuesto la cura de la enfermedad (3). Esta evidencia junto con las investigaciones realizadas sobre los mecanismos moleculares que dan lugar a estas enfermedades y que han permitido conocer el gen deficitario, abre las puertas para el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la transferencia del gen corrector.

Curar la glucogenosis a través de la terapia génica significa corregir el defecto genético de una persona colocando genes no defectuosos y que funcionen normalmente en sus células (4). La terapia génica no es un concepto nuevo; desde hace treinta años, los científicos especulaban acerca de sus posibilidades, pero muchos obstáculos técnicos impidieron estudios más formales sobre la misma en ese momento. Si bien algunos de estos obstáculos han sido superados, otros persisten junto con nuevos problemas.

La terapia génica para una determinada enfermedad requiere en primer lugar la construcción de un sistema de expresión génica portador del gen terapéutico que está compuesto por el gen terapéutico y las secuencias reguladoras de la expresión. Por otro lado es necesario contar con un sistema de transporte o vehiculización de este material génico, que sea capaz de hacer llegar con la mayor especificidad y eficacia posible el gen terapéutico a la célula diana (5).

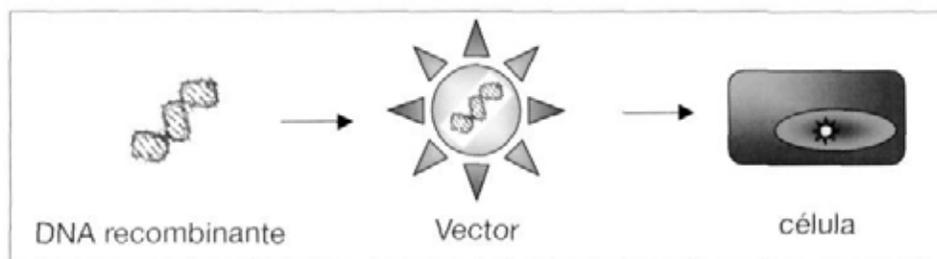


Figura 1: Representación gráfica de un protocolo de terapia génica.

Para la construcción del sistema de expresión o casete de expresión en primer lugar es necesario conocer el gen deficitario y obtener su secuencia. Normalmente esta secuencia se obtiene a partir del RNA mensajero (mRNA) el cual se transformará en DNA complementario (cDNA) mediante una reacción de transcripción reversa. Este RNA mensajero contiene la secuencia de nucleótidos portadora de la información necesaria para la producción de la proteína pero su síntesis no es posible si no se añaden otras secuencias de DNA que regulan la expresión. Dentro de estas secuencias encontramos las secuencias promotoras, estas secuencias regulan los niveles de expresión y además controlan en que tipo de tejido o célula se expresa un determinado gen (6-8). Existen promotores que son activos en cualquier tipo celular, promotores ubicuos, o promotores que solo son activos en un tipo concreto de célula o tejido, promotores específicos. La actividad de los promotores puede ser modulada por secuencias que aumentan su actividad, “enhancer” o secuencias que la inhiben en determinadas circunstancias. Por otro lado todas las construcciones deben llevar una secuencia señal para su poliadenilación y que es esencial para la estabilidad del RNA mensajero (5).

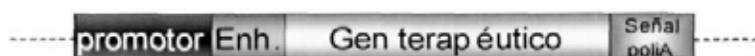


Figura 2: Representación esquemática de un sistema o casete de expresión.

2.1 Tipos de terapia génica

Enviar una información a un grupo de células del organismo puede hacerse de dos formas distintas: Inyectando directamente el vector en el paciente (estrategia in vivo-dentro del cuerpo) o inyectando el gen en células sanas del paciente que se han extraído antes mediante una biopsia (estrategia ex vivo-fuera del cuerpo) (9,10).

2.1.1 La terapia génica ex vivo está basado en la obtención previa de células del paciente procedentes de un tejido u órgano de interés. A continuación se procede a la disgregación de las mismas y su mantenimiento en condiciones de cultivo de tejidos in vitro, en donde las células son posteriormente modificadas

mediante la administración del "gen terapéutico" utilizando para ello normalmente virus recombinantes con capacidad para integrar su genoma en la célula huésped como lentivirus y retrovirus. Las células así modificadas son seleccionadas en función de su capacidad para expresar el gen exógeno de forma estable y persistente. Una vez seleccionadas son amplificadas y recolectadas con el fin de ser reimplantadas al paciente.

2.1.2 La terapia génica ex vivo está basada en la administración sistemática de la construcción génica de interés. Aunque el ADN puede ser administrado de forma directa lo habitual es recurrir a la ayuda de algún vector que facilite el proceso de transferencia del gen y permita la entrada y localización intracelular del mismo, de tal forma que éste resulte en un gen funcionante. Así mismo, es importante recurrir a vectores con destinos específicos dentro del organismo lo cual permite la entrega celular selectiva del gen en un determinado órgano o tejido, sin requerir para ello procedimientos traumáticos o quirúrgicos.

2.2 Vehículos de transferencia génica.

Los vehículos para la transferencia génica pueden ser divididos en dos categorías: los vectores no virales y virales.

2.2.1 Vectores no virales:

Estos sistemas no-virus, no tienen restricciones en cuanto al tamaño de la información transportada y tampoco originan respuestas inmunológicas en el paciente. Sin embargo, su tasa de eficiencia, de llegar a las células de interés, es baja. Como norma general, la transducción derivada de estos tipos de vectores suele ser corta en el tiempo, aunque tienen la ventaja de que pueden ser readministrados ya que no inducen la generación de anticuerpos que bloqueen una administración posterior. Hay muchos tipos de vectores no virales, pero los más habituales son los plásmidos y los liposomas portadores de plásmidos (11).

Los plásmidos son cadenas circulares de ADN donde se introduce el gen con propiedades curativas. Es un sistema de transporte de información habitual en la naturaleza ya que, por ejemplo, las bacterias, lo utilizan para pasar genes de una célula a otra. La administración de DNA es el sistema más sencillo ya que solo requiere el crecimiento de las bacterias que lo portan y su purificación por métodos standard. La administración al los individuos puede realizarse mediante inyección directa en músculo o piel, o utilizando otras técnicas que aumentan la eficiencia de transducción como la electroporación o la pistola génica (12).

Los liposomas son pequeñas vesículas huecas con una pared formada por lípidos, las cuales se cargan de plásmido. Su principal ventaja es que su envoltura es

muy similar a la membrana que rodea a las células, por lo que es fácil que el liposoma se fusione con la membrana y el gen entre en la célula diana. Además, pueden infectar cualquier tipo de célula y transportar moléculas grandes. Son más eficaces de la transferencia de DNA desnudo pero se ha detectado en algunos casos toxicidad tras su administración (13).

2.2.2 Vectores virales:

Para el tratamiento de muchas enfermedades es importante recurrir a vectores con destinos específicos dentro del organismo lo cual permite la entrega celular selectiva del gen en un determinado órgano o tejido, sin requerir para ello procedimientos traumáticos o quirúrgicos.

Los vectores virales se han desarrollado modificando el genoma del virus salvaje, eliminando para ello elementos virales necesarios para la replicación del virus e introduciendo el sistema de expresión del gen terapéutico. En general los vectores virales presentan una mayor eficiencia que los vectores no virales a la hora de realizar el transporte de los genes a las células, y algunos de ellos son capaces de expresar la proteína durante largos periodos de tiempo. A continuación introduciremos brevemente algunos de los vectores virales más utilizados en la terapia génica de enfermedades metabólicas genéticas.

- Retrovirus

Los retrovirus son virus pertenecientes a la familia viral Retroviridae. Son virus ARN de doble cadena que tienen capacidad para integrar genes terapéuticos relativamente grandes (un máximo de 8 Kb) (14). Se replican de manera inusual a través de una forma intermedia de ADN bicatenario. Los virus inyectados en el huésped integran su DNA en el genoma del huésped expresando así de forma permanente el gen que le hemos añadido. Como las proteínas del virus no son expresadas por el huésped, no tenemos una respuesta inmunitaria. Tienen una alta eficacia de transducción y también de expresión, siendo un sistema bien estudiado. Sin embargo, únicamente sirven para infectar células del huésped que se encuentran en división por lo que su eficacia de transducción en numerosos tejidos donde las células no se dividen es muy baja. Además los títulos de virus obtenidos hasta ahora son bajos y la integración en el genoma es al azar por lo que pueden afectar a genes que conduzcan al desarrollo de células tumorogénicas (14). Existen también vectores basados en el virus del SIDA (HIV), cuyo genoma es más complejo pero con un funcionamiento similar al que hemos visto. Son los denominados lentivirus (15).

- Adenovirus

Son una familia de virus ADN que causan infecciones en el tracto respiratorio humano. El serotipo más utilizado en terapia génica es el serotipo 5, aunque exis-

ten hasta 42 serotipos diferentes que infectan a humanos (16). Los adenovirus no integran su DNA en el genoma de la célula e infectan tanto células quiescentes como en división. Tras su administración sistémica infectan el hígado con gran eficacia. Los adenovirus de primera generación son deficientes en replicación carece del gen codificante de la proteína E1 necesaria para la replicación viral y presentan una capacidad para material genético exógeno de alrededor de 5Kb. Las ventajas de usar un adenovirus como vector son su facilidad para ser producidos en altos títulos, la alta eficacia de transducción, pueden infectar tanto a células en división como a las que no lo están Sin embargo presentan una limitación muy importante y es que la expresión de trasgen es transitoria (pocas semanas). La expresión transitoria derivada de este virus se debe a que su infección y expresión de proteína virales induce respuestas inmunes tanto específicas como inespecíficas que conducen a la eliminación de la célula infectada. Recientemente se han desarrollado adenovirus de alta capacidad en los cuales se han eliminado todos los genes del virus, manteniendo únicamente las secuencias necesarias para su empaquetamiento o formación. Estos virus mantienen las características de los virus originales en cuanto a capacidad de infección pero carecen en gran medida de sus propiedades inflamatorias y de inducir respuestas inmunes, por lo que permiten la expresión del gen terapéutico durante largos periodos de tiempo. Los adenovirus de alta capacidad o "gutless" permiten acomodar en su genoma gran cantidad de material exógeno, su principal problema son problemas técnicos para su producción a gran escala (17).

- Virus adenoasociados (AAV)

Pertencen a la familia de los parvovirus, son virus de muy pequeño tamaño que contienen DNA de hebra sencilla como material genético. Los AAVs no pueden replicarse por sí mismos sino que requieren la coinfección por un virus "ayudante" como adenovirus o herpesvirus (18,19). No existe ninguna patología asociada a la infección por este virus, por lo tanto son naturalmente no replicativos y no patogénicos. Entre las principales ventajas de estos virus encontramos que la transducción (la cual es altamente eficaz) es estable en la célula diana, pueden infectar tanto a células en división como a las que no lo están (de gran importancia para la terapia génica "in vivo"). La obtención de los virus recombinantes AAV requiere la eliminación de los dos genes contenidos en el genoma viral manteniendo únicamente las secuencias terminales necesarias para la replicación y el empaquetamiento del virus. Por esta razón el riesgo de una respuesta inmune está minimizado ya que no producen proteínas virales. Su principal inconveniente es que su capacidad de clonaje DNA exógeno es pequeña, sólo de 5 Kb.



Figura 3: Representación esquemática de la estructura genómica de un AAV recombinante producido a partir de una genoma salvaje.

El tropismo, es decir el órgano u órganos a los que se dirige y preferencialmente infecta el virus tras su administración sistémica, depende de las proteínas que forman su cápside. El serotipo más utilizado y más estudiado es el serotipo 2. Este serotipo ya ha sido utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de la hemofilia. En los últimos tiempos se han aislado un gran número de nuevos serotipos de AAV de distinta procedencia, con tropismos muy diferentes y con una mayor capacidad de infectar diferentes órganos. Por ejemplo el serotipo 8 se ha comprobado que es capaz de transportar un gen terapéutico al 100% de los hepatocitos de un ratón mientras el 2 solo conseguía llegar a un 2-5% (20,21). La utilización de este serotipo ha permitido obtener excelentes resultados en la corrección de enfermedades hereditarias de origen hepático como veremos más adelante.

Terapia génica de la glucogenosis

Para conseguir desarrollar tratamientos basados en la terapia génica es necesario contar con modelos animales que reflejen en la mayor medida posible las principales características patológicas de la enfermedad. Todos los tratamientos experimentales deben testar su eficacia en estos modelos animales. No contamos con modelos animales para todos los tipos de glucogenosis por lo que solo encontramos trabajos dirigidos al tratamiento de aquellas tipos para los cuales existen modelos animales como las Glucogenosis I (1a y 1b), glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe. En la literatura podemos encontrar una serie de revisiones donde se recogen distintos aspectos del estado actual de las aplicaciones de la terapia génica a las glucogenosis (22-26).

Glucogenosis tipo I

Es un conjunto de enfermedades relacionadas que son debidas a la deficiencia en alguna de las proteínas que forma parte del complejo enzimático glucosa-6-fosfatasa, el cual es esencial para mantener la homeostasis de glucosa en sangre

entre comidas (27). Debido a que estas enzimas son proteínas hidrofóbicas asociadas al retículo endoplásmico la administración sistémica de la forma soluble de la proteína no tiene ningún efecto terapéutico al no poder alcanzar su lugar de acción. Por esta razón es necesaria la generación de la proteína en el interior de la célula lo cual se puede lograr mediante terapia génica.

Glucogenosis tipo Ia o enfermedad de Von Gierke o GSD-Ia (de Glycogen storage disease type Ia)

El origen de esta enfermedad es la deficiencia de la enzima glucosa-6- fosfato-fosfatasa, que conduce a la incapacidad para la obtención de glucosa a través de la gluconeólisis y la gluconeogénesis (27). Esta deficiencia se manifiesta en retardo en el crecimiento, hipoglucemia, hepatomegalia, nefromegalia, hiperlipidemia, hiperuricemia y acidemia láctica. Para esta enfermedad se cuentan con modelos murinos (ratones GSD Ia) (28) y caninos (29). La existencia de perros con esta enfermedad permite testar nuevas estrategias terapéuticas en un modelo animal de relevancia. La corrección génica de esta enfermedad debe tener lugar lo más tempranamente posible en el desarrollo del individuo para evitar la aparición de sus síntomas.

El primer ensayo de terapia génica para este tipo de glucogenosis se realizó utilizando un adenovirus de primera generación en ratones deficientes en G6PP. La administración neonatal del AD-G6PP corrige solo temporalmente la enfermedad, pero permitió determinar que la enfermedad podía ser corregida mediante transferencia génica al hígado (28,30,31). Uno de los grupos implicados en el estudio con adenovirus, probó la eficacia de la administración de un AAV serotipo 2 portador del gen terapéutico. El problema que observaron fue que debido a la lenta cinética de expresión de este vector no conseguían ningún efecto terapéutico y los ratones morían prematuramente como los ratones control no tratados. Por lo que combinaron la administración de un adenovirus (de expresión corta pero corta) con la del AAV 2 (de expresión lenta pero duradera) y así conseguían aumentar de forma muy significativa la supervivencia de los ratones y normalizar los diferentes parámetros bioquímicos durante más de 1 año (32).

Como decíamos la utilización del AAV serotipo 2 en ratones neonatos no permite la expresión duradera, sin embargo, la administración a ratones neonatos de los serotipos 1 y 8 consigue una expresión hepática duradera que permite la supervivencia de los animales. La administración de un AAV8 G6PP a ratone de dos semanas de edad prolonga la supervivencia de ratones deficientes en G6PP de 2 semanas a 7 meses. Mientras que ambos serotipos resultan en una buena expresión hepática de la proteína solo con el 1 se consigue la expresión de la proteína en el riñón. La administración de una segunda dosis del vector recombinante a la semana de nacimiento permite la expresión sostenida del trasgen tanto en hígado como riñón y corrige las anomalías metabólicas durante 57 semanas (que fue la duración del estudio) (32,33).

Muy recientemente se ha comprobado que la administración de un adenovirus de alta capacidad es capaz de aumentar la supervivencia de ratones con GSDIa severa de 2 semanas de edad a 7 meses. Siendo el tamaño y peso de los animales tratados similar al de los ratones salvajes (carentes de mutación), así como los niveles de azúcar y colesterol, mientras los ratones no tratados eran de menor peso y presentaban hipoglucemia e hipercolesterolemia severas (34).

Los primeros resultados en perros con glucogenosis tipo I datan del año 2002, estos animales fueron tratados con un AAV serotipo 2 portador del gen de la G6PP canina a los tres días de edad. En el modelo canino la utilización de un AAV-G6PP consiguió reducir los niveles de glicógeno en hígado, aunque no se alcanzaron los niveles de un animal sano. A los dos meses de la inyección normalizar los niveles de glucosa, colesterol, triglicérido y ácido láctico, resultando además en una mejora significativa de la histología hepática y de la bioquímica (35). Desde entonces no han aparecido mas trabajos en los que se hayan tratado estos animales utilizando estos vectores, pero es de esperar que en breve se testen AAV8, I los adenovirus de alta capacidad en este modelo animal. Resultados positivos en perros con GSD Ia abrirían las puertas a la realización de un ensayo clínico para el tratamiento de está enfermedad.

Glucogenosis tipo Ib o GSD-Ib (de Glycogen storage disease type Ib)

GSD-Ib es causada por la deficiencia en el transportador de la glucosa-6-fosfato (G6PT), encargada del transporte de la G-6-P dentro del retículo endoplásmico, para su posterior hidrólisis por la glucosa-6-fosfato-fosfatasa. Los pacientes con GSD-Ib sufren de problemas de homeostasis de glucosa y disfunciones mieloides (36).

El modelo de ratón deficiente en esta enzima fue desarrollado en el año 2003, estos animales manifiestan síntomas característicos de la enfermedad humana (37). En estos ratones la infusión de un adenovirus portador del gen del G6PT restaura los niveles del enzima defectivo en hígado, bazo y médula ósea, al tiempo que corrige las anomalías metabólicas y mieloides y mejora de forma significativa el crecimiento de estos animales. El tratamiento además normaliza los niveles en suero de glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y láctico y reduce la acumulación de glicógeno en el hígado (37). Si bien la corrección del defecto es transitorio debido a la corta expresión del gen. Este trabajo fue publicado en febrero de 2007 y es el único de terapia génica para esta enfermedad, si bien el desarrollo de nuevos vectores virales de terapia génica hace esperar que pronto se apliquen a esta enfermedad.

Terapia génica de la glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle

Está causada por la deficiencia de la enzima glucógeno fosforilasa muscular.

No contamos con modelos animales pero si con líneas celulares deficientes en dicho enzima y que permiten realizar una prueba de que la estrategia terapéutica de transferencia génica podría llegar a funcionar. La línea celular C2C12 son mioblastos carentes del enzima. La transducción de estas células con un adenovirus portador del gen de la glucógeno fosforilasa fue realizada por un grupo español y mostró un claro aumento de la actividad fosforilasa en estas células (38).

Terapia génica Glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe está originada por un problema genético que se manifiesta en la escasa o nula producción de la enzima denominada alpha-glucosidasa (GAA) o maltasa ácida. Como consecuencia de esta deficiencia, la transformación del glucógeno no se efectúa adecuadamente y, por tanto, se acumula en los músculos, impidiendo un funcionamiento adecuado de los mismos. La enfermedad de Pompe se manifiesta en el primer año de vida y es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara. La GAA se localiza en los lisosomas celulares, principalmente en las células nerviosas, musculares y del corazón, por lo que su disfuncionalidad se ve reflejada en la acumulación de glucógeno en los músculos, los nervios y el tejido cardíaco lo que se traduce en la atrofia muscular paulatina e hipertrofia cardíaca. Los niños afectados tienen una musculatura flácida y se debilitan progresivamente, experimentando dificultades para deglutir y respirar (39,40).

El trasplante de médula ósea ha sido utilizado sin éxito, ya que el enzima deficiente, aunque se produce correctamente, no llega al lugar donde se necesita. El trasplante cardíaco, tampoco ha sido un método viable para la corrección de la enfermedad (41,42).

El tratamiento de estos pacientes mediante la administración de la forma recombinante de la proteína o terapia de reemplazamiento enzimático (ERT) se asocia con un aumento de la supervivencia de estos pacientes y una menor cardiopatía (43,44). Sin embargo, en casos infantiles graves, no ha sido exitosa. Por otro lado aquellos individuos en los cuales no hay ninguna actividad residual de la GAA no muestran mejoría debido al desarrollo de anticuerpos frente a la proteína recombinante que evitan su funcionalidad (44). La terapia génica para esta enfermedad consistiría en la obtención de células con capacidad de producir altos niveles del enzima que tras ser secretados al suero alcanzarán a las células musculares en las cuales están presentes sus receptores. Los primeros estudios experimentales se realizaron en células en cultivo. En estos estudios fibroblastos, mioblastos o miotubos obtenidos de pacientes con la enfermedad de Pompe se infectaron diferentes vectores virales portadores de la GAA como adenovirus y retrovirus y se comprobó que los niveles de enzima eran similares al los que encontramos en células normales (45-48). Resultando además en el caso de las células musculares en la eliminación de la acumulación de glucógeno en los lisosomas.

In vivo contamos con varios modelos experimentales de la enfermedad, artificiales como los ratones deficientes en GAA (49,50), o naturales como la codorniz Japonesa, la cual presenta deficiencia de la maltasa ácida (51).

El primer estudio de terapia génica realizado en ratones GSD-II, fue como en las enfermedades anteriores utilizando un adenovirus de primera generación (50,52). La infección del hígado de estos ratones con un adenovirus que expresaba la GAA humana resultó en la expresión de la proteína desde el hígado que pudo ser detectada de forma transitoria en la sangre de estos animales. La GAA humana pudo ser captada por los diferentes músculos del ratón. La presencia de la proteína en el músculo pudo ser detectado durante mucho tiempo lo que se tradujo en una clara reducción de la acumulación del glucógeno en todos músculos pero de manera muy notable en los tejidos cardiacos (52). Sin bien el efecto fue transitorio, permitió comprobar como la transferencia del gen terapéutico al hígado corregía la enfermedad. Resultados muy preliminares se obtuvieron mediante inyección de un adenovirus muy similar, también portador de la GAA humana, en el músculo pectoral de la codorniz Japonesa. En este modelo la inyección intramuscular del virus redujo de forma significativa la acumulación de glucógeno en el músculo inyectado (53).

Los primeros experimentos con vectores de larga expresión fueron realizados con AAV serotipo 2. La administración intramuscular o intracardiaca de este vector portador de la GAA de ratón consiguió aumentar la expresión del enzima en la zona inyectada a niveles normales restaurándose parcialmente la actividad muscular (55). Resultados similares se obtuvieron utilizando codornices japonesas (56). Cuando el virus utilizado pertenecía al serotipo 1 los niveles de enzima alcanzaban 8 veces los normales. El principal problema de esta estrategia terapéutica es que el efecto se circunscribe al músculo inyectado de forma que sería necesario inyectado cada uno de los músculos infectados con el vector (57-59).

Una de las estrategias empleadas para evitar la expresión localizada es infectar el hígado de forma que produzca grandes cantidades del enzima que lleguen a todos los músculos, como ocurre tras la administración del AAV serotipo 8 (58) o utilizar un vector que de forma natural infecte las células musculares como el AAV6 (57). En la figura 5, se muestra la estructura del genoma portado por el AAV8 y el efecto de su administración sobre los depósitos de glucógeno en diferentes músculos. Como podemos se observa una clara reducción de los depósitos de glicógeno en los músculos de los animales tratados con el vector viral.

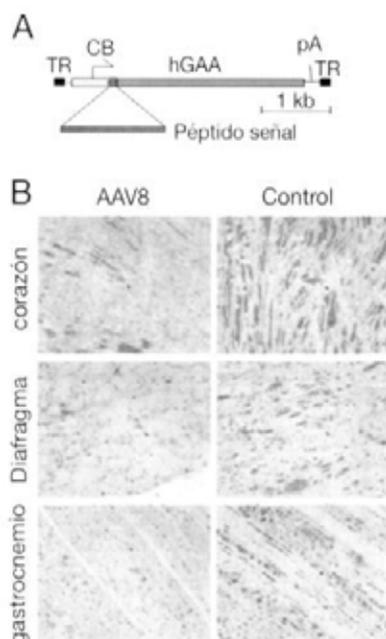


Figura 4: A. Representación esquemática del genoma del AAV8-GAA. Las secuencias TR se corresponde con la secuencias terminales del AAV-2, la secuencia CB es la secuencia del promotor de la beta-actina de pollo, el péptido señal es la secuencia que permitirá la secreción de la proteína, hGAA es el gen de la maltasa ácida humana, pA es la señal de poliadenilación. B. Se muestra la tinción para glucógeno realizada en cortes de parafina de distintos músculos en ratones sin tratar o ratones de la misma edad 24 semanas tras ser inyectados con el AAV8-hGAA.

La administración de los vectores virales portadores de gen terapéutico bajo el control de un promotor constitutivo permite corregir la enfermedad de forma permanente en ratones con una respuesta inmune deficiente pero transitoria en ratones inmunocompetentes. Esto se debe a que al ser la GAA una proteína extraña en los ratones deficientes en GAA y desarrollan respuestas celulares frente a la proteína que eliminan la célula infectada (62-63). La administración de virus adenoasociados que expresan la GAA de forma restringida al hígado o en el músculo utilizando para ello promotores específicos es capaz de corregir la enfermedad en ratones inmunocompetentes deficientes en esta enzima sin que se formen anticuerpos frente a la proteína recombinante ya que se induce tolerancia frente a la proteína expresada (64).

Muy recientemente se ha descrito una nueva estrategia basada en la terapia génica para el tratamiento de la enfermedad de Pompe. La estrategia tiene como objetivo modular la síntesis de glucógeno en músculo mediante la administración de una pequeña molécula de RNA capaz de inhibir la expresión de enzimas que

participan en su síntesis. En concreto en este trabajo se inhibe la síntesis de la glucogenina y de la glucógeno sintasa. Para la transferencia de estas pequeñas moléculas inhibitoras a la célula diana también es necesario el uso de vectores. En este caso se utilizó AAV serotipo 1 por su alta eficiencia a la hora de transfectar el músculo. La inyección de una sola dosis AAV-1 en ratones GSDII redujo de forma significativa la acumulación de glucógeno (65).

Conclusiones

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de las diferentes patologías asociadas a deficiencias en el metabolismo del glucógeno junto con el desarrollo de nuevos vectores para la transferencia génica han permitido obtener resultados muy esperanzadores en el campo de la terapia génica de estas enfermedades. El principal problema que nos encontramos es la ausencia de modelos animales para muchas de ellas que permitan testar estos nuevos tratamientos. Razón por la cual sería interesante potenciar el desarrollo de estos modelos animales que además permitirán ahondar en mayor medida en el conocimiento de estas enfermedades.

En los próximos años se van a iniciar numerosos ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias mediante transferencia génica que nos permitirá la eficacia y seguridad de estos tratamientos.

En conclusión, se podría afirmar que aunque falta mucho todavía para poder tener un manejo adecuado en las glucogenosis, los éxitos experimentales de la terapia génica alimentan la esperanza de poderla aplicar al hombre en un futuro no muy lejano.

REFERENCIAS

1. Yeager AM. Bone marrow transplantation in lysosomal storage diseases: a prelude to gene-insertion therapy. *Md Med J.* 1990 Apr;39(4):337-41.
2. Pierre G, Chakupurakal G, McKiernan P, Hendriksz C, Lawson S, Chakrapani A. Bone marrow transplantation in glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr.* 2008 Feb;152(2):286-8.
3. Iyer SG, Chen CL, Wang CC, Wang SH, Concejero AM, Liu YW, Yang CH, Yong CC, Jawan B, Cheng YF, Eng HL. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. *Liver Transpl.* 2007 Jun;13(6):848-52.
4. Griffin JA. Recombinant DNA—potential for gene therapy. *Am J Med Sci.* 1985 Mar;289(3):98-105.
5. Verma IM, Weitzman MD. Gene therapy: twenty-first century medicine. *Annu Rev Biochem.* 2005;74:711-38.

6. Vilaboa N, Voellmy R. Regulatable gene expression systems for gene therapy. *Curr Gene Ther.* 2006 Aug;6(4):421-38.
7. Beck C, Uramoto H, Borén J, Akyürek LM. Tissue-specific targeting for cardiovascular gene transfer. Potential vectors and future challenges. *Curr Gene Ther.* 2004 Dec;4(4):457-67.
8. Romano G. Systems for regulated or tissue-specific gene expression. *Drug News Perspect.* 2004 Mar;17(2):85-90.
9. Friedmann T. A brief history of gene therapy. *Nat Genet.* 1992 Oct;2(2):93-8.
10. Wu GY, Wu CH. Delivery systems for gene therapy. *Biotherapy.* 1991;3(1):87-95.
11. Tan PH, Chan CL, George AJ. Strategies to improve non-viral vectors—potential applications in clinical transplantation. *Expert Opin Biol Ther.* 2006 Jun;6(6):619-30.
12. Favard C, Dean DS, Rols MP. Electrotransfer as a non viral method of gene delivery. *Curr Gene Ther.* 2007 Feb;7(1):67-77.
13. Montier T, Benvegna T, Jaffrès PA, Yaouanc JJ, Lehn P. Progress in cationic lipid-mediated gene transfection: a series of bio-inspired lipids as an example. *Curr Gene Ther.* 2008 Oct;8(5):296-312.
14. Yi Y, Hahm SH, Lee KH. Retroviral gene therapy: safety issues and possible solutions. *Curr Gene Ther.* 2005 Feb;5(1):25-35.
15. Cockrell AS, Kafri T. Gene delivery by lentivirus vectors. *Mol Biotechnol.* 2007 Jul;36(3):184-204.
16. Douglas JT. Adenoviral vectors for gene therapy. *Mol Biotechnol.* 2007 May;36(1):71-80.
17. Alba R, Bosch A, Chillón M. Gutless adenovirus: last-generation adenovirus for gene therapy. *Gene Ther.* 2005 Oct;12 Suppl 1:S18-27.
18. Coura Rdos S, Nardi NB. The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy. *Virol J.* 2007 Oct 16;4:99.
19. Grieger JC, Choi VW, Samulski RJ. Production and characterization of adeno-associated viral vectors. *Nat Protoc.* 2006;1(3):1412-28.
20. Gao GP, Alvira MR, Wang L, Calcedo R, Johnston J, Wilson JM. Novel adeno-associated viruses from rhesus monkeys as vectors for human gene therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Sep 3;99(18):11854-9. Epub 2002 Aug 21.
21. Thomas CE, Storm TA, Huang Z, Kay MA. Rapid uncoating of vector genomes is the key to efficient liver transduction with pseudotyped adeno-associated virus vectors. *J Virol.* 2004 Mar;78(6):3110-22.
22. Chou JY, Mansfield BC. Gene therapy for type I glycogen storage diseases. *Curr Gene Ther.* 2007 Apr;7(2):79-88.
23. Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inher Metab Dis.* 2007 Apr;30(2):159-64.
24. Poenaru L. Approach to gene therapy of glycogenosis type II (Pompe disease). *Mol Genet Metab.* 2000 Jul;70(3):163-9.

25. Chen YT, Amalfitano A. Towards a molecular therapy for glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Mol Med Today*. 2000 Jun;6(6):245-51.
26. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med*. 2002 Mar;2(2):121-43.
27. Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. *Science*. 1993 Oct 22;262(5133):580-3
28. Zingone A, Hiraiwa H, Pan CJ, Lin B, Chen H, Ward JM, Chou JY. Correction of glycogen storage disease type Ia in a mouse model by gene therapy. *J Biol Chem*. 2000 Jan 14;275(2):828-32.
29. Kishnani PS, Faulkner E, VanCamp S, Jackson M, Brown T, Boney A, Koeberl D, Chen YT. Canine model and genomic structural organization of glycogen storage disease type Ia (GSD Ia). *Vet Pathol*. 2001 Jan;38(1):83-91.
30. Chou JY, Zingone A, Pan CJ. Adenovirus-mediated gene therapy in a mouse model of glycogen storage disease type Ia. *Eur J Pediatr*. 2002 Oct;161 Suppl 1:S56-61.
31. Sun MS, Pan CJ, Shieh JJ, Ghosh A, Chen LY, Mansfield BC, Ward JM, Byrne BJ, Chou JY. Sustained hepatic and renal glucose-6-phosphatase expression corrects glycogen storage disease type Ia in mice. *Hum Mol Genet*. 2002 Sep 1;11(18):2155-64..
32. Koeberl DD, Sun BD, Damodaran TV, Brown T, Millington DS, Benjamin DK Jr, Bird A, Schneider A, Hillman S, Jackson M, Beaty RM, Chen YT. Early, sustained efficacy of adeno-associated virus vector-mediated gene therapy in glycogen storage disease type Ia. *Gene Ther*. 2006 Sep;13(17):1281-9.
33. Ghosh A, Allamarvdasht M, Pan CJ, Sun MS, Mansfield BC, Byrne BJ, Chou JY. long-term correction of murine glycogen storage disease type Ia by recombinant adeno-associated virus-1-mediated gene transfer. *Gene Ther*. 2006 Feb;13(4):321-9.
34. Koeberl DD, Sun B, Bird A, Chen Y, Oka K, Chan L. Efficacy of Helper-dependent Adenovirus Vector-mediated Gene Therapy in Murine Glycogen Storage Disease Type Ia. *Mol Ther*. 2007 Jul;15(7):1253-8.
35. Beaty RM, Jackson M, Peterson D, Bird A, Brown T, Benjamin DK Jr, Juopperi T, Kishnani P, Boney A, Chen YT, Koeberl DD. Delivery of glucose-6-phosphatase in a canine model for glycogen storage disease, type Ia, with adeno-associated virus (AAV) vectors. *Gene Ther*. 2002 Aug;9(15):1015-22.
36. Schaub J, Heyne K. Glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr*. 1983 Sep;140(4):283-8.
37. Yiu WH, Pan CJ, Allamarvdasht M, Kim SY, Chou JY. Glucose-6-phosphate transporter gene therapy corrects metabolic and myeloid abnormalities in glycogen storage disease type Ib mice. *Gene Ther*. 2007 Feb;14(3):219-26.

38. Baqué S, Newgard CB, Gerard RD, Guinovart JJ, Gómez-Foix AM. Adenovirus-mediated delivery into myocytes of muscle glycogen phosphorylase, the enzyme deficient in patients with glycogen-storage disease type V. *Biochem J*. 1994 Dec 15;304 (Pt 3):1009-14.
39. Brady RO. Inherited metabolic diseases of the nervous system. *Science*. 1976 Aug 27;193(4255):733-9.
40. Broadhead DM, Butterworth J. alpha-Glucosidase in Pompe's disease. *J Inher Metab Dis*. 1978;1(4):153-4.
41. Hoogerbrugge PM, Wagemaker G, van Bekkum DW, Reuser AJ, vd Ploeg AT. Bone marrow transplantation for Pompe's disease. *N Engl J Med*. 1986 Jul 3;315(1):65-6. No abstract available.
42. Watson JG, Gardner-Medwin D, Goldfinch ME, Pearson AD. Bone marrow transplantation for glycogen storage disease type II (Pompe's disease). *N Engl J Med*. 1986 Feb 6;314(6):385.
43. Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, Tinkle BT, Grabowski GA. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Dec;19(6):628-35..
44. Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, de Jong D, Thurberg BL, Mattaliano RJ, Meikle P, Hopwood JJ, Nagashima K, Nagaraju K, Plotz PH. Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers. *Mol Ther*. 2005 Jan;11(1):48-56.
45. Sun B, Bird A, Young SP, Kishnani PS, Chen YT, Koeberl DD. Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease after the induction of immune tolerance. *Am J Hum Genet*. 2007 Nov;81(5):1042-9.
46. Nicolino MP, Puech JP, Kremer EJ, Reuser AJ, Mbebi C, Verdière-Sahuqué M, Kahn A, Poenaru L. Adenovirus-mediated transfer of the acid alpha-glucosidase gene into fibroblasts, myoblasts and myotubes from patients with glycogen storage disease type II leads to high level expression of enzyme and corrects glycogen accumulation. *Hum Mol Genet*. 1998 Oct;7(11):1695-702.
47. Pauly DF, Johns DC, Matelis LA, Lawrence JH, Byrne BJ, Kessler PD. Complete correction of acid alpha-glucosidase deficiency in Pompe disease fibroblasts in vitro, and lysosomally targeted expression in neonatal rat cardiac and skeletal muscle. *Gene Ther*. 1998 Apr;5(4):473-80.
48. Zaretsky JZ, Candotti F, Boerkoel C, Adams EM, Yewdell JW, Blaese RM, Plotz PH. Retroviral transfer of acid alpha-glucosidase cDNA to enzyme-deficient myoblasts results in phenotypic spread of the genotypic correction by both secretion and fusion. *Hum Gene Ther*. 1997 Sep 1;8(13):1555-63.
49. Amalfitano A, McVie-Wylie AJ, Hu H, Dawson TL, Raben N, Plotz P, Chen YT. Systemic correction of the muscle disorder glycogen storage disease type II after hepatic targeting of a modified adenovirus vector encoding human acid-alpha-glucosidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Aug 3;96(16):8861-6.

50. Xu F, Ding E, Liao SX, Migone F, Dai J, Schneider A, Serra D, Chen YT, Amalfitano A. Improved efficacy of gene therapy approaches for Pompe disease using a new, immune-deficient GSD-II mouse model. *Gene Ther.* 2004 Nov;11(21):1590-8.
51. Mizutani M. Establishment of inbred strains of chicken and Japanese quail and their potential as animal models. *Exp Anim.* 2002 Oct;51(5):417-29.
52. Ding EY, Hodges BL, Hu H, McVie-Wylie AJ, Serra D, Migone FK, Pressley D, Chen YT, Amalfitano A. Long-term efficacy after [E1-, polymerase-] adenovirus-mediated transfer of human acid-alpha-glucosidase gene into glycogen storage disease type II knockout mice. *Hum Gene Ther.* 2001 May 20;12(8):955-65.
53. Tsujino S, Kinoshita N, Tashiro T, Ikeda K, Ichihara N, Kikuchi H, Hagiwara Y, Mizutani M, Kikuchi T, Sakuragawa N. Adenovirus-mediated transfer of human acid maltase gene reduces glycogen accumulation in skeletal muscle of Japanese quail with acid maltase deficiency. *Hum Gene Ther.* 1998 Jul 20;9(11):1609-16.
54. Martin-Touaux E, Puech JP, Château D, Emiliani C, Kremer EJ, Raben N, Tancini B, Orlicchio A, Kahn A, Poenaru L. Muscle as a putative producer of acid alpha-glucosidase for glycogenosis type II gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2002 Jul 1;11(14):1637-45.
55. Fraites TJ Jr, Schleissing MR, Shanely RA, Walter GA, Cloutier DA, Zolotukhin I, Pauly DF, Raben N, Plotz PH, Powers SK, Kessler PD, Byrne BJ. Correction of the enzymatic and functional deficits in a model of Pompe disease using adeno-associated virus vectors. *Mol Ther.* 2002 May;5(5 Pt 1):571-8.
56. Lin CY, Ho CH, Hsieh YH, Kikuchi T. Adeno-associated virus-mediated transfer of human acid maltase gene results in a transient reduction of glycogen accumulation in muscle of Japanese quail with acid maltase deficiency. *Gene Ther.* 2002 May;9(9):554-63.
57. Mah C, Cresawn KO, Fraites TJ Jr, Pacak CA, Lewis MA, Zolotukhin I, Byrne BJ. Sustained correction of glycogen storage disease type II using adeno-associated virus serotype 1 vectors. *Gene Ther.* 2005 Sep;12(18):1405-9.
58. Sun B, Zhang H, Franco LM, Young SP, Schneider A, Bird A, Amalfitano A, Chen YT, Koeberl DD. Efficacy of an adeno-associated virus 8-pseudotyped vector in glycogen storage disease type II. *Mol Ther.* 2005 Jan;11(1):57-65.
59. Sun B, Chen YT, Bird A, Xu F, Hou YX, Amalfitano A, Koeberl DD. Packaging of an AAV vector encoding human acid alpha-glucosidase for gene therapy in glycogen storage disease type II with a modified hybrid adenovirus-AAV vector. *Mol Ther.* 2003 Apr;7(4):467-77.
60. Cresawn KO, Fraites TJ, Wasserfall C, Atkinson M, Lewis M, Porvasnik S, Liu C, Mah C, Byrne BJ. Impact of humoral immune response on distribution and efficacy of recombinant adeno-associated virus-derived acid alpha-glucosidase in a model of glycogen storage disease type II. *Hum Gene Ther.* 2005 Jan;16(1):68-80.

61. Franco LM, Sun B, Yang X, Bird A, Zhang H, Schneider A, Brown T, Young SP, Clay TM, Amalfitano A, Chen YT, Koeberl DD. Evasion of immune responses to introduced human acid alpha-glucosidase by liver-restricted expression in glycogen storage disease type II. *Mol Ther*. 2005 Nov;12(5):876-84.
62. Sun B, Zhang H, Franco LM, Brown T, Bird A, Schneider A, Koeberl DD. Correction of glycogen storage disease type II by an adeno-associated virus vector containing a muscle-specific promoter. *Mol Ther*. 2005 Jun;11(6):889-98.
63. Ding E, Hu H, Hodges BL, Migone F, Serra D, Xu F, Chen YT, Amalfitano A. Efficacy of gene therapy for a prototypical lysosomal storage disease (GSD-II) is critically dependent on vector dose, transgene promoter, and the tissues targeted for vector transduction. *Mol Ther*. 2002 Apr;5(4):436-46.
64. Raben N, Lu N, Nagaraju K, Rivera Y, Lee A, Yan B, Byrne B, Meikle PJ, Umapathysivam K, Hopwood JJ, Plotz PH. Conditional tissue-specific expression of the acid alpha-glucosidase (GAA) gene in the GAA knockout mice: implications for therapy. *Hum Mol Genet*. 2001 Sep 15;10(19):2039-47.
65. Douillard-Guilloux G, Raben N, Takikita S, Batista L, Caillaud C, Richard E. Modulation of glycogen synthesis by RNA interference: towards a new therapeutic approach for glycogenosis type II. *Hum Mol Genet*. 2008 Dec 15;17(24):3876-86.

Antecedentes y estado actual de la Glucogenosis Tipo I (GSD I)

Alberto Molares Vila*

*Departamento de Química Analítica y Alimentaria, Universidad de Vigo

RESUMEN

La GSD tipo Ia, o enfermedad de Von Gierke, está causada por una deficiencia en la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en el hígado, riñones y mucosa intestinal, con excesiva acumulación de glucógeno en estos órganos. Las manifestaciones clínicas son retraso en el crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. Una variante causada por un defecto en el transporte de la glucosa-6-fosfato (GSD tipo Ib) provoca, además, neutropenia y mal funcionamiento de la función neutrófila, dando como resultado en los afectados infecciones bacterianas recurrentes y ulceraciones en las mucosas intestinal y oral. Otras variantes, supuestas por el momento, incluyen un defecto en el transporte del fosfato o pirofosfato microsómico (GSD tipo Ic) y un defecto en el transporte de la glucosa microsómica (GSD tipo Id).

ASPECTOS BIOQUÍMICOS, GENÉTICOS Y FISIOLÓGICOS

1.1. Generalidades

El conjunto de las Glucogenosis tipo I debe su deficiencia al Sistema de la Glucosa-6-Fosfatasa situado en la membrana del retículo endoplasmático de las células hepáticas, renales e incluso de la mucosa intestinal.

Dicho sistema consiste al menos de dos proteínas, según la hipótesis más ampliamente aceptada establecida por Chou (2), la enzima catalizadora Glucosa-6-Fosfatasa (G6Pase) y la transportadora de la Glucosa-6-Fosfato

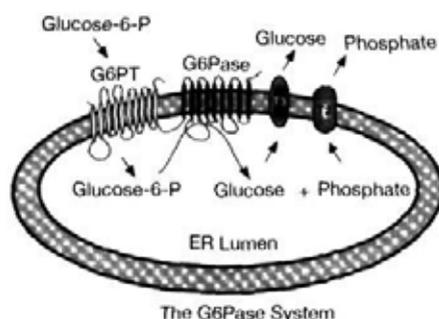


Figura 1. Relación entre estructura y función del sistema de la G6Pase, según la hipótesis de Chou. Se muestra un corte transversal del retículo endoplasmático, con su membrana (ER membrane, en inglés) y su interior (lumen). T₁, T₂ y T₃ son transportadores de sustratos o productos y/o proteínas auxiliares con la especificidad indicada. La unidad catalítica es la G6Pase que se encuentra en la cara interna de la membrana del retículo endoplasmático. Chou (2).

(G6PT o T_1). Además, existen todavía dudas de la existencia de dos proteínas de membrana más, una supuesta transportadora del fosfato inorgánico (PT o T_2) y otra supuesta transportadora de la glucosa libre (GT o T_3) (ver figura 1). El mal funcionamiento de la enzima catalizadora G6Pasa da lugar a la Glucogenosis tipo Ia. Si falla la proteína T_1 estamos ante la Glucogenosis tipo Ib. Se cree que hay un pobre funcionamiento en las proteínas T_2 y T_3 que provocaría una serie de síntomas no del todo concordantes con los de la tipología Ib y que algunos autores denominaron Ic (4 y 5) y Id, respectivamente (6).

Otra hipótesis, propuesta por Berteloot y col. (7), es una versión revisada del modelo combinado de flexibilidad conformacional de transporte del sustrato (ver figura 2). En este modelo modificado, sólo pequeñas porciones (menos del 10%) del fosfato inorgánico y la glucosa producida por la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato es liberada en el lumen del microsoma, mientras que el resto es liberado directamente al medio externo. La glucosa intravesicular y el fosfato inorgánico son propuestos para intercambios con el espacio extravesicular a través de una estructura tipo poro. Este poro se sugirió para explicar la mayor parte, si no todo, de las funciones de transporte de la glucosa y el fosfato inorgánico habitualmente atribuidas a las supuestas translocasas T_2 y T_3 del modelo visto anteriormente (3).

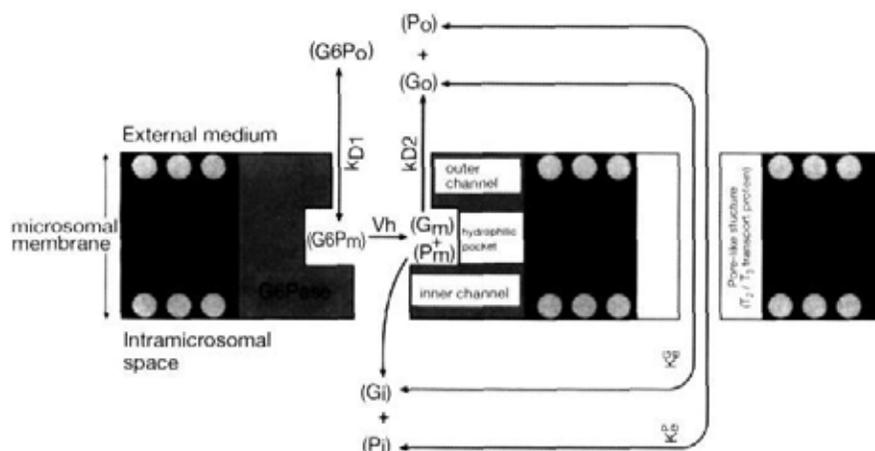


Figura 2. Versión revisada del modelo combinado de flexibilidad conformacional de transporte del sustrato. Foster y Nordlie (3).

1.2. Genes afectados y proteínas codificadas

Actualmente se conoce la organización estructural de los genes que transcriben la G6Pasa y la G6PT.

1.2.1 Glucosa-6.fosfatasa (G6Pasa)

Los de la G6Pasa humana son genes de copia simple compuestos de 5 exones y se extiende a lo largo de 10-12 kb de ADN cromosómico. Estos genes están localizados en el cromosoma 17q21 (ver figura 3) (2).

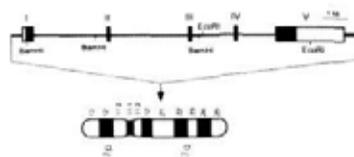


Figura 3. Organización estructural y localización cromosómica de la unidad de transcripción de la G6Pasa humana. Las regiones codificantes de los exones se muestran en negro y las regiones no codificantes se muestran en blanco. Chou (2).

A día de hoy, se han descubierto un total de 76 mutaciones en el gen de la G6Pasa (ver figura 4). Éstas han sido identificadas en más de 400 pacientes con GSD-Ia. Se pueden dividir en 48 mutaciones missense, 16 de inserción/delección (incluyendo una de delección de codón), 9 nonsense y 3 splicing. Estudios de expresión transiente han demostrado que 48 mutaciones missense, 2 nonsense (R170X y Q347X) y 1 de delección de codón (734insG743delC) suprimen o reducen de manera importante la actividad de la G6Pasa y 1 mutación splicing en la G6Pasa (648G>T) se produce un una delección del nucleótido 91, en el exón 5 (6).

Parece existir un patrón étnico en las mutaciones del gen de la G6Pasa. Las mutaciones más extendidas en los pacientes de origen Caucásico son la R83C (32,1%) y la Q347X (20,7%). En pacientes cuyo origen es judío Asquenazí, el 94% es portador de la mutación R83C y un 6% portador de la mutación Q347X. Además, la mutación Q347X se identifica únicamente en grupos de etnia caucásica y judía. La mayoría de pacientes japoneses son portadores de la mutación 648G>T (88% de los alelos analizados), mientras que en los chinos la misma muta-

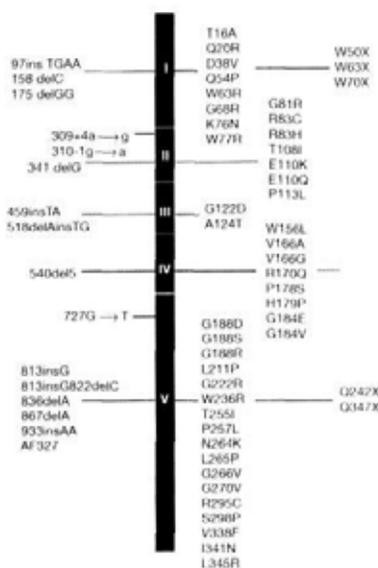


Figura 4. Esquema que muestra a la proteína G6Pasa codificada por los 5 exones, con 65 de las 76 mutaciones identificadas hasta ahora. De izquierda a derecha: mutaciones de inserción/delección, splicing, missense y nonsense. Las mutaciones que han sido funcionalmente identificadas están en negrita Chou (2).

ción está presente en el 36% de los alelos y la R83H representa el 38% de los pacientes. En la población hispanoamericana (18 alelos), árabe musulmana (8 alelos) e india (8 alelos) examinado el número de casos es insuficiente para extraer unas conclusiones claras. Aun así se comprobó que en los hispanoamericanos el 50% de los alelos son 380insTA, que parece único para este grupo poblacional, y un 28% son R83C. En los árabes musulmanes el 50% de los alelos analizados son V166G, que también parece ser único para este grupo. En los indios el 100% de los alelos son 150delGT, que una vez más parece ser único (ver tabla 1) (6).

Las G6Pasas de mamíferos son glicoproteínas hidrofóbicas de 36-kDa y 9 hélices transmembrana (ver figura 6) con su sitio activo cara al lumen, que contienen 2 residuos de lisina adyacentes en el grupo carboxilo terminal que actúan de retención sobre la membrana del retículo endoplasmático. Esto es consistente con la conocida localización de la enzima (2).

Caucásico (560 alelos)	Japonés (124 alelos)	Chino (58 alelos)	Judío (34 alelos)	Hispano (18 alelos)	Árabe (8 alelos)	Indio (8 alelos)
R83C (180)	648G>T (109)	R83H (22)	R83C (32)	380insTA (9)	V166G (4)	150delGT (8)
Q347X (116)	R170X (6)	648G>T (21)	Q347X (2)	R83C (5)	R83C (2)	
79delC (32)	R83H (3)	262delG (4)		P178S (1)	G270V (2)	
G188R (21)	P257L (2)	H119L (2)		W236R (1)		
D38V (20)	G122D (1)	I341N (2)				
F327del (15)	H179P (1)	T16A (1)				
G270V (9)	IVS1-Ig>a (1)					
R170X (9)		Q104X (1)				
V338F (8)		854insAA (1)				
W63X (8)						
R83H (7)						

Tabla 1. Mutaciones de la G6Pasa identificadas en pacientes con GSD-Ia caucásicos, japoneses, chinos, judíos, hispanoamericanos, árabes musulmanes e indios. Chou (6).

Se ha predicho un posible mecanismo de catálisis de la G6Pasa al entrar en contacto con la glucosa-6-fosfato, en la que estarían implicados 6 aminoácidos (a saber K76, R83, H119, R170 y H176, todos ellos situados en la cara luminal de la enzima). El H176 podría actuar como un nucleófilo formando un compuesto enzimático intermedio de fosfohistidina, los R83 y R170 podrían donar enlaces de hidrógeno al fosfato y estabilizar el estado de transición y el H119 podría proporcionar los protones necesarios para liberar la molécula de glucosa (ver figura 5). Para determinar si R83, H119 y H176 juegan papeles cruciales en el proceso de catálisis de la G6Pasa, un gran número de mutantes se construyeron para estos 3 residuos. Los estudios de expresión de la enzima mostraron que todas las muta-

ciones suprimen la actividad de la G6Pasa, demostrando la importancia de estos residuos en la reacción de defosforilación. Todavía no se han estudiado los papeles que juegan en la catálisis los residuos K76 y R170 (2).

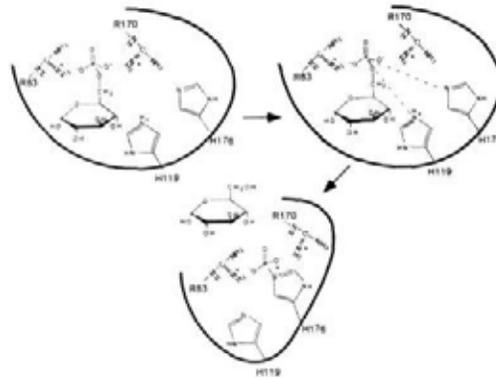
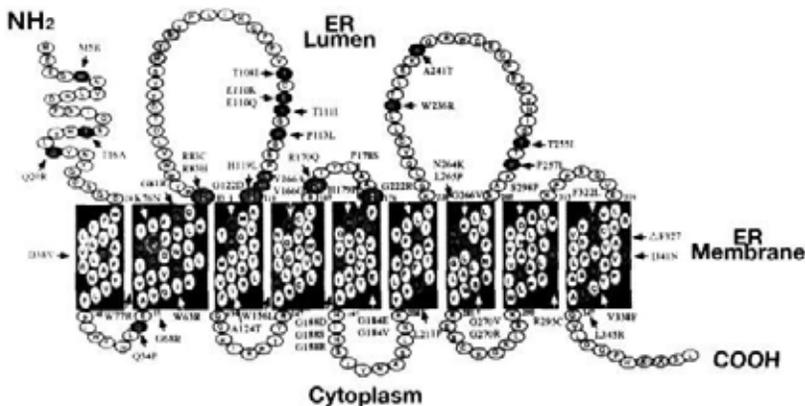


Figura 5. Mecanismo de reacción catalítica propuesto para los aminoácidos R83, H119, R170 y H176 de la G6Pasa. La línea continua representa a la proteína catalizadora en la que se encuentran fijados dichos aminoácidos Chou (2).

No existe ninguna relación directa entre el genotipo y el fenotipo para cada mutación del gen causante de la GSD-Ia, aunque algunos autores sugieren que existen algunas mutaciones asociadas, más comúnmente, con más o menos fenotipos severos. La posibilidad de una base de datos de la actividad residual retenida de todas las mutaciones facilitaría una mejor correlación del genotipo con el fenotipo en el futuro. El conocimiento de la actividad mínima requerida por la G6Pasa para prevenir episodios hipoglucémicos en pacientes con GSD-Ia podría ayudar al desarrollo de nuevas terapias (6).



Existen modelos complementarios de ratones y perros con GSD-Ia. Ambos son fisiológicamente similares a los humanos con respecto al metabolismo de la glucosa-6-fosfato (6).

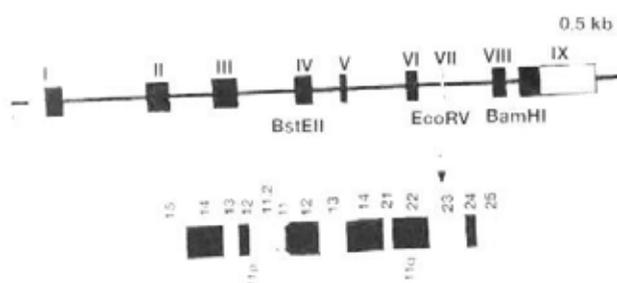


Figura 7. Organización estructural y localización cromosómica de la unidad de transcripción de la G6PT humana. Las regiones codificantes de los exones se muestran en negro y las regiones no codificantes se muestran en blanco. El exón VII se expresa únicamente en la transcripción del vG6PT. Chou (2).

1.2.2. Transportador de la glucosa-6-fosfato (G6PT).

Es un gen de copia simple compuesto de 9 exones y que se extiende a lo largo de 5.3 kb de ADN cromosómico, aproximadamente. Este gen está localizado en el cromosoma 11q23. Existen dos transcripciones alternativas, G6PT y vG6PT, que difieren en la presencia o ausencia de la secuencia del exón 7 (ver figura 7) (2).

Hasta ahora se descubrieron de 69 mutaciones en el gen de la G6PT (ver figura 8), correspondientes a 139 pacientes con GSD-Ib. Se pueden dividir en 28 mutaciones missense, 17 de inserción/delección (incluyendo 2 de delección de codón), 10 nonsense y 14 splicing. Estudios de expresión transiente, efectuados en 18 de las mutaciones de la G6PT identificadas, han demostrado que 16 mutaciones missense suprimen el transporte microsómico de la glucosa-6-fosfato estableciendo un defecto en la G6PT como base molecular de la GSD-Ib (6). Las mutaciones G20D, F93del y I278N, localizadas en las hélices 1, 2 y 6, respectivamente, desestabilizan la G6PT, lo que sugiere que la integridad

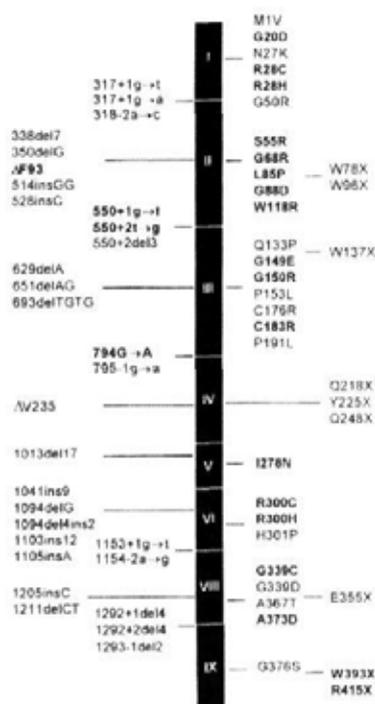


Figura 8. Esquema que muestra a la proteína G6PT codificada por los 8 exones, con 66 de las 69 mutaciones identificadas hasta ahora. De izquierda a derecha: mutaciones de inserción/delección, splicing, missense y nonsense. Las mutaciones que han sido funcionalmente identificadas están en negrita Chou (2).

estructural de las hélices transmembrana son críticas para la proteína. Las relaciones con la disfunción neutrófilo/mieloide, que define a las GSD-Ib de manera clara, permanecen sin delimitar clínicamente, así como el papel funcional de la proteína (reconocimiento del sustrato, enlace y transporte al interior del lumen) (6).

Al igual que en la GSD-Ia, las mutaciones en la GSD-Ib muestran una variabilidad étnica (ver tabla 2). En pacientes caucásicos, la 1042delCt (31%) y la G339C (15%) son las mutaciones prevalentes, con alrededor del 40% de los casos, mientras que en los pacientes japoneses la W118R es la prevalente con el 39% de los alelos totales. El número de alelos en raza beduina, paquistaní, china y negra es insuficiente para extraer ningún tipo de conclusión estadística, aunque otra vez se manifiesta la especial propensión de estos grupos hacia unas determinadas mutaciones (R28H para beduinos, 936insA y IVS8+2del4 para paquistaníes, G88D para la raza negra y H191L para la china) (6).

Caucásico (216 alelos)	Japonés (26 alelos)	Beduino (18 alelos)	Paquistaní (12 alelos)	Chino (2 alelos)	Negro (2 alelos)
1042delCT (67)	W118R (11)	R28H (4)	169del7 (4)	G149E (1)	G88D (2)
G339C (33)	IVS+1g>a (2)	G149E (4)	936insA (4)	P191L (1)	
IVS+1g>t (6)	625G>A (2)	1042delCT (4)	IVS8+2del4 (4)		
359insC (6)	V235del (2)	W393X (4)			
G20D (5)	925del4ins2 (2)	Q242X (2)			
C183R (5)	934ins12 (2)				
Q248X (5)	IVS6+1g>t (2)				
R28C (4)	IVS1-2a>c (1)				
G149E (4)	G339D (1)				
W96X (3)	R415X (1)				
IVS2+1g>t (3)					
W137X (3)					
E355X (3)					

Tabla 2. Mutaciones de la G6PT identificadas en pacientes con GSD-Ib caucásicos, japoneses, chinos, beduinos, paquistaníes y de raza negra. Chou (6).

El análisis del perfil hidropático de la secuencia aminoacídica de la G6PT predice que este transportador es una proteína hidrofóbica anclada en la membrana del retículo endoplasmático por 10 hélices transmembrana. La orientación de dicha proteína, después de una serie de ensayos, se dedujo que era con el N y el C terminales cara al citoplasma (ver figura 9). La masa molecular calculada de las proteínas G6PT de los mamíferos es de 46 kDa. El vG6PT que contiene 22 aminoácidos adicionales codificados en el exón 7 del gen es también activo en el transporte de la glucosa-6-fosfato microsómica. Estudios cinéticos hechos sobre

ambas proteínas, G6PT y vG6PT, indican que los 22 aminoácidos de dicho exón, que constituyen una parte de curva de 30 aminoácidos extendidos orientados hacia el lumen, no juegan un papel importante en el transporte microsómico. La transcripción de la G6PT es expresada de forma ubicua en muchos tejidos y órganos (por ejemplo, cerebro, corazón, músculo esquelético, placenta, páncreas, hígado, riñón, glándula suprarrenal, nódulo linfático, neutrófilos/monocitos, intestino y pulmón). Por otra parte, la transcripción de la vG6PT es expresada exclusivamente en el cerebro, corazón y músculo esquelético. Estos resultados abren la posibilidad de que mutaciones en el exón 7 del gen de la G6PT, que no perturba la homeostasis de la glucosa, podría tener otros efectos adversos en los tejidos en los que expresa el gen de la vG6PT (2).

En tejidos gluconeogénicos, el papel principal de la G6PT es la de mediador en el consumo de glucosa-6-fosfato en el retículo endoplasmático, mientras que en otras células, incluidos los neutrófilos y monocitos, la G6PT podría funcionar como un sensor/receptor de la glucosa-6-fosfato regulando el secuestro de iones Ca^{2+} , la glucólisis y la actividad de la desviación del monofosfato de hexosa (también conocida como ruta del fosfogluconato o ruta de los fosfatos de pentosa, la cual es ruta principal para la obtención de energía de la oxidación de la glucosa en los tejidos animales). Esta es una hipótesis, aun no probada, descrita por el equipo de la Dra. Chou (6). El papel de la G6PT en tejidos no gluconeogénicos es mucho menos sensible al nivel de expresión que el papel del transportador de glucosa-6-fosfato en tejidos gluconeogénicos. El umbral de actividad de la G6PT requerida para prevenir la disfunción mieloide es desconocido en la actualidad, sin embargo la caracterización funcional del gran número de mutaciones de G6PT ya identificados permitiría la generación de una base de datos de actividad residual de la G6PT retenida por esas mutaciones. Dicha base de datos no sólo facilitaría la delineación del genotipo-fenotipo sino también el aumento en la comprensión del mecanismo molecular de la deficiencia de G6PT (6).

No se conocen animales que de forma natural tuviesen la GSD-Ib, aunque el grupo de la Dra. Chou ha desarrollado un modelo de ratón genéticamente modificado (6).

1.2.3. Transportadores del fosfato o pirofosfato microsómico y de la glucosa.

Janecke y col. (16), en 1999, determinaron la secuencia genómica y la estructura exón-intrón del gen de la translocasa de la glucosa-6-fosfato, 11q23, y la presencia de 2 mutaciones homocigóticas en 2 pacientes con Glucogenosis tipo Ic (una delección, 1211delCT, y un splicing, 317+1G>T). Con los datos obtenidos, afirmaron que tanto la tipo Ib como la Ic resultan de las mismas mutaciones del mismo gen. Siempre según este grupo de investigación, dichos resultados parecen añadir peso a la presunción de que hay un transportador común para la glucosa-

En 1968 Senior y Loridan (11) propusieron el término "Glucogenosis tipo Ib" para los pacientes que tenían la misma clínica que la tipo I pero sin deficiencia en la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en el hígado congelado y denominaron tipo Ia a los anteriormente nombrados como tipo I, es decir, aquellos que presentan una ausencia de actividad en la enzima catalizadora G6Pasa. En 1977, Bialek y col. (12) y, en 1978, Narisawa y col. (13) propusieron que un defecto en el sistema de transporte de membrana microsómico de la glucosa-6-fosfato era la causa del tipo Ib y esto fue posteriormente demostrado por Lange y col. (14) en 1980 (1).

El tipo Ic, una tercera forma supuestamente causada por un defecto en el transporte del fosfato o pirofosfato microsómico, fue descrito por primera vez por Nordlie y col. (15) en 1983. De él se han descrito pocos casos hasta el momento, en comparación con los 2 anteriores (1). Una cuarta forma, la tipo Id, todavía está poco estudiada y se cree causada por un defecto en el transporte de la glucosa microsómica.

2.2. Actualidad

Hoy en día, el diagnóstico de una Glucogenosis tipo I se puede sospechar a partir de los hechos clínicos (retraso en el crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemia, lactoacidosis, hiperuricemia e hiperlipidemia, además neutropenia y deficiencia en la función neutrófila en el caso de la tipo Ib), junto a valores de lactato y lípidos anormales. La administración de glucagón o epinefrina da como resultado un mínimo o nulo aumento de glucosa en sangre, pero los niveles de lactato aumentan de manera significativa.

El estudio funcional de la enzima hepática puede también ser mejorado usando espectroscopia RMN-¹³C para medir la producción de glucosa hepática y su posterior recirculación. Existe una reducción en la recirculación de la glucosa porque la gluconeogénesis no produce glucosa. También se denota un peor consumo de glucosa en los neutrófilos de pacientes con el tipo Ib.

Un diagnóstico definitivo requiere de una biopsia hepática para demostrar si hay una deficiencia en la actividad de alguno de los componentes del sistema de la G6Pasa (1).

Recientemente el diagnóstico empezó a ser confirmado a través de análisis de mutación no invasivos (18).

3. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Hasta hace relativamente pocos años, no existía ningún tipo de información acerca de las complicaciones a largo plazo que sufrían los afectados por la Glu-

cogenosis tipo I, debido a que al tener una baja frecuencia (1 entre 100.000 nacimientos) no había institución que pudiera analizar un gran número de casos, estadísticamente.

En un estudio (19), hecho en 1994, sobre adultos con GSD I (37 con GSD-Ia y 5 con GSD-Ib), todos mayores de 18 años, encontraron la siguiente relación de problemas:

➤ Para pacientes con Glucogenosis tipo Ia:

Triglicéridos elevados	100%
Actividad de la γ -glutamyltransferasa elevada	93%
Corta estatura	90%
Hiperuricemia	89%
Anemia	81%
Colesterol sérico elevado	76%
Adenomas hepáticos	75%
Proteinuria o microalbuminuria	67%
Calcificaciones renales	65%
Fosfatasa alcalina elevada	61%
Osteoporosis o fracturas o ambas	27%

➤ Para pacientes con Glucogenosis tipo Ib (muy pocos pacientes estudiados), encontraron además:

- Severas infecciones bacterianas recurrentes.
- Gingivitis.

Otro estudio (20), esta vez sólo entre pacientes con el tipo Ia y mayores de 10 años, de 41 personas afectadas (16 mujeres y 25 hombres) dio los siguientes resultados:

Hepatomegalia	98%
Desarrollo mental normal	85%
Triglicéridos superior a 2.0 mmol/L	85%
Colesterol superior a 5.0 mmol/L	82%
Ácido úrico superior a 0.36 mmol/L	54%
Triglicéridos superior a 4.0 mmol/L	53%
Corta estatura	46%
Hepatomegalia superior a 10 cm.	41%
Adenomas hepáticos	28%
Colesterol superior a 10.0 mmol/L	18%
Hipoglucemia	15%

Adenomas hepáticos: Simples o múltiples, aparecen generalmente en la segunda o tercera década, y parecen ser más frecuentes en el sexo masculino. Se apuntan como causas el nivel alterado del glucagón y la toxicidad crónica de la hiperlactacidemia. Pueden malignizar (carcinoma hepatocelular) o sufrir hemorragia intra-tumoral (21).

Enfermedad renal: Con inicio precoz. Primeras señales: infiltración glomerular y excreción aumentada de albúmina, esta última se encuentra casi siempre presente en los enfermos con tipo Ia de más de 15 años o con peor control bioquímico. Después de la microalbuminuria sigue la proteinuria, disminución de la filtración glomerular, glomerulosclerosis focal segmentada, fibrosis intersticial y, en algunos enfermos, insuficiencia renal que hace necesaria la diálisis y/o trasplante renal. Los enfermos peor controlados tienen riesgo de nefropatía. La disfunción renal parece ser causada por anomalías metabólicas y no sólo por la deposición del glucógeno o hiperuricemia crónica. Las alteraciones hemodinámicas del embarazo pueden empeorar los problemas renales en las mujeres enfermas (21).

Gota, cálculos renales: Poco frecuente antes de la pubertad, sin embargo la hiperuricemia existe desde las edades precoces en casi todos los enfermos del tipo Ia (21).

Anemia: Los enfermos mayores pueden tener anemia normocrómica y algunos pueden presentar deficiencia de la eritropoietina (21).

Osteoporosis: La acidosis láctica crónica contribuye a la descalcificación de los huesos. La mineralización ósea se reduce por una aportación pobre en calcio, por la hipercalcúria y mal control metabólico. El riesgo de fracturas es significativo (21).

Pancreatitis: Puede ocurrir causada por la hiperlipidemia severa (21).

Ovarios poliquísticos: Frecuentes en las mujeres que sufren de Glucogenosis hepática, son debidos no sólo a anomalías hipotalámicas influenciadas por la hormona luteinizante y por la acción adrenal, sino también a alteraciones ováricas influenciadas por la insulina (21).

Ateroesclerosis: El perfil lipídico "aterogénico" no se traduce en un mayor riesgo de enfermedad cardíaca isquémica: la alteración de la agregación plaquetaria tiene un papel protector: La hiperlipidemia parece facilitar la progresión de la glomerulosclerosis renal en los pacientes con el tipo Ia (21).

Hipertensión pulmonar: Poco frecuente, algunas veces fatal. Puede ser in-

ducida por la acidosis metabólica, hipoxia y otros agentes vasoconstrictores circulantes (21).

Retraso de la estatura y pubertad: El crecimiento continúa alterado en la adolescencia. La estatura del adulto se presenta, por regla general, disminuida. La pubertad aparece muchas veces retrasada; la fertilidad es normal (21).

4. TRATAMIENTO

4.1. Dietético:

Consiste en proporcionar una fuente continua de glucosa en la dieta para prevenir las caídas en el nivel de glucosa sanguíneo por debajo del umbral estandarizado de 70 mg/dL. Esta fuente continua puede ser proporcionada por infusión intragástrica nocturna o usando almidón de maíz crudo (sin cocinar). Una estimación de la cantidad mínima de glucosa requerida puede ser obtenida usando la fórmula para calcular el nivel de producción de glucosa basal:

$$y = 0.0014x^3 - 0.214x^2 + 10.411x - 9.084$$

donde "y" se refiere a los mg de glucosa por minuto y "x" al peso corporal en kg (22). La modificación en la cantidad y/o horario de ingestión de glucosa está basada en los resultados de la monitorización clínica y bioquímica. En los niños, se recomienda ingestión cada 2-3 horas, de una fórmula que no contenga lactosa, durante el día y cada 3 horas por la noche, para proporcionar una cantidad de glucosa igual o superior a la velocidad de producción de glucosa calculada. Si la alimentación nocturna fuese problemática, podría usarse la alimentación continua de la misma fórmula a través de una bomba de infusión.

El almidón de maíz crudo parece actuar como un reservorio intestinal de glucosa que se va absorbiendo lentamente por la circulación sanguínea. En muchos centros, éste ha reemplazado las frecuentes ingestiones de glucosa (o polímeros de glucosa), por el día, y la continua infusión de glucosa intragástrica por las noches. Se usó con éxito, incluso en niños de 6 meses de edad. El almidón de maíz se toma disuelto en agua, en otro tipo de líquidos endulzados artificialmente o en una fórmula para niños, en intervalos de 3-5 horas durante el día y de 4-6 horas por la noche. El horario óptimo y la cantidad de almidón de maíz ingerido por los pacientes de distintas edades serán determinados por monitorización metabólica para asegurarse de que los objetivos bioquímicos de la terapia son conseguidos.

Cuando la hipoglucemia y la hiperlactacidemia son prevenidas el tamaño del hígado disminuye, mejora el crecimiento y las concentraciones de ác. úrico sérico, colesterol y triglicéridos se acercan a valores normales. Si persiste la hiperurice-

mia severa, el alopurinol podría ser usado para bajar el ác. úrico a niveles normales. Los agentes que disminuyen las concentraciones de lípidos (niacina y/o gemfibrozil) raramente son necesarios, pero están indicados en los pacientes cuando una hiperlipidemia severa persistente, a pesar de la terapia de glucosa óptima, posee un riesgo significativo de pancreatitis aguda.

Las grasas en la dieta deberían restringirse al 20%, aproximadamente, del consumo energético total, distribuidos de manera equitativa entre grasas monoinsaturadas, poliinsaturadas y saturadas, y el colesterol a menos de 300 mg/día. Los alimentos que contienen fructosa y galactosa deben ser restringidos. Los carbohidratos, principalmente en forma de almidones, deben proporcionar sobre el 60-65% de las calorías diarias, de las que el almidón de maíz contará del 30 al 45% del total. Con los requerimientos de glucosa prescritos, el consumo calórico total se determinó, principalmente, por el apetito del niño así como que la ganancia de peso no sea excesiva, teniendo en cuenta que la dieta debe proporcionar una adecuada cantidad de proteínas, grasas, minerales y vitaminas para soportar un crecimiento normal. Los pacientes tratados intensivamente desde la infancia alcanzan de adulto estaturas cercanas a las normales, en cambio es común una ligera, llegando a moderada, obesidad (23).

4.2. Terapéutico:

Hasta hace, relativamente, pocos años no existía ninguna terapia eficaz que actuase sobre las manifestaciones y complicaciones clínicas de los individuos afectados con la Glucogenosis tipo I. Pero, recientemente, Chou y col. (25 y 26) han usado modelos de ratones que manifiestan la Glucogenosis tipo Ia, demostrándose que una administración simple de un adenovirus recombinante, Ad-mG6Pasa, que contiene el ADN cromosómico de la G6Pasa de ratones, mejora la tasa de crecimiento y corrige completamente el perfil anormal de la glucosa plasmática, el colesterol, los triglicéridos y el ácido úrico en estos ratones. Además, la infusión de este adenovirus alivia parcialmente el aumento del hígado y los riñones, manifestados en los ratones con Glucogenosis tipo Ia, y reduce el depósito de glucógeno en ambos órganos. Una limitación del vector adenovírico es el corto plazo de expresión del transgen. A pesar de esto, la corrección transiente lograda, en las anomalías metabólicas en los ratones que manifiestan el defecto en la G6Pasa, usando dicho sistema permite valorar la posibilidad de la terapia de reemplazamiento genético para los afectados con Glucogenosis tipo Ia. Los datos obtenidos, sugieren que la terapia génica puede ser una opción viable para el tratamiento de pacientes con la GSD Ia humana cuando la expresión del transgen dure más en el tiempo.

4.3. Neutropenia:

Recientemente se hizo un estudio europeo sobre la Glucogenosis tipo I (27), en el que participaron centros hospitalarios de los Países Bajos, Alemania, Francia, Reino Unido e Israel, aportando sus historias clínicas de pacientes que sufrieran dicha patología hasta el año 2002.

Los pacientes con GSD-Ib y neutropenia habían sido tratados con factor estimulante de colonias granulocíticas (las siglas en inglés son GCSF) desde 1989. Ésta provoca un aumento del número de neutrófilos y es de amplia opinión que remite la enfermedad inflamatoria crónica del intestino. Sin embargo, en el estudio europeo retrospectivo, no existe una mejora que pudiese establecerse, de manera inequívoca, sobre esa opinión generalizada.

Como hasta el presente no existe otra terapia posible, se aconsejó limitar el uso de GCSF a alguna (o algunas) de las siguientes indicaciones:

- Un número de neutrófilos por debajo de 200×10^6 /L de forma persistente.
- Recurrentes infecciones que requieren el tratamiento con antibióticos.
- Enfermedad inflamatoria crónica del intestino grave, documentada por colonoscopia y biopsia anormales.
- Diarrea severa que requiera hospitalización o interrupción de la vida normal.

El mismo estudio recomienda bajas dosis de GCSF, del orden de 2.5 μ g/kg, día sí día no, como dosis de inicio (ver tabla 3). Al alcanzar una media de recuento de neutrófilos por encima de 1.0×10^9 /L, el efecto sobre el recuento total diferencial de células sanguíneas podría ser monitorizado y ajustado cada mes. También se propusieron aumentos de dosis de de 5 en 5 μ g/kg con un máximo 25 μ g/kg/día.

Terapia con GCSF en GSD-Ib

Antes del inicio de la terapia: evaluación completa incluyendo médula ósea y colonoscopia.

Comienzo de la terapia

Dosis inicial 2.5 μ g/kg/día o día sí día no.
 Medición diaria de neutrófilos durante 10 días.
 Vigilar que el recuento de neutrófilos esté por encima de 1.0×10^9 /L.
 Establecer la dosis necesaria para mantener el recuento de neutrófilos por encima de 1.0×10^9 /L.

Seguimiento	Ajustar la dosis de 5 en 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (máximo 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).
Historia clínica (frecuencia de infecciones, uso de antibióticos, hospitalizaciones, diarreas)	Cada 3 meses.
Examen físico (inflamación perioral y perianal, infecciones dérmicas pustulares)	Cada 3 meses.
Recuento total diferencial de células sanguíneas	Cada mes.
Marcadores serológicos de inflamación (CRP, inmunoglobulinas)	Cada 6 meses.
Médula ósea (celularidad, morfología, ME ratio)	Previo a la terapia con GCSF y una vez al año, posteriormente.
Ultrasonidos abdominal (tamaño del bazo, hígado, riñones, páncreas, y quistes ováricos y adenómicos)	Previo a la terapia con GCSF y cada 6 meses, posteriormente.
α -fetoproteína	Previo a la terapia con GCSF y cada 6 meses, posteriormente.
Densidad ósea	Previo a la terapia con GCSF y una vez al año, posteriormente.
α -1-antitripsina fecal	Cada 6 meses

Efectos adversos documentados (por ej., enrojecimiento local, dolor óseo, síntomas sistémicos).

Tabla 3. Recomendaciones para la terapia con GCSF en pacientes con GSD-Ib. Visser y col. (27).

El Neupogen (Filgrastim), un GCSF recombinante, tiene una actividad biológica idéntica al GCSF endógeno, pero contiene un residuo de metionina N-terminal y no está glicosilado. El Lenograstim es un GCSF glicosilado e "in vitro" parece ser más potente y estable que el Filgrastim. La significancia clínica de estas diferencias todavía debe establecerse. Una ventaja de la forma glicosilada es el menor volumen necesario para inyectar, lo cual lo hace menos doloroso para la persona.

En el mismo estudio revisado se observó que la mayor complicación surgida del tratamiento con GCSF era la esplenomegalia, que remitía al reducir la dosis. Sin embargo, se conocieron algunos pacientes cuya esplenomegalia e hiperesplenismo no mejoró cuando se redujo la dosis, necesitando efectuárseles esplenectomía. Dosis (altas) de GCSF podrían inducir una sobrestimulación de la hematopoyesis, extramedularmente. Una monitorización estricta del tamaño del bazo y del recuento total de células sanguíneas antes y durante el tratamiento con GCSF se hace necesaria. Además, también recomiendan una serie de distintas monitorizaciones que ya se encuentran especificadas en la tabla 3.

5. CONCLUSIÓN

Aunque en el aspecto molecular y de diagnóstico, las investigaciones efectuadas para las Glucogenosis tipo I han avanzado de manera exponencial en las dos últimas décadas, la sensación general es que la mayor parte del conocimiento sobre esta enfermedades todavía está por descubrir. La bioquímica, fisiología y patología todavía no está perfectamente aclarada. Los distintos autores resaltan multitud de preguntas que permanecen sin respuesta definida y subrayan, de manera especial, la necesidad imperiosa de aumentar la investigación aplicada sobre este grupo de enfermedades que, por no tener una incidencia poblacional más acusada, a diferencia de otras que sí la tienen, no se realiza el esfuerzo investigador que necesitaría.

A nivel del Estado Español se observa una alarmante carencia de investigación, con la excepción de revisiones clínicas puntuales, en este tema. Además no existe una vía de información y puesta en común clara, que ayude a los facultativos en la toma de decisiones de la mejor estrategia para mejorar la calidad de vida de sus pacientes. Todo esto redundaría en que los afectados no son capaces de aprovechar convenientemente las mejoras que se van conociendo a nivel global.

6. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la ayuda y constante apoyo de mis padres: José y Carmen, y hermanos, M^a Carmen y José, a quien les estaré eternamente agradecido.

También quisiera agradecer la inestimable ayuda de la Prof. Ana Gago Martínez, de la Universidad de Vigo, que puso todos los medios necesarios para la realización del estudio y del Dr. Ricardo V. García-Mayor García, del Complejo Hospitalario Xeral-Cíes de Vigo, por sus interesantes y útiles comentarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Y.-T., Burchell A. Glycogen Storage Diseases. En: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D., Childs B., Kinzler K. W., and Vogelstein B., eds.) 7ª Ed., 2001; 935-965, McGraw-Hill Inc., New York.
2. Chou J.Y. The Molecular Basis of Type I Glycogen Storage Diseases. *Curr. Mol. Med.*, 2001; 1(1): 25-44.
3. Foster J.D., Nordlie R.C. The Biochemistry and Molecular Biology of the Glucose-6-Phosphatase System. *Exp. Biol. Med.*, 2002; 227(8): 601-608.
4. Lei K.-J., Shelly L.L., Lin B., Sidbury J.B., Chen Y.-T., Nordlie R.C., Chou J.Y. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene are associated with glycogen storage diseases types 1a and 1aSP but not 1b or 1c. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95: 234-240.
5. Lin B., Hiraiwa H., Pan C.J., Nordlie R.C., Chou J.Y. Type 1c glycogen storage disease is not caused by mutations in the glucose-6-phosphate transporter gene. *Hum. Genet.*, 1999; 105: 515-517.
6. Chou J.Y., Matern D., Mansfield B.C., Chen Y.-T. Type I glycogen storage diseases: Disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr. Mol. Med.*, 2002; 2(2): 121-143.
7. Xie W., Van de Werve G., Berteloot A. An integrated view of the kinetics of glucose and phosphate transport, and of glucose-6-phosphate transport and hydrolysis in intact rat liver microsomes. *J. Membr. Biol.*, 2001; 179: 113-126.
8. Gierke E. Von; Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren. *Beitr. Pathol. Anat.*, 1929; 82: 497-513.
9. Cori G.T., Cori C.F. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J. Biol. Chem.*, 1952; 199: 661-667.
10. Nordlie R.C., Sukalski K.A., Johnson W.T. Human microsomal glucose-6-phosphatase system. *Eur. J. Pediatr.*, 1993; 152 (Suppl. 1): S2-S6.
11. Senior B., Loridan L. Studies of liver glycogeneses, with particular reference to the metabolism of intravenously administered glycerol. *N. Eng. J. Med.*, 1968; 279: 958.
12. Bialek D.S., Sharp H.L., Kane W.J., Elders J., Nordlie R.C. Latency of glucose-6-phosphatase in type 1b glycogen storage disease. *J. Pediatr.*, 1977; 91: 838.
13. Narisawa K., Igarashi Y., Otomo H., Tada K. A new variant of glycogen storage disease type I probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1978; 83: 1360.
14. Lange A.J., Arion W.J., Beaudet A.L. Type 1b glycogen storage disease is caused by a defect in the glucose-6-phosphate translocase of the microsomal glucose-6-phosphatase system. *J. Biol. Chem.*, 1980; 255: 8381.

15. Nordlie R.C., Sukalski K.A., Munoz J.J., Baldwin J.J. Type Ic, a novel glycogenosis. Underlying mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 1983; 258: 9739.
16. Janecke A.R., Bosshard N.U., Mayatepek E., Schulze A., Gitzelmann R., Burchell A., Bartram C.R., Janssen B. Molecular diagnosis of type Ic glycogen storage disease. *Hum. Genet.*, 1999; 104: 275-277.
17. Marcolongo P., Banhegyi G., Benedetti A., Hinds C.J., Burchell A. Liver microsomal transport of glucose-6-phosphate, glucose, and phosphate in type I glycogen storage diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 224-229.
18. Rake J.P., ten Berge A.M., Visser G., Verlind E., Niezen-Koning K.E., Buys C.H., Smit G.P., Scheffer H. Glycogen storage disease type Ia: Recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flowchart. *Eur. J. Pediatr.*, 2000; 159: 322-330.
19. Talente G.M. et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 120: 218-226.
20. Smit G.P.A. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *Eur. J. Pediatr.*, 1993; 152 (Suppl 1): S52-S55.
21. Cabral A. Glucogenosis. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias* (Sanjurjo P., Baldellou A.), 2001; 1521-1551, Ediciones Egon, S.A.
22. Bier D.M., Leake R.D., Haymond M.W., Arnold K.J., Gruenke L.D., Sperling M.A., Kipnis D.M. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes*, 1977; 26: 1016-1023.
23. Wolfsdorf J.I., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2003; 4: 95-102.
24. Veiga da Cunha M., Gerin I., Schaftingen E. How many forms of glycogen storage disease type I? *Eur. J. Pediatr.*, 2000; 159 (5): 314-8.
25. Chou J.Y., Zingone A., Pan C.-J. Adenovirus-mediated gene therapy in a mouse model of glycogen storage disease type Ia. *Eur. J. Pediatr.*, 2002; 161: S56-S61.
26. Sun M.-S., Pan C.-J., Shieh J.-J., Ghosh A., Chen L.-Y., Mansfield B. C., Ward J. M., Byrne B. J., Chou J. Y. Sustained hepatic and renal glucose-6-phosphatase expression corrects glycogen storage disease type Ia in mice. *Hum. Mol. Gen.*, 2002; 11 (18): 2155-2164.
27. Visser G., Rake J. P., Labrune P., Leonard J. V., Moses S., Ullrich K., Wendel U., Smit G. P. A. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type Ib – European Study on Glycogen Storage Disease Type I. *Eur. J. Pediatr.*, 2002; 161: S120-S123.

Tratamiento de la Variedad Infantil de la Enfermedad de Pompe

Vicente Climent*

*Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

La E. Pompe es la única de las 13 glucogenosis descritas, en donde el glucógeno se almacena en los lisosomas de las células del músculo esquelético, cardíaco, diafragma, músculo liso e hígado, condicionando mucho el tratamiento. Las otras enfermedades del glucógeno, éste se almacena en el citoplasma.

Recuerdo histórico

Para comprender el tratamiento actual y prever el futuro debemos dar un breve repaso a su historia. En 1932 Johauner C. Pompe describe la enfermedad. En 1955 Christian de Dure describe los lisosomas. En 1963 Hers describe la deficiencia del enzima alfa glucosidasa como causa de la enfermedad. F. Martiniuk, en EE.UU, A. J. Reuser en los Países Bajos, consiguen la estructura del gen que codifica el enzima y describen numerosas mutaciones. J.A. Reuser, describe los receptores de la manosa 6 fosfato, como la exclusiva en el lisosoma que permite la penetración del enzima.

La Universidad de Róterdam y el H. Infantil Sofía, con la Cia. Pharming, consiguen la producción del enzima GAA a través de la leche de la coneja transgénica, cada una de ellas produce 10 gr. Al año.

En 1981 Henry Terneer funda la Compañía Genzyme Corporation.

En 2001 es designado el Miozime como medicamento huérfano.

En 2006 se registra Miozime como nombre comercial en Europa y EE.UU.

En 2003 Genzyme recibe la Encomienda con Placa de la Orden Civil de Sanidad en España por su contribución al tratamiento de las enfermedades raras.

En 2006 el Premio Panorama del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España recayó en Miozyme como medicamento más innovador del año 2006.

Tratamiento de reemplazo enzimático en la enfermedad de Pompe variedad infantil.

En el *Pediatric* de Mayo de 2004, J.M.P. Van de Hour y hasta un total de 40 autores, describen la evolución clínica de cuatro lactantes con edades comprendidas entre 2.5 y 8 meses, en tratamiento desde principios de 1996 con enzima procedente de leche de coneja. La dosis empleada fue de 15-40 mg/kg/semanal por vía intravenosa y aunque tres pacientes precisaron ventilación mecánica, en todos ellos se normalizó la masa cardíaca, la actividad enzimática se normalizó. A las doce semanas de tratamiento en dos pacientes el test motor de AIMS mejoró. Concluyen que el enzima es bien tolerado y eficaz a largo plazo y proponen una dosis de 20-40 mg/kg/semanal.

En *Neuromuscular Disorders* (2008) C.J. Capelle de H. I. Sofía de Róterdam presenta la conclusión clínica de 8 años de tratamiento, en dos pacientes adolescentes de 11 y 16 años, y un adulto de 32 años cuando comenzaron el tratamiento.

Las dosis de enzima empleadas en los tres primeros años fue de 20 mg/kg/semanal. Los 5 años siguientes fue de 30-40 mg/kg/semanal, enzima obtenida de leche de coneja transgénica.

Todos los pacientes al iniciar el tratamiento precisan silla de ruedas y dos precisan respiración mecánica.

El paciente de 11 años consiguió desprenderse de la silla de ruedas y su función pulmonar que era normal al inicio del tratamiento permaneció estable. Los otros dos pacientes mejoraron de su fuerza muscular basal y disminuyeron el número de horas de ventilación mecánica.

La distinta respuesta al tratamiento sustitutivo del enzima podría estar en relación con la producción de anticuerpos anti GAA, aunque no todos los autores están de acuerdo en esta premisa.

Con objeto de prevenir la formación de anticuerpos E. Kakkis publica en la revista *PNAS* Enero 20, 2004; un artículo experimental en donde demuestra en perro, que la inyección IV semanal de ciclofosfamida y azitromicina junto con el enzima alfa-L hialuronidasa durante 60 días, impide la producción de anticuerpos durante por los menos seis meses.

La desensibilización en pacientes con anticuerpos GAA es hoy posible, aunque solo se hace en muy pocos centros.

Recomendaciones de la ficha técnica para la administración del enzima GAA

La dosis recomendada es de 20 mg/kg/bisemanal. Se presenta en cinco viales de 50 mg. por vial con un excipientes de 12 ml. Una vez reconstituido cada vial, se diluye en 10 ml. de suero fisiológico de tal forma que cada ml. tiene 5 mg. de enzima.

La infusión dura en total cuatro horas, la velocidad de infusión tiene cuatro fases cada una de ellas de 30 minutos, en la primera fase se administra 1 mg/kg/hora, en la segunda 3 mg., la tercera 5 mg. y el resto en dos horas y media.

Se debe tomar muestra de suero para determinación de anticuerpos antes de la primera infusión, mensual los seis primeros meses y luego cada tres meses.

Incidentes adversos

Se definen como tales una experiencia desagradable física o psíquica que ocurre durante la infusión o dentro de los 30 días siguientes a la misma.

- **Reacciones leves:** Sensación de calor, lagrimeo, congestión nasal y urticaria de menos de 5% de la superficie corporal. En estos casos se debe entretener la infusión a la mitad de la velocidad y administrar un antihistamínico vía oral o intravenosa.
- **Reacciones moderadas o severas:** Disnea leve, urticaria de más del 5% de la superficie corporal, náuseas, vómitos, taquicardia, ansiedad, p icor o angioedema. En estos casos se debe parar la infusión, administrar antihistamínicos iv, si hay sibilancias administrar aerosoles de salbutamol y a veces es necesario la administración de adrenalina 1:100 s.c.

Complicaciones no relacionadas con la infusión del enzima

Infección del sistema de infusión, sepsis, atelectasia y neumonías, osteoporosis con fracturas óseas.

Bibliografía

1. Long-Term Intravenous treatment of Pompe Disease with Recombinant Human alfa glucosidasa From Milk. Pediatrics vol. 113 No. 5 May 2004.
2. Eighth years experience with enzyme replacement in two childrens and one adult with Pompe disease. Neuromuscular Disorders xxx (2008).
3. Successful induction of immune tolerance to enzyme replacement therapy in

canine mucopolisaccharidosis I. PNAS/January 20, 2004/ vol. 101, nº
3/829-834.

4. Pompe Disease: Current state of treatment modalities and animal models.
Molecular Genetics and Metabolism 92 (2007) 299-307.

Enfermedad de Pompe: Actualización

Carlos Martínez*

*Genzyme, España

Las glucogenosis son enfermedades hereditarias debidas a deficiencias en enzimas implicada en el metabolismo del glucógeno. Existen 12 tipos de glucogenosis cuya clasificación depende del enzima deficitario y del órgano afectado.

La enfermedad de Pompe, también conocida por los científicos como **Glucogenosis tipo II ó Enfermedad por depósito de glucógeno tipo II (GSD-II)** es un trastorno neuromuscular, progresivo, debilitante y en algunos casos fatal; se produce por un déficit de @glucosidasa ácida (GAA) debido a mutaciones en el gen de GAA, los síntomas aparecen en diferentes edades, siendo las tasas de progresión diferentes (fig 1).

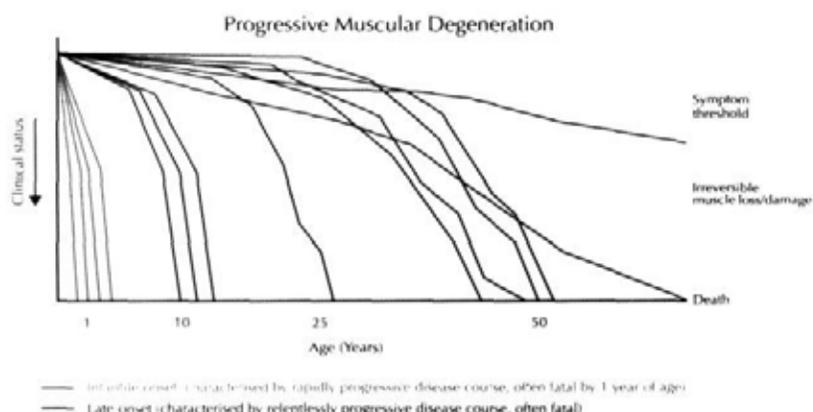


fig 1

Se observan formas rápidamente progresivas con una actividad de GAA <1% y que generalmente aparecen los síntomas antes del año de edad. Cuando se observan entre los 5 y 15 años de edad la actividad residual de GAA está entre el 3 y el 13%.

Ensayos clínicos con Myozyme

Los estudios en humanos comenzaron en enero de 1999 con la aplicación del primer enzima recombinante, de leche de coneja transgénica. Posteriormente se comenzó a investigar con el enzima que aprobó la EMEA, utilizando las clásicas células de ovario de hamster.

Para demostrar la eficacia del enzima recombinante alfa-glucosidasa ácida se han realizado distintos estudios clínicos en los distintos grupos de edad, a saber:

- Infantiles
 - ☐ En 18 niños menores de 6 meses de edad
 - ☐ En 21 niños de 6 a 36 meses de edad
- Cinco pacientes juveniles entre 5 y 15 años
- Noventa adultos de 16 a 70 años

En el estudio de dieciocho niños diagnosticados de enfermedad de Pompe antes de los seis meses de edad (AGLU 1602), todos seguían con vida a los 18 meses del tratamiento con α -glucosidasa. Siendo la supervivencia a los 36 meses del 72%. Estas cifras se pueden considerar muy buenas cuando se comparan con el 2% de supervivencia en el grupo histórico no tratado, no sobreviviendo ninguno pasados los 12 meses. Asimismo la supervivencia libre de ventilación invasiva a los 18 meses fue del 83% y del 49% a los 36 meses; también la miocardiopatía de todos los pacientes mejoró.

Con respecto a la capacidad motora es de reseñar que 11 pacientes mejoraron dicha capacidad, no mejorando siete, los cuales eran CRIM negativo (cross-reactive immunologic material) que significa que no producen AGA.

En el estudio AGLU 1702 se trataron 21 niños de seis meses a 3 años de edad, recibiendo la mayoría al menos dos años de tratamiento (media de 109 semanas). Quince pacientes seguían vivos al final del estudio (71% de supervivencia) De los 6 pacientes que fallecieron, la causa no se relacionó con el producto.

De los 16 pacientes que no usaban ventilación invasiva, el 44% siguió sin ventilación al final. De los cinco pacientes restantes que usaban ventilación invasiva veinticuatro horas al día, uno la disminuyó a doce horas, tres se mantuvieron estables y uno falleció.

La capacidad motora mejoró en el 62% de los pacientes, siendo CRIM + los supervivientes.

El resumen de los estudios mencionados sería que Myozyme altera la evolución natural de la enfermedad de Pompe, pudiendo beneficiarse a largo plazo especialmente los pacientes que tienen mejor conservada la función muscular al comienzo del tratamiento. Es por ello crítico un diagnóstico precoz, así como recomendable los programas de cribado neonatal. Por otra parte se podría decir que pacientes CRIM- en el momento del diagnóstico tienen un mayor riesgo de que se produzcan títulos elevados de anticuerpos y que ello afecte a la eficacia a largo plazo del tratamiento (aproximadamente entre el 3 y el 6% de la población de Pompe).

Con lo anterior las autoridades sanitarias en Europa y EEUU aprobaron Myozyme en indicación como terapia enzimática a largo plazo de pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (por déficit de alfa-glucosidasa ácida).

Debido a que los beneficios de Myozyme no se pudieron determinar en pacientes de inicio tardío (late-onset en inglés) se comenzaron otros estudios, uno en pacientes juveniles (cinco pacientes de 5 a 15 años de edad) en el que se observó al año y medio de tratamiento ganancia en la prueba de marcha de 6 minutos, mejoras en la prueba de función pulmonar y mejoras en la prueba muscular manual; no ocurriendo reacciones asociadas a la infusión.

La Dra van der Ploeg, experta en la enfermedad de Pompe realizó otro estudio en dieciocho pacientes juveniles y adultos, a los cuales les diagnosticaron la enfermedad alrededor de los 18 (+/-12) años, comenzando el tratamiento de sustitución enzimática pasada una década del momento del diagnóstico. Todos ellos estaban gravemente afectados y recibieron Myozyme al menos seis meses. En nueve pacientes se logró disminuir de manera estadísticamente significativa las horas de ventilación, siendo la mejoría motora evidente en la mayoría. Por lo que se concluyó que los resultados de eficacia son compatibles con los observados en niños.

Este estudio sentó la bases, estimulado por la FDA y la EMEA, en septiembre de 2005 a comenzar uno mucho mayor, en tamaño para poder confirmar los datos previos, el LOTS ("Late Onset Treatment Study) en el cual se eligieron noventa pacientes mayores de ocho años, tanto en EEUU (58) como en Europa (32) y se comparó con placebo el tratamiento con Myozyme.

Los resultados de éste estudios se publicarán en breve, pero podemos decir que los resultados preliminares fueron positivos en el sentido de conseguir los "Co-primary end-points", la prueba de marcha de 6 minutos mejoró ($p=0,03$) y la función respiratoria también, siendo ésta claramente estadísticamente significativa ($p=0,003$); asimismo el enzima se toleró bien.

Como ahora sabemos que el diagnóstico precoz es vital, se hace necesario poner en marcha programas de cribado neonatal, especialmente en las enfermedades de depósito lisosomal con tratamientos disponibles (trasplante de médula, TES, etc) Ya existen iniciativas en tal sentido, como la del Dr Paul Hwu en Taiwan, otra en Austria o en Nueva York y se espera que le sigan otras. En todos los casos Genzyme colaborará con esos programas cuando las autoridades lo soliciten, incluyendo los reactivos necesarios para el cribado (a través del CDC norteamericano).

Dicho lo anterior, es evidente que hay que buscar otras alternativas al tratamiento de ésta enfermedad como pueda ser la terapia de reducción de sustrato o la prometedora terapia génica, ésta última con el fin de proporcionar una secreción sostenida de niveles terapéuticos de enzima y disminuir el riesgo de respuesta inmune en pacientes CRIM negativo. En cualquier caso todavía existen desafíos a superar en este campo como por ejemplo, ¿Qué va a suceder a largo plazo? ¿Cuáles son las dosis adecuadas? ¿es segura (existieron casos en el pasado de aparición de infecciones graves al tratar otras enfermedades)? ¿los costes del desarrollo son asumibles?

Finalmente, Genzyme con el fin de facilitar la comprensión de los distintos fenotipos de la enfermedad y ayudar a facilitar a los médicos el seguimiento de sus pacientes, está apoyando económica y logísticamente el llamado "Pompe Registry" o registro de la enfermedad de Pompe, el cual recoge de forma voluntaria por parte del médico y con el consentimiento informado del paciente o familiar la historia de su/ sus pacientes. Éste registro es independiente de la empresa y tiene su propio grupo de expertos que lo dirige.

Glucogenosis Tipo II en el Adulto: Dificultades Diagnósticas y Terapéuticas

Juan Bautista Lorite*

Servicio de Neurología. USP Clínica Sagrado Corazón. Sevilla.

La glucogenosis tipo II también conocida como enfermedad de Pompe o deficiencia en maltasa ácida, es una enfermedad genética muscular producida por mutaciones en el gen que codifica la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA), que es una enzima fundamental para la degradación del glicógeno a glucosa en los lisosomas.

Esta deficiencia enzimática da lugar a acúmulo de glicógeno en los lisosomas con ruptura de estos, fenómenos de disfunción celular y de autofagia con desorganización estructural en los diferentes tejidos. Se afectan más frecuentemente el músculo esquelético, cardíaco y liso.

Por consiguiente se trata de una enfermedad lisosomal, hereditaria, que se transmite en forma autosómica recesiva y que afecta tanto a hombres como mujeres.

Los datos de incidencia varían en función del área geográfica y la raza desde 1/40.000 a 1/300.000. Se admite que la incidencia combinada de todos los subtipos clínicos es de 1/40.000.

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe se establece por:

1. Cuadro clínico, clásicamente una miopatía de cinturas junto a insuficiencia respiratoria,
2. Biopsia muscular
3. Estudio bioquímico para la determinación del déficit de AAG.
4. Estudio genético del gen AAG.

Cuadro clínico

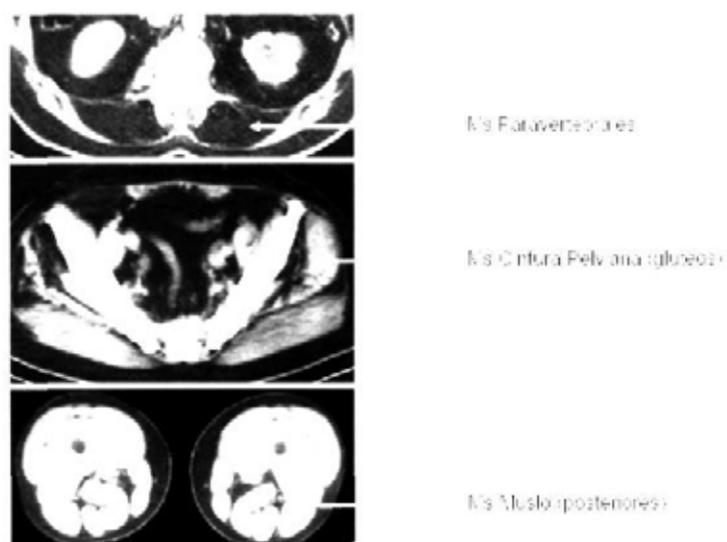
La enfermedad de Pompe se expresa de manera muy variable tanto en la edad de inicio, la gravedad del cuadro clínico así como en la progresión de los síntomas. Se han descrito tres formas clínicas:

- Glucogenosis tipo II infantil, la forma más precoz, representa el fenotipo “clásico”, de inicio en los primeros meses de la vida, es la forma mas grave y se acompaña de miocardiopatía severa; los niños afectados fallecen casi invariablemente a los 12 meses.
- Fenotipo “no clásico” que se presenta entre 1 y 2 años de vida.
- Glucogenosis tipo II tardía que se presenta en cualquier edad y comprende la forma juvenil y la forma del adulto.

La presentación clínica de la glucogenosis tipo II oscila entre formas graves y progresivas a formas moderadas caracterizadas por un curso clínico mas lento pero siempre progresivo. El espectro clínico de la enfermedad debe considerarse como un continuum variando según la edad de comienzo, afectación de órganos y grado de miopatía.

La forma del adulto, motivo de esta comunicación, es el fenotipo menos grave de la enfermedad, es una miopatía progresiva que afecta preferentemente a los músculos de la cintura pelviana (Fig 1) y al diafragma e inicia la enfermedad en un 90% de los casos. Su presentación se establece en la cuarta década, alrededor de los 35 años de edad y la evolución es muy variable. Los síntomas de la enfermedad suelen consistir en mialgias y marcado cansancio; posteriormente aquejan dificultad para incorporarse de una silla o subir escaleras y un 48% de los pacientes precisan utilizar una silla de ruedas para sus desplazamientos cuando la enfermedad esta evolucionada.

Fig 1. TAC muscular. Distribución de los músculos afectados.



La afectación del diafragma inicia la enfermedad en un 7% de los pacientes y se encuentra presente casi en la mitad de ellos durante la evolución. Ocasiona una baja capacidad vital en la posición en supino manteniendo una buena función pulmonar en posición erecta. Los pacientes refieren una historia previa y larga de disnea con el ejercicio, infecciones respiratorias de repetición llegando a la insuficiencia respiratoria en el 30% de ellos. La CV debe examinarse en las dos posiciones. Si existe somnolencia diurna, se han de investigar los trastornos respiratorios durante el sueño y utilizar soporte ventilatorio durante la noche si esto es necesario. En relación a la afectación respiratoria se utilizara CPAP, BIPAP o traqueotomía.

Evolución.

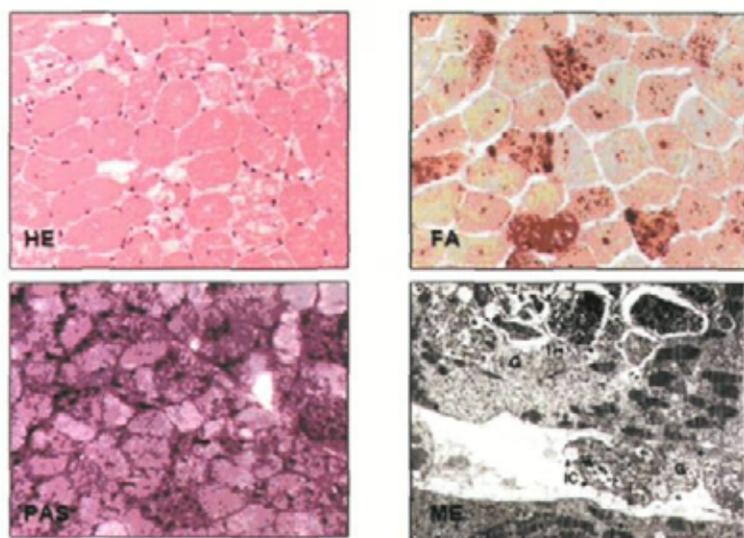
La gravedad de la enfermedad cuando se mide por el uso de silla de ruedas o soporte ventilatorio, esta mas relacionada con la duración de la enfermedad que con la edad del paciente. Los pacientes más jóvenes presentan un curso más rápido y grave de la enfermedad.

Diagnostico morfológico

La biopsia muscular y la cutánea son diagnósticas, por la morfología y la bioquímica. Se trata de una miopatía vacuolar severa (Fig 2) con depósito de glucógeno intralisosomal, amilasa sensible, con positividad para la fosfatasa ácida. Co microscopia electrónica, el depósito de glicógeno 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.

Fig 2. Biopsia muscular en la enfermedad de Pompe.

Miopatía vacuolar en HE con material PAS+, intralisosomal con fosfatasa ácida (FA) presente a nivel ultraestructural (ME).



Diagnostico bioquímico

Todos los pacientes muestran una deficiencia de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida (GAA) y pueden ser diagnosticados en base a este hallazgo. Sin embargo la sensibilidad y especificidad de los procedimientos bioquímicos, dependen del tejido elegido, tipo de sustrato y condiciones de la determinación. La actividad residual de la GAA se puede determinar en leucocitos, linfocitos, fibroblastos y músculo; solamente los ensayos en fibroblastos y músculo esquelético se han mostrado lo suficientemente sensibles para correlacionar el fenotipo clínico con el grado de deficiencia enzimática. Recientemente se han desarrollado nuevos y rápidos sistemas de análisis en gota seca de sangre permitiendo su uso como screening neonatal o como procedimiento diagnóstico de primera línea.

Los síntomas de la enfermedad de Pompe aparecen cuando la actividad de la α -glucosidasa ácida es inferior al 30% de su valor normal.

Diagnostico genético

La enfermedad de Pompe se hereda en forma autosómica recesiva. No se han documentado casos de portadores afectados. El gen que codifica la α -glucosidasa ácida está localizado en el cromosoma 17q y contiene 19 exones. Se han descrito

en torno a 200 mutaciones diferentes de las que el 75% son patogénicas. La mutación c.32-13T>G es la más común en niños y adultos con lenta progresión de la enfermedad. No existe una clara correlación entre genotipo-fenotipo. Ninguno de los procedimientos enzimáticos discrimina entre portadores no afectados y no portadores.

El diagnóstico prenatal es posible mediante el ensayo enzimático de las vellosidades coriónicas en la 10-12 semana de embarazo.

Presentación de casos

Presentamos nuestra experiencia personal de 4 casos diagnosticados de enfermedad de Pompe, tres de ellos en la forma tardía del adulto y una forma juvenil (Tabla 1):

Tabla 1. Datos clínicos de cuatro pacientes con enfermedad de Pompe del adulto.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
EDAD	57	52	45	24
SEXO	V	M	M	M
Edad de INICIO	47 años	44 años	37 años	14
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	SI	NO	NO	SI Traqueotomía
PARESIAS MUSCULARES	Proximal de MMII	Proximal MMII leve	Proximal MMII leve	Proximal grave
TAC/IRM Muscular	Ms Paravertebral	Ms Paravertebral Cintura Pélvica	Ms Paravertebral Cint Pélvica Sural	Ms Paravertebral Ambas cinturas
CK (n <190U/L)	500	782	2 212	1 752
BIOPSIA	Inespecífica	M Vacuolar	Inespecífica	Miopatía Vacuolar
Deficit GAA (DBS)	+	+	+	+
Estudio GENETICO	Mut IVS1-13T>G Delección exon 18	Mut IVS1-13T>G Delección exon 18	?	Mut IVS1-13T>G Mut Y191X-573C>A

Caso 1 - IRMS. Paciente varón de 57 años de edad que desde los 47 años refiere dificultad para incorporarse o subir escaleras así como coger pesos. No mialgias. El cuadro es progresivo añadiéndose posteriormente disnea y ortopnea. Utiliza soporte ventilatorio (BiPAP). AF: Una hermana afecta.

La exploración neurológica muestra marcada ortopnea con respiración abdominal. Paresia de musculatura proximal en cinturas de grado leve. Realiza una marcha dandinante con hiperlordosis. Paresia de musculatura extensora de tronco. Ligera paresia de grupo anteroexterno. Pies con tendencia al cavo. Hipertrofia de pantorrillas.

Ha seguido tratamiento enzimático sustitutivo y al año presenta mejoría de la

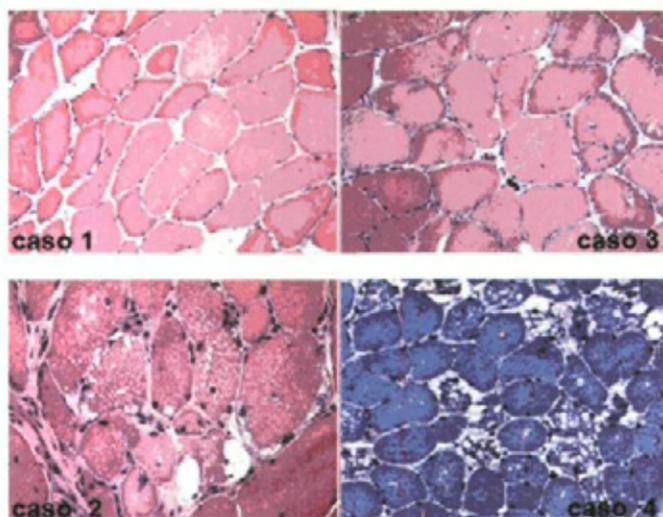
función respiratoria, menor utilización de la BiPAP y subjetiva mejoría en la fuerza.

Exámenes realizados:

- CK de 500 UI/L. EMG miopático en musculatura proximal.
- TAC muscular: preferente afectación de musculatura paravertebral.
- Estudio de función respiratoria: severa insuficiencia respiratoria con marcada disminución de la FCV en decúbito (FVC 19%) y en la posición de sentado (FVC 34%).
- Biopsia muscular con ligeros cambios miopáticos. Ausencia de vacuolas (Fig 3).
- Estudio enzimático de actividad α -glucosidasa disminuida en leucocitos y DBS.
- Estudio genético: Mut IVS1-13T>G y Delección del exon 18.

Fig 3. Biopsia muscular de 4 casos con enfermedad de Pompe.

Marcada variabilidad en la expresión morfológica. Los casos 1 y 3 muestran una biopsia miopática sin vacuolas. Los casos 3 y 4 muestran una miopatía vacuolar, más severa en la paciente más joven (caso 4).



Caso 2 – VRMS. Mujer de 52 años hermana del caso 1. Desde hace 7-8 años nota menos fuerza en brazos y piernas. Con frecuencia se cansa y tiene dificultad para alzar y mantener los brazos en alto. Ha observado que, en general, tiene menos resistencia física y llega muy agotada al final del día. Su familia ha notado que no camina derecha, que tiende a encorvarse. La paciente tiende a usar los

asientos altos. Sí nota problemas para bajar las escaleras y siempre utiliza el pasamanos. No refiere disnea. Tiene antecedentes de hemorragia subaracnoidea por aneurisma cerebral intervenido.

La exploración neurológica mostró una paresia proximal simétrica de ambas cinturas. Hiperlordosis lumbar. Dificultad para levantarse de cuclillas, con apoyo en muslos. Marcha con balanceo de caderas. Paresia de musculatura extensora de tronco.

Exámenes realizados:

- CK 782 UI/L. EMG miopático en musculatura proximal. Ausencia de actividad espontánea.
- Estudio funcional respiratorio normal.
- Biopsia muscular: patrón miopático; fibras salpicadas con vacuolas PAS+ (Fig 3).
- Estudio enzimático de actividad α -glucosidasa disminuida en leucocitos y DBS.
- Estudio genético: mutación IVS1-13T>G y delección del exon 18.

Caso 3. JGC. Mujer de 45 años de edad que desde los 37 años refiere historia de marcado cansancio muscular que le interfiere para realizar su actividad normal. Refiere sensación de falta de fuerzas para incorporarse y precisa punto de apoyo para subir escaleras. No tolera mantener los brazos elevados y ha de descansar (p.e. al peinarse). Un hermano asintomático con CK elevada.

La exploración neurológica mostró paresia de glúteos mayores e iliopsoas con cierta dificultad para incorporarse. afectación de ms paravertebral con paresia de extensores. Arreflexia aquilea. Pie cavo bilateral. Hipertrofia de gemelos y cuádriceps.

Ha seguido tratamiento con terapia enzimática sustitutiva y a los 6 meses refiere mejoría subjetiva de la fuerza y de la marcha.

Exámenes realizados:

- CK de 2.212 UI/L. EMH miopático en musculatura proximal sin actividad espontánea.
- TAC muscular: afectación de musculatura paravertebral y proximal de MMII.
- Estudio de función respiratoria normal.
- Biopsia muscular: patrón miopático con estudio inmunohistoquímico normal. Ausencia de vacuolas (Fig 3).
- Estudio enzimático: actividad α -glucosidasa disminuida en Leucocitos y DBS.
- Estudio genético del gen GAA: pendiente de genotipado.

Caso 4. YNO. Mujer de 25 de edad años que desde siempre ha caminado más lento que los demás junto a dificultad para coger peso con los brazos. No puede realizar flexiones abdominales, sí puede correr aunque más lento que el resto de los chicos. No fatigabilidad. No mialgias, ni calambres musculares, ni orinas colúricas ni síntomas de otros órganos. Siempre ha tenido CK elevada. El cuadro clínico es progresivo, han aumentado la falta de fuerzas y a partir de los 23 años aqueja disnea con el ejercicio y posteriormente con el reposo.

La exploración neurológica mostró: ligero hipertelorismo. Paladar ojival. Tendencia a escápula alada izquierda. Delgadez con amiotrofia de bíceps. Paresia de musculatura flexora de cuello y de tronco. Tetraparesia proximal y de grupo anteroexterno en MMII con dificultad para caminar de talones. Pies con tendencia al cavo. Utiliza soporte ventilatorio (BiPAP) y traqueotomía.

Ha seguido tratamiento con terapia enzimática sustitutiva con ligera mejoría subjetiva de la fuerza; a los 6 meses no ha mejorado su función respiratoria.

Exámenes realizados:

- CK de 1.752 UI/L. Examen EMG miopático.
- Estudio de función respiratoria con FCV 17%.
- TAC muscular: severa afectación de ambas cinturas y de musculatura paravertebral.
- Biopsia muscular: patrón miopático con vacuolas con material PAS+, fosfatasa acida + y ocasionales vacuolas *rimmed* (Fig 3).
- Estudio enzimático: actividad α -glucosidasa disminuida en DBS.
- Estudio genético del gen GAA: Mutaciones IVS1-13T>G y Y191X-573C>A

Dificultades diagnosticas en la enfermedad de Pompe del adulto.

A partir del año 2006 se aprueba el uso terapéutico de la enzima recombinante GAA tanto en Estados Unidos como en Europa. Su eficacia se ha demostrado, mediante series controladas, en la forma precoz con mejoría de las funciones respiratoria, motora y aumento de la supervivencia. También se ha comunicado en la forma tardía a través de pequeñas series y casos aislados.

A partir de ese momento, la enfermedad de Pompe se debe considerar una enfermedad tratable; en este sentido, todos los esfuerzos deben estar dirigidos al diagnóstico precoz para iniciar el tratamiento antes de aparecer lesiones irreversibles. Se ha de modificar la metodología diagnóstica mediante un mejor conocimiento de la enfermedad, estableciendo criterios de sospecha clínica; evaluar métodos rápidos de screening y se han de aplicar protocolos de evaluación identificando marcadores que permitan conocer la evolución clínica y respuesta al tratamiento.

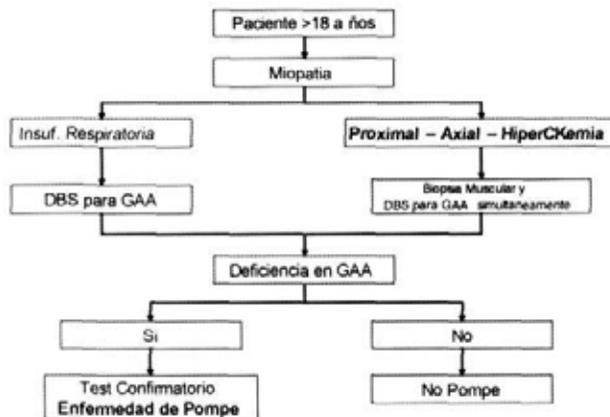
La forma del adulto presenta importantes dificultades para su diagnóstico precoz y la evidencia de esta afirmación viene validada por la marcada variabilidad en la incidencia de la enfermedad según el lugar analizado; por otra parte, existe un retraso diagnóstico de unos 10 años desde que su inicio.

En este sentido, las variables que implican esta dificultad serían:

- Marcada variabilidad clínica tanto en la edad de inicio como en sus manifestaciones clínicas y morfológicas.
- En el 7% de los pacientes se expresa como una insuficiencia respiratoria aislada.
- En el 60% de los pacientes se expresa como una miopatía aislada.
- El 30% de las biopsias musculares es normal o inespecífica con ausencia de vacuolas.

Es una enfermedad infradiagnosticada se propone un algoritmo (Fig 4) que permita aplicar una metodología diagnóstica a un mayor número de pacientes.

Fig 4. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Pompe del adulto.



Conclusiones:

1. La enfermedad de Pompe es una enfermedad muy grave y progresiva como se ha demostrado en estudios recientes.
2. La existencia de tratamiento sustitutivo ha modificado su evolución natural y el pronóstico.
3. Es necesario modificar la metodología de estudio que nos permita diagnósticos más precoces.
4. Son necesarios estudios amplios para conocer la eficacia del tratamiento.
5. Habría que plantear incluir la determinación de actividad GAA en el screening del RN.

6. Actualmente la terapia sustitutiva con enzima recombinante es el tratamiento de elección y obligado en la enfermedad de Pompe aunque algunas cuestiones deben tener respuesta:
 - ¿Cual es la dosis adecuada?
 - ¿La dosis debe estar relacionada con la actividad residual de la AGG?
 - ¿Deben ser tratados los casos presintomáticos? ¿Cuándo se inicia?
 - ¿Se debe mantener el tratamiento de manera indefinida?
 - ¿Qué cambios induce, si los induce, en el músculo del adulto? y ¿cómo puede condicionar proseguir el tratamiento?

Algunas de estas cuestiones solo tienen respuesta mediante el desarrollo y aplicación de protocolos de evaluación identificando marcadores que permitan conocer la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Léon P. F.Winkel, Marloes L. C.Hagemans, Pieter A. van Doorn, M. Christa B. Loonen, Wim J. C.Hop, Arnold J. J.Reuser, Ans T. van der Ploeg.- The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases *J Neurol* (2005) 252 : 875–884
2. Wolfgang Muller-Felber, Rita Horvath, Klaus Gempel, Teodor Podskarbi, Yoon Shin, Dieter Pongratz, Maggie C. Walter, Martina Baethmann, Beate Schlotter-Weigel, Hanns Lochmuller, Benedikt Schoser. Late onset Pompe disease: Clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscular Disorders* 17 (2007) 698–706
3. The Pompe Disease Diagnostic Working Group: B. Winchester , D. Bali, O.A. Bodamer , C. Caillaud , E. Christensen , A. Cooper , E. Cupler , M. Deschauer , K. Fumic´ , M. Jackson , P. Kishnani , L. Lacerda , J. Ledvinova, A. Lugowska , Z. Lukacs , I. Maire , H. Mandel , E. Mengel , W. Muller-Felber , M. Piraud , A. Reuser , T. Rupa , I. Sinigerska , M. Szlago, F. Verheijen , O.P. van Diggelen , B. Wuyts , E. Zakharova , J. Keutzer.- Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Molecular Genetics and Metabolism* 93 (2008) 275–281
4. M.A. Kroos, MSc; R.J. Pomponio, PhD; M.L. Hagemans, PhD; J.L.M. Keulemans, MSc; M. Phipps, BA; M. DeRiso, BS; R.E. Palmer, PhD; M.G.E.M. Aulsems, PhD; N.A.M.E. Van der Beek, MD; O.P. Van Diggelen, PhD; D.J.J. Halley, PhD; A.T. Van der Ploeg, MD, PhD; and A.J.J. Reuser. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T>G haplotype. *Neurology* 2007;68:110–115

5. N.A.M.E. Van der Beek , M.L.C. Hagemans , A.J.J. Reuser, W.C.J. Hop, A.T. Van der Ploeg , P.A. Van Doorn , J.H.J. Wokke. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19:113–117
6. John H.J. Wokke, Diana M. Escolar, Alan Pestronk, Kenneth M. Jaffe, Gregory T. Carter, Leonard H. Van Den Berg, Julaine M. Florence, Jill Mayhew, Allison Skrinar, Ma, Deyanira Corzo, Pascal Laforet. Clinical features of late-onset Pompe Disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008; 38: 236-1245,

Estudio genético de la enfermedad de McArdle o Glucogenosis de Tipo V

Irene Viéitez*, Susana Teijeira*, Beatriz San Millán*, Carmen Navarro*.

* Departamento de Neuropatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Meixoeiro, Vigo.

Introducción

Las miopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan primariamente al músculo esquelético originando alteraciones funcionales o estructurales en las fibras musculares. Dentro del grupo de miopatías metabólicas se encuentran las producidas por alteraciones en el metabolismo del glucógeno, además de las producidas por alteraciones en el metabolismo de lípidos y mitocondrial.

Las glucogenosis o enfermedades por depósito de glucógeno son, en su mayoría, de herencia autosómica recesiva, poco frecuentes, pero bien conocidas desde un punto de vista clínico, histopatológico y bioquímico desde hace años. Todas ellas son enfermedades genéticamente determinadas, causadas por mutaciones en los genes que codifican determinadas enzimas implicadas en la síntesis, degradación y regulación del metabolismo del glucógeno. El déficit de estas enzimas produce un depósito de glucógeno estructuralmente normal o no, dependiendo de la enzima deficitaria que puede afectar a diferentes tejidos como el hígado, el músculo cardíaco y el músculo esquelético.

La enfermedad de McArdle, también denominada glucogenosis tipo V, de herencia autosómica recesiva, es la glucogenosis muscular más frecuente y está producida por el déficit enzimático de la miofosforilasa [17, 22, 26]. El gen que codifica esta enzima se denomina *PYGM* y su localización es 11q13 [3]. La miofosforilasa actúa en las primeras fases de la degradación del glucógeno rompiendo los enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ y produciendo, por una parte, Glucosa-1-Fosfato (G1P), y por otra, un residuo conocido como dextrina límite.

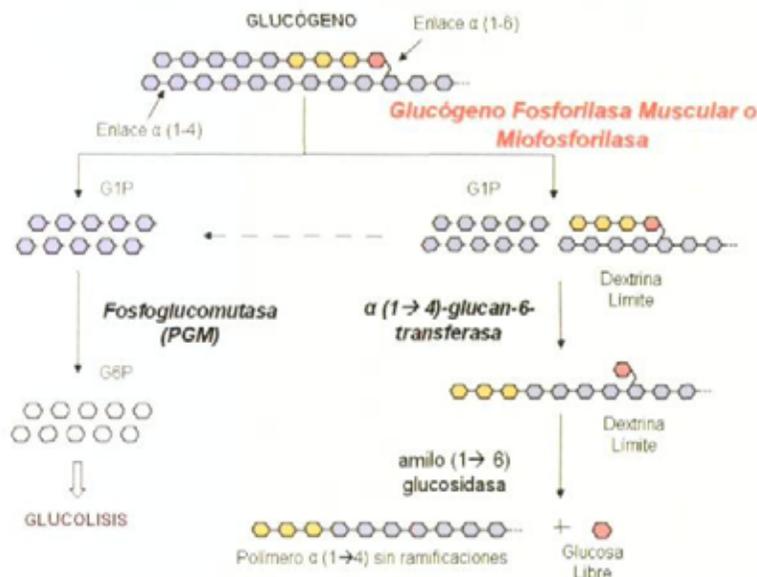


Figura 1. Esquema de la degradación del glucógeno muscular.

De esta forma, una alteración en este enzima impide la degradación del glucógeno y por tanto, se producen los depósitos característicos de esta enfermedad.

La glucogenosis tipo V fue descrita por primera vez por Brian McArdle en 1951 en un paciente que presentaba mialgias y calambres musculares desencadenados por el ejercicio [19]. Por sus observaciones, llegó a la conclusión de que estaba ante una enfermedad por alteración del metabolismo del glucógeno muscular [19].

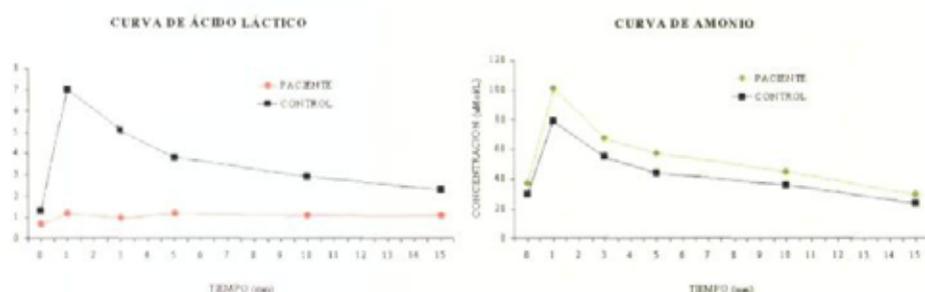
Además de las características clínicas observadas por McArdle, es muy frecuente que los pacientes presenten el fenómeno denominado "second wind" o segundo aliento, que consiste en la recuperación rápida y completa tras una primera crisis, mediante la realización de un periodo de reposo [14]. Es frecuente también, que los pacientes presenten episodios de mioglobinuria y rhabdmiolisis que puede desencadenar un fallo renal agudo, generalmente reversible. Además de estas características clínicas típicas, se han descrito algunos casos con un fenotipo más leve, pacientes oligosintomáticos y también, excepcionalmente, formas graves con debut neonatal [6, 7, 9, 20].

En cuanto a las características bioquímicas cabe destacar la elevación de los niveles de creatina quinasa sérica (CK). Durante los periodos intercríticos, aproximadamente el 90% de los pacientes presenta elevación de los niveles de CK de forma variable con un rango de 300 a 3500 UI/L, siendo los valores normales de 167 UI/L en mujeres y 190 UI/L en hombres. Durante las crisis, se produce una elevación muy notable de estos valores, pudiendo llegar a alcanzar cifras superiores a 40.000 UI/L, valores que coinciden con episodios repetidos de mioglobinuria y que denotan una rhabdmiolisis activa.

El resultado del electromiograma en un paciente con glucogenosis tipo V durante el periodo de crisis inducido por el ejercicio físico o mediante isquemia, revela un patrón miopático. En cambio, en los periodos intercríticos el resultado es normal. Es, por tanto, una prueba de gran utilidad que permite dirigir el estudio hacia pruebas más invasivas y específicas en el diagnóstico de la enfermedad de McArdle [10].

Una prueba de gran utilidad diagnóstica en el estudio de pacientes con la enfermedad de McArdle, aunque no específica de esta enfermedad, es el test del ejercicio del antebrazo. En esta prueba se determinan los niveles de ácido láctico y amonio basales a distintos tiempos, tras el ejercicio del antebrazo, y por lo tanto se detecta el bloqueo de la vía degradativa del glucógeno. Los pacientes con enfermedad de McArdle presentan una curva de ácido láctico plana y una curva normal o ligeramente superior de amonio.

TEST DEL EJERCICIO DEL ANTEBRAZO



Los pacientes presentan una curva de ácido láctico plana y una elevación normal o superior del amonio

Figura 2. Test del ejercicio del antebrazo. Curvas del ácido láctico y del amonio.

El diagnóstico de Glucogenosis V se confirma mediante el estudio de la biopsia muscular [2, 5, 21], que muestra la presencia de vacuolas subsarcolémicas llamativas, de tamaños variables con acúmulos de glucógeno y aumento de la PAS positividad.

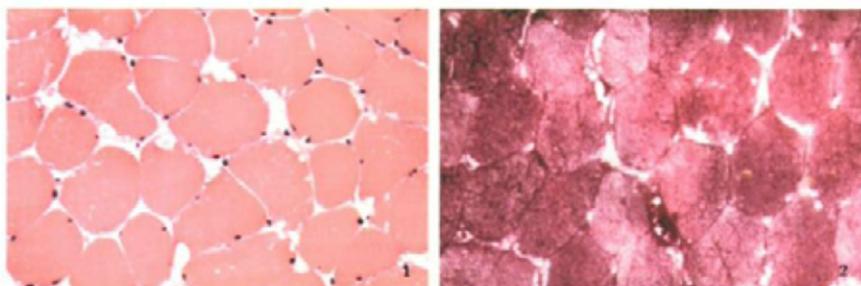


Figura 3a. Tinción de HE. (1) Biopsia muscular con presencia de vacuolas subsarcolémicas y (2) aumento de la PAS positividad

El diagnóstico de certeza se establece mediante la detección histoquímica o bioquímica de la actividad de la miofosforilasa, ausente en los pacientes con la enfermedad de McArdle.

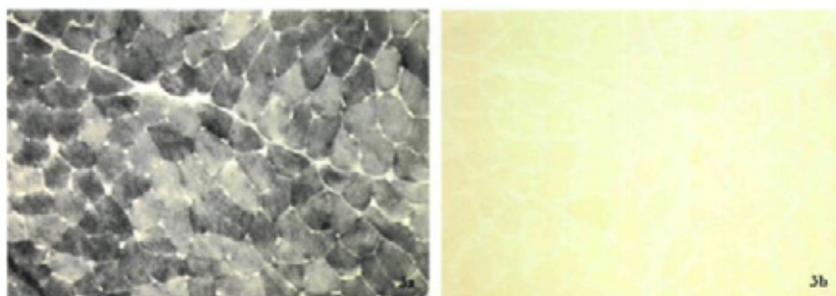


Figura 3b. Actividad de la Miofosforilasa en la biopsia muscular. (3a) Actividad enzimática normal en un músculo control. (3b) Ausencia de actividad enzimática en un paciente con Glucogenosis V.

Si la biopsia ha sido realizada en periodos próximos a las crisis, se puede encontrar necrosis, degeneración y regeneración de las fibras musculares y otras alteraciones que dificultan su interpretación. Por todo esto, se recomienda la realización de la biopsia muscular en periodos intercríticos y la determinación histoquímica de la miofosforilasa de forma rutinaria. Desde el punto de vista ultraestructural se encuentran depósitos de glucógeno libre no lisosomal de estructura normal y localización subsarcolémica y en torno al núcleo.

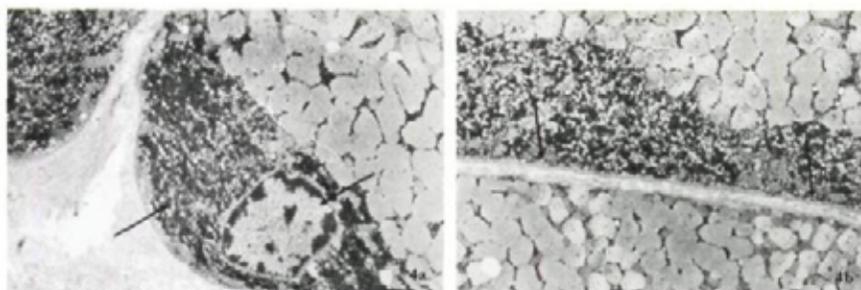


Figura 3c. Imágenes de microscopio electrónico demostrando la acumulación de glucógeno libre alrededor del núcleo y en posición subsarcolemática en una fibra muscular.

Es importante establecer un diagnóstico diferencial con otras miopatías que cursan con intolerancia al ejercicio.

En algunos casos se puede establecer el diagnóstico de Glucogenosis V directamente mediante estudio genético cuando se conoce la existencia de familiares previamente diagnosticados de esta enfermedad.

El gen *PYGM* consta de 20 exones y presenta una gran heterogeneidad alélica. Se han descrito hasta el momento más de 100 mutaciones.

Gen *PYGM*

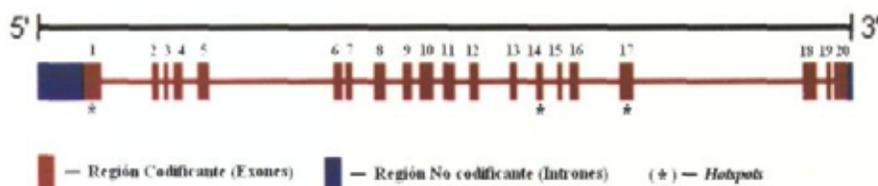


Figura 4. Estructura del gen *PYGM*.

La mayoría de estas mutaciones son sustituciones nucleotídicas de tipo *missense/nonsense* aunque hay descritas otros tipos de mutaciones como pequeñas y grandes deleciones, *splicings*, inserciones, duplicaciones o indels [Human Gene Mutation Database <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>]. A pesar de que se distribuyen de forma relativamente uniforme a lo largo del gen, existen tres puntos calientes o “*hotspots*” en los exones 17, 14 y 1, que engloban aproximadamente el 32% de las mutaciones.

MUTACIÓN	Nº Total
Sustituciones nucleotídicas (Missense Nonsense)	76
Pequeñas Deleciones	15
Grandes Deleciones	3
Splicing	8
Pequeñas Inserciones	1
Duplicaciones	2
Indels	3

Tabla 1. Mutaciones en el gen *PYGM*.

En *PYGM*, la mutación más frecuente es la *nonsense* R50X [28] localizada en el exón 1. Esta mutación supone la sustitución de una citosina por una timina en el codón 50 originando un cambio del trinucleótido que codifica para una arginina a uno de parada (CGA→TGA). La proteína generada tiene un tamaño muy reducido y no es funcional. La R50X es la mutación de mayor incidencia en la población de origen anglosajón. En Europa parece existir un gradiente de frecuencia decreciente Norte-Sur siendo la mayor prevalencia de esta mutación en el Reino Unido y la menor en Italia [1, 18].

Otras mutaciones de interés son las *missense* G205S [28] y W798R [11]. La G205S, localizada en el exón 5, produce un cambio de glicina a serina y es la segunda más frecuente en la población general. La W798R, localizada en el exón 20, produce un cambio de un triptófano por una arginina. Hasta el momento es una mutación privada española, la segunda más frecuente en esta población [25].

Estudio del gen *PYGM* en una serie de 120 pacientes europeos

En el departamento de Neuropatología del Hospital del Meixoeiro (Vigo) se ha realizado el estudio genético de una serie de 120 pacientes europeos previamente diagnosticados de enfermedad de McArdle mediante biopsia muscular: 46 españoles, 66 franceses y 8 procedentes de otros países europeos. El DNA del grupo de pacientes franceses, cuatro portugueses, un árabe y dos italianos fueron aportados por el *Genethon Institute* (Evry, Paris).

El protocolo de estudio genético a seguir en un paciente diagnosticado de Enfermedad de McArdle es, en primer lugar, el análisis de las tres mutaciones más frecuentes por PCR-RFLP. Esta técnica se basa en la amplificación de un fragmento de DNA que contenga el nucleótido susceptible de estar mutado y la posterior digestión con un enzima de restricción específico que reconozca la existencia de dicha mutación generando así, en la electroforesis, un patrón de ban-

das diferente según el paciente sea homocigoto, heterocigoto o no presente la mutación a estudio.

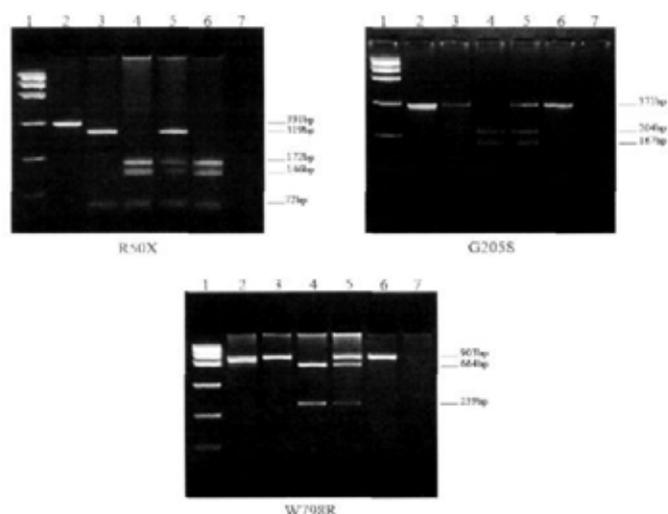


Figura 5. Estudio por PCR-RFLP de las tres mutaciones más frecuentes de *PYGM*. (1) Marcador peso molecular (2) *Uncut* (3) Normal (4) Homocigoto (5) Heterocigoto (6) Caso (7) PCR negativa.

Por ser una enfermedad de herencia autosómica recesiva, los dos alelos del paciente afecto deben presentar una mutación; la misma en ambos alelos en caso de ser homocigoto o dos mutaciones distintas en el caso de un paciente doble heterocigoto. Aquella persona que presente una sola mutación en un alelo será portadora pero no padecerá la enfermedad. A partir de los resultados obtenidos en el estudio de las tres mutaciones más frecuentes, los pacientes heterocigotos para una sola de estas mutaciones o que no presenten ninguna de ellas, son integrados en un programa de secuenciación de los exones y regiones adyacentes del gen *PYGM* teniendo en cuenta los "hotspots" o puntos calientes, para conocer otras mutaciones existentes y establecer el diagnóstico genético.

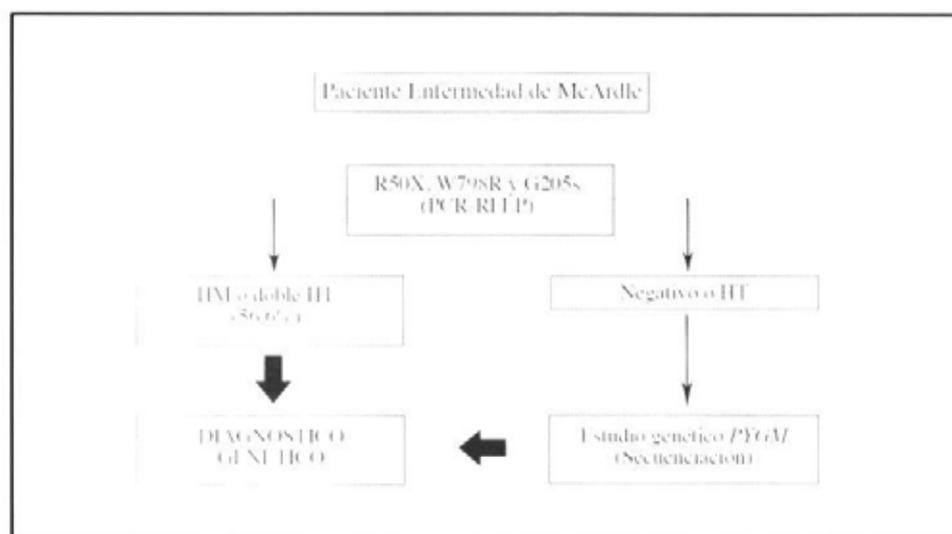


Figura 6. Protocolo de estudio genético en la enfermedad de McArdle.

Resultados

Los resultados obtenidos en el estudio por PCR-RFLP para la detección de las tres mutaciones más frecuentes permitió genotipar al 56.6% de los pacientes de esta serie. Por otra parte, el 77% de los pacientes españoles tenían una de estas tres mutaciones en al menos uno de sus alelos y el 77% de los pacientes franceses tenían en al menos uno de sus alelos la mutación R50X o la G205S, las dos más frecuentes en este grupo poblacional. Estos resultados obtenidos permitieron estimar las frecuencias alélicas para estas tres mutaciones y, en el caso de la R50X, calcular las frecuencias según el origen de los pacientes siendo ligeramente superior en los franceses (60%) que en los españoles (49%). Estos resultados apoyan la existencia de un gradiente Norte-Sur en Europa para esta mutación.

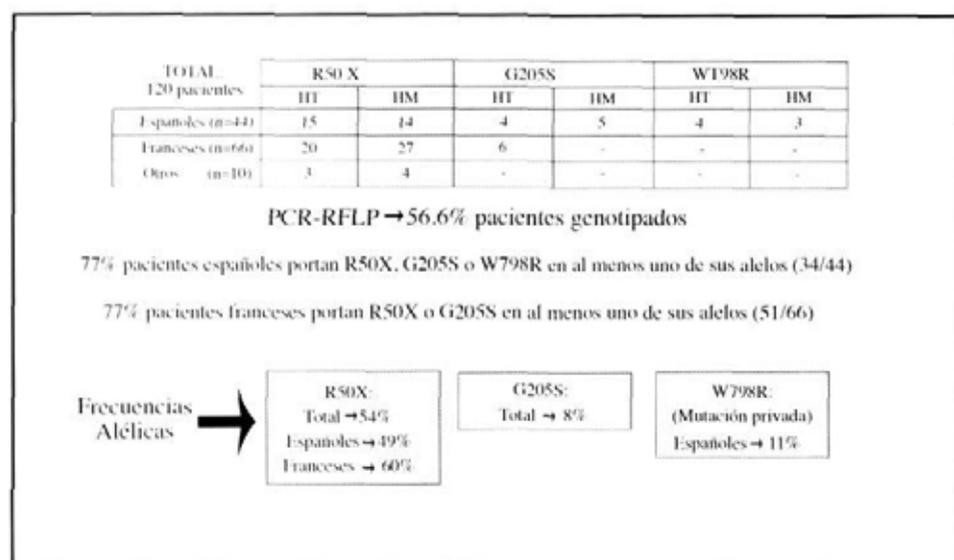


Figura 7. Resultados obtenidos por PCR-RFLP en el estudio de las tres mutaciones más frecuentes en la enfermedad de McArdle.

Además de los resultados obtenidos por PCR-RFLP, identificamos 24 mutaciones con menor frecuencia en la población. De ellas, 12 habían sido descritas con anterioridad: M1V [29]; E27AfsX50 [15]; I83F [24]; R94W [8]; L116P [13]; L397P [27]; R491C [4]; K609K [12]; E655K [27]; T692KfsX30 [23] y K754NfsX49 [16]. Las otras 12 mutaciones no habían sido descritas hasta el momento: ocho mutaciones de tipo *missense* (L153R, G205D, S246P, L354P, G455R, D662A, R771Q y T808P), una mutación de tipo *nonsense* (Q785X), una delección de 5bp (A55GfsX21) y dos grandes delecciones (H37QfsX33 y N454_L464del).

Conclusiones

Los resultados obtenidos en este estudio confirman una vez más la elevada heterogeneidad alélica del gen *PYGM*, responsable de la enfermedad de McArdle. El número de mutaciones descritas hasta el momento asciende a 116 teniendo en cuenta las descritas en este estudio. La mayoría de las mutaciones presentan una baja frecuencia en la población apareciendo muchas de ellas en una única familia. No es el caso de la *nonsense* R50X [28] en la población caucásica, que es la mutación más frecuente, teniendo en este estudio una prevalencia aproximada del 54%. Queremos destacar igualmente la relativa frecuencia de las mutaciones *missense* G205S [28] en la población caucásica, con una prevalencia aproximada del 8%, y la W798R [11] en la población española, con una prevalencia aproximada del 11%.

Algunas de las mutaciones detectadas en este estudio han sido encontradas en familias no relacionadas, por lo que sería interesante realizar un estudio comparativo entre las poblaciones donde están presentes y la población general, con el fin de conocer si son características o se encuentran con mayor frecuencia en esas poblaciones concretas.

En algunos casos, el diagnóstico de la enfermedad de McArdle se puede establecer mediante estudio genético, realizando el análisis de las tres mutaciones más frecuentes, sin biopsia muscular previa. Es el caso de pacientes con familiares previamente diagnosticados, o pacientes con sospecha de presentar esta enfermedad con una historia clínica detallada, estudio electrofisiológico y bioquímico previo con resultados concordantes. El estudio genético reduciría considerablemente el número de biopsias musculares practicadas y se establecería el diagnóstico de una forma menos agresiva para el paciente. Sin embargo, si el estudio es negativo para las tres mutaciones más frecuentes, creemos aconsejable la realización de la biopsia muscular. El diagnóstico de la enfermedad de McArdle no siempre es fácil desde el punto de vista clínico, por lo que, en aquellos pacientes en los que los síntomas no sean claros o no estén bien definidos se hace obligatoria la realización de la biopsia muscular para establecer un diagnóstico adecuado.

REFERENCIAS

1. Andreu AL, Bruno C, Gamez J. Molecular genetic analysis of McArdle's disease in Spanish patients. *Neurology* 1998; 51:260-262.
2. Bale P, Hammett JF, Neale FC. Histopathology of McArdle's disease in a family. *J Pathol Bacteriol* 1967; 94:293-300.
3. Bruke J, Hwang P, Anderson L, Lebo R, Gorin F, Fletterick R. Intron/exon structure of the human gene for the muscle isoenzyme of glycogen phosphorylase. *Proteins* 1987; 2:177-187.
4. Bruno C, Cassandrini D, Martinuzzi A, Toscano A, Moggio M, Morandi L, Servidei S, Mongini T, Angelini C, Musumeci O, Comi GP, Lamperti C, Filosto M, Zara F, Minetti C. McArdle disease: the mutation spectrum of PYGM in a large Italian cohort. *Hum Mutat* 2006; 27:718.
5. Cady EB, Jones DA, Lynn J, Newham DJ. Changes in force and intracellular metabolites during fatigue of human skeletal muscle. *J Physiol* 1989; 418:311-325.
6. De LaMaza M, Patten BM, Williams JC, Chambers JP. Myophosphorylase deficiency: a new cause of infantile hypotonia simulating infantile muscular atrophy. *Neurology* 1980; 30: 402.
7. DiMauro S, Hartlage PL. Fatal infantile form of muscle phosphorylase deficiency. *Neurology* 1978; 28: 1124-1129.
8. Deschauer M, Hertel K, Zierz S. Two novel mutations in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle disease. *Muscle Nerve* 2003; 27:105-107.
9. El-Schahawi M, Bruno C, Tsujino S, Sarrazin AM, Shanske S, LeRoux MG, DiMauro S. Sudden infant death syndrome (SIDS) in a family with myophosphorylase deficiency. *Neuromusc Disord* 1997; 7:81-83.
10. Fernández J, Fernández R, Mederer S, Navarro C. Quantitative electromyography in McArdle's disease: A multi-muap analysis of 14 patients. *Muscle Nerve* 2003; 28 (S12): S76.
11. Fernández R, Navarro C, Andreu AL, Bruno C, Shanske S, Gamez J, Teijeira S, Hernandez I, Teijeiro A, Fernandez JM, Musumeci O, DiMauro S. A novel missense mutation (W797R) in the myophosphorylase gene in Spanish patients with McArdle disease. *Arch Neurol* 2000; 57:217-219.

12. Gámez J, Rubio JC, Martín MA, Fernández-Cadenas I, García-Arumi F, Andreu AL, Arenas J. Two novel mutations in the muscle glycogen phosphorylase gene in McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2003; 28:380-382.
13. Gámez J, Fernández R, Bruno C, Andreu AL, Cervera C, Navarro C, Schwartz S, DiMauro S. A new mutation in the regulatory domain of the myophosphorylase gene affecting protein dimer contact. *Muscle Nerve* 1999; 22: 116-118.
14. Haller RG, Vissing J. Spontaneous "second wind" and glucose-induced second "second wind" in McArdle disease: oxidative mechanisms. *Arch Neurol* 2002; 59:1395-1402.
15. Isackson PJ, Tarnopolsky M, Vladutiu GD. A novel mutation in the PYGM gene in a family with pseudo-dominant transmission of McArdle disease. *Mol Genet Metab* 2005; 85:239-242.
16. Kusbisch C, Wicklein EM, Jentsch TJ. Molecular diagnosis of McArdle disease: revised genomic structure of the myophosphorylase gene and identification of a novel mutation. *Hum Mutat* 1998; 12:27-32.
17. Larner J, Villar-Palasi C. Enzymes in a glycogen storage myopathy. *Proc Natl Acad Sci* 1959; 45:1234-1235.
18. Martín MA, Rubio JC, Buchbinder J, Fernández-Hojas R, del Hoyo P, Teijeira S, Gámez J, Navarro C, Fernández JM, Cabello A, Campos Y, Cervera C, Culebras JM, Andreu AL, Fetterick R, Arenas J. Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): a genotype-phenotype correlation study. *Ann Neurol* 2001; 50:574-581.
19. McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951; 10:13-35.
20. Milstein JM, Herron TM, Haas JE. Fatal infantile muscle phosphorylase deficiency. *J. Child Neurol* 1989; 4:186-188.
21. Mitsumoto H. McArdle disease: phosphorylase activity in regenerating muscle fibers. *Neurology* 1979; 29:258-262.
22. Mommaerts WFHM, Illingworth B, Pearson CM, Guillory RJ, Seraydarian K. A functional disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci* 1959; 45:791-797.

23. Quintáns B, Sánchez-Andrade A, Teijeira S, Fernández-Hojas R, Rivas E, López MJ, Navarro C. A new rare mutation (691delCC/insAAA) in exon 17 of the PYGM gene causing McArdle disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1108-1110.
24. Rubio JC, García-Consuegra J, Nogales-Gadea G, Blázquez A, Cabello A, Lucía A, Andreu AL, Arenas J, Martín MA. 2007. A proposed molecular diagnostic flowchart for myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in blood samples from Spanish patients. *Hum Mutat* 2007; 28:203-204.
25. Rubio JC, Martín MA, Campos Y, Auciello R, Cabello A, Arenas J. A missense mutation W797R in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2000; 23:129-131.
26. Schmid R, Mahler R. Chronic progressive myopathy with myoglobinuria: demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle. *J Clin Invest* 1959; 38:2044-2058.
27. Tsujino S, Shanske S, Martinuzzi A, Heiman-Patterson T, DiMauro S. Two novel missense mutations (E654K, L396P) in Caucasian patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease). *Hum Mutat* 1995; 6:276-277.
28. Tsujino S, Shanske S, DiMauro S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* 1993; 329:241-145.
29. Vorgerd M, Kubisch C, Burwinkel B, Reichmann H, Mortier W, Tettenborn B, Pongratz D, Lindemuth R, Tegenthoff M, Malin JP, Kilimann MW. Mutation analysis in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Ann Neurol* 1998; 43:326-331.

Enfermedad de McArdle

Gisela Nogales Gadea*, Alejandro Lucia Mulas**,
Antonio Luis Andreu Pérez*.

* Laboratorio de patología mitocondrial y neuromuscular del Institut de Recerca, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

** Universidad Europea de Madrid.

La primera descripción de la glucogenosis tipo V fue realizada en 1951 [1] por Brian McArdle (Figura 1). Este médico londinense determinó de manera brillante y mediante el uso de protocolos rigurosos, que estos pacientes sufrían un bloqueo en la vía de degradación del glucógeno a ácido láctico, que parecía suceder mayoritariamente en el músculo esquelético. Además de la aportación de su epónimo a la glucogenosis tipo V, también aportó la prueba de ejercicio en isquemia del antebrazo, que ha sido ampliamente utilizada para el diagnóstico de pacientes con glucogenosis.



Figura 1. Brian McArdle describió en 1951 el primer caso de enfermedad de McArdle. Imagen tomada de www.agsd.org.uk

La enfermedad de McArdle pertenece al grupo de las miopatías metabólicas y dentro del grupo de enfermedades que afectan al metabolismo del glucógeno, es la glucogenosis muscular más frecuente. Aunque se considera una enfermedad rara, estudios de Haller estiman que la prevalencia en la región de Dallas-Fort Worth es de 1 cada 100.000 habitantes [3]. El registro de una baja incidencia en otras poblaciones parece deberse a la gran variabilidad sintomatológica que caracteriza a estos pacientes y que hace difícil su diagnóstico.

1. Características clínicas

La afectación más común de un paciente de McArdle es la intolerancia al ejercicio, que incluye rigidez y debilidad muscular, mialgia y fatiga durante los primeros minutos de ejercicio. Los desencadenantes más frecuentes de estos síntomas

suelen ser el ejercicio isométrico (i.e. cargar pesos) o el ejercicio aeróbico sostenido (i.e. subir escaleras) [4]. Cualquier músculo del cuerpo se puede ver afectado y son raros los casos con afectación del músculo cardíaco [6] y la función respiratoria [7]. A pesar de que algunos pacientes recuerdan síntomas dolorosos durante la edad infantil, esta enfermedad raramente se diagnostica antes de la edad adulta. Algunos pacientes mejoran su tolerancia al ejercicio usando el *second wind*, que consiste en la sensación de menor fatiga, disminución de la frecuencia cardíaca y del ritmo respiratorio, que tiene lugar cuando los pacientes descansan tras los primeros minutos de un ejercicio aeróbico. El ejercicio continuado cuando el paciente siente dolor intenso puede desencadenar rabdomiolisis (rotura muscular), que puede producir creatina quinasa elevada en plasma, mioglobinuria (aparición de orina de color oscuro, debida a la presencia de mioglobina en orina) y fallo renal. Un 50% de los pacientes sufren mioglobinuria y el 50% de estos casos, acaba desarrollando fallo renal [8]. Aunque la enfermedad no parece ser progresiva, la aparición de la debilidad muscular crónica aparece con la edad en un 30% de los pacientes [9]. Este hecho se explicaría por el daño crónico que se induce en el músculo debido a las actividades diarias y por el descondicionamiento muscular que sufren estos pacientes al intentar evitar cualquier ejercicio físico. En algunos pacientes el debut de los síntomas puede ser desencadenado por la administración de estatinas. Se han descrito casos en los que la administración de estas sustancias, que inhiben enzimas implicadas en la síntesis lipídica, han desencadenado síntomas que van desde ligero dolor muscular a severa rabdomiolisis con mioglobinuria [10-12].

Un hecho ampliamente observado es la gran variabilidad fenotípica que presentan los pacientes, tanto intra [7] como interfamiliar [13, 14]. Debido a la existencia de esta variabilidad clínica se ha propuesto la clasificación categórica de los pacientes según un índice conocido como Índice de Martinuzzi [15]. Este índice clasifica a los pacientes en cuatro categorías, del 0 al 3, según la severidad de sus síntomas: 0) incluye a los pacientes asintomáticos o con una intolerancia al ejercicio muy leve pero sin limitaciones funcionales en su vida diaria; 1) comprende a aquellos con intolerancia al ejercicio y limitación en ejercicios extenuantes en su vida diaria, pero que no han sufrido mioglobinuria, ni pérdida de la masa muscular, ni debilidad muscular; 2) incluye a aquellos que tienen intolerancia al ejercicio, que sufren recurrentemente mioglobinuria y que padecen una restricción moderada en sus actividades de la vida diaria; y 3) engloba a aquellos con debilidad muscular crónica con o sin pérdida de la masa muscular y con una severa limitación en la mayoría de actividades de la vida diaria. Esta variabilidad fenotípica ha sido atribuida a diferentes factores: al fondo genético, a la participación de modificadores del fenotipo (ver apartado 5.4.5) y/o a la capacidad interindividual para desviar el flujo metabólico hacia otras vías. Otra explicación para esta variabilidad es la presencia de fenómenos de doble fallo genético (i.e. coexistencia de dos enfermedades metabólicas que resultan en un fenotipo más grave) [16-20].

2. Diagnóstico

La prueba funcional del ejercicio en isquemia del antebrazo ha sido la práctica clínica más utilizada, cuando el cuadro sintomático es sugestivo de enfermedad de McArdle. Esta prueba no es específica, se utiliza para detectar el bloqueo en la vía de degradación del glucógeno a ácido láctico. Consiste en la interrupción de la circulación sanguínea en la zona del antebrazo mediante el uso de un esfingomanómetro (Figura 2), tras la cual se le pide al paciente que ejercite su mano durante un periodo de tiempo de 1 minuto. Se toman muestras de sangre seriadas (minutos 1, 3, 5 y 10) para determinar la curva respuesta del lactato, que en caso de bloqueo en la glucogenólisis o glucólisis, es plana [4]. En pacientes débiles o no motivados, si la ejercitación del antebrazo no es la adecuada, se pueden obtener falsos positivos. En el año 2001, se sugirió que esta prueba debía ser abandonada, ya que en un paciente se había producido inflamación y necrosis muscular, a causa de la interrupción del flujo sanguíneo durante la prueba del ejercicio en isquemia del antebrazo [21]. Algunos autores han propuesto una variante para el diagnóstico denominada prueba del antebrazo en ejercicio, que se realizaría exactamente de la misma manera pero sin interrupción de la circulación sanguínea, por lo que es más segura para el paciente [22].

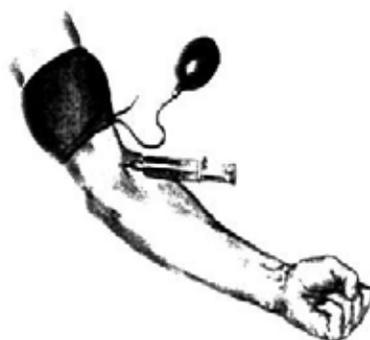


Figura 2. Prueba del ejercicio en isquemia del antebrazo. Imagen tomada de Bruno *et al.* 2002 [2].

La biopsia muscular ha sido ampliamente utilizada para un diagnóstico más preciso de estos pacientes, en la cual mediante el estudio bioquímico y/o histoquímico se puede evaluar la actividad GP muscular. En los laboratorios de diagnóstico de manera rutinaria, se puede valorar la actividad GP en el homogenado de la biopsia muscular, que generalmente es inexistente en los pacientes de McArdle. La reacción histoquímica para GP también es una herramienta de diagnóstico habitual, que muestra una ausencia total de actividad en las fibras de los pacientes, a excepción de que haya habido un episodio de mioglobinuria inmediatamente anterior a la realización de la biopsia. En este caso, las fibras regenerantes presentes en la biopsia muestran una actividad positiva GP, probablemente debida a la reexpresión en estas fibras de la isoforma GP cerebral [4]. Adicionalmente a la histoquímica para actividad GP, en los pacientes se puede realizar la tinción del ácido periódico de Schiff (PAS), mediante la cual se pueden observar acúmulos de glucógeno subsarcolémicos y en menor frecuencia intermiofibrilares.

Recientemente, se ha desarrollado una prueba sobre ergonómetro para diagnosticar a estos pacientes [23]. Esta prueba se basa en el *second wind* (bajada del ritmo cardíaco y sensación de agotamiento) que sufren los pacientes de McArdle a los 7 minutos de pedalear en una bicicleta estática a un ritmo suave y con una carga constante. El *second wind* es un síntoma patognomónico en estos pacientes y permite distinguirlos de otros pacientes con miopatías metabólicas de una forma simple y rápida.

Actualmente, el diagnóstico preferencial es el basado en el análisis molecular de muestras sanguíneas (Figura 3). Es un análisis muy poco invasivo y dado el amplio conocimiento que existe de la genética de esta enfermedad, en las diferentes poblaciones, puede estar altamente dirigido [24]. En la población española se recomienda empezar por la búsqueda de la mutación p.R50X, seguida de las mutaciones p.W798R y p.G205S (mutaciones de mayor frecuencia en población española), y la secuenciación completa de los exones 1, 14, 17 y 18. Siguiendo estas directrices, se consigue identificar la mutación causal en un 75,8% de los pacientes [5].

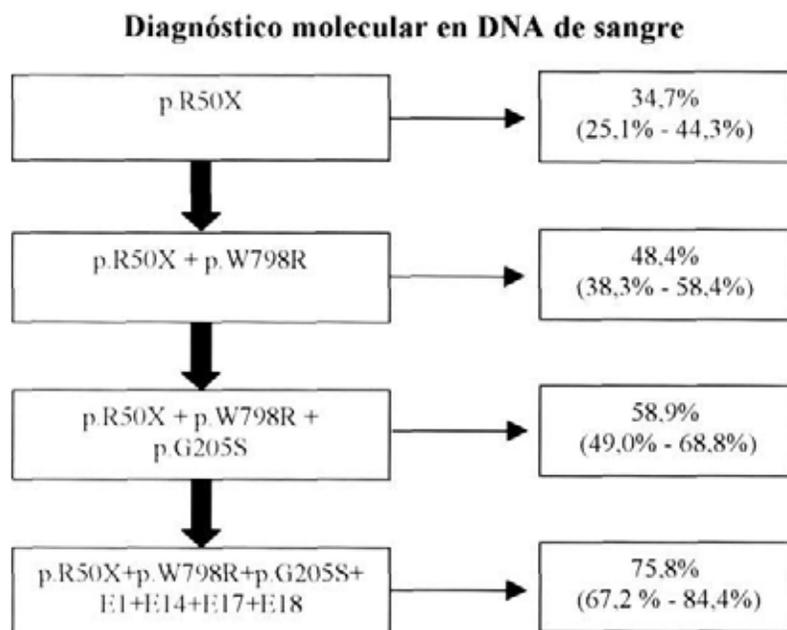


Figura 3. Pasos a seguir para el diagnóstico de pacientes de McArdle españoles. Los cuadros de la izquierda indican las mutaciones y exones a analizar. Estos cuadros están unidos por flechas gruesas verticales que indican los pasos consecutivos a seguir. Los cuadros de la derecha representan el porcentaje (intervalo de confianza del 95%) de los pacientes en los cuales, los dos alelos mutados fueron identificados siguiendo los consecutivos pasos de análisis (flechas horizontales). Exexón. Imagen tomada de Rubio et al. 2007 [5].

3 Alteraciones metabólicas y fisiopatología del ejercicio en la enfermedad de McArdle

Dependiendo de la intensidad y la duración del ejercicio, el músculo utiliza diferentes sustratos y rutas metabólicas: glucogenolisis seguida de glucólisis anaeróbica, glucogenolisis seguida de glucólisis aeróbica y glucosa sanguínea. La intolerancia al ejercicio que padecen los pacientes de McArdle es la consecuencia del bloqueo de la glucogenolisis, que a su vez bloquea la glucólisis aeróbica y anaeróbica. La reducción de la disponibilidad de piruvato causada por este bloqueo, desequilibra el flujo de metabolitos del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa también se ve reducida [25]. Debido a que no se produce acidificación intracelular se desequilibra la reacción de la creatina, que juntamente con la disminución de la fosforilación oxidativa, produce un incremento intracelular anormal de los niveles de ADP. El exceso de ADP se convierte en AMP, inosina monofosfato (IMP), amonio y otros productos de degradación como el ácido úrico, que dan lugar a lo que se conoce como hiperuricemia miogénica [26].

A pesar de la gran crisis energética que padecen estos pacientes, no se ha conseguido demostrar una disminución de los niveles de ATP musculares, ni en estudios bioquímicos de biopsias musculares obtenidas tras una contractura inducida por el ejercicio [27], ni mediante espectroscopia en resonancia magnética con P^{31} durante un ejercicio controlado [28]. Esto ha llevado a la hipótesis de que la disminución de los niveles de ATP, afectaría a las Na^+K^+ ATPasas y a las Ca^{2+} ATPasas que están estrechamente relacionadas con las concentraciones de ATP, debido a que se ha encontrado un menor número Na^+K^+ ATPasas en el sarcolema de estos pacientes [29].

La fisiología de la aparición del efecto de *second wind* es una consecuencia directa de la disminución en los sustratos para el metabolismo oxidativo [25]. Debido a la disminución de estos sustratos, la capacidad oxidativa muscular depende y fluctúa con los cambios de disponibilidad de sustratos extramusculares. Esta disminución aparece entre los 6 y 7 minutos de un ejercicio sostenido, manifestándose en forma de taquicardia y fatiga en los pacientes. Después de los 8 ó 15 minutos de ejercicio, la glucogenolisis hepática se activa y el metabolismo oxidativo tiene como sustrato la glucosa sanguínea que hace que los pacientes tengan una capacidad de ejercicio mayor y una menor frecuencia cardiaca. El *second wind* se puede producir artificialmente a través de la administración de glucosa a los pacientes.

Algunos estudios han evaluado la capacidad física de estos pacientes [30-34]. Todos ellos muestran unos valores muy bajos, similares a los encontrados en personas con cardiopatías u otras enfermedades crónicas como el cáncer, de algunos

indicadores válidos de salud y longevidad como son el consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx) o el umbral ventilatorio (VT).

4. Genética

4.1 El gen *PYGM*

El gen humano que codifica la GP muscular fue identificado por Lebo y colaboradores en 1984 [35]. Localizado en el cromosoma 11, *PYGM* es un gen formado por 20 exones que contiene una región codificante de 2529 pares de bases (pb) [36] y que da lugar a una proteína de 842 aminoácidos. En células C2C12 se ha mapado el lugar de inicio de la transcripción a 76 pb a 5' del punto de inicio de la traducción [37] y entre 570 y 612 pb del inicio de traducción se piensa que existen las secuencias para la unión de elementos reguladores [37]. Otros trabajos determinan que los dominios para los elementos reguladores se encuentran en una región comprendida entre 211 pb antes del ATG y 62 pb después [38]. A pesar de ser un gen que se expresa exclusivamente en la musculatura esquelética no se han encontrado lugares de unión para el factor de transcripción MyoD [37], que activa transcripcionalmente numerosos genes que participan en el metabolismo y la estructura del músculo esquelético (i.e. creatina quinasa, troponina I, cadena ligera de la miosina).

4.2 Herencia

La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva, no obstante se han descrito algunos casos de pacientes heterocigotos manifiestos. Éstos son pacientes sintomáticos en los que sólo se ha identificado la mutación causal, en uno de los alelos del gen *PYGM*. Estos casos pueden explicarse por una herencia autosómico dominante, causada por mutaciones que producen una actividad GP muscular anormalmente baja, por debajo del umbral que provoca la aparición de síntomas, que se ha establecido entre el 20 y el 40% de la actividad GP muscular [39]. Otra explicación puede ser que se trate de un caso de herencia pseudodominante. Tres familias con casos de herencia pseudodominante se han descrito [9, 40, 41], en las cuales la transmisión era aparentemente dominante, pero el diagnóstico molecular mostró que se trataba de herencia autosómico recesiva.

En un trabajo publicado recientemente, se evaluó si los individuos portadores de un alelo mutado en el gen *PYGM* tenían síntomas de enfermedad de McArdle [42]. Para ello se sometió a 11 individuos portadores a una prueba de ciclismo. Los resultados demostraron que los portadores tenían una capacidad oxidativa y un incremento de lactato idéntico a los individuos control y que por lo tanto no presentaban síntomas de la enfermedad.

4.3 La mutación común, p.R50X

En la población caucásica, la substitución de guanina por timina en el nucleótido 148 del exón 1 (secuencia de referencia NP.005600.1 *GeneBank*) es la mutación más frecuente identificada en estos pacientes. Esta mutación conocida como p.R49X ha sido renombrada como p.R50X siguiendo las recomendaciones de den Dunnen *and* Antonarakis [43], en las que la primera metionina se considera el primer aminoácido. Aunque los primeros artículos sugirieron que la mutación seguía un gradiente de distribución norte-sur en Europa, estudios posteriores con largas series de pacientes mostraron una distribución más homogénea de la mutación entre los diferentes países (Tabla 1). Esta observación tiene importantes consecuencias diagnósticas, ya que dicha mutación es la que debe ser estudiada en primer lugar en estas poblaciones. Un diagnóstico fácil se puede realizar mediante un análisis de fragmentos de restricción, ya que la mutación p.R50X genera una diana de restricción para la enzima *NlaIII*. Esta mutación nunca ha sido identificada en población japonesa.

Tabla 1. Frecuencia alélica de p.R50X en diferentes poblaciones caucásicas.

Población	Frecuencia alélica de la p.R50X	Referencia
Española	52%	[5]
Alemana	58%	[44]
Francesa	72%	[45]
Italiana	43%	[46]
Holandesa	31%	[47]
Británica	81%	[48]
Norte-americana	63%	[49]

4.4 Heterogeneidad genética

Desde las primeras mutaciones encontradas en el gen *PYGM* en el año 1993 [40, 50] hasta nuestros días, se han descrito más de 100 mutaciones diferentes, hecho que indica la gran heterogeneidad genética presente en esta enfermedad. Se han encontrado mutaciones en cada uno de los 20 exones del gen *PYGM*, por lo que no se puede hablar de una región "hot spot". No obstante, los exones 14 y 17 contienen un mayor número de mutaciones. La distribución de las mutaciones afecta de manera similar tanto al extremo N-terminal como al C-terminal, hecho que indica que son igual de importantes, para el correcto funcionamiento de la GP muscular, tanto la región reguladora como la región catalítica. Entre los diferentes tipos de mutaciones publicadas, 54 son de cambio de aminoácido, 14 de cambio sin sentido, 17 deleciones, 3 deleciones/inserciones, 3 duplicaciones y 10 afectarían al *splicing* (Tabla 2).

El aumento de mutaciones aparentemente específicas de grupo étnico o mutaciones privadas, es otro hecho característico de esta enfermedad y se ha identificado en todas las poblaciones estudiadas. Cuándo una mutación es étnica o privada es difícil de definir porque los estudios en algunas poblaciones son limitados. Tres claros ejemplos de mutaciones étnicas son: p.W798R en la población española, p.W362X en la población japonesa y p.E451X en la población finlandesa. Sin embargo, la mayoría de mutaciones descritas han sido encontradas en un solo paciente o en miembros de una sola familia, por lo que se conocen con el nombre de mutaciones privadas: Y53X en un paciente griego [51], c.1797T en un paciente holandés [47] y c.2075_2076 delCCinsAAA en una familia española [52].

En los últimos años, el número de trabajos de diagnóstico molecular sobre ácido desoxirribonucleico complementario (cDNA) ha incrementado considerablemente. En los primeros trabajos realizados se observó, mediante northern blot, una gran heterogeneidad a nivel de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) (presente, reducido o anormal en tamaño y ausente) en los pacientes [39, 53]. Hace unos años, nuestro grupo descubrió que la mutación silente c.1827G>A (anteriormente conocida como p.K609K) localizada en la secuencia exónica de gen *PYGM*, daba lugar a una alteración en mosaico del mRNA, causando reorganizaciones de los exones e intrones en forma de deleciones e inserciones [54]. Además, Bruno y colaboradores publicaron recientemente la deleción completa del exón 17 a nivel de cDNA, que sugería la presencia de una mutación que afecta al *splicing* de este exón o a una deleción genómica [46]. Los estudios moleculares en el cDNA permiten el diagnóstico de un mayor número de pacientes y nos proveen de nueva información acerca de los mecanismos que regulan el *splicing* del gen *PYGM*.

Tabla 2. Mutaciones descritas en el gen *PYGM*, a fecha de 16 de Septiembre del 2008

Exón	Codón	Cambio en el cDNA	Cambio de aa	Tipo de Mutación	Referencia
1	1	c.1A>C	p.M1?	Cambio de sentido/desaparición del codón inicial	[55]
1	1	c.1A>G	p.M1?	Cambio de sentido/desaparición del codón inicial	[56]
1	5	c.13_14delCT	p.L5VfsX22	delección	[57]
1	16	c.46delGinsTT	p.V16FfsX12	delección/inserción	[49]
1	26/27	c.78_79delTTG	p.E27AfsX50	delección	[41]
1	50	c.148C>T	p.R50X	cambio sin sentido	[40]
1	53	c.159C>G	p.Y53X	cambio sin sentido	[51]
1	73	c.212_218dupCGCAGCA	p.Q73HfsX7	uplicación	[5]
2	83	c.247A>T	p.I83F	cambio de sentido	[5]
2	85	c.255C>A	p.Y85X	cambio sin sentido	[58]
2	94	c.280C>T	p.R94W	cambio de sentido	[58]
2	102	c.305delA	p.N102TfsX4	delección	[46]
3	116	c.347T>C	p.L116P	cambio de sentido	[59]
3	125	c.373G>T	p.E125X	cambio sin sentido	[60]
3	134	c.402del	p.N134KfsX161	delección	[5]
3	136	c.407G>A	p.G136D	cambio de sentido	[45]
3	139	c.415C>T	p.R139W	cambio de sentido	[47]
4	157	c.470G>T	p.G157V	cambio de sentido	[44]
4	159	c.475G>A	p.G159R	cambio de sentido	[46]
4	161	c.481C>T	p.R161C	cambio de sentido	[44]
4	170	c.509_511del	p.K170del	delección	[45]
4	174	c.521G>A	p.G174D	cambio de sentido	[5]
5	194	c.580C>T	p.R194W	cambio de sentido	[61]
5	205	c.613G>A	p.G205S	cambio de sentido	[40]
6	230	c.689C>G	p.P230R	cambio de sentido	[46]
6	239	c.715_717delGTC	p.V239del	delección	[46]
7	270	c.808 C>T	p.R270X	cambio sin sentido	[62]
8	292	c.875T>C	p.L292P	cambio de sentido	[63]
8	337	c.1010A>G	p.Q337R	cambio de sentido	[44]
9	349	c.1045G>A	p.E349K	cambio de sentido	[60]
9	362	c.1086G>A	p.W362X	cambio sin sentido	[46]
10	365	c.1094C>T	p.A365V	cambio de sentido	[46]
10	379	c.1136C>T	p.T379M	cambio de sentido	[45]
10	383	c.1147G>A	p.E383K	cambio de sentido	[44]
10	384	c.1151C>A	p.A384D	cambio de sentido	[46]
10	385/386	c.1155_1156delGG	p.E386Afsx88	delección	[44]
10	388/390c.1162_1169delTTGGCCGGTinsAp	W388SfsX34delección/inserción		[64]	
10	397	c.1190T>C	p.L397P	cambio de sentido	[65]

Exón	Codón	Cambio en el cDNA	Cambio de aa	Tipo de Mutación	Referencia
11	428	c.1282C>T	p.R428C	cambio de sentido	[46]
11	449	c.1345G>C	p.G449R	cambio de sentido	[45]
11	450	c.1349C>T	p.S450L	cambio de sentido	[44]
11	452	c.1354dupC	p.A452GfsX23	uplicación	[44]
11	456	c.1366G>A	p.V456M	cambio de sentido	[17]
12	486	c.1457G>A	p.G486D	cambio de sentido	[44]
12	488	c.1463C>A	p.T488N	cambio de sentido	[66]
12	488	c.1463C>T	p.T488I	cambio de sentido	[45]
12	490	c.1468C>T	p.R490W	cambio de sentido	[5]
12	490	c.1469G>A	p.R490Q	cambio de sentido	[45]
12	491	c.1470dupG	p.R491AfsX7	uplicación	[5]
12	491	c.1471C>T	p.R491C	cambio de sentido	[46]
12	492	c.1475G>A	p.W492X	cambio sin sentido	[46]
12	494	c.1480delG	p.V494FfsX45	delección	[4]
13	511	c.1531delG	p.D511TfsX28	delección	[67]
13	534	c.1601delA	p.D534VfsX5	delección	[60]
14	541	c.1621G>T	p.E541X	cambio sin sentido	[68]
14	543	c.1627A>T	p.K543X	cambio sin sentido	[46]
14	543	c.1628A>C	p.K543T	cambio de sentido	[40]
14	570	c.1709G>A	p.R570Q	cambio de sentido	[45]
14	570	c.1708C>T	p.R570W	cambio de sentido	[44]
14	574	c.1722 T>G	p.Y574X	cambio sin sentido	[69]
14	575	c.1723A>G	p.K575E	cambio de sentido	[44]
14	576	c.1726C>T	p.R576X	cambio sin sentido	[56]
14	577	c.1730A>G	p.Q577R	cambio de sentido	[5]
14	587	c.1760T>C	p.L587P	cambio de sentido	[7]
14-15590		c.1769G>A	p.R590H	cambio de sentido	[45]
15	599	c.1797delT	p.F599LfsX6	delección	[47]
15	602	c.1804C>T	p.R602W	cambio de sentido	[60]
15	602	c.1805G>A	p.R602Q	cambio de sentido	[9]
15	609	c.1827 G>A	-	Cambio silente/ <i>splicing</i>	[54]
16	650	c.1948C>T	p.R650X	cambio sin sentido	[45]
16	655	c.1963G>A	p.E655K	cambio de sentido	[65]
17	657/726	c.1970_2177del*	p.V657GfsX21	delección	[46]
17	660	c.1979C>A	p.A660D	cambio de sentido	[70]
17	662	c.1885A>C	p.D662A	cambio sin sentido	[71]
17	666	c.1996C>G	p.Q666E	cambio de sentido	[56]
17	685	c.2053A>T	p.N685Y	cambio de sentido	[8]
17	686	c.2056G>A	p.G686R	cambio de sentido	[56]
17	686	c.2056G>C	p.G686R	cambio de sentido	[72]
17	687	c.2059G>C	p.A687P	cambio de sentido	[73]
17	692	c.2075_2076delCCinsAAA	p.T692KfsX30	delección/inserción	[52]
17	704	c.2111C>T	p.A704V	cambio de sentido	[60]
17	705	c.2113_2114delGG	p.G705RfsX16	delección	[46]
17	710	c.2128_2130delTTC	p.F710del	delección	[63]
17	715	c.2143C>T	p.R715W	cambio de sentido	[45]

Exón	Codón	Cambio en el cDNA	Cambio de aa	Tipo de Mutación	Referencia
18	754	c.2262delA	p.K754NfsX49	deleción	[36]
18	755	c.2263C>T	p.Q755X	cambio sin sentido	[60]
18	779	c.2337_2339delAGA	p.E779del	deleción	[74]
19	784	c.2352C>A	p.C784X	cambio sin sentido	[5]
20	795/796	c.2385_2386delAA	p.E797VfsX18	deleción	[61]
20	798	c.2392T>C	p.W798R	cambio de sentido	[75]
20	815	c.2444A>C	p.D815A	cambio de sentido	[46]
20	826	c.2477G>C	p.W826S	cambio de sentido	[46]
Intron 7		-c.855+1G>C		no analizado experimentalmente	[46]
Intron 9		-c.1092+1G>A		no analizado experimentalmente	[46]
Intron 9		-c.1093-1G>T		no analizado experimentalmente	[46]
Intron 10		-c.1239+1G>A		no analizado experimentalmente	[46]
Intron 14		-c.1768+1G>A		<i>splicing</i>	[63]
Intron 19		-c.2380-1G>A		no analizado experimentalmente	[46]
Intron 6		-IVS6-2A>T		no analizado experimentalmente	[44]
Intron 10		-IVS10+1G>A		no analizado experimentalmente	[44]
Intron 18		-IVS18+3G>C		no analizado experimentalmente	[45]

Las mutaciones de cambio en el cDNA (secuencia de referencia NM_005609.1 del *GeneBank*) y de cambio de aminoácido (aa) (secuencia de referencia NP_005600.1 del *GeneBank*) han sido comprobadas a través del programa *mutalyzer* (www.lovd.nl/mutalyzer/1.0.1/). La mayoría de mutaciones intrónicas, no han sido analizadas a nivel de cDNA y no se ha podido establecer que cambio protéico producen. Todas las mutaciones presentes en esta tabla han sido nombradas siguiendo las recomendaciones de den Dunnen *and* Antonarakis [43], en las que la nomenclatura en cDNA considera la A del codón inicial como posición +1 y en la que la nomenclatura de cambio de aminoácido, el ATG es +1.

En la base de datos *GeneCards* (www.genecards.org) se han registrado 6 cambios polimórficos en la secuencia codificante, encontrados en la población normal. Cuatro cambios no-sinónimos (N188K, R414G, S430L y G676S) y dos cambios sinónimos (P498P y G455G).

4.5 Genes modificadores del fenotipo

Desde que se observó que entre los pacientes de McArdle existía una gran variabilidad clínica, se ha intentado relacionar esta variabilidad con múltiples factores: edad de aparición de síntomas, sexo, genotipo, tipo de mutación, etc. A pesar de que son muchas las enfermedades genéticas, en las que el tipo de mutación causal y su localización génica están directamente relacionadas con el fenotipo, en los pacientes de McArdle no se han encontrado tales asociaciones [60]. Entre los pacientes, están igualmente afectados tanto los que presentan mutaciones de cambio de aminoácido como mutaciones que producen la alteración de la pauta de

lectura. Una observación frecuente es la diferencia fenotípica entre los pacientes homocigotos para la mutación común, p.R50X, entre los que se ha encontrado, desde pacientes asintomáticos hasta un caso publicado de síndrome de muerte súbita neonatal [20].

Existen dos estudios [15, 24] en los que se ha intentado relacionar la severidad clínica medida según el índice de Martinuzzi (ver apartado 5.1), con los polimorfismos presentes en algunos genes. En ambos estudios se observó una relación directa entre el número de alelos que provocan una mayor actividad del enzima conversor de angiotensina (alelo D del gen *ACE*) y una mayor severidad de síntomas. El alelo D da lugar a una disminución de la captación de glucosa sanguínea durante la contracción muscular [24]. Además, en el estudio de Rubio y colaboradores se ha encontrado una asociación de la severidad con el sexo, ya que es mayor el número de mujeres en los grupos de más severidad. Por otra parte, no se ha encontrado relación alguna con otros polimorfismos génicos: p.Q12X de la mioadenilato deaminasa (*AMPDI*), p.G482S del receptor de activación de la proliferación peroxisomal ? (*PPARGC1A*), p.R577X de la ?-actina 3 (*ACTN3*) y p.R50X en el gen *PYGM*.

Otros estudios han analizado la relación de los polimorfismos génicos anteriormente mencionados, con la capacidad de ejercicio de los pacientes. Se ha hallado una asociación entre una mayor capacidad de ejercicio en las mujeres portadoras del alelo p.Q12X de *AMPDI* [76] y también una mayor capacidad de ejercicio entre las mujeres portadores del alelo p.R577X de la *ACTN3* [77]. La primera asociación se explicaría porque la disminución de los niveles de *AMPDI* impedirían la depleción de los niveles de AMP musculares que darían lugar a una inhibición de la obtención de ATP [76]. En la segunda, la ausencia de *ACTN3* favorecería un metabolismo más aeróbico que beneficiaría a estas pacientes. La asociación de estos polimorfismos génicos con la capacidad de ejercicio de las mujeres se ha atribuido a que están más representadas en grupos de mayor severidad, por lo tanto tienen la función muscular más comprometida y el efecto de estos polimorfismos se hace más evidente [77].

4.6 El caso del nonsense mediated mRNA decay

Se sabe desde hace algunos años que las mutaciones sin sentido y mutaciones que producen la alteración de la pauta de lectura produciendo codones prematuros de terminación (PTC) pueden desestabilizar los transcritos *in vivo* [78, 79]. Este hecho fue inicialmente observado en levaduras y en humanos, se ha descrito en una gran variedad de especies y actualmente se acepta como un mecanismo ubicuo entre los eucariotas.

El *nonsense mediated mRNA decay* (NMD) es el mecanismo mayoritario de control de la expresión génica y lo encontramos participando en situaciones muy diferentes:

- Degrada los transcritos que contienen PTC, en caso de enfermedad genética, para evitar la síntesis de proteínas truncadas con efecto negativo dominante o de ganancia de función. La intervención de NMD en esta situación es importante, ya que se estima que alrededor de un tercio de las enfermedades genéticas están producidas por mutaciones que alteran la pauta de lectura o mutaciones sin sentido [80].
- Elimina los transcritos que contienen PTC y que son el resultado de los reorganizamientos programados de los receptores antigénicos de las células T o las cadenas de las inmunoglobulinas. En este caso, se estima que 2 de cada 3 reorganizamientos dan lugar a mRNA que serán degradados por NMD [81].
- Evita la traducción de los pseudogenes, cuyos transcritos han acumulado múltiples PTC por el proceso evolutivo [80].
- Actúa disminuyendo los niveles de transcritos con un *splicing* o transcripción erróneos.
- Participa en la degradación de los transcritos que contienen pautas abiertas de lectura en su región 5'.

En diferentes enfermedades genéticas se ha visto una relación clara entre la severidad clínica y el mecanismo NMD. En el caso de la β -talasemia, existe una forma causada por mRNA con PTC en el último exón que se escapa al mecanismo NMD y que da lugar a un fenotipo más severo conocido con el nombre de β -talasemia con cuerpos de inclusión [82]. Otro caso es el síndrome de Marfan, en el que los pacientes portadores de mutaciones detectadas por NMD tienen un fenotipo más benigno sin manifestaciones oculares o vasculares, mientras que los transcritos que no tienen PTC y que se traducen, producen proteínas aberrantes que tienen un efecto negativo dominante y dan lugar a una clínica mucho más severa [83]. Recientemente nuestro grupo HA caracterizado el efecto de NMD en 28 pacientes españoles de McArdle, en los cuales se ha observado que NMD degrada los ARNm del gen PYGM, en el 92% de los pacientes [84]. Debido al papel que NMD juega en la severidad de algunas enfermedades, en los últimos años se han empezado a desarrollar estrategias terapéuticas para manipular este mecanismo transcripcional. Estas terapias están dirigidas a enfermedades en las que fuera preferible la síntesis de ciertos niveles de proteína aberrante, pero que retuviera cierta funcionalidad, a la degradación completa del transcrito a través de NMD. Éste es el caso de la fibrosis quística y la distrofia muscular de Duchenne, en las que se ha comenzado a probar una nueva droga llamada PTC124, que consigue la expresión de ciertos niveles de proteína funcional en los pacientes [85], gracias a la inhibición de NMD. La alta frecuencia de inhibición de la expresión del gen PYGM por NMD encontrada en los pacientes de McArdle, hace de la enfermedad

de McArdle un modelo adecuado para el estudio de este mecanismo y de aproximaciones terapéuticas basadas en el uso este tipo de fármacos [84].

5. Modelos experimentales

5.1 Cultivos celulares

El cultivo celular ha sido un modelo poco utilizado para caracterizar la enfermedad debido al problema que se ha definido en diferentes trabajos como "el misterio del enzima que reaparece" [72]. Se ha denominado así a la reaparición de la actividad GP en el cultivo de músculo esquelético procedente de pacientes de McArdle. En 1977, Sato realizó cultivos celulares a partir de biopsias musculares de pacientes de McArdle, en las que detectó GP cerebral y GP hepática, pero no GP muscular [86]. Meienhofer ese mismo año publicó un trabajo en el cual mostraba que en las fibras musculares de pacientes en cultivo, la isoforma que se expresaba era la GP muscular y atribuía este hallazgo a una reprogramación génica de la enzima [87]. Un año más tarde, DiMauro atribuía la actividad glucogenolítica en los cultivos musculares de los pacientes a la GP cerebral ó fetal [88]. Estos tres estudios fueron realizados con técnicas como la electroforesis en discos de acrilamida y técnicas de caracterización inmunológica. En 1993, Martinuzzi *et al.* demostraron mediante la determinación de actividad total GP, inmunoblot específico contra la GP muscular y northern blot, que los pacientes tenían ausencia total de GP muscular y que cuando se realizaba cultivo del músculo esquelético de estos pacientes la isoforma GP muscular reaparecía. Esta isoforma se expresaba mucho más cuando los cultivos eran inervados con medula espinal de embriones de rata.

5.2 Modelos animales

Existen dos modelos animales espontáneos de la enfermedad. Un modelo bovino [89] y un modelo ovino [90]. En ambos modelos la enfermedad se expresa de forma completa y se han podido identificar los defectos moleculares subyacentes. El modelo bovino muestra la presencia de crisis recurrentes de mioglobinuria y déficit de la actividad GP en la biopsia muscular. La enfermedad se debe en este caso a la presencia de una mutación de cambio de sentido en el exón 5 del gen *PYGM* [89]. El modelo ovino se presenta con intolerancia al ejercicio, contracturas y rampas post ejercicio. El defecto molecular consiste en la aparición de una mutación en un lugar aceptor de *splicing* en el intrón 19 del gen *PYGM*, que resulta en la activación de un lugar crítico de *splicing* en el exón 20 y la aparición de un codón prematuro de terminación (PTC) [90].

6. Terapias

Hasta el momento no existe una terapia que permita restituir la actividad GP en los pacientes, pero sí que existen algunas aproximaciones que han mostrado un efecto beneficioso para reducir la intolerancia al ejercicio. La administración de suplementos de creatina a bajas dosis (60 mg/Kg/día), ha resultado tener un beneficio modesto en los pacientes. También, la administración de sacarosa oral (37g), previa a la realización de un ejercicio, reduce las molestias en los pacientes y mejora su tolerancia física. Pero sin duda, uno de los mayores hallazgos ha sido que los pacientes mejoran extraordinariamente su capacidad física, realizando ejercicio aeróbico de forma regular[91].

6.1 Terapias nutricionales

Todos los estudios que se detallan en este apartado cumplen los requisitos de la revisión Cochrane [92], que sólo recoge aquellos trabajos en los cuales los efectos de la intervención sean medidos mediante cualquier evaluación objetiva (i.e. $\text{VO}_2 \text{ max}$), 3 meses después de iniciar el tratamiento.

Un gran número de intervenciones nutricionales se han centrado en incrementar las fuentes alternativas de energía, ya sea mediante la administración de suplementos o la modificación dietética.

- La administración de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) fue evaluada en dos trabajos. El primero de ellos no demostró ningún efecto en 3 pacientes de McArdle [93]. En el segundo, 5 de los 6 pacientes mostraron una capacidad de ejercicio más reducida [94].
- Un estudio en 5 pacientes con administración de ribosa oral (15 g de d-ribosa en 150 ml de agua, 4 veces al día, durante 6 días) no reveló mejoras, aunque hubo cierta normalización de la respuesta ventilatoria durante el ejercicio [95].
- La administración de glucagón en dosis de 2 mg, en un único paciente, mostró una tendencia a la mejoría que no fue estadísticamente significativa [96].
- Un ensayo en 8 pacientes en los que se administraba vitamina B6 (50 mg/día, 10 semanas) no encontró diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo con tratamiento [92].
- En 9 pacientes de McArdle se administraron suplementos de creatina (60 mg/Kg/día, 3 veces al día, durante 5 semanas), 5 de estos pacientes mostraron mejorías [31]. En un estudio posterior del mismo grupo, se comprobó que una dosis mayor de creatina (150 mg/Kg/día) empeoraba significativamente los síntomas clínicos [32].
- La administración oral de sacarosa (75 g en bebida) 30 o 40 minutos antes del ejercicio mejoraba notablemente la tolerancia al ejercicio en 22 pacientes con enfermedad de McArdle [33]. Un estudio reciente de los mismos autores de-

mostró que el efecto era más marcado y prolongado, si la ingestión era de 37 g de sacarosa oral y se producía 5 minutos antes del ejercicio [97]. En otro estudio, estos autores compararon el efecto sobre la tolerancia al ejercicio de los pacientes sometidos a una dieta rica en proteínas y pacientes sometidos a dieta rica en carbohidratos, y observaron que sólo mejoraban los pacientes sometidos a la dieta de carbohidratos [98].

- La administración de una dieta rica en cuerpos cetónicos durante 1 año, también incrementó la tolerancia al ejercicio en un paciente de McArdle [99].

6.2 Terapias farmacológicas

Uno de los primeros fármacos utilizados con los pacientes de McArdle fue el verapamilo, un bloqueante de los canales de calcio que se usa como vasodilatador en algunas afectaciones cardíacas. En este trabajo, no se observó ningún efecto beneficioso sobre tres pacientes de McArdle [100]. Otro de los fármacos probados fue el dantroleno sódico que se usa como relajante muscular para la espasticidad, y para la prevención y el tratamiento de la hipertermia maligna. Ejerce su efecto disminuyendo el flujo de calcio del retículo sarcoplasmático y deteriorando la iniciación de los mecanismos de acoplamiento de excitación-contracción. Se probó un efecto positivo de este compuesto en la mialgia por esfuerzo en un paciente [101]. Los aminoglucósidos también fueron testados en 4 pacientes de McArdle portadores de la mutación p.R50X, basándose en su potencial para permitir la traducción obviando los codones prematuros de terminación e induciendo la síntesis de la proteína completa, en algunas enfermedades hereditarias. Ni en los pacientes, ni en el cultivo de mioblastos de un paciente, la administración del aminoglucósido gentamicina (8mg/Kg/día, 10 días), mostró ningún efecto beneficioso [102]. El último fármaco utilizado en pacientes ha sido el ramipril, un antihipertensivo que inhibe la enzima convertidora de angiotensina. La hipótesis en la que se basaba el estudio era que si el alelo I (menor actividad de esta enzima) se asocia con que los pacientes tengan una mayor capacidad física que los que tienen el alelo D (mayor actividad), un inhibidor de la enzima, produciría el mismo efecto. En este estudio se obtuvo una reducción significativa de la discapacidad en 8 pacientes, administrando 2.5 mg/día de ramipril durante 12 semanas [103].

6.3 Terapia génica

La primera generación de vectores adenovirales recombinantes que contenían el cDNA completo de la GP muscular humana mostraron una eficiente transducción de fosforilasa tanto en un trabajo con células C2C12 [104], como en otro trabajo en el que se utilizaron mioblastos de oveja y mioblastos humanos [105]. En ambos estudios la actividad enzimática fue restituida.

En el último trabajo publicado en este campo [106], Howell y colaboradores

inyectaron en el músculo de ovejas con enfermedad de McArdle, adenovirus modificados tipo 5 y virus adenoasociados tipo 2 que contenían un vector de expresión para musculares gen *PYGM*. Ambos tipos de virus producían la restauración transitoria de la actividad GP en el músculo. Además, tanto la inyección de los virus que contenían el vector control, como de los que contenían el vector con *PYGM*, se activaba la reexpresión de la isoforma GP cerebral y GP hepática, en el músculo esquelético.

6.4 El ejercicio

El efecto beneficioso del entrenamiento aeróbico, fue demostrado por Haller y colaboradores [3]. Estos mismos autores demostraron que la ingestión de sacarosa previa a la realización de un ejercicio mejoraba la tolerancia, la sensación de bienestar y protegía de la rbdomiolisis en los pacientes [33]. La combinación de esta aproximación juntamente con un programa de entrenamiento regular para los pacientes, ha resultado ser óptima en numerosos trabajos [76, 107, 108]. Este efecto es independiente de la edad, ya que se ha descrito que funciona tanto en un niño [109], como en un hombre de 78 años [110]. También se ha determinado el efecto beneficioso en un paciente con doble fallo genético [16]. Bajo supervisión controlada, los pacientes son capaces de realizar ejercicios agudos o crónicos [34] y ejercicios excéntricos (i.e. correr) [111], que en resumen, les permiten mejorar su condición física [91].

Referencias

1. McArdle, B., *Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown*. Clin Sci, 1951. **10**: p. 13-33.
2. Bruno, C., A.P. Hays, and S. DiMauro, *Glycogen Storage Diseases of Muscle*. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence, ed. H.R. Jones, D.C. de Vivo, and B.T. Darras. 2002, Amsterdam: Butterworth-Heinemann. 813-832.
3. Haller, R.G., *Treatment of McArdle disease*. Arch Neurol, 2000. **57**(7): p. 923-4.
4. DiMauro, S., et al., *Myophosphorylase deficiency (Glycogenosis type V; McArdle Disease)*. Current Molecular Medicine, 2002. **2**: p. 189-196.
5. Rubio, J.C., et al., *A proposed molecular diagnostic flowchart for myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in blood samples from Spanish patients*. Hum Mutat, 2007. **28**(2): p. 203-4.
6. Nicholls, D.P., et al., *Angina in McArdle's disease*. Heart, 1996. **76**(4): p. 372-3.
7. Paradas, C., et al., *Variable presentation of the clinical phenotype of McArdle's disease in a kindred harbouring a novel compound genotype in the muscle glycogen phosphorylase gene*. Neurosci Lett, 2005. **391**(1-2): p. 28-31.
8. Andreu, A.L., et al., *A new mutation in the myophosphorylase gene (Asn684Tyr) in a Spanish patient with McArdle's disease*. Neuromuscul Disord, 1999. **9**(3): p. 171-3.
9. Hadjigeorgiou, G.M., et al., *Molecular genetic study of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) in two Yemenite-Jewish families*. Neuromuscul Disord, 2002. **12**(9): p. 824-7.
10. Lorenzoni, P.J., et al., *McArdle disease with rhabdomyolysis induced by rosuvastatin: case report*. Arq Neuropsiquiatr, 2007. **65**(3B): p. 834-7.
11. Perez-Calvo, J., F. Civeira-Murillo, and A. Cabello, *Worsening myopathy associated with ezetimibe in a patient with McArdle disease*. Qjm, 2005. **98**(6): p. 461-2.
12. Livingstone, C., et al., *McArdle's disease diagnosed following statin-induced myositis*. Ann Clin Biochem, 2004. **41**(Pt 4): p. 338-40.
13. Milstein, J.M., T.M. Herron, and J.E. Haas, *Fatal infantile muscle phosphorylase deficiency*. J Child Neurol, 1989. **4**(3): p. 186-8.
14. Pourmand, R., D.B. Sanders, and H.M. Corwin, *Late-onset McArdle's disease with unusual electromyographic findings*. Arch Neurol, 1983. **40**(6): p. 374-7.
15. Martinuzzi, A., et al., *Phenotype modulators in myophosphorylase deficiency*. Ann Neurol, 2003. **53**(4): p. 497-502.
16. Lucia, A., et al., *Double trouble (McArdle's disease and myasthenia gravis): how can exercise help?* Muscle Nerve, 2007. **35**(1): p. 125-8.
17. Mancuso, M., et al., *Muscle glycogenosis and mitochondrial hepatopathy in an infant with mutations in both the myophosphorylase and deoxyguanosine kinase genes*. Arch Neurol, 2003. **60**(10): p. 1445-7.

18. Aguilera, I., et al., *Mitochondrial DNA point mutation in the COI gene in a patient with McArdle's disease*. J Neurol Sci, 2001. **192**(1-2): p. 81-4.
19. Rubio, J.C., et al., *McArdle's disease associated with homozygosity for the missense mutation Gly204Ser of the myophosphorylase gene in a Spanish patient*. Neuromuscul Disord, 1999. **9**(3): p. 174-5.
20. el-Schahawi, M., et al., *Sudden infant death syndrome (SIDS) in a family with myophosphorylase deficiency*. Neuromuscul Disord, 1997. **7**(2): p. 81-3.
21. Lindner, A., et al., *Acute compartment syndrome after forearm ischemic work test in a patient with McArdle's disease*. Neurology, 2001. **56**(12): p. 1779-80.
22. Kazemi-Esfarjani, P., et al., *A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease*. Ann Neurol, 2002. **52**(2): p. 153-9.
23. Vissing, J. and R.G. Haller, *A diagnostic cycle test for McArdle's disease*. Ann Neurol, 2003. **54**(4): p. 539-42.
24. Rubio, J.C., et al., *Genotype modulators of clinical severity in McArdle disease*. Neurosci Lett, 2007. **422**(3): p. 217-22.
25. Haller, R.G. and J. Vissing, *Spontaneous "second wind" and glucose-induced second "second wind" in McArdle disease: oxidative mechanisms*. Arch Neurol, 2002. **59**(9): p. 1395-402.
26. Mineo, I., et al., *Myogenic hyperuricemia. A common pathophysiologic feature of glycogenosis types III, V, and VII*. N Engl J Med, 1987. **317**(2): p. 75-80.
27. Rowland, L.P., S. Araki, and P. Carmel, *Contracture in McArdle's disease. Stability of adenosine triphosphate during contracture in phosphorylase-deficient human muscle*. Arch Neurol, 1965. **13**(5): p. 541-4.
28. Argov, Z., et al., *Muscle energy metabolism in McArdle's syndrome by in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy*. Neurology, 1987. **37**(11): p. 1720-4.
29. Haller, R.G., T. Clausen, and J. Vissing, *Reduced levels of skeletal muscle Na⁺K⁺-ATPase in McArdle disease*. Neurology, 1998. **50**(1): p. 37-40.
30. Riley, M., et al., *Respiratory gas exchange and metabolic responses during exercise in McArdle's disease*. J Appl Physiol, 1993. **75**(2): p. 745-54.
31. Vorgerd, M., et al., *Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a placebo-controlled crossover trial*. Arch Neurol, 2000. **57**(7): p. 956-63.
32. Vorgerd, M., et al., *Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease: double-blind, placebo-controlled crossover study*. Arch Neurol, 2002. **59**(1): p. 97-101.
33. Vissing, J. and R.G. Haller, *The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease*. N Engl J Med, 2003. **349**(26): p. 2503-9.
34. Mate-Munoz, J.L., et al., *Favorable responses to acute and chronic exercise in McArdle patients*. Clin J Sport Med, 2007. **17**(4): p. 297-303.
35. Lebo, R.V., et al., *High-resolution chromosome sorting and DNA spot-blot analysis assign McArdle's syndrome to chromosome 11*. Science, 1984. **225**(4657): p. 57-9.

36. Kubisch, C., E.M. Wicklein, and T.J. Jentsch, *Molecular diagnosis of McArdle disease: revised genomic structure of the myophosphorylase gene and identification of a novel mutation*. Hum Mutat, 1998. **12**(1): p. 27-32.
37. Lockyer, J.M. and J.B. McCracken, Jr., *Identification of a tissue-specific regulatory element within the human muscle glycogen phosphorylase gene*. J Biol Chem, 1991. **266**(30): p. 20262-9.
38. Froman, B.E., K.R. Herrick, and F.A. Gorin, *Regulation of the rat muscle glycogen phosphorylase-encoding gene during muscle cell development*. Gene, 1994. **149**(2): p. 245-52.
39. Servidei, S., et al., *McArdle's disease: biochemical and molecular genetic studies*. Ann Neurol, 1988. **24**(6): p. 774-81.
40. Tsujino, S., S. Shanske, and S. DiMauro, *Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease)*. N Engl J Med, 1993. **329**(4): p. 241-5.
41. Isackson, P.J., M. Tarnopolsky, and G.D. Vladutiu, *A novel mutation in the PYGM gene in a family with pseudo-dominant transmission of McArdle disease*. Mol Genet Metab, 2005. **85**(3): p. 239-42.
42. Andersen, S.T., et al., *Do carriers of PYGM mutations have symptoms of McArdle disease?* Neurology, 2006. **67**(4): p. 716-8.
43. den Dunnen, J.T. and M.H. Paalman, *Standardizing mutation nomenclature: why bother?* Hum Mutat, 2003. **22**(3): p. 181-2.
44. Deschauer, M., et al., *Analysis of spectrum and frequencies of mutations in McArdle disease. Identification of 13 novel mutations*. J Neurol, 2007. **254**(6): p. 797-802.
45. Aquaron, R., et al., *Molecular characterization of myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in 34 patients from Southern France: identification of 10 new mutations. Absence of genotype-phenotype correlation*. Neuromuscul Disord, 2007. **17**(3): p. 235-41.
46. Bruno, C., et al., *McArdle disease: the mutation spectrum of PYGM in a large Italian cohort*. Hum Mutat, 2006. **27**(7): p. 718.
47. Martin, M.A., et al., *Molecular analysis of myophosphorylase deficiency in Dutch patients with McArdle's disease*. Ann Hum Genet, 2004. **68**(Pt 1): p. 17-22.
48. el-Schahawi, M., et al., *Diagnosis of McArdle's disease by molecular genetic analysis of blood*. Neurology, 1996. **47**(2): p. 579-80.
49. Bartram, C., et al., *McArdle's disease: a rare frameshift mutation in exon 1 of the muscle glycogen phosphorylase gene*. Biochim Biophys Acta, 1994. **1226**(3): p. 341-3.
50. Bartram, C., et al., *McArdle's disease: a nonsense mutation in exon 1 of the muscle glycogen phosphorylase gene explains some but not all cases*. Hum Mol Genet, 1993. **2**(8): p. 1291-3.
51. Hadjigeorgiou, G.M., et al., *A new stop codon mutation (Y52X) in the myophosphorylase gene in a Greek patient with McArdle's disease*. J Neurol Sci, 2002. **194**(1): p. 83-6.

52. Quintans, B., et al., *A new rare mutation (691delCC/insAAA) in exon 17 of the PYGM gene causing McArdle disease*. Arch Neurol, 2004. **61**(7): p. 1108-10.
53. Gautron, S., et al., *Molecular mechanisms of McArdle's disease (muscle glycogen phosphorylase deficiency). RNA and DNA analysis*. J Clin Invest, 1987. **79**(1): p. 275-81.
54. Fernandez-Cadenas, I., et al., *Splicing mosaic of the myophosphorylase gene due to a silent mutation in McArdle disease*. Neurology, 2003. **61**(10): p. 1432-4.
55. Tsujino, S., et al., *The molecular genetic basis of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease)*. Muscle Nerve, 1995. **3**: p. S23-7.
56. Vorgerd, M., et al., *Mutation analysis in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease)*. Ann Neurol, 1998. **43**(3): p. 326-31.
57. Rubio, J.C., et al., *Novel mutation in the PYGM gene resulting in McArdle disease*. Arch Neurol, 2006. **63**(12): p. 1782-4.
58. Deschauer, M., K. Hertel, and S. Zierz, *Two novel mutations in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle disease*. Muscle Nerve, 2003. **27**(1): p. 105-7.
59. Gamez, J., et al., *A new mutation in the regulatory domain of the myophosphorylase gene affecting protein dimer contact*. Muscle Nerve, 1999. **22**(8): p. 1136-8.
60. Martin, M.A., et al., *Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): a genotype-phenotype correlation study*. Ann Neurol, 2001. **50**(5): p. 574-81.
61. Martin, M.A., et al., *Two homozygous mutations (R193W and 794/795 delAA) in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle's disease*. Hum Mutat, 2000. **15**(3): p. 294.
62. Deschauer, M., et al., *A novel nonsense mutation (R269X) in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle disease*. Mol Genet Metab, 2001. **74**(4): p. 489-91.
63. Tsujino, S., et al., *Three new mutations in patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease)*. Am J Hum Genet, 1994. **54**(1): p. 44-52.
64. Martin, M.A., et al., *Resolution of a mispaired secondary structure intermediate could account for a novel micro-insertion/deletion (387 insA/del 8 bp) in the PYGM gene causing McArdle's disease*. Clin Genet, 2001. **59**(1): p. 48-51.
65. Tsujino, S., et al., *Two novel missense mutations (E654K, L396P) in Caucasian patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease)*. Hum Mutat, 1995. **6**(3): p. 276-7.
66. Rubio, J.C., et al., *A missense mutation T487N in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease*. Neuromuscul Disord, 2000. **10**(2): p. 138-40.

67. Tsujino, S., et al., *Two mutations, one novel and one frequently observed, in Japanese patients with McArdle's disease*. Hum Mol Genet, 1994. **3**(6): p. 1005-6.
68. Bruno, C., et al., *Molecular characterization of McArdle's disease in two large Finnish families*. J Neurol Sci, 1999. **165**(2): p. 121-5.
69. Gamez, J., et al., *Two novel mutations in the muscle glycogen phosphorylase gene in McArdle's disease*. Muscle Nerve, 2003. **28**(3): p. 380-2.
70. Martin, M.A., et al., *A homozygous missense mutation (A659D) in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease*. Neuromuscul Disord, 2000. **10**(6): p. 447-9.
71. Vicitcz, I., et al., *Gene symbol: PYGM. Disease: McArdle disease*. Hum Genet, 2008. **123**(1): p. 114.
72. Martinuzzi, A., et al., *McArdle's disease. The unsolved mystery of the reappearing enzyme*. Am J Pathol, 1999. **154**(6): p. 1893-7.
73. Bruno, C., et al., *Two new mutations in the myophosphorylase gene in Italian patients with McArdle's disease*. Neuromuscul Disord, 2002. **12**(5): p. 498-500.
74. Sohn, E.H., et al., *A novel PYGM mutation in a Korean patient with McArdle disease: The role of nonsense-mediated mRNA decay*. Neuromuscul Disord, 2008. **18**(11): p. 886-9.
75. Rubio, J.C., et al., *A missense mutation W797R in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease*. Muscle Nerve, 2000. **23**(1): p. 129-31.
76. Rubio, J.C., et al., *AMPD1 Genotypes and Exercise Capacity in McArdle Patients*. Int J Sports Med, 2008. **29**(4): p. 331-5.
77. Lucia, A., et al., *The 577X allele of the ACTN3 gene is associated with improved exercise capacity in women with McArdle's disease*. Neuromuscul Disord, 2007. **17**(8): p. 603-10.
78. Leeds, P., et al., *The product of the yeast UPF1 gene is required for rapid turnover of mRNAs containing a premature translational termination codon*. Genes Dev, 1991. **5**(12A): p. 2303-14.
79. Kinniburgh, A.J., et al., *mRNA-deficient beta o-thalassemia results from a single nucleotide deletion*. Nucleic Acids Res, 1982. **10**(18): p. 5421-7.
80. Frischmeyer, P.A. and H.C. Dietz, *Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(10): p. 1893-900.
81. Li, S. and M.F. Wilkinson, *Nonsense surveillance in lymphocytes? Immunity*, 1998. **8**(2): p. 135-41.
82. Hall, G.W. and S. Thein, *Nonsense codon mutations in the terminal exon of the beta-globin gene are not associated with a reduction in beta-mRNA accumulation: a mechanism for the phenotype of dominant beta-thalassemia*. Blood, 1994. **83**(8): p. 2031-7.
83. Eldadah, Z.A., et al., *Expression of a mutant human fibrillin allele upon a normal human or murine genetic background recapitulates a Marfan cellular phenotype*. J Clin Invest, 1995. **95**(2): p. 874-80.

84. Nogales-Gadea, G., et al., *Expression of the muscle glycogen phosphorylase gene in patients with McArdle disease: the role of nonsense-mediated mRNA decay*. Hum Mutat, 2008. **29**(2): p. 277-83.
85. Welch, E.M., et al., *PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations*. Nature, 2007. **447**(7140): p. 87-91.
86. Sato, K., et al., *Characterization of glycogen phosphorylase isoenzymes present in cultured skeletal muscle from patients with McArdle's disease*. Biochem Biophys Res Commun, 1977. **78**(2): p. 663-8.
87. Meienhofer, M.C., et al., *Muscle-type phosphorylase activity present in muscle cells cultured from three patients with myophosphorylase deficiency*. Arch Neurol, 1977. **34**(12): p. 779-81.
88. DiMauro, S., et al., *McArdle disease: the mystery of reappearing phosphorylase activity in muscle culture—a fetal isoenzyme*. Ann Neurol, 1978. **3**(1): p. 60-6.
89. Tsujino, S., et al., *Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease*. Neuromuscul Disord, 1996. **6**(1): p. 19-26.
90. Tan, P., et al., *A splice-site mutation causing ovine McArdle's disease*. Neuromuscul Disord, 1997. **7**(5): p. 336-42.
91. Lucia, A., et al., *McArdle disease: what do neurologists need to know?* Nat Clin Pract Neurol, 2008. **4**(10): p. 568-77.
92. Quinlivan, R. and R.J. Beynon, *Pharmacological and nutritional treatment for McArdle's disease (Glycogen Storage Disease type V)*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD003458.
93. Kushner, R.F. and S.A. Berman, *Are high-protein diets effective in McArdle's disease?* Arch Neurol, 1990. **47**(4): p. 383-4.
94. MacLean, D., et al., *Oral branched-chain amino acids do not improve exercise capacity in McArdle disease*. Neurology, 1998. **51**(5): p. 1456-9.
95. Steele, I.C., V.H. Patterson, and D.P. Nicholls, *A double blind, placebo controlled, crossover trial of D-ribose in McArdle's disease*. J Neurol Sci, 1996. **136**(1-2): p. 174-7.
96. Day, T.J. and F.L. Mastaglia, *Depot-glucagon in the treatment of McArdle's disease*. Aust N Z J Med, 1985. **15**(6): p. 748-50.
97. Andersen, S.T., R.G. Haller, and J. Vissing, *Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 786-9.
98. Andersen, S.T. and J. Vissing, *Carbohydrate- and protein-rich diets in McArdle disease: Effects on exercise capacity*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008.
99. Busch, V., et al., *Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet*. Ann Neurol, 2005. **58**(2): p. 341.
100. Lane, R.J., et al., *Trials of verapamil and dantrolene sodium in McArdle disease*. Muscle Nerve, 1984. **7**(7): p. 592-4.

101. Bertorini, T.E., et al., *Muscle calcium and magnesium content in Duchenne muscular dystrophy*. Neurology, 1982. **32**(10): p. 1088-92.
102. Schroers, A., et al., *Gentamicin treatment in McArdle disease: failure to correct myophosphorylase deficiency*. Neurology, 2006. **66**(2): p. 285-6.
103. Martinuzzi, A., et al., *Chronic therapy for McArdle disease: the randomized trial with ACE inhibitor*. Acta Myol, 2007. **26**(1): p. 64-6.
104. Baque, S., et al., *Adenovirus-mediated delivery into myocytes of muscle glycogen phosphorylase, the enzyme deficient in patients with glycogen-storage disease type V*. Biochem J, 1994. **304** (Pt 3): p. 1009-14.
105. Pari, G., et al., *Myophosphorylase gene transfer in McArdle's disease myoblasts in vitro*. Neurology, 1999. **53**(6): p. 1352-4.
106. Howell, J.M., et al., *Adenovirus and adeno-associated virus-mediated delivery of human myophosphorylase cDNA and LacZ cDNA to muscle in the ovine model of McArdle's disease: Expression and re-expression of glycogen phosphorylase*. Neuromuscul Disord, 2008. **18**(3): p. 248-58.
107. Amato, A.A., *Sweet success—a treatment for McArdle's disease*. N Engl J Med, 2003. **349**(26): p. 2481-2.
108. Haller, R.G., et al., *Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease*. Ann Neurol, 2006. **59**(6): p. 922-8.
109. Perez, M., et al., *Exercise capacity in a child with McArdle disease*. J Child Neurol, 2007. **22**(7): p. 880-2.
110. Perez, M., et al., *Exercise capacity in a 78 year old patient with McArdle's disease: it is never too late to start exercising*. Br J Sports Med, 2006. **40**(8): p. 725-6; discussion 726.
111. Perez, M., et al., *Can patients with McArdle's disease run?* Br J Sports Med, 2007. **41**(1): p. 53-4.



**GUÍA INFORMATIVA PARA
LA GLUCOGENOSIS TIPO I
(ENFERMEDAD DE VON GIERKE)**

3ª edición

Alberto Molaes Vila

Enero de 2009

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

Guías Informativas de la AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori – Forbes.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B

30820 Alcantarilla

Murcia (España)

Telf. 677 60 20 39

Fax 968 93 88 13

Página web:

www.glucogenosis.org

Correo-e: amhernan@ual.es

Correo-e: jlceide@wanadoo.es



La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.

- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.
- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.

INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis pertenecen al grupo de enfermedades raras. Esto ha determinado que muchas personas afectadas no cuenten en su zona de residencia con especialistas cualificados y que la información recibida en muchos casos sea escasa, incompleta y, a veces, errónea. Uno de los grandes problemas con los que se encuentran los afectados por glucogenosis es la falta de información.

Con esta guía se pretende, por una parte, presentar a los afectados y familiares un resumen de la información publicada sobre la glucogenosis tipo I, abarcando los diferentes aspectos de esta enfermedad y, por otra, despertar entre la comunidad médica el interés por esta patología. El objetivo último es que se aúnen esfuerzos, aportando aquéllos sus experiencias en el día a día y éstos sus conocimientos e investigaciones, para alcanzar un futuro cada vez mejor para todos los afectados.

Otras asociaciones como la francesa y la inglesa han conseguido en estos últimos años implicar a reconocidos investigadores, dietistas y médicos que han contribuido sobremedida a mejorar la información disponible sobre los distintos tipos de glucogenosis y, sobre todo, la calidad de vida de las personas afectadas por las mismas. Este es también el objetivo de nuestra asociación.

¿QUÉ ES LA GLUCOGENOSIS TIPO I?

La glucogenosis tipo I (GSD-I) es una enfermedad metabólica, rara y hereditaria, provocada por deficiencias en el sistema de la Glucosa-6-Fosfatasa (G-6-Fosfatasa) [1] [2]. Este sistema se compone de 4 proteínas: por una parte, la enzima catalizadora glucosa-6-fosfatasa, que transforma la glucosa-6-fosfato - proveniente del glucógeno hepático y de la gluconeogénesis - en glucosa (la deficiencia de esta enzima provoca la GSD tipo Ia); y por otra, las enzimas transportadoras de la glucosa-6-fosfato (su deficiencia provoca la GSD tipo Ib), del fosfato inorgánico (su deficiencia se cree que provoca la GSD tipo Ic) y de la glucosa libre (su deficiencia se cree que provoca la GSD tipo Id). La enfermedad fue diagnosticada por primera vez en 1928 por Van Greveld, y estudiada histológicamente por Von Gierke en 1929 [3].

SINÓNIMOS

Glycogen Storage Disease Type I (GSD-I)
 Enfermedad de Von Gierke
 Glucogenosis Hepatorrenal
 Deficiencia de Glucosa-6-Fosfatasa

Entrada n° 232200 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [4].

La enfermedad de Von Gierke o Glucogenosis tipo I, puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Errores innatos del metabolismo.
- Enfermedades de depósito de glucógeno.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras.

SUBTIPOS CLÍNICOS

Dentro de la GSD-I los dos subtipos de mayor incidencia son el Ia y el Ib. Se estima que el subtipo Ia es el más común, y está explicado por un déficit de actividad de la enzima G-6-Fosfatasa en el ámbito hepático y renal [5] [6] [7]. Por otra parte, también es relativamente frecuente encontrar pacientes con características clínicas prácticamente indistinguibles de la GSD-Ia, pero con niveles normales de actividad enzimática *in vitro* de G-6-Fosfatasa. Se ha demostrado una deficiencia del transporte de la glucosa-6-fosfato en esta variedad de la enfermedad, clasificada como GSD-Ib o pseudotipo I. Más recientemente, se han podido describir otros dos tipos más raros (Ic y Id), también caracterizados por deficiencias en las enzimas transportadoras en el sistema de la G-6-Fosfatasa, pero que aún no

son totalmente distinguibles del subtipo Ib, por lo que todavía existen controversias en cuanto a su categorización.

Las diferencias clínicas entre el tipo Ia y el Ib no son significativas, con la particularidad de que los afectados por el tipo Ib presentan, además, infecciones bacterianas recurrentes y neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre). Estos últimos, también pueden desarrollar inflamación crónica del intestino.

INCIDENCIA

Se estima que la incidencia es del orden de uno cada 100.000 nacimientos. La enfermedad de Von Gierke se transmite de forma autosómica recesiva. La herencia de las enfermedades genéticas se describe tanto por el tipo de cromosoma en que se encuentra el gen anormal (autosómico o cromosoma sexual), como por el hecho de que el mismo gen sea dominante o recesivo. Si es dominante, el gen anormal de uno de los padres es suficiente para provocar la enfermedad y, si es recesivo, es necesario que ambos genes sean anormales para que se produzca la enfermedad. Por tanto, la GSD-I está presente tanto en hombres como en mujeres y es necesario que ambos padres transmitan el gen mutado para que esta enfermedad se manifieste. Estadísticamente, si ambos padres son portadores del gen mutado, cada uno de sus hijos tiene el 25% de probabilidad de heredar la enfermedad, el 50% de ser portador sin desarrollar la enfermedad, y el 25% de no ser portador.

Mortalidad: Las principales causas de muerte son convulsiones hipoglucémicas y/o acidosis grave [8]. En la GSD-Ib, las infecciones pueden ser una causa probable de muerte [9]. Es posible, por otra parte, que se produzca hipoglucemia profunda sin síntomas clínicos. Este fenómeno se explica mediante la elevación de la concentración de lactato en sangre, que sustituye a la glucosa como fuente de energía para el cerebro.

La mortalidad, frecuente en otras épocas, se ha tornado ahora en rara si el control metabólico es el adecuado [10] [11].



*Distribución geográfica de la enfermedad de Von Gierke en España según datos de la AEEG.

De acuerdo con los datos de la AEEG, en España la enfermedad presenta su mayor incidencia en la comunidad autónoma de Galicia.

CAUSAS DE LA GLUCOGENOSIS TIPO I

En esta forma de glucogenosis, el defecto básico es que el paciente no puede convertir la glucosa-6-fosfato en glucosa libre (sustancia de la que el organismo obtiene energía). El problema inmediato es la baja cantidad de azúcar en la sangre; como consecuencia de ello, algunos pacientes, sobre todo niños, tienen un alto riesgo de sufrir profundas hipoglucemias. Aunque el error metabólico está centrado en el hígado, también puede existir deficiencia de la enzima en los riñones e intestino delgado.

En las personas sanas, el hígado almacena glucosa en forma de glucógeno (usualmente hasta 5 gr. de glucógeno cada 100 gr. de tejido hepático), de manera que, cuando el azúcar en sangre cae, este glucógeno se convierte en glucosa libre y conserva el nivel de azúcar normal en sangre (normoglucemia).

Como los pacientes con GSD-I pueden almacenar glucosa como glucógeno pero no pueden liberarlo normalmente, con el tiempo se acumulan grandes cantidades de glucógeno en el hígado. Ciertas hormonas, particularmente el glucagón, se incrementan en el cuerpo en un vano intento por parte del organismo de hacer crecer el nivel de azúcar en la sangre. También aumentan considerablemente el ácido láctico y las grasas en la sangre. Las grasas se movilizan y se almacenan en el hígado (generando el efecto de hígado graso) junto con el glucógeno, lo que conduce a un agrandamiento del hígado (hepatomegalia). Por lo demás, el hígado funciona con normalidad.

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE VON GIERKE

La enfermedad puede manifestarse en los primeros meses de vida, o bien, en los casos menos graves, hacia finales del primer año. Los recién nacidos pueden presentar hepatomegalia, distrés respiratorio, lactacidosis y convulsiones hipoglucémicas.

EN LA NIÑEZ:

- Hipoglucemia: niveles de azúcar en la sangre muy bajos.
- Ausencia de respuesta a la prueba de glucagón o adrenalina: se incrementa el ácido láctico en sangre en lugar de los niveles de azúcar.
- Hepatomegalia: agrandamiento del hígado.
- Aspecto de “muñeca”: mejillas hinchadas, extremidades y tórax delgados y un vientre protuberante.
- Intolerancia al ayuno, necesidad de alimentaciones frecuentes.
- Niveles altos de ácido láctico, colesterol y grasas en sangre (principalmente triglicéridos).
- Retraso en el crecimiento lineal y del desarrollo motor.
- Sangrados frecuentes y hematomas por deficiencias plaquetarias.
- Neutropenia e incremento en el riesgo de infección y úlceras en la boca o los intestinos por el mal funcionamiento de los neutrófilos (en el tipo Ib).

EN LA PUBERTAD:

- Retraso de la pubertad y desarrollo insuficiente.
- Nivel elevado de ácido úrico que puede provocar episodios de gota [12].
- Adenomas hepáticos, que si no se tratan adecuadamente pueden derivar en malignos [13].
- Cálculos renales o insuficiencia renal [14] [15].
- Osteoporosis, como consecuencia de un equilibrio cálcico negativo.
- Proteinuria y micro-albuminuria.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Ante la sospecha de la presencia de GSD-I, debe ponerse en marcha un proceso de diagnóstico que incluirá siempre análisis sanguíneos, así como radiografías de hígado y riñones y pruebas de ultrasonido del hígado con el objeto de detectar posibles anomalías en dichos órganos [16].

En lo referente a los análisis sanguíneos debe resaltarse que la hipoglucemia en ayunas con hiperlipidemia, acidosis láctica y una respuesta disminuida o nula de la glucemia a la adrenalina y al glucagón, sugieren fuertemente el diagnóstico,

particularmente si se está ante la presencia de hepatomegalia. Por otra parte, la perfusión intravenosa de galactosa aumenta más el nivel de lactato en sangre que el de glucosa.

En aquellos casos en los que no se cuente con un estudio genético previo, el diagnóstico **definitivo** de la enfermedad de Von Gierke se lleva a cabo mediante la determinación de los niveles de la enzima G-6-Fosfatasa y la presencia de depósitos de glucógeno en el hígado a partir del análisis bioquímico y microscópico de una biopsia hepática. Se deberá proceder de forma urgente con la extracción de la biopsia si los síntomas, los análisis de laboratorio y el examen de los órganos afectados sugieren la presencia de la glucogenosis tipo I. Si existen antecedentes en la familia que hayan desembocado en la realización de estudios genéticos tendentes a identificar las mutaciones de los padres, entonces es posible diagnosticar la enfermedad en nuevos afectados de una forma rápida, precisa y no invasiva, mediante una análisis de ADN, a partir de una muestra sanguínea del paciente, que confirmará la enfermedad si se advierte la presencia simultánea de las mutaciones previamente detectadas en los padres.

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ANÁLISIS GENÉTICO

Las técnicas utilizadas para el diagnóstico prenatal de otros trastornos, como el estudio enzimático de las vellosidades coriónicas o del líquido amniótico, no sirven para detectar el déficit de la enzima Glucosa-6-Fosfatasa, por lo que el diagnóstico prenatal vía análisis enzimático se complica enormemente para la glucogenosis tipo I. En principio, para el subtipo Ia, sí es posible realizar un diagnóstico prenatal a partir de una biopsia del hígado fetal. En la práctica, sin embargo, es una opción poco factible, debido a las dificultades inherentes a la extracción de un biopsia hepática suficientemente grande en un feto, a que la misma tendría que tener lugar en un estado avanzado del embarazo, y a que, además, para la GSD-Ia está demostrada una débil presencia de la Glucosa-6-Fosfatasa en el hígado y riñones fetales, lo que podría dar lugar a equívocos en el diagnóstico bioquímico [17] [18].

Sin embargo, el diagnóstico prenatal puede resultar factible, para los diferentes subtipos de la GSD-I, mediante un análisis **genético** del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas, siempre que existan antecedentes familiares que hayan permitido detectar las mutaciones causantes de la enfermedad [19]. Hasta mediados de la década de los noventa no fue posible la identificación del gen responsable de la síntesis de la G-6-Fosfatasa, el cual se encuentra localizado en el cromosoma diecisiete (17q21), para el tipo Ia [20]. En la actualidad se han descrito ya amplios listados de mutaciones genéticas que originan la enfermedad de Von Gierke en sus subtipos Ia y Ib [21] [22] [23] [24] [25], lo cual denota cierta heterogeneidad genética en esta patología. Estos avances abren, por tanto, la puerta a múltiples aplicaciones, tanto en el ámbito prenatal como postnatal. De esta manera,

surge también la posibilidad de un diagnóstico genético pre-implantacional como alternativa que ahora es técnicamente posible, a pesar de lo cual todavía no se ha llevado a cabo en nuestro país.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha, el tratamiento de la enfermedad de Von Gierke se lleva exclusivamente a cabo mediante terapias paliativas que, principalmente a través del seguimiento de unas pautas nutricionales adecuadas, suelen permitir un control aceptable de la sintomatología de la enfermedad [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]. No deben desdeñarse, sin embargo, los avances que se produzcan en el campo de otras incipientes terapias de investigación, tales como la sustitución enzimática y las terapias génicas, que podrían proporcionar una cura definitiva de la enfermedad en el transcurso de los próximos años.

TERAPIAS PALIATIVAS

Puede distinguirse entre las terapias paliativas comunes a los tipos Ia y Ib y entre aquellas exclusivas del tipo Ib. Las primeras se refieren principalmente a aspectos nutricionales, mientras que las segundas se centran en el control y la prevención de episodios infecciosos.

Terapias Comunes a los Tipos Ia y Ib

Las metas primordiales del tratamiento de la enfermedad de Von Gierke mediante pautas nutricionales son la prevención de episodios de hipoglucemia que pudieran poner en peligro la vida del paciente, así como la conservación del hígado en las mejores condiciones posibles con el objeto de evitar un posible trasplante hepático, ya que éste sería una opción a evitar, en la medida de lo posible, y, en cualquier caso, el último de los recursos al que acudir en el tratamiento de esta patología.

El objetivo principal de las terapias nutricionales consiste en reducir al mínimo la acidosis orgánica y conservar los niveles de glucemia por encima de los 70 mg/dl, evitando con ello la hipoglucemia secundaria a una ingesta insuficiente de glucosa. En el caso de producirse convulsiones hipoglucémicas, será necesario no sólo recuperar los niveles normales de azúcar en sangre, sino también, recuperar el equilibrio metabólico mediante la administración de aminoácidos por vía intravenosa.

Se recomienda, por tanto, la administración de alimentos de elevado contenido en almidón separados por intervalos de 2 ? a 3 ? horas durante el día, según la tolerancia individual de cada paciente, que puede combinarse con la ingestión de almidón de maíz, y complementarse con la administración nocturna por sonda de

preparados líquidos que contengan polímeros de glucosa. Está demostrado que este tratamiento logra mejorar la supervivencia y corregir los trastornos del crecimiento y el desarrollo. Tras el inicio del tratamiento, puede verse un brote de crecimiento de hasta un cm/mes durante el primer año.

La respuesta del paciente a este tratamiento alimenticio es variable, y aunque suelen mejorar significativamente la mayoría de los trastornos asociados a la GSD I, éstos no se corrigen por completo. Los niveles de lactato, ácido úrico y triglicéridos tienden a permanecer entre leve y moderadamente elevados en la mayoría de los pacientes.

- *Alimentación por vía oral.* El paciente debe ingerir pequeñas comidas de elevado contenido en almidón cada 2 ? a 3 ? horas, o con la frecuencia necesaria para mantener su nivel de glucemia por encima de 70 mg/dl. La primera comida del día debe producirse treinta minutos antes o inmediatamente después de que el paciente interrumpa la alimentación nocturna por sonda, debido al rápido desencañamiento de hipoglucemia que puede ocurrir tras la detención de la alimentación intragástrica. Se administran entre cinco y seis comidas al día por vía oral, dependiendo de la duración de la pauta de alimentación por sonda y de las necesidades individuales de cada niño. La última comida debe producirse durante el período de dos o tres horas previo al inicio de la alimentación nocturna. La alimentación por vía oral aporta un 60-70% de las kilocalorías en forma de hidratos de carbono, 25-35% en forma de grasa y 10-15% en forma de proteínas. La fuente de hidratos de carbono debe ser fundamentalmente el almidón. Es preciso limitar o evitar el consumo de alimentos que contengan sacarosa, galactosa y fructosa (como las frutas, el azúcar de mesa y la leche y derivados) puesto que estos azúcares se convierten rápidamente en lactato y contribuyen poco o nada a una ingesta constante y adecuada de glucosa.

Debe subrayarse la importancia de una pauta frecuente de alimentación y de la ingestión de alimentos con elevado contenido en almidón. La incorporación de cierta cantidad de proteínas y grasas a cada comida contribuye a prolongar el período de absorción de la glucosa.

- *Alimentación nocturna por sonda.* La alimentación nocturna por sonda precisa de la administración de glucosa exógena a una velocidad que reduzca la necesidad hepática de producir glucosa, obviando así de forma eficaz la función fundamental de la G-6-Fosfatasa ausente. La mayoría de los lactantes y niños normales produce glucosa a una velocidad de 5 a 8 mg/kg de peso corporal/minuto. Para los afectados por la enfermedad de Von Gierke el ajuste de la velocidad de alimentación por sonda - para alcanzar un nivel igual o ligeramente superior a la velocidad normal de producción hepática de glucosa - resulta un factor fundamental en el control de los niveles sanguíneos de lactato.

La administración de glucosa a una velocidad de 8 a 9 mg/kg de peso corporal/minuto previene la hipoglucemia y reduce al mínimo la acidosis orgánica en la mayoría de los pacientes con GSD-I. Es preciso modificar la velocidad de administración de forma individualizada, reevaluándola cada tres a seis meses. Toda velocidad de infusión superior a la indicada puede producir anorexia diurna, incapacidad de consumir cantidades adecuadas de hidratos de carbono durante el día e ingesta insuficiente de proteínas.

Resulta esencial aportar el preparado mediante infusión regular y constante, empleando una bomba de infusión con sistema de alarma que indique oclusión de la sonda o fallos de la bomba. La hipoglucemia que sigue a la interrupción de la alimentación por sonda es mucho más rápida que la que se produce después de una comida. En algunos casos de detención accidental de la infusión los pacientes han fallecido a consecuencia de una hipoglucemia rápida y grave.

En el caso de que el niño se quite la sonda durante la noche, no serían efectivas las alarmas de la bomba de infusión, ya que no hay oclusión, y la mejor forma de evitar esto es utilizando un “empapador con alarma”. Se puede ver un modelo en <http://www.nitetrain-r.com>.

La mayoría de los niños puede aprender a introducirse su propia sonda nasogástrica por la noche sin dificultad. Es preciso instruir a padres e hijos cuidadosamente sobre el uso y cuidado de la bomba. Si el uso de la sonda nasogástrica no es viable, debe considerarse la implantación de una sonda de gastrostomía. Sin embargo, con la preparación adecuada, es posible tratar a la mayoría de los pacientes mediante sonda nasogástrica u orogástrica. En los niños con GSD-Ib, debido a su neutropenia, la gastrostomía es muchas veces causa de problemas por las infecciones del estoma, por lo que, a diferencia de otras enfermedades, en este caso sería recomendable intentar la alternativa de la sonda nasogástrica siempre que sea posible.

• *Tratamiento con almidón de maíz.* En niños mayores, adolescentes y adultos, puede emplearse el almidón de maíz no cocido (Maizena®) como alternativa de tratamiento eficaz para pacientes con GSD-I. Se ha demostrado que la ingestión de 1.75-2.5 gr. de almidón de maíz por kilogramo de peso corporal cada seis horas, que aporta 5.3-7.6 mg de glucosa por kg de peso corporal y minuto, mantiene una glucemia relativamente constante, siempre que la glucemia inicial fuese normal. El tratamiento a largo plazo con almidón de maíz ha resultado tan eficaz como la alimentación nocturna mediante sonda nasogástrica en cuanto a conservación constante de los niveles de glucemia y restitución del crecimiento normal.

Inicialmente no se recomendaba el tratamiento con almidón de maíz para los lactantes o los niños pequeños, ya que se creía que niveles propios del adulto de

amilasa pancreática - una de las dos enzimas necesarias para la hidrólisis del almidón -, no se alcanzan hasta los dos-cuatro años. Sin embargo, en la actualidad la maicena se introduce antes de la edad de dos años, e incluso se ha utilizado con éxito en niños de 8 meses.

La preparación adecuada del almidón de maíz resulta indispensable para un tratamiento adecuado. Es preciso preparar el almidón de maíz con agua a temperatura ambiente. Los efectos colaterales típicos (diarrea transitoria, distensión abdominal y meteorismo) son poco importantes y se resuelven de forma espontánea. Es importante introducir de forma paulatina el tratamiento con almidón de maíz, utilizando concentraciones crecientes a medida que avanza el tratamiento, con el objeto de "madurar" el sistema enzimático del páncreas; aun así hay niños que no responden a la terapia del almidón de maíz.

Últimamente se está desarrollando un nuevo tipo de almidón modificado, cuyos primeros resultados en adolescentes afectados con glucogenosis tipo Ia y Ib son bastante alentadores, aumentando aun más el periodo de ayuno nocturno, en comparación con el almidón de maíz ya conocido, y presentando menos complicaciones intestinales tras su ingesta vía oral o por sonda gástrica. De todos modos, aun no está comercialmente disponible debido a que aun se encuentra en fase de pruebas [38].

- *El trasplante hepático.* El trasplante, hoy en día, sólo debe considerarse en aquellos pacientes que no respondan a un tratamiento dietético adecuado o que hayan desarrollado adenomas malignos. Corrige la enfermedad tanto en el tipo Ia como en el Ib; sin embargo, en este último no corrige la neutropenia [39] [40] [41].

Debe resaltarse, en cualquier caso, que, en el transcurso de las dos últimas décadas, se ha podido contrastar de manera fehaciente que, en el tratamiento de pacientes con glucogenosis tipo I, la infusión nasogástrica nocturna (o las tomas de maicena cruda) asociada a una ingesta de comidas frecuentes durante el día, contribuye a la prevención o regresión de los adenomas hepáticos.

Terapias Exclusivas del Tipo Ib

El aspecto diferencial en el tipo Ib está en el tratamiento y prevención de las infecciones recidivantes. Las alteraciones de los neutrófilos son independientes del control metabólico, por eso es necesaria la adopción de otro tipo de medidas.

En este aspecto, la utilización de GM-CSF (factor recombinante humano estimulante de la colonia de granulocitos macrófagos) y G-CSF (factor estimulante de la colonia de granulocitos) proporciona, en general, buenos resultados. La dosis recomendada de GM-CSF es de 7 mg/kg de peso/día, y la de G-CSF de 3 mg/kg de peso/día, ambas por vía subcutánea [42]. También pueden utilizarse antibióticos de manera profiláctica, habitualmente Septrim®, aunque, en cualquier caso, el uso preventivo de los mismos puede ser cuestionable y está sujeto a debate.

TERAPIAS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

En el campo de la enfermedad de Von Gierke, tanto la terapia de sustitución enzimática como la terapia génica se encuentran en estadios de investigación aún muy incipientes. Cabe esperar, sin embargo, que, a medio y largo plazo, estas terapias den lugar a tratamientos más efectivos para la GSD-I, de igual forma que las mismas ya han alcanzado cierto desarrollo en el ámbito de otras enfermedades raras, o incluso para otros tipos de glucogenosis, como la glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe.

- *Terapia enzimática.* Consiste en reponer en el hígado la enzima que falta (G-6-Fosfatasa). El problema que se presenta, en este caso, es que resulta muy difícil hacer llegar una enzima producida en laboratorio al lugar adecuado de la célula, para que allí realice su función. Esto es así porque el complejo enzimático de la Glucosa 6-Fosfatasa no está en el torrente circulatorio, ni libre en el citoplasma, sino que forma parte de la membrana del retículo endoplasmático, concretamente de la cara interna de dicha membrana. Esta dificultad añadida complica enormemente la viabilidad terapéutica de la sustitución enzimática en el tratamiento de la glucogenosis tipo I, ya que no bastaría con administrar la enzima a los afectados, sino que, además, habría que conseguir “instalarla” en su lugar adecuado. Hasta la fecha, no se han logrado resultados aceptables en este campo, situación que se ve enormemente dificultada por los escasos recursos económicos que se dedican a promover la investigación en una enfermedad catalogada como rara, y, por tanto, considerada poco rentable.

- *Terapia génica:* Consiste en preparar el gen en laboratorio y luego colocarlo en el lugar adecuado para que sintetice la enzima G-6-Fosfatasa. La dificultad, en este caso, estriba en conseguir que los genes utilizados se mantengan en un nivel terapéutico y por un tiempo prolongado y, por otra parte, en prevenir la respuesta del sistema inmunológico para que ésta no impida la transferencia de los genes.

De cualquier modo, se han obtenido resultados prometedores en varios modelos animales, en los que a ratones glucogénicos, y más recientemente también en perros glucogénicos, se les ha infundido con un vector adeno-vírico portador del gen de la Glucosa 6-Fosfatasa. De esta forma, se ha conseguido en los ratones tratados un incremento en su actividad enzimática, con disminución de los depósitos en hígado y riñón, descenso de los niveles sanguíneos de triglicéridos, ácido úrico y colesterol, y elevación de la glucosa. Esta terapia se presenta como una de las grandes esperanzas de cara a la futura curación de esta enfermedad, y buena parte de los trabajos de investigación recientes sobre la enfermedad de Von Gierke se han centrado en dicho campo [43] [44] [45] [46] [47] [48].

- *Terapia celular:* Consiste en introducir en el hígado del individuo, afectado con la glucogenosis tipo I, células madre hepáticas de un individuo sano adulto, lo que conlleva menos riesgo que un trasplante hepático, y los primeros resultados observables demuestran una corrección en los niveles de glucosa sanguínea, con ausencias de hipoglucemia e incluso posibilidad de tener una dieta y vida normales [49]. Aunque se necesitan hacer más ensayos para comprobar la eficacia de esta terapia, no cabe duda que es una nueva posibilidad en el camino de búsqueda de una terapia curativa de la enfermedad.

PARA MÁS INFORMACIÓN

Aquellos médicos interesados en obtener más información sobre la enfermedad y su tratamiento, pueden ponerse en contacto con el siguiente profesional, debido a su acreditada experiencia con pacientes afectados por la glucogenosis tipo I:

Dr. Leopoldo García Alonso
 Jefe de la Unidad de Gastro-Nutrición Pediátrica
 Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo
 As Xubias, 84
 15006 La Coruña
 Teléfono: 981 17 80 00

REFERENCIAS

- [1] Hers H et al (1989) "Glycogen storage diseases", en Scriver CR et al. eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 425-452.
- [2] Reis CV et al (1999) "Glicogenose tipo I", *Jornal de Pediatria*; **75** (4): 227-236
- [3] Von Gierke EO (1929) "Glykogenspeicherkrankheiten leber und Nieren", *Beiträge zur Pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie*; **82**: 497-513.
- [4] McKusick, VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry nº 232200.
- [5] Senior B y L Loridan (1968) "Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol", *New England Journal of Medicine*; **279**: 965-970.
- [6] Chen YT et al (1988) "Renal disease in type I glycogen storage disease", *New England Journal of Medicine*; **318**: 7-11.
- [7] Chen YT y JL Van Hove (1995) "Renal involvement in type I glycogen storage disease", *Advances in Nephrology from the Necker Hospital*; **24**: 357-365.
- [8] Guven AG et al (2006) "Severe lactic acidosis and nephrolithiasis in an infant—etiology?: type I glycogen storage disease (GSD)", *Pediatric Nephrology*; **21** (6): 761-765.
- [9] Badolato R et al (2004) "Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment", *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*; **4** (6): 513-521.
- [10] Smit GP et al (1993) "The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia", *European Journal of Pediatrics*; **152**: S52-S55.
- [11] Moraru E et al (2007) "Glycogen storage disease type I—between chronic ambulatory follow-up and pediatric emergency", *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*; **16** (1): 47-51.
- [12] Hou JW et al (1996) "Glycogen storage disease type Ia (Von Gierke Disease) complicated by gouty arthritis and xanthomatosis", *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*; **150**: 219-20.

- [13] Franco LM et al (2005) "Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series", *Journal of Inherited Metabolic Disease*; **28** (2): 153-162.
- [14] Lin CC et al (2005) "Renal sonographic findings of type I glycogen storage disease in infancy and early childhood", *Pediatric Radiology*; **35** (8):786-791.
- [15] Hara T et al (2007) "Unsuccessful management for renal failure induced by glycogen storage disease type-I (Von Gierke disease) in peritoneal dialysis", *Nippon Naika Gakkai Zasshi*; **96** (4): 775-777.
- [16] Burchell A y ID Waddell (1990) "Diagnosis of a novel glycogen storage disease: type IaSP", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **13**: 247-249.
- [17] Golbus M et al (1988) "The prenatal determination of glucose-6-phosphatase activity by fetal liver biopsy", *Prenatal Diagnosis*; **8**: 401-404.
- [18] Pan CJ et al (1998) "Ontogeny of the murine glucose-6-phosphatase system", *Archives of Biochemistry and Biophysics*; **358**: 7-24.
- [19] Lam CW et al (2000) « Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ib using denaturing high performance liquid chromatography", *Prenatal Diagnosis*; **20**: 765-768.
- [20] Lei KJ et al (1993) "Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia", *Science*; **262** (5133): 580-583.
- [21] Chou JY et al (2002) "Type I Glycogen Storage Diseases: Disorders of the Glucose-6-Phosphatase Complex", *Current Molecular Medicine*; **2**: 121-143.
- [22] Hidaka F et al (2005) "A novel mutation of the PHKA2 gene in a patient with X-linked liver glycogenosis type 1", *Pediatrics International*; **47** (6): 687-90.
- [23] Han SH et al (2005) "A novel mutation (A148V) in the glucose 6-phosphate translocase (SLC37A4) gene in a Korean patient with glycogen storage disease type 1b", *Journal of Korean Medical Science*; **20** (3): 499-501.
- [24] Melis D et al (2005) "Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature", *European Journal of Pediatrics*; **164** (8): 501-508.
- [25] Lam CW et al (2006) "Resequencing the G6PT1 gene reveals a novel splicing mutation in a patient with glycogen storage disease type 1b", *Clinica Chimica Acta*; **374** (1-2): 147-148.

- [26] Greene HL et al (1976) "Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type I glycogen-storage disease", *New England Journal of Medicine*; **294**: 423-425.
- [27] Folk CC y HL Greene (1984) "Dietary management of type I glycogen storage disease", *Journal of the American Dietary Association*; **84**: 293-301.
- [28] Chen YT et al (1984) "Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease", *New England Journal of Medicine*; **310**: 171-175.
- [29] Stanley CA (1985) "Intragastric feeding in glycogen storage disease and other disorders of fasting", en: Walker WA y JB Watkins JB eds. *Nutrition in Pediatrics*. Boston. Little-Brown; pp: 781-791.
- [30] Haymond MW y WF Schwenk (1986) "Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I", *New England Journal of Medicine*; **314**: 682-685.
- [31] Folk C y S Rarback (1988) "Dietary management of glycogen storage disease type I", *Top Clinical Nutrition* ; **3** (4):77-81.
- [32] Smit GP et al (1988) "Complex carbohydrates in the dietary management of patients with glycogenosis caused by glucose-6-phosphatase deficiency", *American Journal of Clinical Nutrition*; **48** (1): 95-97.
- [33] Wolfsdorf JI et al (1990) "Continuous glucose for treatment of patients with type I glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical values", *American Journal of Clinical Nutrition*; **52**:1043-1050.
- [34] Wolfsdorf JI et al (1990) "Glucose therapy for glycogenosis type I in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings", *Journal of Pediatrics*; **117**: 384-391.
- [35] Hayde M y K Widhalm (1990) "Effects of cornstarch treatment in very young children with type I glycogen storage disease", *European Journal of Pediatrics*; **149**: 630-633.
- [36] Johnson MP et al (1990) "Metabolic control of Von Gierke disease (glycogen storage disease type IA) in pregnancy: maintenance of euglycemia with cornstarch", *Obstetrics and Gynecology*; **75**: 507-510.

- [37] Wolfsdorf JI y F Crigler (1997) "Cornstarch regimens for nocturnal treatment of young adults with type I GSD", *American Journal of Clinical Nutrition*; **65**:1507-1511
- [38] Correia CE, et al. (2008) "Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib", *American Journal of Clinical Nutrition*; **88** (5): 1272- 1276.
- [39] Muraca M y AB Burlina (2005) "Liver and liver cell transplantation for glycogen storage disease type IA", *Acta Gastroenterologica Belgica*; **68** (4): 469-472.
- [40] Martin AP et al (2006) "Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report", *Transplantation Proceedings*; **38** (10): 3615-3619.
- [41] Carreiro G et al (2007) "Orthotopic liver transplantation in glucose-6-phosphatase deficiency – Von Gierke disease – with multiple hepatic adenomas and concomitant focal nodular hyperplasia", *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*; **20** (4): 545-549.
- [42] De Diego Fernández P et al (2001) "Tratamiento continuo con factores estimulantes de colonias (G-CSF) de la neutropenia asociada a la glucogenosis tipo Ib", *Anales Españoles de Pediatría*; **55**: 282-284.
- [43] Chou JY et al (2002) "Adenovirus-mediated gene therapy in a mouse model of glycogen storage disease type Ia", *European Journal of Pediatrics*; **161**: S56-S61.
- [44] Koeberl DD et al (2006) "Early, sustained efficacy of adeno-associated virus vector-mediated gene therapy in glycogen storage disease type Ia", *Gene Therapy*; **13** (17): 1281-1289. Erratum en: *Gene Therapy*; **13** (19): 1430 y *Gene Therapy*; **14** (3): 281.
- [45] Ghosh A et al (2006) "Long-term correction of murine glycogen storage disease type Ia by recombinant adeno-associated virus-1-mediated gene transfer", *Gene Therapy*; **13** (4): 321-329.
- [46] Chou JY y BC Mansfield (2007) "Gene therapy for type I glycogen storage diseases", *Current Gene Therapy*; **7** (2): 79-88.
- [47] Koeberl DD et al (2007) "Efficacy of helper-dependent adenovirus vector-mediated gene therapy in murine glycogen storage disease type Ia", *Molecular Therapy*; **15** (7):1253-1258.

[48] Koeberl DD et al. (2008) "AAV vector-mediated reversal of hypoglycemia in canine and murine glycogen storage disease type Ia", *Molecular Therapy*; **16** (4): 665- 672.

[49] Lee KW et al. (2007) "Hepatocyte transplantation for glycogen storage disease type Ib", *Cell Transplantation*; **16**(6):629-637.

OTRAS FUENTES

- Asociación Francesa de Glucogenosis: <http://www.glycogenose.org>
- Asociación Americana de Glucogenosis: <http://www.agsdus.org>
- Sistema de Información de Enfermedades Raras (SIRE):
<http://cisat.isciii.es>
- Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa, siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG

*Asociación Española de Enfermos de
Glucogenosis (AEEG)*

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B
30820 Alcantarilla
Murcia (España)
Telf. 677 60 20 39
Fax 968 93 88 13
[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)
Correo-e: amhernan@ual.es
Correo-e: jlccide@wanadoo.es



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
<http://www.enfermedades-raras.org>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)
[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)



GUÍA INFORMATIVA PARA
LA GLUCOGENOSIS TIPO II
(ENFERMEDAD DE POMPE)

4ª edición

Javier Fernández Salido

Febrero de 2009

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

Guías Informativas de la AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori – Forbes.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B

30820 Alcantarilla

Murcia (España)

Tel. 675 62 96 85

Fax 968 93 88 13

Página web: www.glucogenosis.org

Correo-e: amhernan@ual.es

Correo-e: jfsalido@inia.es



La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

- Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.
- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.
- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.

INTRODUCCIÓN

La proliferación del uso médico de *Myozyme*, el primer tratamiento de sustitución enzimática disponible para la enfermedad de Pompe, ha creado grandes expectativas entre las personas afectadas por esta dolencia. A pesar de ello, en opinión de la AEEG, no hay suficiente información entre la comunidad médica española sobre los avances científicos que se están produciendo en la lucha contra esta terrible enfermedad. Esta situación, característica de la mayor parte de las enfermedades minoritarias, resulta especialmente preocupante en el caso de la enfermedad de Pompe, pues por primera vez se puede generalizar el acceso a una terapia efectiva para una enfermedad que, hasta hace poco, era considerada mortal.

La AEEG considera prioritario que no se pierda ni una sola vida durante los próximos años, y que ningún paciente tenga que sufrir innecesariamente las secuelas de la enfermedad como consecuencia de una falta de información y de comunicación entre pacientes, médicos, y las autoridades sanitarias. El objetivo principal de la presente guía consiste, por tanto, en llevar a cabo una labor de divulgación entre los enfermos y entre aquellos médicos españoles que ejerzan su actividad profesional dentro de especialidades que permitan el seguimiento de alguno de los múltiples síntomas de la enfermedad. En aquellos países en los que se ha puesto en práctica la terapia de sustitución enzimática mediante *Myozyme*, el espectro de especialistas que se han responsabilizado del tratamiento de los pacientes afectados es bastante amplio, incluyendo especialistas en cuidados inten-

sivos, en cardiología, en errores innatos del metabolismo, en medicina interna, en neumología y en neurología, tanto en sus variantes pediátricas como adultas.

Esta guía realiza una descripción pormenorizada de los diferentes aspectos de la enfermedad, incluyendo el diagnóstico, la prognosis, la prevención, y el tratamiento, e incidiendo, de una manera especial, en los avances científicos que se están produciendo y que determinarán el tratamiento de la enfermedad de Pompe durante los próximos años. Nuestro ánimo no es otro que contribuir a que el tratamiento de esta patología en nuestro país se sitúe al mismo nivel que en los países de nuestro entorno, y a que se cree un caldo de cultivo favorable para la proliferación de estudios epidemiológicos, publicaciones médicas y participaciones en congresos que permitan impulsar, también desde España, la investigación científica en la lucha contra la enfermedad de Pompe.

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE?

La enfermedad de Pompe es una enfermedad metabólica hereditaria que consiste en una deficiencia congénita de la enzima alfa 1,4 glucosidasa, traducándose la misma en una acumulación creciente de glucógeno en el ámbito lisosomal, que afecta, principalmente, al tejido muscular [1] [2] [3] [4]. Hay unas 50 enfermedades genéticas producidas por deficiencias en las enzimas lisosomales y la enfermedad de Pompe es una de ellas.

SINÓNIMOS

Glucogenosis Tipo II.
Deficiencia de Maltasa Ácida
Deficiencia de Alfa Glucosidasa

Entrada nº 232300 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [5].

Símbolo del gen: GAA (glucosidase-acid-alpha)

La enfermedad de Pompe puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Enfermedades lisosomales.
- Miopatías.
- Enfermedades metabólicas.
- Enfermedades de depósito.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras o minoritarias.

INCIDENCIA

Se estima que la incidencia de todos los subtipos clínicos es de uno por cada 40.000 nacimientos [6]. La enfermedad de Pompe se da en todas las razas, y, al ser una enfermedad autosómica recesiva, afecta por igual a hombres y mujeres. Se calcula que, tan sólo en los países desarrollados, puede haber entre 5.000 y 10.000 enfermos vivos. Se han detectado casos en distintas especies animales, incluyendo peces, aves y mamíferos.



* Distribución geográfica de la enfermedad de Pompe en España según datos de la AEEG.

De acuerdo con los datos de la AEEG, en España la enfermedad presenta su mayor incidencia en las comunidades autónomas de Andalucía, Madrid y Murcia, siendo la provincia de Jaén el mayor foco aparente de esta patología, particularmente en sus variedades más graves.

CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE POMPE

La enfermedad de Pompe es un error innato del metabolismo que afecta al gen encargado de dar la orden de síntesis de la enzima alfa 1,4 glucosidasa en los lisosomas. Dicho gen (GAA) se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma diecisiete (17q). Dependiendo del tipo de mutación en el gen, existirá una deficiencia total o parcial de la actividad de la enzima lisosomal alfa 1,4 glucosidasa en todas las células del organismo. Esta deficiencia puede tener consecuencias sobre diferentes tejidos, aunque el efecto más notable se produce en las células musculares, pues en ellas se acumula gran cantidad de glucógeno residual que es absorbido por los lisosomas para su transformación en glucosa. El depósito creciente de glucógeno en los lisosomas interfiere con la función celular y causa daños en las células que pueden llegar a ser incluso irreversibles si no se aplican a tiempo los tratamientos médicos disponibles en la actualidad.

Se han identificado cerca de 200 mutaciones del gen GAA [7] [8] [9], que pueden encontrarse en la siguiente base de datos: [http:// www.pompecenter.nl](http://www.pompecenter.nl).

SUBTIPOS CLÍNICOS

Existen tres variedades de la enfermedad de Pompe: la **infantil**, la **juvenil** y la **adulta**, definidas cada una de ella según la edad de aparición de los síntomas y la velocidad de progresión de la enfermedad, estando ambos parámetros determinados por el grado de actividad enzimática del paciente (inferior al 1% de los valores normales en la variedad infantil, entre el 1% y el 10% en la juvenil, y entre el 10% y el 20% en la adulta) [10].

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE POMPE

VARIEDAD INFANTIL

Los pacientes con la variedad infantil presentan la afectación más severa. Aunque los afectados parecen sanos al nacer, los primeros síntomas graves suelen detectarse a partir del segundo mes de vida, en ocasiones incluso antes. La enfermedad progresa entonces muy rápidamente al depositarse el glucógeno, principalmente, en el músculo esquelético y en el corazón. En ausencia de tratamiento mediante sustitución enzimática es muy raro que estos niños superen el año de vida, estando la esperanza media de vida en torno a los ocho meses [11] [12] [13] [14]. El fallecimiento de los enfermos suele estar provocado por un fallo cardio-respiratorio, siendo muy frecuente la presencia de infecciones pulmonares que degeneran en neumonía.

Aunque cada paciente puede presentar peculiaridades propias, los síntomas más característicos de esta variedad son:

- **Miocardopatía hipertrófica.** Desde el nacimiento. Normalmente sigue un patrón obstructivo progresivo que provoca el fallo cardíaco antes de los ocho meses de vida [15]. Existe sin embargo una forma no clásica de la variedad infantil, caracterizada por una hipertrofia del corazón no obstructiva que puede degenerar en miocardopatía dilatada [16] [17]. En esta última forma la esperanza de vida es mayor si se proporciona respiración asistida al paciente.
- **Sudoración profusa,** principalmente en manos y pies. Desde el nacimiento.
- **Macroglosia.** Desde el nacimiento. Aunque en el periodo neonatal es moderada, suele progresar, dándole a los afectados unas características faciales propias sólo de la enfermedad.
- **Leve cianosis.** Desde las primeras semanas de vida.
- **Hepatomegalia** moderada. Puede presentarse desde el primer mes de vida.

- **Dificultades para ingerir alimento.** Desde el primer mes de vida aparecen signos de agotamiento al alimentarse. Los niños afectados suelen presentar una curva de ganancia ponderal plana desde el segundo mes de vida. Finalmente se impone el uso de una gastrostomía como condición necesaria para prolongar la vida.
- **Hipotonía** severa y progresiva. Suele aparecer a partir del segundo mes de vida, aunque puede presentarse antes. Los afectados mueven brazos y piernas con dificultad. La inmovilidad de las piernas aparece primero, y estas permanecen en posición de libro abierto con una consistencia firme al tacto (pseudohipertrofia). Desde el segundo mes de vida no se alcanzan las habilidades motoras propias de la edad. En estadios posteriores de la enfermedad se observa que estos niños no tienen sostén cefálico y son incapaces de girar sobre sí mismos, de reptar, de sentarse sin ayuda, de gatear, de ponerse de pie y de caminar.
- **Dificultad respiratoria** aguda y progresiva. Desde el segundo mes de vida, como consecuencia de la acumulación de glucógeno en los músculos encargados de la respiración. A medida que progresa la dificultad respiratoria, las infecciones respiratorias severas suelen ser frecuentes y pueden provocar el fallecimiento del paciente. Los afectados presentan además un llanto muy débil desde el segundo mes de vida. Tienen también una tos débil e ineficaz.
- **Fragilidad ósea.** Como consecuencia de la falta de movilidad los huesos tienden a debilitarse, no siendo infrecuente la osteoporosis y la aparición de fracturas.

VARIETADES JUVENIL Y ADULTA

Los síntomas de las variedades tardías de la enfermedad son los propios de una miopatía y pueden aparecer desde los tres primeros años de vida hasta tan tarde como la séptima década de vida. Cuanto más precoz sea la aparición de los síntomas, mayor es el grado de afectación del paciente. En las formas tardías de la enfermedad los pacientes tienen una actividad enzimática residual que, normalmente, es suficiente para que no se produzca una afectación cardíaca. Sin embargo, el glucógeno sí se acumula en el músculo esquelético y, en los casos más severos, en el hígado. Aunque el depósito de glucógeno no se almacena tan rápidamente como en la variedad infantil, la enfermedad es progresiva, con efectos devastadores sobre la calidad y la esperanza de vida de los afectados [18] [19] [20] [21].

En la variedad juvenil los primeros síntomas aparecen en la primera década, frecuentemente a partir del tercer año de vida. Un primer signo de la enfermedad en estos niños es la **dificultad para alcanzar a tiempo las habilidades motoras**

propias de la edad. En las etapas iniciales de la enfermedad surgen problemas a la hora de realizar pequeños esfuerzos físicos, tales como subir escaleras, y más adelante los afectados terminan caminando con dificultad. A medida que progresa la enfermedad se ven principalmente afectados el tronco y los miembros inferiores, que tienen una consistencia firme al tacto. La **escoliosis**, la aparición de **contracturas** en las articulaciones y el acortamiento de los ligamentos son complicaciones frecuentemente asociadas al progreso de la patología. Más adelante, surgen problemas para ingerir alimentos y una severa **insuficiencia respiratoria** [22], que provoca la aparición de **neumonías recurrentes**. Es frecuente que los afectados se encuentren por debajo de su peso ideal, lo que acelera el proceso de degradación muscular. Este inconveniente se puede paliar mediante la implantación de una gastrostomía. En pocos años, los enfermos terminan en silla de ruedas y se hacen dependientes de la respiración asistida, primero de forma nocturna mediante la utilización de respiración asistida no invasiva (BiPAP o, preferentemente, respiradores volumétricos con mascarilla), y más adelante mediante una ventilación permanente a través de traqueostomía. En ausencia de tratamiento mediante sustitución enzimática, la mayor parte de los pacientes fallecen durante la segunda década de vida.

La variedad adulta suele debutar entre la segunda y la séptima década de vida como una miopatía lentamente progresiva que puede degenerar en insuficiencia respiratoria. Entre las complicaciones frecuentes están la dificultad o imposibilidad para caminar, y la aparición de problemas de columna y de contracturas musculares. A medida que la enfermedad progresa, los afectados pueden acabar en silla de ruedas y pueden hacerse dependientes de respiración asistida. Los primeros signos de insuficiencia respiratoria suelen ser la aparición de frecuentes dolores de cabeza durante la noche, dificultades para dormir, náuseas y disnea [23]. Los afectados son muy proclives a infecciones respiratorias agudas que pueden ser causa frecuente de fallecimiento. Otra posible causa de muerte que suele darse, con relativa frecuencia, en los pacientes juveniles y adultos es la aparición de aneurismas cerebrales [24] [25].

TRATAMIENTO

Hasta fechas muy recientes, la mayor parte de los enfermos de Pompe tan sólo recibían terapias paliativas que aliviaban los síntomas pero que no ayudaban a resolver el curso mortal de la enfermedad. En la actualidad, debido a la proliferación del uso de *Myozyme*, una proporción creciente de los afectados está accediendo a la Terapia de Sustitución Enzimática (TSE). La TSE ha supuesto un hito en la lucha contra la enfermedad de Pompe, pues, por primera vez, los afectados disponen de un tratamiento que puede influir significativamente sobre la evolución de su dolencia. Sin embargo, la TSE no es perfecta, ya que sus potenciales efec-

tos benéficos pueden variar substancialmente de un enfermo a otro. Además, aunque la aplicación de la TSE puede impedir, o retrasar de una forma muy significativa, la progresión de la enfermedad, no es menos cierto que, en líneas generales, la TSE tiene una capacidad limitada para reparar los daños ya causados por la acumulación de glucógeno, particularmente en lo que se refiere al músculo esquelético. Es por ello que resulta urgente seguir potenciando la investigación terapéutica en la enfermedad de Pompe, tanto en lo referente a la consecución de una TSE de segunda generación capaz de recuperar los daños en el músculo esquelético, como en lo concerniente al desarrollo de terapias alternativas. Dentro de estas últimas cabe destacar las investigaciones desarrolladas en el ámbito de las terapias génicas y, en menor medida, en el campo de la regeneración del tejido muscular a partir de células madres extraídas de la médula ósea. Aunque, hasta la fecha, estos enfoques se han centrado solamente en modelos animales, parece claro que dichas líneas de investigación podrían constituir la base para el tratamiento de la enfermedad en humanos a medio plazo. Otras terapias que también podrían tener interés, pero en las que los esfuerzos investigadores todavía no han desembocado en resultados tangibles para la enfermedad de Pompe, son el trasplante de médula ósea, la terapia de inhibición de substrato y la utilización de chaperonas moleculares.

TERAPIAS PALIATIVAS

Las terapias paliativas que a continuación se describen están destinadas a atenuar, en la medida de lo posible, los síntomas de la patología. Si se administran apropiadamente, estas terapias paliativas tienen, sin duda, efectos benéficos, pues pueden retrasar, aunque no detienen, la progresión mortal de la enfermedad. En cualquier caso, deben contemplarse como un complemento, y no como una alternativa, a la TSE, ya que la substitución enzimática es el único tratamiento que, hasta la fecha, puede alterar de manera significativa el curso natural de la enfermedad.

Entre las terapias paliativas merece la pena destacar las siguientes:

- Uso de **diuréticos y beta-bloqueantes** en los casos con afectación cardiaca. Puede prolongar la vida en la variedad infantil clásica, y, sobre todo, en la no clásica.
- Administración de **dietas hiperproteicas y pobres en hidratos de carbono**, pues existe evidencia de que pueden tener efectos benéficos, ya que retardan la acumulación de glucógeno en los lisosomas y el consiguiente deterioro muscular [26] [27] [28]. El uso de este tipo de dietas puede implicar que los pacientes tengan que recibir aportes vitamínicos suplementarios. Por otra parte, algunos autores estiman que la ingestión de co-enzima Q10 (decorenone) podría servir para compensar las deficiencias en los complejos mitocondriales

propias de las variedades más graves de la enfermedad [29]. La AEEG ha detectado que, en líneas generales, se proporcionan dietas apropiadas en buena parte de los centros hospitalarios españoles encargados del tratamiento de enfermos de Pompe, pero que todavía quedan centros que no le dan la suficiente importancia y atención a un aspecto tan fundamental como puede ser la nutrición en una enfermedad metabólica.

- Suministro del aminoácido **L-alanina**, pues existen trabajos que sugieren que puede influir sobre el catabolismo del tejido muscular, retrasando el deterioro del músculo [30] [31].
- Implantación de **gastrostomía**. Puede prolongar la vida en las variedades tardías y en la variedad infantil si no se producen fallos cardiacos o respiratorios. Permite evitar pérdidas de peso en aquellos pacientes que tengan dificultades para ingerir alimentos, por lo que influye muy positivamente sobre el catabolismo del músculo.
- Suministro de **respiración asistida**. En el caso de los enfermos más afectados, el acceso a técnicas de ventilación no invasiva (BiPAP, o, preferentemente, respirador volumétrico con mascarilla) o el suministro de ventilación invasiva mediante traqueostomía pueden prolongar la vida, incluso durante años. Por tanto, después de informar sobre los inconvenientes que conlleva, debe plantearse como una opción para ganar tiempo frente a la progresión de la enfermedad. Un error que se comete con frecuencia en los hospitales es el suministro de oxígeno como única terapia respiratoria para este tipo de enfermos. En la variedad juvenil y adulta el suministro de oxígeno puede incluso empeorar el problema respiratorio, pues la falta de oxigenación en sangre es debida a la incapacidad de los músculos respiratorios para inhalar y exhalar aire apropiadamente, por lo que un aporte artificial de oxígeno puede inhibir aún más la tendencia natural a respirar y resultar en un peligroso aumento de los niveles de carbónico en sangre. En la variedad infantil, al existir afectación cardiaca, una provisión artificial de oxígeno puede quizás tener un efecto benéfico a corto plazo sobre la oxigenación celular, pero no debe nunca considerarse como una opción a medio plazo, pues igualmente puede estimular el incremento de los niveles de CO_2 en sangre. Por tanto, en la variedad infantil también debe tenerse en cuenta el uso de respiración asistida, tanto no invasiva como invasiva, como forma de garantizar una buena ventilación sanguínea. Por otra parte, la utilización de una CPAP como método de ventilación no invasiva puede ser un grave error en el caso de los enfermos de Pompe, pues, aunque es cierto que facilita la inhalación de aire, y en consecuencia la oxigenación sanguínea, sin embargo dificulta enormemente la exhalación de carbónico, por lo que puede provocar un peligroso incremento de los niveles de CO_2 en sangre que podría degenerar incluso en una parada cardiorrespiratoria.
- Realización de **ejercicios aeróbicos** con el objeto de minimizar la presencia

de glucógeno residual en las células musculares que pueda ser absorbido por los lisosomas. En el caso de los pacientes infantiles o de los pacientes más afectados por las variedades tardías puede resultar imposible realizar este tipo de ejercicios, por lo que se hace imprescindible que reciban sesiones de **fisioterapia** con el objeto de estimular, en la medida de lo posible, la actividad muscular y motora. Sin embargo, la AEEG ha detectado que, para la mayor parte de los enfermos de Pompe, éste último es un aspecto que está muy descuidado, tanto por los centros hospitalarios como por las autoridades sanitarias españolas.

- Administración de **bifosfanatos** para aquellos pacientes con osteoporosis y con especial disposición a sufrir fracturas óseas [32] [33].

En cualquier caso, el tratamiento paliativo más efectivo es la **prevención de infecciones respiratorias**. En cada enfermo de Pompe puede hablarse de un antes y un después tras la contracción de una infección respiratoria, pues dichas infecciones tardan mucho en resolverse y dejan secuelas, a menudo irreversibles, tanto en el ámbito respiratorio como en el muscular. En consecuencia, para aquellos enfermos que se encuentren hospitalizados es necesario extremar las medidas preventivas, manteniéndoles en unas condiciones de máximo aislamiento, y evitando particularmente el contacto con otros enfermos y con personal sanitario si éstos o aquellos tienen síntomas de padecer alguna infección respiratoria. La experiencia que tiene la AEEG es que no existe, en líneas generales, un grado suficiente de concienciación en la mayor parte de los centros hospitalarios españoles sobre la gravedad de la incidencia que puede tener una infección respiratoria sobre los pacientes con grados avanzados de la enfermedad. Otro problema enormemente grave, y que está costando un número excesivo de vidas en todo el mundo, es la pobre monitorización respiratoria de los pacientes afectados por la variedad infantil que están recibiendo la TSE de forma ambulatoria. Con frecuencia, a aquellos pacientes infantiles que respiran autónomamente se les envía a su casa sin ningún tipo de aparatos que permitan una monitorización respiratoria adecuada. Hay que tener en cuenta que aunque muchos de estos enfermos conserven su autonomía respiratoria gracias al acceso a la TSE, en realidad siguen siendo pacientes de un enorme riesgo desde el punto de vista respiratorio. No es en absoluto infrecuente que dichos pacientes, a pesar de su aparente autonomía respiratoria, sufran crisis respiratorias agudas en sus domicilios, que pueden degenerar en una parada cardiorrespiratoria de fatales consecuencias, al tener ésta lugar lejos del ámbito hospitalario. Esto es debido a una pobre oxigenación y a unos niveles de carbónico en sangre excesivamente elevados, que no resultan evidentes a simple vista, pero que pueden acabar dando la cara de una manera abrupta y catastrófica. Es por tanto muy recomendable llevar a cabo una motorización de los parámetros respiratorios en el domicilio de forma periódica a lo largo del día, e incluso de forma permanente durante la noche. Para ello, es imprescindible que dichos pa-

cientes sean enviados a sus domicilios, al menos, con un saturímetro para la medición periódica de los niveles de oxígeno en sangre, siendo también recomendable que se les proporcione un medidor portátil de los niveles de CO₂.

TERAPIA DE SUBSTITUCIÓN ENZIMÁTICA

La terapia de sustitución enzimática es la única que ofrece unas perspectivas sólidas para el tratamiento de la enfermedad de Pompe en un futuro inmediato. Esta terapia consiste en la administración endovenosa de una forma precursora de la enzima alfa 1,4 glucosidasa capaz de penetrar en los lisosomas. Dicha variedad de la enzima se obtiene mediante técnicas de ingeniería genética, y se conoce como alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante. En la actualidad, está disponible bajo el nombre comercial de *Myozyme*.

Los primeros ensayos en seres humanos con la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante fueron llevados a cabo en 1998 en Holanda, bajo la dirección del Dr. Arnold Reuser y el auspicio de la compañía farmacéutica Pharming, que produjo la enzima a partir de la leche de conejos transgénicos. Poco después, la compañía farmacéutica Synpac empezó a realizar también sus propios ensayos clínicos en Estados Unidos, pero con un producto desarrollado a partir células CHO (*Chinese Hamster Ovary*). Sin embargo, desde 2000, la producción del medicamento y los derechos de comercialización de estas dos versiones iniciales de la enzima se encuentran exclusivamente en manos de la compañía farmacéutica norteamericana Genzyme, que ha optado por producir la enzima tan sólo a partir de células CHO, al igual que se hace ya para otras enfermedades lisosomales. La versión de la enzima CHO que Genzyme comercializa actualmente bajo la marca *Myozyme* ha sido desarrollada a partir del producto original de Synpac, pero con ciertas modificaciones que hacen más factible la producción a gran escala.

Han existido, además, otras dos versiones de la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante, ambas producidas también a partir de células CHO, que surgieron como consecuencia de sendos intentos fallidos para desarrollar una TSE para la enfermedad de Pompe. La primera de estas versiones fue desarrollada por la extinta compañía farmacéutica Novazyme, y aunque sus derechos de producción fueron adquiridos posteriormente por Genzyme, en la práctica demostró ser muy inferior a la versión de la enzima que actualmente se comercializa como *Myozyme*, particularmente en lo que se refiere a la penetración de la enzima en el músculo esquelético. La otra versión de la enzima fue desarrollada por el *New York University Medical Center*, y, aunque obtuvo resultados esperanzadores en ensayos pre-clínicos [34], no ha dado nunca lugar a ensayos clínicos con seres humanos.

En el primer trimestre de 2006 la Comisión Europea y las autoridades sanita-

rias estadounidenses aprobaron el uso comercial de *Myozyme* para todas las variedades de la enfermedad de Pompe, basándose en los ensayos clínicos que, desde 1998, se habían venido desarrollando para pacientes infantiles en Holanda, Estados Unidos, Alemania, Francia, Bélgica, Reino Unido, Israel y Taiwán. Con anterioridad a la aprobación del medicamento, y teniendo en cuenta el buen funcionamiento de éste, ya se habían establecido programas de uso compasivo bastante extensivos en dichos países, así como en otros entre los que pueden destacarse Canadá, Italia, Argentina y España. La aprobación del medicamento ha permitido que, hasta la fecha, reciban tratamiento más de 1.100 enfermos infantiles, juveniles y adultos en más de una treintena de países, y está basada en el hecho de que la enfermedad es única y en que todas las variedades responden a la misma explicación médica, con independencia de que la severidad de la enfermedad pueda diferir entre las distintas variedades. En los ensayos clínicos que dieron lugar a la aprobación del medicamento, los pacientes recibieron una infusión intravenosa bisemanal de *Myozyme* (o de sus versiones anteriores) de 20 mg/kg o de 40 mg/kg (dependiendo del grado de afectación), aunque para algunos pacientes se probaron dosis mayores, equivalentes a 80 mg/kg y 100 mg/kg bisemanales. La edad media de inclusión en los ensayos clínicos fue aproximadamente de cuatro meses de vida, ya que la severidad de los síntomas de los pacientes infantiles los convertía en los mejores candidatos para demostrar en pocos meses la eficacia del tratamiento con *Myozyme*. No obstante, con posterioridad se ha desarrollado también un ensayo clínico centrado exclusivamente en pacientes juveniles y adultos, cuyos resultados han confirmado la utilidad del tratamiento e igualmente han servido para una redacción más precisa del prospecto del medicamento. En la actualidad, unos veinticinco pacientes españoles, afectados por cualquiera de las tres variedades de la enfermedad, están recibiendo tratamiento con *Myozyme*. Actualmente, el medicamento se produce exclusivamente en las instalaciones de Genzyme en los Estados Unidos, llevándose a cabo la producción en dos biorreactores distintos. El primero, de 160 litros de capacidad, se centra en el mercado estadounidense, mientras que el segundo, de 2000 litros de capacidad, cubre las necesidades del resto del mundo. Se espera que la FDA apruebe de forma inminente el uso del biorreactor de 2000 litros también en el mercado estadounidense, aunque posiblemente dicha aprobación lleve asociada un cambio de nombre del medicamento *Myozyme* en dicho país. Por otra parte, Genzyme espera poner también en funcionamiento un biorreactor de 4000 litros en sus instalaciones de Bélgica, con el objetivo de cubrir la creciente demanda del producto en todo el mundo.

Aunque la administración del producto suele tener lugar, al menos en su fase inicial, de una forma relativamente lenta para prevenir reacciones alérgicas, debe resaltarse también que, tanto la preparación de *Myozyme* para el consumo como su administración endovenosa, tienen que llevarse a cabo, en conjunto, contemplando escrupulosamente las horas de vida máxima que tiene la enzima antes de su degradación. Además, algunos investigadores estiman que una infusión rápida

del medicamento, si es tolerada por el paciente, puede facilitar su mejor absorción por el tejido muscular. Para algunos enfermos, principalmente para aquellos afectados por la variedad infantil, puede ser necesario el uso de un porta catéter para facilitar la administración de la enzima, aunque también hay que tener en cuenta que dichos dispositivos son tremendamente propensos a la aparición de infecciones que pueden poner en serio peligro la vida de los enfermos, por lo que su utilización debe ser contemplada como un último recurso.

Los resultados que, hasta la fecha, se han obtenido como consecuencia del tratamiento de la enfermedad mediante TSE con alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante, pueden resumirse de la siguiente forma [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56]:

- Ha tenido lugar un **aumento muy notable en las expectativas de vida** de los pacientes tratados. Algunos de los pacientes infantiles tratados han alcanzado la edad de diez años, no estando documentado ningún caso de la variedad infantil de la enfermedad en el que se haya alcanzado dicha edad en ausencia de tratamiento, ya que sin acceso a la TSE la esperanza media de vida no llega a superar el año.
- Se ha producido una **mejora generalizada de la afectación cardíaca** en la práctica totalidad de los pacientes infantiles tratados, traducida tanto en una mejora de la función cardíaca como en una disminución del tamaño del corazón hasta alcanzar niveles normales [57]. En cualquier caso, aunque tanto la funcionalidad como el tamaño cardíacos tienden a normalizarse de una forma espectacular, no es infrecuente que, en algunos pacientes, persistan ciertas alteraciones cardíacas, en particular taquicardias supraventriculares asociadas al síndrome de Wolf- Parkinson – White [58] [59].
- Igualmente, se ha producido una **mejora generalizada de la afectación hepática** en la práctica totalidad de los pacientes tratados para todas las variedades de la enfermedad.
- En la buena parte de los pacientes que han accedido a la TSE de forma precoz, **se ha logrado detener de forma notable la acumulación de glucógeno en el diafragma y en el músculo esquelético**. Resulta especialmente significativo que existan pacientes infantiles que sean capaces de respirar autónomamente y que hayan alcanzado niveles de actividad motora que pueden considerarse prácticamente normales para su edad.

No obstante, es cierto que no todos los pacientes han respondido igual ante la TSE, pues algunos no han sobrevivido a la enfermedad y, entre los que lo han hecho, parte de los pacientes han alcanzado tan sólo cotas muy modestas en lo

que se refiere al desarrollo o mantenimiento de sus funciones motoras y a la mejora de su capacidad respiratoria. Esto es debido a que, en algunos casos, la enzima puede presentar limitaciones para penetrar adecuadamente y realizar su función en el músculo esquelético, por lo que las nuevas versiones que puedan surgir en el futuro de la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante tendrán que basarse necesariamente en el estudio de los obstáculos con los que puede encontrarse la enzima actual para lograr una penetración más eficiente y generalizada en los tejidos musculares [60] [61], particularmente si se tiene en cuenta las graves disfunciones que la acumulación masiva de glucógeno puede provocar, no sólo en los lisosomas, sino también en el proceso autofágico intracelular [62] [63] [64] [65] [66] [67]. En cualquier caso, el hecho de que se haya logrado que pacientes con la variedad infantil de la enfermedad hayan llegado a cumplir los diez años de vida, respirando autónomamente, siendo capaces de ingerir alimentos, y pudiendo caminar de manera independiente supone un logro sin precedentes en la historia de la medicina.

Tras el análisis de los datos presentados por los distintos estudios que se han llevado a cabo hasta la fecha, puede concluirse que los factores que se han identificado como posibles determinantes de una evolución favorable de los pacientes sometidos a la TSE son los siguientes:

- **Edad de intervención.** Cuanto más precozmente se inicie el tratamiento mayores son las posibilidades de que mejore la funcionalidad del músculo esquelético y de que se alcancen actividades motoras normales. Por tanto, un diagnóstico temprano de la enfermedad es esencial para maximizar las posibilidades terapéuticas de la TSE [68], sobre todo si se tiene en cuenta que una vez que los enfermos se hacen dependientes de la respiración asistida, es muy difícil abandonar dicha dependencia.
- **Status de CRIM (+).** Se cree que la ausencia de evolución positiva en algunos de los pacientes infantiles que han sido tratado precozmente pudiera estar explicada, al menos parcialmente, por el hecho de que éstos fueran CRIM (-) (*Cross Reacting Immunologic Material-Negative*). Es decir, se trata de pacientes incapaces de producir la enzima y que por lo tanto reaccionan con una notable respuesta inmunológica ante la administración del medicamento, provocando su degradación e impidiendo que éste cumpla totalmente con su función. Por el contrario, los pacientes infantiles que han presentado una evolución positiva suelen ser CRIM (+), es decir, se trata de pacientes que, aunque presentan una actividad enzimática mínima, sí son capaces de producir la enzima, a pesar de lo cual las mutaciones genéticas que sufren impiden que esta enzima esté activa. Se estima que, aproximadamente, la mitad de los enfermos infantiles pueden ser CRIM (+), mientras que todos los enfermos juveniles y adultos lo son. Aunque todos los pacientes desarrollan anticuerpos

ante la administración de la enzima, los niveles de anticuerpos serían, en principio, menores en los pacientes CRIM (+). Es importante, por tanto, que se lleve a cabo una medición periódica de los niveles de anticuerpos ante la administración del medicamento con el ánimo de clarificar la influencia de este parámetro sobre el tratamiento. En cualquier caso, no existe unanimidad sobre los posibles efectos del sistema inmunológico en la degradación de la alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante, pues mientras algunos autores consideran que la severidad de la respuesta inmunológica es un factor importante para explicar la diferente evolución de pacientes que han sido tratados precozmente, otros estiman que no existe ninguna evidencia significativa que permita identificar a los niveles de antígenos como causa de una falta de respuesta ante la administración del medicamento, por lo que la variabilidad de la respuesta entre distintos pacientes podría ser debida a factores aún por determinar, seguramente de origen genético [69]. En cualquier caso, algunos investigadores están centrando sus esfuerzos en la búsqueda de métodos para la reducción, e incluso inhibición, de la respuesta inmunológica ante la administración de la enzima [70] [71] [72].

- **Abundancia de enlaces M6P.** La absorción de la enzima por los lisosomas se lleva a cabo a través de un enlace químico conocido como manosa-6-fosfato (M6P). Algunos investigadores opinan que la reversibilidad de la afectación del músculo cardíaco en la práctica totalidad de los pacientes tratados pudiera explicarse porque las células de dicho músculo, caracterizadas por ser células lisas, tienen membranas mucho más ricas en receptores del enlace M6P que las células del músculo esquelético, caracterizadas por ser células estriadas. De igual manera, dentro del músculo esquelético, las fibras musculares Tipo I parecen más proclives a la abundancia en receptores del enlace M6P que las fibras musculares Tipo II. Las investigaciones que actualmente se llevan a cabo con vistas a la obtención de una segunda generación de la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante con mayor capacidad de penetración en el músculo esquelético, se centran precisamente en la consecución de una enzima mejorada con mayor afinidad para los enlaces M6P [73] [74]. Mientras tanto, algunas investigaciones sugieren que la combinación de la versión actual de la enzima con ciertos medicamentos, como hialuronidasa, podrían mejorar la absorción de la alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante en el músculo esquelético [75].
- **Magnitud de la dosis.** Diversos estudios sugieren una posible correlación positiva entre la cantidad de medicamento suministrado por kilogramo y la eliminación de glucógeno en el músculo [76] [77] [78] [79] [80]. Además, se estima que no necesariamente tiene por qué existir una dosis universal, y que distintos pacientes pueden necesitar diferentes dosis por kilogramo del medicamento, dependiendo, entre otros factores, del grado de afectación en el momento de empezar el tratamiento.

En lo referente a los posibles efectos adversos del medicamento, en general éste ha sido bien tolerado por la mayoría de los pacientes que lo han recibido, aunque en algunos casos ha provocado reacciones alérgicas, principalmente de tipo cutáneo, que pueden complicarse hasta generar espasmo bronquial. Estas reacciones alérgicas son independientes de la cantidad de medicamento suministrada, y está demostrado que son menos frecuentes en los pacientes CRIM (+) y que son más proclives a aparecer si la velocidad de infusión es rápida. Una cuestión que no está clara es si, a largo plazo, la administración de dosis agresivas del medicamento pudiera tener efectos secundarios sobre algún órgano concreto. Está documentado un caso de síndrome nefrótico reversible bajo una administración del medicamento en una dosis equivalente a 100 mg/kg bisemanales [81]. Por otro lado, algunos pacientes infantiles han recibido dosis equivalentes a 80 mg/kg bisemanales con buena tolerancia por su parte.

Se ha comprobado, igualmente, que la barrera sanguínea cerebral dificulta que el medicamento penetre en el sistema nervioso central (SNS), estando documentado que, para algunos pacientes afectados por la variedad infantil, puede producirse acumulación de glucógeno en el cerebro y en la médula espinal como consecuencia de la enfermedad. Sin embargo, se desconocen las derivaciones que podría tener este depósito de glucógeno a medio y a largo plazo, aunque aparentemente no afecta la capacidad intelectual de los pacientes infantiles. Hasta la fecha, se han detectado contados casos de fallecimientos por hipertermia maligna de pacientes no tratados con la TSE y uno de una paciente tratada con la TSE. Se ha intentado relacionar estos fallecimientos con las posibles consecuencias neurológicas de la variedad infantil de la enfermedad [82], aunque no existen pruebas concluyentes. La realidad es que los pacientes tratados con la TSE que han cumplido los diez años de vida han tenido un desarrollo que podría considerarse normal y no presentan secuelas neurológicas [83] [84]. Existe incertidumbre, sin embargo, sobre si síntomas de una afectación neurológica pudieran aparecer más a largo plazo. Además, se ha comprobado que algunos pacientes infantiles también presentan ciertas pérdidas auditivas que, quizás, pudieran ser una consecuencia de la acumulación de glucógeno en el SNS, o incluso directamente en la cóclea, hipótesis ésta última que parece refrendada por investigaciones recientes [85].

TERAPIAS GÉNICAS

Buena parte de la investigación reciente sobre la enfermedad de Pompe se ha centrado en el desarrollo de terapias génicas que pudieran proporcionar una corrección duradera del defecto genético que causa la deficiencia enzimática. La mayor parte de los estudios se ha basado en la utilización de virus adeno-asociados capaces de infectar las células y permitir la introducción del gen que da la orden para la síntesis de la enzima alfa 1, 4 glucosidasa.

Siguiendo este enfoque, se han logrado muy buenos resultados en ensayos preclínicos con modelos animales en los que, mediante infusión endovenosa, se logra una notable absorción del gen en el hígado con el objeto de hacerle fabricar la enzima para que ésta sea distribuida por el resto del organismo [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98], o bien en los que se ha logrado infectar directamente a ciertos músculos del organismo que, una vez alcanzados por el vector vírico, son capaces de generar la enzima [99] [100] [101] [102] [103] [104] [105] [106] [107] [108]. Una de las técnicas más originales consiste en introducir el gen directamente en los músculos del diafragma mediante un vector vírico que se distribuye a partir de un gel, evitando así cualquier tipo de inyección [109]. Igualmente, también se han llevado a cabo ensayos con modelos animales en los que se ha logrado insertar el gen directamente en las células musculares mediante métodos de inducción génica no víricos, tales como la utilización de un cañón de partículas [110] o el uso de vectores de oligonucleótidos [111]. En todos estos ensayos se ha logrado una corrección duradera (de al menos seis meses) del defecto genético y un aumento notable de la actividad de la enzima alfa 1,4 glucosidasa, con el consiguiente descenso del depósito de glucógeno en el músculo.

En cualquier caso, aunque los resultados son esperanzadores, todos los intentos recientes de desarrollo de una terapia génica contra la enfermedad se han llevado a cabo exclusivamente con modelos animales, y ninguno de ellos ha sido probado todavía directamente con seres humanos, si se exceptúa un intento que tuvo lugar, sin éxito, en 1996. Las terapias génicas todavía presentan problemas, como la reacción del sistema inmunológico frente a la infección con vectores víricos, la toxicidad de dichos vectores en las dosis utilizadas, el control de los efectos secundarios que podrían tener este tipo de terapias, o la consecución de una persistencia duradera de los genes introducidos en el organismo. No cabe duda, aun así, de que los avances en este campo están siendo espectaculares, y de que, en los próximos años, el tratamiento de la enfermedad de Pompe vendrá a través de este tipo de terapias en combinación con la TSE.

REGENERACIÓN DE TEJIDOS

En estadios avanzados de la enfermedad la TSE y las terapias génicas pueden tener sus limitaciones. Se estima que la reversibilidad de la afectación en el músculo esquelético mediante el uso de la TSE podría verse limitada por el hecho de que el glucógeno acumulado podría llegar a alterar la estructura bioquímica de los lisosomas e impedir que la terapia substitutiva ejerza su función metabólica de forma eficiente. De igual modo, en el caso de pacientes muy afectados por la enfermedad, una excesiva acumulación de glucógeno puede producir una ruptura de los lisosomas y la consiguiente muerte celular. Por tanto, parte de los daños causados por la enfermedad podrían ser irreversibles a pesar de la aplicación de la TSE o de potenciales terapias génicas. Este problema afectaría, principalmente, a los pacientes que accedan a este tipo de tratamientos de una forma tardía.

Aunque todavía no hay demasiados resultados tangibles al respecto, la mayor esperanza para dichos pacientes podría estar en la combinación de la terapia génica con terapias de regeneración muscular mediante el uso de células madres adultas extraídas a partir de la médula ósea. De hecho, las terapias de regeneración muscular para la reparación de los daños producidos por las miopatías se están investigando desde hace ya varios años. Aunque la mayor parte de estos estudios todavía se llevan a cabo *in vitro*, con contadas aplicaciones en modelos animales, lo cierto es que, en los últimos años, se han producido avances muy significativos del conocimiento en dicho campo [112] [113] [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120]. El resultado más espectacular hasta el momento se ha obtenido en un modelo canino en el ámbito de la enfermedad de Duchenne [121], aunque, recientemente también se han desarrollado esfuerzos investigadores centrados específicamente en la enfermedad de Pompe [122]. Los mencionados adelantos en el campo de la regeneración muscular a partir de células madre, así como aquellos que se refieren a una mejor comprensión de los inductores de la regeneración muscular (como, por ejemplo, la tricostatina A) [123], e incluso los potenciales avances relacionados con la producción artificial de músculo, podrían ofrecer, en un futuro quizás no demasiado lejano, perspectivas más poderosas de curación para los pacientes afectados por la enfermedad de Pompe.

TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Durante los años noventa se llevaron a cabo, sin éxito, intentos de tratamiento de la enfermedad de Pompe mediante trasplantes de médula ósea. En el caso de la enfermedad de Pompe, esta campo de investigación lleva cierto tiempo abandonado, aunque se han producido avances significativos en el tratamiento mediante esta técnica para otras enfermedades lisosomales, como podrían ser la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick y la Mucopolisacarido-

sis. No puede descartarse que en los próximos años se retome este enfoque para el tratamiento de la enfermedad de Pompe en combinación con la TSE y/o las terapias génicas.

TERAPIA DE INHIBICIÓN DE SUBSTRATO

La terapia de inhibición de sustrato consiste en minimizar la biosíntesis de la sustancia causante de la enfermedad para evitar que grandes cantidades de dicho sustrato sean absorbidas por los lisosomas, con el consiguiente depósito del mismo como consecuencia de la deficiencia enzimática. Dicha terapia no proporciona una reversibilidad de los síntomas de las enfermedades lisosomales, pero puede retardar o impedir la acumulación de sustrato en los lisosomas en proporciones tóxicas. Para algunas enfermedades lisosomales, como la enfermedad de Gaucher, ya se han desarrollado fármacos que previenen con éxito la acumulación de sustrato en los lisosomas. Dichos medicamentos tienen la ventaja potencial de impedir también la acumulación del sustrato en el SNS. Además la administración de estos fármacos es mucho más sencilla que en caso de la TSE, pues tiene lugar por vía oral.

Para la enfermedad de Pompe no se ha diseñado todavía ningún fármaco que inhiba la síntesis del glucógeno antes de que éste sea absorbido por los lisosomas. Sin embargo, en teoría, esta opción podría ser también factible para la enfermedad de Pompe y no puede descartarse que se lleve a cabo durante los próximos años.

ADMINISTRACIÓN DE CHAPERONAS MOLECULARES

Una de las últimas novedades en la investigación en el ámbito de la enfermedad de Pompe es la utilización de chaperonas moleculares en un intento de paliar el defecto genético causante de la acumulación de glucógeno en los lisosomas [124] [125]. Estas chaperonas estarían formadas por grupos moleculares cuya función consistiría en ayudar al plegamiento adecuado de la alfa 1,4 glucosidasa dentro del proceso de síntesis proteica. En principio, las chaperonas moleculares no formarían parte de la estructura primaria de la proteína alfa 1,4 glucosidasa, sino que sólo se unirían a ella para ayudar en su plegamiento, ensamblaje y transporte celular a los lisosomas, donde se alcanzarían niveles de actividad biológica de la enzima propios de las personas sanas. En la actualidad, la compañía farmacéutica Amicus Therapeutics se encuentra organizando el inicio de la Fase II de un ensayo clínico para un fármaco que permitiría la administración oral de chaperonas moleculares a personas con la enfermedad de Pompe.

En cualquier caso, aunque los ensayos con chaperonas moleculares concluyeran con éxito, hay que tener en cuenta que dicha terapia tan sólo serviría para subsanar deficiencias enzimáticas provocadas por mutaciones que conlleven cambios

puntuales en la conformación tridimensional de la alfa 1,4 glucosidasa. Por tanto, en principio, su aplicación tan sólo podría resultar eficiente para pacientes que sufrieran mutaciones que alteren de forma puntual el plegamiento de la alfa 1,4 glucosidasa. En este caso, los mejores candidatos serían los enfermos que sufrieran mutaciones puntuales por cambio de sentido que provocaran la sustitución de un aminoácido por otro en el proceso de síntesis proteica. Es menos probable que resulte eficaz en otros tipos de mutaciones (mutaciones sin sentido, deleciones, inserciones, translocaciones, inversiones, y mutaciones de procesamiento intrónico). Aunque, en teoría, algunas mutaciones enmarcadas en estas últimas categorías también podrían resultar en defectos en el plegamiento de la proteína, lo más normal es que los pacientes afectados por las mismas produzcan proteínas incompletas o aberrantes en lugar de una enzima con su estructura tridimensional puntualmente defectuosa. Siendo esto así, cabe preguntarse si tiene sentido desarrollar una terapia que potencialmente tan sólo beneficiaría a un segmento de la, ya de por sí minoritaria, población de enfermos de Pompe. De hecho, las mutaciones con mayor incidencia en la población mundial de enfermos son mutaciones que dan lugar a la formación de una proteína incompleta. Según un estudio relativamente reciente, en España tan sólo el 30% de los enfermos españoles son portadores de alguna mutación por cambio de sentido que quizá pudiera responder positivamente a una terapia de administración de chaperonas moleculares [126]. Además, existen decenas de mutaciones distintas por cambio de sentido y no es probable que el uso de chaperonas moleculares resulte igualmente eficaz para todas ellas.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La posibilidad de medicación de los pacientes mediante la TSE supone que un diagnóstico precoz de la enfermedad se convierta en un proceso esencial para que los enfermos no desarrollen secuelas irreversibles con anterioridad a su tratamiento [127]. Esto adquiere especial relevancia para la variedad infantil de la enfermedad, donde un retraso en el diagnóstico de tan sólo unas semanas puede condicionar de forma definitiva la evolución futura del paciente, incluso si se le proporciona la TSE. La AEEG considera que no existe un suficiente grado de concienciación en los hospitales españoles sobre este aspecto, y que, con demasiada frecuencia, no se procede con la celeridad necesaria en el diagnóstico ante una sospecha de la enfermedad de Pompe.

En la variedad infantil de la enfermedad los síntomas son por sí solos concluyentes. Aunque es cierto que, por separado, muchos de los síntomas descritos en esta guía aparecen también en otras enfermedades, el conjunto de los mismos se presenta tan sólo en la variedad infantil de la enfermedad de Pompe. Por otra parte, los síntomas de las variedades tardías demuestran también, sin ningún género de dudas, que se está en presencia de una miopatía, por lo que es necesario desarrollar, sin pérdida de tiempo, las pruebas que a continuación se describen para con-

firmar o descartar la enfermedad de Pompe. La AEEG estima que, dada la gravedad de esta terrible enfermedad, se debe dar prioridad absoluta en la realización de pruebas a los pacientes que se presenten en los centros hospitalarios con los síntomas aquí descritos.

El diagnóstico de la enfermedad implicaría la realización de las siguientes pruebas, en el orden que a continuación se presenta:

- **Análisis de laboratorio.** Ante la presencia de dificultades alimentarias, sudoración, macroglosia, hepatomegalia, cianosis, respiración entrecortada (en la variedad infantil) e hipotonía (en todas la variedades) debe procederse con los análisis de laboratorio pertinentes. Los análisis sanguíneos pondrán de relieve niveles de CPK elevados y niveles por encima de lo normal de las enzimas hepáticas GOT, GPT, GGT y/o LDH. En la variedad infantil de la enfermedad los análisis de orina pueden resultar en niveles elevados de oligosacáridos.
- **Pruebas cardiacas.** En la variedad infantil debe procederse con la realización de una **radiografía** que, si detecta la presencia de cardiomegalia, debe completarse con una **ecocardiografía** con el objeto de identificar la presencia de una miocardiopatía hipertrófica, obstructiva o no obstructiva, y con un **electrocardiograma** que presentará un patrón característico definido por acortamientos del intervalo PR y por complejos QRS gigantes.
- **Electromiograma.** Presenta un patrón característico de la enfermedad de Pompe definido por un patrón miopático con descargas pseudo-miotónicas (descargas miotónicas sin miotonía clínica), con potencial de fibrilación, ondas positivas y un exceso de irritabilidad eléctrica.
- **Patología del músculo.** Si las pruebas anteriores son positivas debe confirmarse la enfermedad mediante una **biopsia muscular** que debe llevarse a cabo con extrema urgencia. La AEEG estima que, con demasiada frecuencia, se alarga innecesariamente el tiempo de acceso al quirófano de los enfermos de Pompe, que, a veces, deben esperar durante semanas, pues estos se encuentran reservados para practicar intervenciones a otros pacientes que no resultan determinantes para la vida (como por ejemplo, una operación de fimosis). Estos retrasos pueden afectar de manera decisiva al devenir de la enfermedad, pues restan eficacia al tratamiento con la TSE. Es recomendable que la biopsia del músculo se tinte con PAS, aunque también están prescritas las tinturas con HE y Fosfatasa Ácida. En pocos días, el análisis microscópico de la biopsia detectará una miopatía vacuolar por acumulación de glucógeno, característica únicamente de la enfermedad de Pompe [128] [129].
- **Análisis bioquímico.** Los resultados del análisis microscópico de la biopsia muscular deben bastar para aplicar de forma urgente la TSE a los pacientes afectados por la variedad infantil, si la familia accede a ello, pues, en dicha variedad, la progresión de la enfermedad es demasiado rápida y no es razonable esperar a los resultados de análisis posteriores. Aun así, para todos los pacientes resulta conveniente confirmar el grado exacto de deficiencia de la en-

zima alfa 1,4 glucosidasa mediante un análisis bioquímico. Para los pacientes infantiles se recomienda que se realice una **medición de la actividad enzimática en los linfocitos**, incluso con anterioridad a la toma de la biopsia muscular, pues dicho análisis únicamente requiere una extracción sanguínea y los resultados estarían disponibles en tan sólo una semana. Este tipo de análisis tiene una alta fiabilidad, aunque en algunos casos puede resultar no concluyente, por lo que para todos los pacientes (infantiles y tardíos) debe también llevarse a cabo una medición exacta del grado de severidad de la enfermedad mediante una **determinación del grado de actividad enzimática en fibroblastos** cultivados a partir de una biopsia de piel, que debe ser tomada en el momento de la extracción de la biopsia muscular. El cultivo y análisis de los fibroblastos puede llevar aproximadamente cuatro semanas, aunque hay cierto riesgo de que la muestra se estropee durante las primeras semanas de cultivo. Por tanto, la AEEG considera deseable que, al menos, se manden dos muestras alternativas a distintos laboratorios patológicos con el objeto de minimizar las posibles secuelas que podría tener para los enfermos un retraso innecesario en el diagnóstico de la enfermedad.

Una vez diagnosticada la enfermedad debe ofrecerse de forma urgente a los pacientes la posibilidad de acceder a la TSE, por lo que la AEEG considera prioritario que se agilicen al máximo los trámites burocráticos para la obtención del medicamento.

En este aspecto, la AEEG quiere poner de relieve que el acceso a la TSE por parte de los pacientes afectados por las variedades tardías de la enfermedad es una cuestión que no plantea duda alguna, pues es la única alternativa que existe, en la actualidad, para frenar la progresión mortal de la enfermedad. En relación con la variedad infantil de la enfermedad, los médicos responsables tienen la obligación de diagnosticar de forma urgente la enfermedad y de informar a las familias de las posibles consecuencias de la aplicación de la TSE y de las incertidumbres asociadas a la misma, sin mediatizar, en absoluto, la decisión última de éstas. Un acceso temprano a la TSE puede suponer que los pacientes infantiles alcancen una calidad de vida más que aceptable, aunque, por el contrario, también puede resultar en una prolongación de la vida con un alto grado de discapacidad. Una vez recibida la información, han de ser las familias, y no los médicos, las que, asumiendo los riesgos, decidan sobre la opción a seguir.

En cualquier caso, puede ser conveniente repetir con cierta periodicidad algunas de las pruebas (análisis de laboratorio, ecocardiografías, biopsia del músculo) a los pacientes que acceden a la TSE, con el objeto de determinar con exactitud los efectos de la terapia. En este último aspecto, debe tenerse en cuenta que también se ha desarrollado la posibilidad de medir los niveles de glucógeno acumulado en el músculo mediante la aplicación de técnicas de resonancia magnética [130], evitándose de esta manera la recurrencia a procedimientos de control agresivos, como puede ser la extracción de biopsias musculares.

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y CONSEJO GENÉTICO

La enfermedad de Pompe se puede detectar prenatalmente, y la AEEG recomienda que las familias con antecedentes directos o indirectos, principalmente de la variedad infantil de la enfermedad, realicen alguna de las siguientes pruebas de detección en posteriores embarazos:

- Medición de la actividad enzimática a partir de una amniocentesis.
- Medición de la actividad enzimática a partir de una biopsia de las vellosidades coriónicas, utilizando 4MUG como sustrato. Esta técnica permite la detección precoz a las doce semanas de embarazo y los resultados pueden estar disponibles tan sólo en un par de días.

De igual forma, es posible realizar pruebas del talón para la detección de la enfermedad en los recién nacidos [131] [132] [133] [134] [135]. Estas pruebas ya se llevan a cabo de manera rutinaria en algunos países, aunque no en España. La AEEG aboga por la inclusión obligatoria de las pruebas neonatales para la enfermedad de Pompe en los programas españoles para la detección precoz de errores innatos del metabolismo, al menos en aquellas provincias en las que haya evidencia de una incidencia particularmente alta de la enfermedad.

Por último, la AEEG estima que todavía no se han alcanzado niveles apropiados de consejo genético en los centros españoles que han tratado a pacientes y familias afectados por la enfermedad. Normalmente, los centros hospitalarios no toman la iniciativa de llevar a cabo estudios tendentes a identificar las mutaciones genéticas causantes de la enfermedad. La AEEG considera que este tipo de estudios debe extenderse no sólo a los pacientes, sino a todos sus ascendientes vivos, con el objeto de identificar al mayor número posible de portadores de la enfermedad y de minimizar la futura incidencia de la misma. La caracterización genético-molecular de la enfermedad puede tener además múltiples aplicaciones, tales como una previsión más exacta de la progresión de la enfermedad en los pacientes afectados, la facilitación de la aplicación de terapias génicas o de administración de chaperonas en el futuro, la detección prenatal de la enfermedad, y la selección de ovocitos no portadores para técnicas de inseminación artificial en las familias afectadas. El diagnóstico genético pre-implantacional de la enfermedad de Pompe todavía no se ha llevado a cabo en España, aunque es técnicamente posible realizarlo si se conoce la naturaleza exacta de las mutaciones causantes de la enfermedad.

PARA MÁS INFORMACIÓN

Aquellos médicos interesados en obtener más información sobre la enfermedad y su tratamiento, pueden ponerse en contacto con el asesor médico de la AEEG en la siguiente dirección:

Dr. Manuel J. Lorente Acosta
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Hospital Torrecárdenas
Paraje Torrecárdenas s/n.
04009 Almería
Teléfono: 950 016 909
Correo-e: mlorente@arrakis.es

El Dr. Lorente es, sin duda, el médico español con una información más actualizada sobre la enfermedad de Pompe y su posible tratamiento, pues lleva años asistiendo de forma regular a todos los congresos internacionales sobre la enfermedad y está en contacto permanente con los médicos e investigadores que han desarrollado la TSE. En la actualidad, está aplicando la TSE a un paciente en el Hospital de Torrecárdenas de Almería por lo que es una magnífica referencia de contacto para aquellos médicos que deseen involucrarse en el tratamiento de pacientes afectados por la enfermedad de Pompe.

REFERENCIAS

- [1] Hirschhorn R y AJ Reuser (2001) "Glycogen storage disease type II: Acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency", en Scriver, CR et al eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 3389-3420.
- [2] Fukuda T et al (2007) "Acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease)", *Current Neurology and Neuroscience Reports*; **7** (1): 71-77.
- [3] Von Baethmann M, Straub V y A Reuser (2009) "Pompe disease", *Pharmazie in unserer Zeit*; **38** (1): 97.
- [4] Van der Ploeg y A Reuser (2008) "Pompe's disease", *Lancet*; **372** (9646): 1342-1343.
- [5] McKusick VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry n° 232300
- [6] Chien YH et al (2008) "Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program", *Pediatrics*; **122** (1): e39-45.
- [7] Kroos et al (2008) "Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format of severity rating", *Human Mutations*; **29** (6): E13-26.
- [8] Pittis MG et al (2008) "Molecular and functional characterization of eight novel GAA mutations in Italian infants with Pompe disease", *Human Mutations*; **29** (6): E27-36.
- [9] Wan L et al (2008) "Identification of eight novel mutations of the acid alpha-glucosidase gene causing the infantile or juvenile form of glycogen storage disease type II", *Journal of Neurology*; **255** (6): 831-838.
- [10] Engel A y R Hirschhorn (1994) "Metabolic disorders affecting muscle: acid maltase deficiency", en Engel, A y C Franzini-Armstrong eds. *Myology: Basic and clinical*. 2nd ed. New York. McGraw-Hill; pp. 1533-1551.
- [11] Van den Houe H et al (2003) "The natural course of infantile Pompe disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature", *Pediatrics*; **112** (2): 332-340.

- [12] Nicolino M et al (2004) "Natural history of infantile onset Pompe disease (IOPD): Results from a retrospective chart review study." *Proceedings of the 2004 Annual Symposium on Lysosomal Storage Disorders*.
- [13] Marsden D (2005) "Infantile onset Pompe disease: a report of physician narratives from an epidemiologic study", *Genetics in Medicine*; **7** (2): 147-150.
- [14] Kishnani PS et al (2006) "A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease", *Journal of Pediatrics*; **148** (5): 671-676.
- [15] Fayssoil A (2008) "Cardiomyopathy in Pompe's disease", *European Journal of Internal Medicine*; **19** (1): 57-59.
- [16] Slonim AE et al (2000) "Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency", *Journal of Pediatrics*; **137** (2): 283-285.
- [17] Winkel LP et al (2005) "The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases", *Journal of Neurology*; **252** (8): 875-884
- [18] Hagemans ML et al (2005) "Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients", *Brain*; **128** (Pt 3): 671-677.
- [19] Hagemans ML et al (2005) "Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration", *Neurology*; **64** (12): 2139-2141.
- [20] Wokke JH et al (2008) "Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study", *Muscle and Nerve*; **38** (4): 1236-1245.
- [21] Van der Beek NA et al A (2008) "Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease", *Neuromuscular Disorders*; en prensa.
- [22] Mellies U y F Lofaso (2009) "Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement", *Respiratory Medicine*; en prensa.
- [23] Mellies U et al (2001) "Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency", *Neurology*; **57**:1290-1295.
- [24] Refai D et al (2008) "Thrombotic complications of a basilar artery aneurysm in a young adult with Pompe disease", *Surgical Neurology*; **70** (5): 518-520.

- [25] Brettschneider J et al (2008) "Intracerebral hemorrhage in a patient with glycogenosis type II (Pompe disease): is there a pathophysiological relationship?", *Muscle and Nerve*; **38** (3): 1211-1212.
- [26] Slonim AE et al (1983) "Improvement of muscle function in acid maltase deficiency by high-protein therapy", *Neurology*; **33**: 34-38.
- [27] Umpleby AM et al (1989) "The effect of a high protein diet on leucine and alanine turnover in acid maltase deficiency", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; **52**: 954-961.
- [28] Bodamer OA et al (1997) "Dietary treatment in late-onset acid maltase deficiency", *European Journal of Pediatrics*; **156** Suppl 1: 39-42.
- [29] Selak, MA et al (1999) "Mitochondrial activity in Pompe's disease", *Pediatric Neurology*; **23** (1): 54-57.
- [30] Bodamer OA et al (2000) "The effects of L-alanine supplementation in late-onset glycogen storage disease type II", *Neurology*; **55**: 710-712.
- [31] Bodamer OA et al (2002) "L-alanine supplementation in late infantile glycogen storage disease type II", *Pediatric Neurology*; **27** (2): 145-146.
- [32] Hanna R et al (2007) "Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication", *Pediatric Radiology*; **37** (5): 437-445.
- [33] Khan A et al (2007) "Osteopenia, increased risk and improvement in bone density with the use of Bisphosphonates in patients with Pompe disease", *Bone*; **40** (6, 1): S54.
- [34] Martiniuk F et al (2000) "Correction of glycogen storage disease type II by enzyme replacement with a recombinant human acid maltase produced by over-expression in a CHO-DHFR(neg) cell line", *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **276** (3): 917-923.
- [35] Van den Hout H et al (2000) "Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients", *Lancet*; **356**: 397-398.
- [36] Van den Hout H et al (2000) "First clinical test with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk shows therapeutic effect in Pompe patients", *American Journal of Human Genetics*; **67**: supplement to volume 67, 10.

[37] Van den Hout JM et al (2001) "Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human glucosidase from rabbit milk", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **24**: 266-274.

[38] Amalfitano A et al (2001) "Recombinant human acid- α -glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial", *Genetics in Medicine*; **3**: 132-138.

[39] Klinge L et al (2002) "Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease", *Proceedings of the 2002 European Society of Human Genetics Conference*.

[40] Kishnani P et al (2002) "Treatment of Classical Infantile Pompe Disease (CIPD) with recombinant human acid alpha glucosidase (rhgaa): preliminary six month data from a phase 2 study", *Proceedings of the 2002 American Society of Human Genetics Annual Meeting*.

[41] Kishnani P et al (2003) "Enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha glucosidase in infantile Pompe disease: Duke experience", *Proceedings of the 2003 International Pompe Conference*.

[42] Winkel LP et al (2003) "Morphological changes in muscle tissue of patients with infantile Pompe's disease receiving enzyme replacement therapy", *Muscle and Nerve*; **27** (6): 743-751.

[43] Winkel LP et al (2004) "Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: A three-year follow-up", *Annals of Neurology*; **55** (4): 495-502.

[44] Kishnani P et al (2004) "Enzyme Replacement Therapy (ERT) for infantile onset Pompe disease: Long term follow-up results", *Proceedings of the 2004 Annual Symposium on Lysosomal Storage Disorders*.

[45] Van den Hout JM et al (2004) "Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human α -glucosidase from milk", *Pediatrics*; **113** (5): 448-457.

[46] Klinge L et al (2005) "Enzyme replacement therapy in classical infantile Pompe disease: results of a ten-month follow-up study", *Neuropediatrics*; **36** (1): 6-11.

- [47] Klinge L et al (2005) "Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial", *Neuromuscular Disorders*; **15** (1): 24-31.
- [48] Van der Beek NA et al (2005) "Pompe disease (glycogen storage disease type II): clinical features and enzyme replacement therapy", *Acta Neurologica Belgica*; **106** (2): 82-86.
- [49] Thurberg BL et al (2006) "Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease", *Laboratory Investigation*; **86** (12): 1208-1220.
- [50] Kishnani PS et al (2007) "Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease", *Neurology*; **68** (2): 99-109.
- [51] Wagner KR (2007) "Enzyme replacement for infantile Pompe disease: the first step toward a cure", *Neurology*; **68** (2): 88-89.
- [52] Rossi, M et al (2007) "Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from chinese hamster ovary cells", *Journal of Child Neurology*; **22** (5): 565-573.
- [53] Ravaglia S et al (2008) "Enzyme replacement therapy in severe adult-onset glycogen storage disease type II", *Advances in Therapy*; **25** (8): 820-829.
- [54] Case LE et al (2008) "Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advance late-onset Pompe disease: a case study", *Molecular Genetics and Metabolism*; **95** (4): 233-235.
- [55] Hamdan MA et al (2008) "Early administration of enzyme replacement therapy for Pompe disease: short-term follow-up results", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; en prensa.
- [56] Merk T et al (2009) "Glycogen storage disease type II (Pompe disease) – influence of enzyme replacement therapy in adults", *European Journal of Neurology*; en prensa.
- [57] Levine JC et al (2008) "Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease", *Pediatric Cardiology*; **29** (6): 1033-1042.

- [58] Huang PK et al (2008) "Torsade de pointes ventricular tachycardia during elective intubation in a patient with Pompe disease", *Paediatric Anaesthesia*; **18** (4): 346-348.
- [59] McDowell R et al (2008) "Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease", *Genetics in Medicine*; **10** (10): 758-762.
- [60] Raben N et al (2005) "Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers", *Molecular Therapy*; **11** (1): 48-56.
- [61] MoVie-Wylie JC et al (2008) "Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid alpha-glucosidase preparations for the treatment of Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **94** (4): 448-455.
- [62] Fukuda T et al (2006) "Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease", *Molecular Therapy*; **14** (6): 831-839.
- [63] Fukuda T et al (2006) "Autophagy and lysosomes in Pompe disease", *Autophagy*; **2** (4): 318-320.
- [64] Fukuda T et al (2006) "Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease", *Annals of Neurology*; **59** (4): 700-708.
- [65] Malicdan MC et al (2008) "Lysosomal myopathies: an excessive build-up in autophagosomes is too much to handle", *Neuromuscular Disorders*; **18** (7): 521-529.
- [66] Raben N et al (2008) "Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease", *Human Molecular Genetics*; **17** (24): 3897-3908.
- [67] Raben N et al (2009) "When more is less: excess and deficiency of autophagy coexist in skeletal muscle in Pompe disease", *Autophagy*; **5** (1): 111-113.
- [68] Cerini E et al (2007) "Pompe's disease: the role of early diagnosis and treatment", *Pediatrica Medica e Chirurgica*; **29** (5): 270-272.
- [69] Hawes ML et al (2007) "Differential muscular glycogen clearance after enzyme replacement therapy in a mouse model of Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **91** (4): 343-351.

- [70] Sun B et al (2007) "Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease: after the induction of immune tolerance", *American Journal of Human Genetics*; **81** (5): 1042- 1049.
- [71] Joseph A et al (2008) "Immune tolerance induction to enzyme-replacement therapy by co-administration of short-term, low-dose methotrexate in a murine Pompe disease model", *Clinical and Experimental Immunology*; **152** (1): 138-146.
- [72] Mendelsohn NJ et al (2009) "Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease", *New England Journal of Medicine*; **360** (2): 194- 195.
- [73] Zhu Y et al (2005) "Carbohydrate-remodelled acid alpha-glucosidase with higher affinity for the cation-independent mannose 6-phosphate receptor demonstrates improved delivery to muscles of Pompe mice", *Biochemical Journal*; **389** (3): 619-628.
- [74] Cardone M et al (2008) "Abnormal mannose-6-phosphate receptor trafficking impairs recombinant alpha-glucosidase uptake in Pompe disease fibroblasts", *Pathogenetics*; **1** (1): 6.
- [75] Matalon R et al (2006) "Hyaluronidase increases the biodistribution of acid alpha-1,4 glucosidase in the muscle of Pompe disease mice: An approach to enhance the efficacy of enzyme replacement therapy", *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **350** (3): 783-787.
- [76] Bijvoet AG et al (1998) "Recombinant human acid glucosidase: high level production in mouse milk, biochemical characteristics, and correction of enzyme deficiency in GSDII KO mice", *Human Molecular Genetics*; **7**: 1815 –1824.
- [77] Bijvoet AG et al (1999) "Human acid glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II", *Human Molecular Genetics*; **8**: 2145 –2153.
- [78] Kikuchi T (1998) "Clinical and metabolic correction of Pompe disease by enzyme therapy in acid maltase-deficient quail", *Journal of Clinical Investigation*; **101**: 827-833.
- [79] Raben N et al (2002) "Glycogen stored in skeletal but not in cardiac muscle in acid glucosidase mutant (Pompe) mice is highly resistant to transgene-encoded human enzyme", *Molecular Therapy*; **6** (5): 601-608.
- [80] Raben N et al (2003) "Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **80**: 159-169.

[81] Hunley T et al (2003) "Nephrotic syndrome complicating recombinant human acid alpha glucosidase (rhgaa) replacement therapy in a patient with infantile Pompe disease", *Proceedings of the 2003 American College of Medical Genetics Meeting*.

[82] Martini C et al (2001) "Intractable fever and cortical neuronal glycogen storage in glycogenesis type 2", *Neurology*; **57** (5): 906-908.

[83] Skrinar A et al (2004) "Mental development in patients with Infantile Onset Pompe Disease (IOPD) treated with Enzyme Replacement Therapy (ERT)", *Proceedings of the 2004 Annual Symposium on Lysosomal Storage Disorders*.

[84] Chien YH et al (2006) "Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy", *Pediatric Research*; **60** (3): 349-352.

[85] Kamphoven J et al (2004) "Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse", *Neurobiology of Disease*; **16** (1): 14-20.

[86] Amalfitano A et al (1999) "Systemic correction of the muscle disorder glycogen storage disease type II after hepatic targeting of a modified adenovirus vector encoding human acid-alpha-glucosidase", *Proceedings of the National Academic of Science USA*; **96** (16): 8861-8866.

[87] Pauly DF et al (2001) "Intercellular transfer of the virally derived precursor form of acid alpha-glucosidase corrects the enzyme deficiency in inherited cardioskeletal myopathy Pompe disease", *Human Gene Therapy*; **12** (5): 527-38.

[88] Ding E et al (2001) "Long term efficacy after [E1-,polymerase-] adenovirus mediated transfer of the human acid- α -glucosidase gene into GSD-II knockout mice", *Human Gene Therapy*; **12**: 955-965.

[89] Ding E et al (2002) "Efficacy of gene therapy for a prototypical lysosomal storage disease (GSD-II) is critically dependent on vector dose, transgene promoter, and the tissues targeted for vector transduction", *Molecular Therapy*; **5** (4): 436-46.

[90] Xu F et al (2004) "Improved efficacy of gene therapy approaches for Pompe disease using a new, immune-deficient GSD-II mouse model", *Gene Therapy*; **11** (21): 1590-1598.

- [91] Xu F et al (2005) "Glycogen storage in multiple muscles of old GSD-II mice can be rapidly cleared after a single intravenous injection with a modified adenoviral vector expressing hGAA", *Journal of Gene Medicine*; **7** (2): 171-178.
- [92] Sun B et al (2005) "Efficacy of an adeno-associated virus 8-pseudotyped vector in glycogen storage disease type II", *Molecular Therapy*; **11** (1): 57-65.
- [93] Cresawn KO et al (2005) "Impact of humoral immune response on distribution and efficacy of recombinant adeno-associated virus-derived acid alpha-glucosidase in a model of glycogen storage disease type II", *Human Gene Therapy*; **16** (1): 68-80.
- [94] Sun B et al (2005) "Correction of glycogen storage disease type II by an adeno-associated virus vector containing a muscle-specific promoter", *Molecular Therapy*; **11** (6): 889-898.
- [95] Franco LM et al (2005) "Evasion of immune responses to introduced human acid alpha-glucosidase by liver-restricted expression in glycogen storage disease type II", *Molecular Therapy*; **12** (5): 876-884.
- [96] Kiang A et al (2006) "Fully deleted adenovirus persistently expressing GAA accomplishes long-term skeletal muscle glycogen correction in tolerant and non-tolerant GSD-II mice", *Molecular Therapy*; **13** (1): 127-134.
- [97] Sun B et al (2006) "Enhanced efficacy of an AAV vector encoding chimeric, highly secreted acid alpha-glucosidase in glycogen storage disease type II", *Molecular Therapy*; **14** (6): 822-830
- [98] Ziegler RJ et al (2008) "Ability of adeno-associated virus serotype 8-mediated hepatic expression of acid alpha-glucosidase to correct the biochemical and motor function deficits of presymptomatic and symptomatic Pompe mice", *Human Gene Therapy*; **19** (6): 609-621.
- [99] Fraitas TJ et al (2002) "Correction of the enzymatic and functional deficits in a model of Pompe disease using adeno-associated virus vectors", *Molecular Therapy*; **5** (5 Pt 1): 571-578.
- [100] Martin-Touaux E et al (2002) "Muscle as a putative producer of acid alpha-glucosidase for glycogenosis type II gene therapy", *Human Molecular Genetics*; **11** (14): 1637-1645.

[101] Lin CY et al (2002) "Adeno-associated virus-mediated transfer of human acid maltase gene results in a transient reduction of glycogen accumulation in muscle of Japanese quail with acid maltase deficiency", *Gene Therapy*; **9** (9): 554-563.

[102] Sun B et al (2003) "Long-term correction of glycogen storage disease type II with a hybrid Ad-AAV vector", *Molecular Therapy*; **7** (2): 193-201.

[103] Mah C et al (2005) "Sustained correction of glycogen storage disease type II using adeno-associated virus serotype 1 vectors", *Gene Therapy*; **12** (18): 1405-1409.

[104] Pacak CA et al (2006) "Recombinant Adeno-Associated Virus Serotype 9 Leads to Preferential Cardiac Transduction In Vivo", *Circulation Research*; **99** (4): e3-9.

[105] Mah C et al (2007) "Physiological correction of Pompe disease by systemic delivery of adeno-associated virus serotype 1 vectors", *Molecular Therapy*; **15** (3): 501-507.

[106] Sun B et al (2008) "Correction of multiple striated muscles in murine Pompe disease through adeno-associated virus-mediated gene therapy", *Molecular Therapy*; **16** (8): 1366-1371.

[107] Douillard-Guilloux G et al (2008) "Modulation of glycogen synthesis by RNA interference: towards a new therapeutic approach for glycogenosis type II", *Human Molecular Genetics*; **17** (24): 3876-3886.

[108] Richard E et al (2008) "Correction of glycogenosis type 2 by muscle-specific lentiviral vector", *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*; **44** (10): 397-406.

[109] Mah, C et al (2004) "A new method for recombinant adeno-associated virus vector delivery to murine diaphragm", *Molecular Therapy*; **9** (3): 458-463.

[110] Martiniuk F et al (2002) "Helios gene gun particle delivery for therapy of acid maltase deficiency", *DNA Cell Biology*; **21** (10): 717-725.

[111] Lu IL et al (2003) "Correction/mutation of acid alpha-D-glucosidase gene by modified single-stranded oligonucleotides: in vitro and in vivo studies", *Gene Therapy*; **10** (22): 1910-1916.

[112] Asakura A et al (2001) "Muscle satellite cells are multipotential stem cells that exhibit myogenic, osteogenic, and adipogenic differentiation", *Differentiation*; **68** (4-5): 245-253.

- [113] Zammit P y J Beauchamp (2001). "The skeletal muscle satellite cell: stem cell or son of stem cell?", *Differentiation*; **68** (4-5): 193-204.
- [114] Goodell MA et al (2001). "Stem cell plasticity in muscle and bone marrow", *Annals of the New York Academy of Science*; **938**: 208-220.
- [115] Seale P et al (2001) "The potential of muscle stem cells", *Developmental Cell*; **1** (3): 333-342.
- [116] Li Y y J Huard (2002) "Differentiation of muscle-derived cells into myofibroblasts in injured skeletal muscle", *American Journal of Pathology*; **161** (3): 895-907.
- [117] Qu-Petersen Z et al (2002) "Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle regeneration", *Journal of Cell Biology*; **157** (5): 851-864.
- [118] Asakura A (2003) "Stem cells in adult skeletal muscle", *Trends in Cardiovascular Medicine*; **13** (3): 123-128.
- [119] Camargo FD et al (2003) "Single hematopoietic stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates", *Nature Medicine*; **9** (12): 1520-1527.
- [120] Kobinger GP et al (2003) "Correction of the dystrophic phenotype by in vivo targeting of muscle progenitor cells", *Human Gene Therapy*; **14** (15): 1441-1449.
- [121] Blot M et al (2006) "Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs", *Nature*; **444** (7119): 574-579.
- [122] Mori J et al (2008) "Hematopoietic contribution to skeletal muscle regeneration in acid alpha-glucosidase knockout mice", *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*; **56** (9): 811-817.
- [123] Iezzi S et al (2004) "Deacetylase inhibitors increase muscle cell size by promoting myoblast recruitment and fusion through induction of follistatin", *Developmental Cell*; **6** (5): 673-684.
- [124] Parenti G et al (2007) "Pharmacological enhancement of mutated alpha-glucosidase activity in fibroblasts from patients with Pompe disease", *Molecular Therapy*; **15** (3): 508-514.

- [125] Okumiya T et al (2007) "Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II", *Molecular Genetics and Metabolism*; **90** (1): 49-57.
- [126] Gort L, MJ Coll y A Chabás A (2007) "Glycogen storage disease type II in Spanish patients: High frequency of c.1076-1G>C mutation", *Molecular Genetics and Metabolism*; **92** (1-2):183-187.
- [127] Winchester B et al (2008) "Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting", *Molecular Genetics and Metabolism*; **93** (3): 275-281.
- [128] Wierzba-Bobrowicz T et al (2007) "Adult glycogenosis type II (Pompe's disease): morphological abnormalities in muscle and skin biopsies compared with acid alpha-glucosidase activity", *Folia Neuropathologica*; **45** (4): 179-186.
- [129] Lewandowska E et al (2008) "Pathology of skeletal muscle cells in adult-onset glycogenosis type II (Pompe disease): ultrastructural study", *Folia Neuropathologica*; **46** (2): 123-133.
- [130] Wary C et al (2003) "Evaluation of muscle glycogen content by ¹³C NMR spectroscopy in adult-onset acid maltase deficiency", *Neuromuscular Disorders*; **13** (7-8): 545-553.
- [131] Umaphysivam K et al (2001) "Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease", *Clinical Chemistry*; **47** (8): 1378-1383.
- [132] Gelb MH et al (2006) "Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **29** (2-3): 397-404.
- [133] Kemper AR et al (2007) "Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations", *Pediatrics*; **120** (5): e1327-1334.
- [134] Dajnoki A et al (2008) "Newborn screening for Pompe disease by measuring acid alpha-glucosidase activity using tandem mass spectrometry", *Clinical Chemistry*; **54** (10): 1624-1629.
- [135] Zhang XK et al (2008) "Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry", *Clinical Chemistry*; **54** (10): 1725-1728.

Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa, siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG.

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B

30820 Alcantarilla

Murcia (España)

Telf. 675 62 96 85

Fax 968 93 88 13

[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)

Correo-e: amhernan@ual.es

Correo-e: jfsalido@inia.es



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
<http://www.enfermedades-raras.org>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)
[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
- International Pompe Association (IPA)
[http:// www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)



**GUÍA INFORMATIVA PARA
LA GLUCOGENOSIS TIPO III
(ENFERMEDAD DE CORI-FORBES)**

2ª edición

Alberto Molares Vila

Enero de 2009

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

Guías informativas de la AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori-Forbes.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)
C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B
30820 Alcantarilla
Murcia (España)
Telf. 654 16 26 81
Fax 968 93 88 13
Página web: <http://www.glucogenosis.org/>
Correo-e: amhernan@ual.es
Correo-e: amolares@gmail.com

La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

- Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.

- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.
- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.



¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES?

La enfermedad de Cori-Forbes es un desorden metabólico autosómico recesivo, causado por la deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno y asociado a una acumulación de glucógeno con cadenas anormalmente cortas. La mayoría de los pacientes tienen deficiencia de esta enzima tanto en el hígado como en el músculo (IIIa), pero cerca del 15% tienen deficiencia de la enzima únicamente en el hígado (IIIb) [1]. Estos subtipos han sido explicados por diferencias en la expresión de la enzima deficiente en tejidos humanos [2]. En casos raros, la pérdida selectiva de solamente una de las dos actividades desramificantes, glucosidasa o transferasa, da lugar al tipo IIIc o al IIId, respectivamente. [3-4]. Clínicamente, los pacientes con glucogenosis tipo III presentan en la lactancia, o en la primera infancia, hepatomegalia, hipoglucemia y retraso en el crecimiento. La debilidad muscular en aquellos con el tipo IIIa es mínima en la infancia pero puede llegar a ser más severa en adultos; algunos pacientes desarrollan cardiomiopatías.

SINÓNIMOS

Déficit de Debrancher

Enfermedad de Cori-Forbes

Déficit de Amilo 1,6 Glucosidasa

Enfermedad por Depósito de Glucógeno, Tipo III

Glucogenosis Tipo III

Entrada nº 232400 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [5].

Símbolo del gen: AGL (glycogen debrancher enzyme)

La enfermedad de Cori-Forbes puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Enfermedades metabólicas.
- Enfermedades de depósito.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras o minoritarias.

INCIDENCIA

La glucogenosis tipo III, al ser una enfermedad autosómica recesiva, afecta por igual a hombres y mujeres y está distribuida por varias razas y grupos étnicos. Se estima que en Europa se da un caso por cada 80.000 nacidos vivos. La frecuencia de esta enfermedad es más alta en ciertas poblaciones, tales como los Inuit de Norteamérica y los judíos sefardíes descendientes de la población del norte de África, entre los cuales la incidencia es aproximadamente de uno por cada 5.000 y de uno por cada 5.400 nacimientos, respectivamente [6]. Todos los pacientes de raza judía provenientes del norte de África tienen la variante IIIa [7]. También para la variante IIIa se ha detectado la mayor prevalencia en las Islas Feroe (Dinamarca), con uno por cada 3.600 individuos [8].



* Distribución geográfica de la glucogenosis tipo III en España según datos de la AEEG.

De acuerdo con los datos de la AEEG, en España la enfermedad presenta casos puntuales en dos comunidades autónomas: Galicia y Extremadura, aunque, probablemente, existen casos sin diagnosticar en otras comunidades autónomas.

CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES

La glucogenosis tipo III está causada por una deficiencia de la actividad de la enzima desramificante del glucógeno, que dificulta la liberación de glucosa a partir del glucógeno, pero no afecta a la liberación de la glucosa en la gluconeogénesis. La mayoría de pacientes tienen afectados tanto los músculos, en general, como el hígado (tipo IIIa). Sin embargo, algunos pacientes (aproximadamente el 15 % de todos los casos tipo III) tienen sólo afectado el hígado, sin aparente enfermedad muscular (tipo IIIb). Desde las primeras etapas de la infancia, ambas variantes son casi indistinguibles de la tipo I, manifestando hepatomegalia, hipoglucemia, hiperlipidemia y retraso en el crecimiento. En el tipo III, sin embargo, los niveles en sangre de lactato y ácido úrico son habitualmente normales y, en cambio, las elevaciones de las transaminasas hepáticas son prominentes. Los síntomas hepáticos mejoran con la edad y desaparecen después de la pubertad [9].

Todas las formas de glucogenosis tipo III muestran un patrón hereditario autosómico recesivo y están causadas por varias mutaciones en la banda 1p21 del cromosoma uno. Debido a que muchas mutaciones en el gen desramificante *AGL* ya han sido identificadas - actualmente se conocen más de 30 mutaciones distintas -, la mayoría de pacientes afectados son heterocigotos. Los pacientes con la variante IIIa aparentemente tienen una deficiencia generalizada de la actividad desramificante, la cual ha sido identificada en el hígado, músculo esquelético, corazón, eritrocitos y fibroblastos cultivados. Investigaciones recientes demuestran que una miopatía y/o cardiomiopatía progresiva se desarrolla sólo en los pacien-

tes con esta deficiencia en la actividad desramificante generalizada. Los pacientes con la tipo IIIb son deficientes en la actividad desramificante en el hígado, pero tienen actividad enzimática normal en el músculo. La variante IIIa puede ser producida por varias mutaciones diferentes en el gen desramificante, mientras que la tipo IIIb está causada por dos mutaciones diferentes en el exón 3, codón 6 [10] [14].

Nuevos estudios indican la posibilidad de que la actividad de la enzima desramificante esté influida por el glucógeno, siendo capaz de regular la estabilidad de la propia enzima. Además, otras modificaciones de la enzima pueden jugar un papel importante en la patofisiología de la enfermedad de Cori [15].

SUBTIPOS CLÍNICOS

Además de las glucogenosis tipo IIIa y IIIb, existen dos formas relativamente raras de la enfermedad llamadas IIIc y IIId. Sólo pocos casos de glucogenosis tipo IIIc están documentados, aunque sus manifestaciones clínicas no han sido completamente descritas. La variante IIIc tiene intacta la actividad transferasa pero es deficiente la actividad glucosidasa de la enzima desramificante. Por el contrario, se ha descrito un significativo número de casos con la variante IIIc, la cual es clínicamente indistinguible de la IIIa. En esta variante, la actividad glucosidasa es normal en la enzima desramificante, pero es deficiente su actividad transferasa tanto en el hígado como en los tejidos musculares [3] [4] [16] [17].

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES

Hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas de la glucogenosis tipo III, incluso dentro de cada subtipo, varían de manera importante de unos pacientes a otros.

La hipoglucemia es poco frecuente en neonatos, a menos que el lactante experimente una enfermedad intercurrente que imposibilite unos horarios de alimentación normales. Estos episodios pueden responder sólo parcialmente a la administración de glucagón, la cual puede que no mejore la hipoglucemia de un niño que ha tenido un ayuno prolongado de varias horas [18].

Existen una serie de síntomas habituales en función, principalmente, de la edad del paciente [3] [9] [17] [19].

Los síntomas más comunes en **neonatos** con la glucogenosis tipo III son: *temblores, sudoración, irritabilidad, apnea, coma, hipotonía, letargia, alteraciones nutricionales, dificultad respiratoria, bradicardia y muerte súbita.*

Los **lactantes** pueden manifestar, además de aquellos observados en neonatos, estos otros síntomas: *malestar después de una siesta o del sueño nocturno, retraso en el crecimiento, muy buen apetito a pesar del pobre crecimiento, circunferencia abdominal creciente (poco frecuente), síntomas que sugieren hipoglucemia asociada a una enfermedad intercurrente.*

Las **complicaciones a largo plazo** de la hipoglucemia y/o el almacenamiento anormal de glucógeno incluyen [20]: *baja estatura, cirrosis, fallo hepático, adenoma hepático, carcinoma hepatocelular, intolerancia al ejercicio, pérdida y debilidad muscular, cardiomegalia, cardiomiopatía hipertrófica dilatada con disfunción ventricular, y fallo renal secundario a mioglobulinuria (raramente).*

En la adolescencia, los adenomas hepáticos (lesiones benignas) son poco frecuentes en el tipo III. Existe una baja probabilidad de aparición de fibrosis en el hígado, o en algunos casos raros pueden desarrollar cirrosis, que incluso contribuyan al desarrollo de hepatocarcinoma, por lo que una vigilancia especializada y continua es esencial para responder rápidamente a cualquier anomalía [21].

Dentro de las complicaciones a largo plazo, se ha constatado recientemente que los pacientes adultos con los subtipos IIIa y IIIb pueden sufrir una significativa **pérdida de densidad de masa ósea**, si se compara con las personas sanas, que provocaría un mayor riesgo de potenciales fracturas en cualquier parte del cuerpo y, de manera particular, en la zona lumbar de la columna vertebral. Como medida preventiva, puede ser recomendable un aporte suplementario de calcio en situaciones de baja ingesta de calcio a través de la dieta, especialmente en las fases de rápido crecimiento en la infancia [22].

Otros datos a tener en cuenta son:

- Los lactantes afectados están sanos al nacer y durante los primeros meses de vida.
- La **hepatomegalia** es rara hasta el segundo mes de vida, pero a partir de entonces puede aumentar gradualmente. El hígado es firme y uniforme en consistencia. Aunque la esplenomegalia ocurre a veces, los riñones no aumentan de tamaño. La hepatomegalia habitualmente desaparece cuando los pacientes alcanzan la pubertad.
- La mayoría de pacientes afectados tiene **retraso en el crecimiento** y baja estatura durante la lactancia y la infancia, aunque muchos pueden alcanzar niveles de crecimiento normal manteniendo sus niveles de glucosa sanguínea dentro de los rangos de referencia.
- Los **estadios de desarrollo vital** son normales.
- En los subtipos IIIa y IIIb la **debilidad y pérdida muscular** comienzan a aparecer en los pacientes que alcanzan la segunda y tercera década de vida. Al-

- gunos pacientes pueden desarrollar miopatía de carácter inhabilitante, aunque otros pueden tener sólo mínimos síntomas o signos [23].
- Una **cardiomiopatía hipertrófica dilatada** puede desarrollarse en algunos pacientes con los subtipos IIIa y IIIb cuando alcanzan la tercera y cuarta década de vida. Con todo, la disfunción cardíaca aparece raramente [24].
 - Algunos trabajos informan de una típica **apariencia facial dismórfica** caracterizada por una hipoplasia facial media. Esta característica no se ha apreciado de forma generalizada [25].

TRATAMIENTO

ATENCIÓN MÉDICA

A los lactantes conviene administrarles alimentación frecuentemente a lo largo del día, y de forma continuada a través de sonda nasogástrica por la noche, para, de esta forma, asegurar un mantenimiento satisfactorio de los niveles de glucosa en sangre. Una vez que el niño haya alcanzado los dos o tres años de edad, la alimentación nocturna por sonda nasogástrica puede ser reemplazada por otra consistente en almidón de maíz crudo mezclado con agua, o con una bebida sin azúcar, a temperatura ambiente. Esta suspensión mantiene los niveles de glucosa en sangre en niveles satisfactorios entre tres y seis horas. No es recomendable sustituir el almidón de maíz por el de ningún otro cereal o tubérculo (por ej. arroz, patata...), debido a que sólo el almidón de maíz alcanza los resultados deseados. Tampoco se debe usar agua caliente para una mejor solubilidad del almidón de maíz, pues dicha suspensión en caliente sólo mantiene niveles satisfactorios de glucosa en sangre durante no más de una o dos horas [26].

A veces pueden desarrollarse episodios de hipoglucemia incluso en pacientes que tienen prescrito un adecuado control dietético. Cuando un paciente experimenta más de un episodio de hipoglucemia, de manera muy ocasional, es recomendable proporcionar a la familia un medidor de glucosa junto con las instrucciones necesarias para su correcto uso.

El tratamiento de los episodios de hipoglucemia depende del estado mental del paciente. Para un paciente que está consciente y alerta, debe suministrarse una dosis de 15 gr. de carbohidratos simples es suficiente (por ej. 100 gr. de zumo de fruta, 3 cucharadas de azúcar de mesa o 15 gr. de glucosa en forma de pastillas o ampollas). Si los síntomas del paciente no mejoran apropiadamente, o si los niveles de glucosa sanguínea no se elevan por encima de 70 mg/dL (39 mmol/L) en 15 minutos, es conveniente repetir la dosis de carbohidratos. Una falta de respuesta a la administración de la segunda dosis es más inusual, aunque si persiste dicho fallo se deberían buscar otras causas que puedan originar la hipoglucemia

(por ej. una infección importante, administración de insulina exógena, insuficiencia adrenal, etc.). Es conveniente esperar 15 minutos antes de volver a comprobar el nivel de glucosa sanguínea o proceder con la administración de una segunda dosis de carbohidratos, debido a que el sobretreatmento con azúcares simples de rápida absorción puede llegar a originar una hiperinsulinemia que sea la causa de una prolongada hipoglucemia. Si la administración oral de carbohidratos no fuera posible o no solucionara la hipoglucemia, entonces habría que proceder con tratamientos más agresivos, que variarían según nos encontráramos en una situación ambulatoria u hospitalaria:

- Tratamiento ambulatorio: Se puede probar la administración a los pacientes de glucagón subcutáneo en su propio domicilio, pero siempre teniendo en cuenta que los pacientes con glucogenosis tipo III que no hayan comido recientemente pueden no responder al glucagón, debido a que sus reservas de glucógeno, con unidades de glucosa capaces de ser extraídas en ausencia de la actividad de la enzima desramificante, pueden estar disminuidas. Es aconsejable disponer, por tanto, de viales de glucagón, así como conocer su correcta administración. La administración de glucagón subcutáneo procedería de la siguiente forma: 0,5 mg para pacientes que pesen menos de 20 Kg., o 1 mg para pacientes de más de 20 kg. Se aconseja contactar inmediatamente con los servicios médicos de urgencia más próximos si el paciente no responde a la administración subcutánea, debido a que, entonces, se hace necesario la administración de glucosa intravenosa.
- Tratamiento hospitalario: Si un paciente hospitalizado no responde a la administración oral de 30 gr. de glucosa, se recomienda administrar glucagón únicamente si el acceso venoso es problemático. El tratamiento más recomendable es la administración temprana de glucosa intravenosa, la cual es siempre beneficiosa. Por otra parte, la glucosa intravenosa no provoca náuseas ni vómitos, los cuales sí pueden seguir a la administración de glucagón. El tratamiento para la hipoglucemia aguda consiste en un bolo intravenoso de 2.5 mL/Kg. de glucosa al 10% en agua estéril. A continuación, es recomendable seguir con una infusión intravenosa de glucosa a un nivel similar al de la producción normal de glucosa hepática endógena. Este nivel en lactantes es aproximadamente 8-10 mg/Kg./min., y en niños es aproximadamente 5-7 mg/Kg./min; aunque siempre hay que tener en cuenta que estas indicaciones son solamente pautas, ya que los niveles efectivos reales pueden variar significativamente de un paciente a otro. Es imprescindible ajustar siempre la dosis para mantener los niveles de la glucosa del plasma por encima de 2.5 mmol/L (45 mg/dL) como mínimo. Siempre hay que considerar que la presencia de infecciones concurrentes, u otras enfermedades que interfieran con la ingestión dietética oral del paciente, pueden hacer necesaria la administración intravenosa de glucosa hasta que la condición se resuelva. La respuesta a la administración parenteral de glucosa es prácticamente inmediata.

ATENCIÓN QUIRÚRGICA

- La mayoría de los pacientes con glucogenosis tipo III no requieren ninguna atención quirúrgica especial, a excepción de la necesaria para obtener una biopsia del hígado, tan sólo en el caso de que la biopsia no se pueda obtener percutáneamente con seguridad, en el proceso de diagnóstico de la enfermedad.
- Los pacientes con los subtipos IIIa o IIId que desarrollen cirrosis avanzada o carcinoma hepatocelular requieren de intervención quirúrgica, que puede incluir, a veces, el trasplante de hígado [27] [28]. Se conocen ejemplos de excelentes resultados a largo plazo en el tratamiento de la enfermedad después de un trasplante hepático, con cuatro años de seguimiento posterior a la intervención quirúrgica [29].

CONSULTAS EXTRAHOSPITALARIAS

- Es recomendable conseguir la implicación de un **genetista** en el seguimiento de todos los pacientes con glucogenosis tipo III, sin importar el subtipo.
- La evaluación anual por un **nutricionista** o un dietista especialista en enfermedades metabólicas es importante, fundamentalmente para controlar las necesidades energéticas del paciente durante el crecimiento. En un paciente con glucogenosis tipo III solamente está disponible una porción del contenido en glucosa del glucógeno metabólico, debido a la deficiencia de la actividad de la enzima desramificante; por lo tanto, un objetivo de la terapia dietética es asegurar el almacenamiento óptimo del glucógeno en estos pacientes.
- Se recomienda la implicación de un **gastroenterólogo** en la atención a pacientes con glucogenosis tipo III, porque estos pacientes pueden desarrollar cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular.
- Son recomendables las consultas periódicas con un **neurólogo** para los pacientes con los tipos IIIa y IIId, porque pueden desarrollar una miopatía significativa, especialmente en su adolescencia.
- Es recomendable la consulta con un **cardiólogo** para los pacientes con glucogenosis tipo IIIa y IIId, ya que estos pueden desarrollar una cardiomiopatía hipetrófica.

ASPECTOS DIETÉTICOS

- El control meticuloso de la dieta es la terapia de apoyo principal para todas las formas de glucogenosis tipo III. Requiere la implicación habitual de un nutricionista o un dietista especialista en enfermedades metabólicas. El objetivo es asegurar niveles adecuados de glucosa en sangre durante el día y, especialmente, en la noche, así como unas reservas óptimas de glucógeno.
- Para los lactantes, la **alimentación frecuente** con leche materna o leche de fórmula proporciona cantidades adecuadas de glucosa y sus precursores durante el día, aun cuando ambos tipos de leche contienen casi un 50% de su valor energético en forma de grasas que proporcionan poco sustrato gluconeogénico. Por ejemplo, 1000 calorías de grasas proporcionan menos de 0.08 moles (14 g) de los precursores de los carbohidratos, mientras que el mismo número de calorías de lactosa proporciona más de 1.4 moles (>250 g) de carbohidratos.
- Es necesario mantener la **normoglucemia** en lactantes durante la noche mediante alimentación continua por sonda nasogástrica. La alimentación puede consistir en leche de fórmula, fórmula enteral elemental o soluciones de glucosa o polímeros de glucosa (por ej., Fantomalt). Hay que fijar el nivel de infusión para proporcionar, aproximadamente, 8-10 mg/Kg./minuto de glucosa en un lactante, y aproximadamente 5-7 mg/Kg./minuto de glucosa en un niño. La bomba que aporta la alimentación nocturna se debe equipar de una alarma eficaz; han tenido lugar hipoglucemias e incluso muertes por culpa del mal funcionamiento de la bomba o de una retirada fortuita de la sonda.
- A medida que un lactante comienza a ingerir alimento sólido, se puede sustituir la fórmula o la leche materna por distintos alimentos. El objetivo es alcanzar una dieta que contenga aproximadamente un 55-65% de su valor energético en forma de carbohidratos, un 20-25% de grasas y un 15-20% de proteínas.
- Como la ruta metabólica de la gluconeogénesis está intacta en pacientes con glucogenosis tipo III, la dieta puede incluir todos los precursores de la glucosa (proteínas, lactato, piruvato, glicerol...). Al contrario de los pacientes con glucogenosis tipo I, no hay restricciones para el consumo de sacarosa, lactosa, galactosa y fructosa, debido a que estos carbohidratos no son fuentes de ácido láctico en pacientes con glucogenosis tipo III. Los ácidos grasos no se pueden convertir a glucosa, por lo que el mejor método es restringir el contenido en grasas en la dieta a no más del 20-25% del valor energético total; una limitación que tiene el beneficio añadido de ser saludable para el corazón.

- La alimentación nocturna continuada por sonda nasogástrica, para un niño de aproximadamente 2 años, se puede sustituir por suspensiones de maicena (almidón de maíz crudo) en agua o en una bebida baja en calorías. A pesar de que la concentración duodenal de amilasa pancreática a los 6-8 meses de vida alcanza niveles que se acercan a los de un adulto, lo más recomendable es retrasar la substitución de las infusiones continuas nocturnas por las suspensiones de maicena hasta que el niño tenga la edad de 2-3 años, ya que, en líneas generales, los niños más jóvenes no suelen aceptar la suspensión cruda de maicena, probablemente debido a su textura algo desagradable.
- La dosis inicial de **maicena** en niños de dos años es aproximadamente 1.6 g/Kg. de masa corporal cada cuatro horas. Se puede preparar la maicena como una suspensión de una unidad de maicena por cada dos unidades de agua o bebida baja en calorías, siempre a temperatura ambiente. A medida que el niño vaya creciendo, los intervalos entre ingestiones nocturnas de maicena se pueden ir dilatando, generalmente hasta intervalos de seis horas con una dosis de 1.75-2.5 g/Kg. de masa corporal. Conviene ser cauteloso sobre la cantidad de carbohidratos administrada porque el sobretratamiento puede dar lugar a hipoglucemias sintomáticas, probablemente debido a hiperinsulinismo inducido [30].
- Se cree que las miopatías en las glucogenosis tipo IIIa y IIIb son una posible consecuencia de la degradación de proteína muscular para proporcionar aminoácidos como sustratos para la gluconeogénesis. El tratamiento recomendado para superar este problema es una dieta de alto valor proteico (alrededor del 25% del valor energético total). Según algunos autores, esta dieta puede inducir mejoras musculares, e, incluso, puede llegar a revertir la miopatía en pacientes con glucogenosis tipo III. Sin embargo, las ventajas de este tratamiento parecen limitadas, debido a que todas las reacciones metabólicas de la gluconeogénesis, síntesis de aminoácidos y catabolismo de aminoácidos permanecen intactas en pacientes con glucogenosis tipo III. En consecuencia, la mayoría de los investigadores consideran que actualmente no parece haber un tratamiento paliativo satisfactorio para la miopatía o cardiomiopatía progresiva en casos de glucogenosis tipo IIIa y IIIb.

ACTIVIDAD

Es conveniente animar a los pacientes a que participen en actividades físicas, incluyendo deportes de contacto (por ejemplo todos los deportes de equipo como el fútbol, baloncesto, balonmano, etc.), dentro de sus límites personales. No existe ningún informe de lesiones de hígado ni bazo como consecuencia de la práctica de deportes de contacto en pacientes con cualquier forma de glucogenosis tipo III. Como única advertencia para los pacientes con subtipo IIIa o IIIb, está con-

traindicada una actividad vigorosa ocasional cuando sus niveles de glucosa en sangre no están dentro de los valores de referencia, para evitar mayores complicaciones como calambres musculares, fallo renal e incluso rabdomiolisis

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de la enfermedad implicaría la realización de las siguientes pruebas:

ANÁLISIS DE LABORATORIO

- El examen inicial de laboratorio debe incluir las medidas de los niveles de **glucemia en sangre**, correlacionados con el tiempo transcurrido desde la última ingestión de alimento. Debido a que la ruta metabólica de la gluconeogénesis está intacta en pacientes con glucogenosis tipo III, éstos pueden mantener, generalmente, sus concentraciones de glucosa en sangre en valores aceptables durante varias horas después de una comida. No se aconseja ningún estudio de ayuno prolongado, porque los valores de glucosa sanguínea pueden disminuir rápidamente y sin previo aviso.
- Es esencial un estudio completo de la **función hepática**, incluyendo el tiempo de protrombina. Las transaminasas, que habitualmente son más altas en lactantes y niños, disminuyen generalmente durante la pubertad y llegan frecuentemente a situarse dentro del rango de referencia. Las alteraciones en el tiempo de protrombina ocurren únicamente en pacientes con fibrosis y/o cirrosis significativas.
- También se debe obtener un **perfil lipídico**. A veces pueden darse elevaciones modestas en los valores de colesterol, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos.
- Se deben evaluar los **cuerpos cetónicos** en sangre y orina, especialmente después de un ayuno breve. La cetosis en ayunas se destaca claramente.
- Es conveniente medir los niveles de **lactato y ácido úrico en sangre** después de un ayuno breve. También estos valores se encuentran elevados en algunas ocasiones, aunque raramente por encima de unos valores moderados.
- Es necesario obtener siempre los valores de **creatinina quinasa sérica**, incluso en lactantes y niños, pero teniendo en cuenta que los pacientes con glucogenosis tipo IIIb no tienen ninguna implicación a nivel muscular, por lo que sus valores de creatinina quinasa están dentro de los valores de referencia.

Aun así, debido a que la lesión significativa del músculo no comienza generalmente hasta la segunda o tercera década de vida, un valor dentro de los límites de referencia de creatinina quinasa no excluye la deficiencia de la actividad desramificante en el músculo, incluso en pacientes con glucogenosis tipo IIIa. No obstante, la mayoría de los pacientes con el subtipo IIIa tienen elevados sus niveles de creatinina quinasa de manera perceptible. En cualquier caso, no existe correlación entre los niveles de creatinina quinasa sérica y el grado de miopatía [31].

- Para confirmar la glucogenosis tipo III, los resultados de las pruebas de laboratorio deben demostrar un **glucógeno anormal** (es decir, ramas externas muy cortas), y una **deficiencia en la actividad de la enzima desramificante** en tejido hepático y/o muscular [32] [33]. La actividad normal de la enzima desramificante en músculo no certifica el diagnóstico de los subtipos IIIa o IIIb. Un método alternativo mide la **actividad desramificante** (e incluso la cantidad absoluta de enzima) **en fibroblastos de la piel o linfocitos**. Este último método, sin embargo, no es de tanta confianza como el primero.
- Es recomendable el **análisis molecular del gen** de la enzima desramificante, a partir del ADN aislado de sangre periférica, en un laboratorio de referencia. Este estudio, además, certificaría el diagnóstico.
- Nuevas pruebas se están ensayando para un mejor diagnóstico con técnicas no invasivas. Se ha encontrado que la prueba de actividad de la biotinidasa en suero puede ser útil para la ayuda en el diagnóstico de individuos afectados por glucogenosis tipo I y III [34].

ANÁLISIS RADIOLÓGICO

- Las **ecografías abdominales** pueden proporcionar buenas estimaciones acerca del tamaño del hígado. Éste es un aspecto importante porque el hígado de este tipo de pacientes llega a reducirse, generalmente, con la edad. La ecografía abdominal también ayuda a monitorizar el hígado para detectar adenomas y carcinomas hepatocelulares [35].
- En el caso de las mujeres es recomendable realizar una **ecografía pélvica**, para detectar ovarios poliquísticos. Éstos son comunes en todos los subtipos de glucogenosis tipo III, aunque no parece interferir con la fertilidad de las pacientes.
- Se debe realizar un **TAC abdominal** (tomografía axial computerizada del abdomen) en aquellos pacientes que desarrollen cirrosis. Estas exploraciones pueden proporcionar una detección precoz del carcinoma hepatocelular.

OTRAS PRUEBAS

- La **electromiografía** es esencial para la detección precoz de cambios miopáticos y permite supervisar el índice de progresión de la miopatía.
- La **administración de glucagón** dos horas después de una comida rica en carbohidratos generalmente induce una subida normal en los valores de glucemia sanguínea. La administración de la misma dosis de glucagón después de 6 - 8 horas de ayuno, raramente afecta a los niveles de glucosa en sangre. La administración de glucagón a pacientes con glucogenosis tipo III es completamente segura porque la hormona no induce las peligrosas elevaciones del lactato en sangre que, ocasionalmente, sí pueden suceder en pacientes con glucogenosis tipo I que reciben esta hormona.
- La **administración oral de galactosa o fructosa** (1.75 g/Kg.) induce generalmente una subida normal de los valores de glucemia sanguínea. No ocurre ninguna elevación en los niveles de lactato en sangre por la ingestión de estos carbohidratos en pacientes con glucogenosis tipo III, mientras que los niveles se elevan claramente en pacientes con glucogenosis tipo I. Aunque los tipos I y III pueden ser casi indistinguibles durante lactancia e infancia, no se recomiendan las pruebas del glucagón o la administración de galactosa o fructosa para distinguir entre estas condiciones, porque estas pruebas pueden causar elevaciones del ácido láctico repentinas y potencialmente peligrosas.

RESULTADOS HISTOLÓGICOS

El glucógeno acumulado en el hígado de pacientes con glucogenosis tipo III causa una extensa distensión de los hepatocitos. Los ácidos grasos raramente se acumulan en el hígado; esto distingue, desde el aspecto histológico hepático, al tipo III del tipo I. Además, las paredes fibrosas se forman generalmente en el hígado de pacientes con el tipo III, pero no en el hígado de pacientes con tipo I. El grado de fibrosis se extiende de fibrosis periportal mínima a cirrosis micronodular. Esta fibrosis no es generalmente progresiva en la mayoría de los pacientes, aunque, en casos puntuales, sí puede evolucionar hacia una cirrosis severa [36] [37] [38].

Son frecuentes los adenomas hepáticos, aunque, se dan pocos casos de transformación maligna a carcinoma hepatocelular [39] [40].

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y CONSEJO GENÉTICO

El diagnóstico prenatal y la detección del portador se pueden realizar teórica-

mente en amniocitos cultivados para el análisis de la enzima desramificante. Sin embargo, esta prueba es técnicamente difícil. El procedimiento recomendado es realizar un análisis de mutación únicamente a través de estudios del ADN. El diagnóstico genético preimplantacional es otra opción reproductiva viable [41] [42].

Con los debidos cuidados de su enfermedad, las mujeres con glucogenosis tipo III pueden tener embarazos de curso normal.

PARA MÁS INFORMACIÓN

Aquellos médicos, pacientes y sus familiares, interesados en obtener más información sobre la enfermedad y su tratamiento, pueden consultar la información disponible en la página web de eMedicine [43] o ponerse en contacto con:

Alberto Molares Vila

Coordinador del Programa Científico de la AEEG

Vigo

Teléfono: 986 277 198

Correo-e: amolares@gmail.com

Agradecemos la colaboración en la confección de esta guía a:

Dra. Iria Blanco Barca

Facultativo Especialista de Área - Servicio de Farmacia

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Hospital Xeral-Cíes

Pizarro, 22

36204 Vigo

Correo electrónico: iria.blanco@gmail.com

Dr. José M^o González Valls

Especialista en Análisis Clínicos

Laboratorio Sagunto 99

Valencia

Correo electrónico: jgonzalez@uch.ceu.es

REFERENCIAS

- [1] Shen J et al (1996) "Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle", *Journal of Clinical Investigation*; **98**: 352-357.
- [2] Endo Y et al (2006) "Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey", *Journal of Human Genetics*; **51**: 958-963.
- [3] Van Hoof F y HG Hers (1967) "The subgroups of type III glycogenosis", *European Journal of Biochemistry*; **2**: 265-270.
- [4] Ding JH et al (1990) "Immunoblot analyses of glycogen debranching enzyme in different subtypes of glycogen storage disease type III", *Journal of Pediatrics*; **116**: 95-100.
- [5] McKusick VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry nº 232400.
- [6] Zimakas PJ y CJ Rodd CJ (2005) "Glycogen storage disease type III in Inuit children", *Canadian Medical Association Journal*; **172** (3): 355-358.
- [7] Parvari R et al (1997): "A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients", *European Journal of Human Genetics*; **5** (5): 266-270.
- [8] Santer R et al (2001) "Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands", *European Journal of Human Genetics*; **9**: 388-391.
- [9] Chen YT (2001) "Glycogen storage diseases", en Scriver CR et al eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 1521-1551.
- [10] Shen JJ y YT Chen (2002) "Molecular characterization of glycogen storage disease type III", *Current Molecular Medicine*; **2** (2):167-175.
- [11] Hadjigeorgiou GM et al (199) "Novel donor splice site mutations of AGL gene in glycogen storage disease type IIIa", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **22** (6): 762-763.

- [12] Chen YT (1999) "A novel point mutation in an acceptor splice site of intron 32 (IVS32 A-12ÆG) but no exon 3 mutations in the glycogen debranching enzyme gene in a homozygous patient with glycogen storage disease type IIIb", *Human Genetics*; **104** (1): 111-112.
- [13] Illingworth B et al (1956) "Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease", *Journal of Biological Chemistry*; **218**: 123-130.
- [14] Shaiu WL et al (2000) "Genotype-phenotype correlation in two frequent mutations and mutation update in type III glycogen storage disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **69** (1): 16-23.
- [15] Cheng A et al. (2007) "A role for AGL ubiquitination in the glycogen storage disorders of Lafora and Cori's disease", *Genes Dev*; **21**(19):2399-409.
- [16] Sugie H et al (2001) "Novel exon 11 skipping mutation in a patient with glycogen storage disease type IIIId", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **24** (5): 535-545.
- [17] Howell RR y JC Williams (1983) "The glycogen storage diseases", en Stanbury WJ et al eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 141-166.
- [18] Snappes I y S Van Creveld (1928) "Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant", *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*; **52**: 1315-1317.
- [19] Brown B (1985) "Diagnosis of glycogen storage disease", en Ra W ed. *Congenital Metabolic Disease, Diagnosis and Treatment*. Basel. Dekker; p. 227.
- [20] Van Creveld S y F Huijting (1964) "Differential diagnosis of the type of glycogen disease in two adult patients with long history of glycogenosis", *Metabolism*; **13**: 191-198.
- [21] Demo E et al. (2007) "Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication?" *J Hepatol*; **46**(3):492-8.
- [22] Mundy HR et al. (2008) "Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit", *J Inherit Metab Dis*; **31**(3):418-23.
- [23] DiMauro S et al (1979) "Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults", *Annals of Neurology*; **5** (5): 422-436.

- [24] Lee PJ et al (1997) "Comparison of the functional significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and glycogenosis type III", *American Journal of Cardiology*; **79** (6): 834-838.
- [25] Cleary MA et al (2002) "Facial appearance in glycogen storage disease type III", *Clinical Dysmorphology*; **11** (2): 117-120.
- [26] Gremse DA et al (1990) "Efficacy of cornstarch therapy in type III glycogen-storage disease", *American Journal of Clinical Nutrition*; **52** (4): 671-674.
- [27] Haagsma EB et al (1997) "Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma", *Hepatology*; **25** (3): 537-540.
- [28] Matern D et al (1999) "Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV", *European Journal of Pediatrics*; **158** Suppl 2: S43-48.
- [29] Iyer SG et al. (2007) "Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children", *Liver Transpl*; **13**(6):848-52
- [30] Wolfsdorf JI y JF Crigler (1999) "Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; **29** (2): 136-143.
- [31] Bhuiyan J et al (2003) "A simple, rapid test for the differential diagnosis of glycogen storage disease type 3", *Clinica Chimica Acta*; **335** (1-2): 21-26.
- [32] Forbes G (1953) "Glycogen Storage Disease. Report of a case with abnormal glycogen structure in liver and skeletal muscle", *Journal of Pediatrics*; **42**: 645-652.
- [33] Illingworth B y G Cori G (1952) "Structure of glycogens and amylopectins. III. Normal and abnormal human glycogen", *Journal of Biological Chemistry*; **199**: 653-659.
- [34] Paesold-Burda P et al. (2007) "Elevated serum biotinidase activity in hepatic glycogen storage disorders—a convenient biomarker", *J Inherit Metab Dis*; **30**(6):896-902
- [35] Lee P al (1994) "Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases", *British Journal of Radiology*; **67** (803): 1062-1066.

- [36] Coleman RA et al (1992) "Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities and clinical features", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **15** (6): 869-881.
- [37] Markowitz AJ et al (1993) "A man with type III glycogenosis associated with cirrhosis and portal hypertension", *Gastroenterology*; **105** (6): 1882-1885.
- [38] Okuda S et al (1998) "Fatal liver cirrhosis and esophageal variceal hemorrhage in a patient with type IIIa glycogen storage disease", *Internal Medicine*; **37** (12): 1055-1057.
- [39] Labrune P et al (1997) "Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; **24** (3): 276-279.
- [40] Siciliano M et al (2000) "Hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis in type IIIa glycogen storage disease", *Journal of Clinical Gastroenterology*; **31** (1): 80-82.
- [41] Shen J et al (1998) "Prenatal diagnosis and carrier detection for glycogen storage disease type III using polymorphic DNA markers", *Prenatal Diagnosis*; **18** (1): 61-64.
- [42] Yang BZ et al (1990) "Definitive prenatal diagnosis for type III glycogen storage disease" *American Journal of Human Genetics*; **47** (4): 735-739.
- [43] Glycogen-Storage Disease Type III. eMedicine. 2006. (<http://www.emedicine.com/ped/topic479.htm>).

Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa, siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG.

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B
30820 Alcantarilla
Murcia (España)
Telf. 654 16 26 81
Fax 968 93 88 13
[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)
Correo-e: amhernan@ual.es
Correo-e: amolares@gmail.com



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
<http://www.enfermedades-raras.org>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)
[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
- International Pompe Association (IPA)
[http:// www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)



**GUÍA INFORMATIVA PARA
LA GLUCOGENOSIS TIPO V
(ENFERMEDAD DE MCARDLE)**

3ª edición

Javier Fernández Salido

Febrero de 2009

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

Guías Informativas de la AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B

30820 Alcantarilla

Murcia (España)

Telf. 616 40 74 61

Fax 968 93 88 13

Página web: www.glucogenosis.org

Correo-e: amhernan@ual.es

Correo-e: papopopes@yahoo.es



La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

- Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.
- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.

- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE MCARDLE?

Al igual que ocurre en todas las glucogenosis, la enfermedad de McArdle, o glucogenosis tipo V, es el resultado de una deficiencia en una de las enzimas responsables del metabolismo del glucógeno en el organismo. Esta patología es uno de los cuatro tipos de glucogenosis - junto con las enfermedades de Pompe, Cori y Tauri - que producen afectación del músculo esquelético, siendo la forma más frecuente de glucogenosis muscular [1].

La enfermedad de McArdle es una enfermedad metabólica hereditaria recesiva, con predominancia masculina, y con evidencia de heterogeneidad alélica [2]. Consiste en una deficiencia congénita de la enzima miofosforilasa alfa-1,4-glucan ortofosfato glucosiltransferasa, que interviene en la degradación del glucógeno en ácido láctico, iniciando la ruptura del glucógeno con liberación de glucosa-1-fosfato. Una deficiencia o ausencia de la enzima miofosforilasa afecta, por tanto, al metabolismo del glucógeno, que termina por acumularse en los músculos, ocasionando disminución de la capacidad para el ejercicio, debilidad muscular, calambres y dolor. La miofosforilasa es, en consecuencia, una enzima esencial para la obtención de energía para el trabajo muscular y su deficiencia afecta principalmente a la capacidad del músculo esquelético para la realización de ejercicios físicos.

SINÓNIMOS

Glucogenosis Tipo V
Deficiencia de Miofosforilasa

Entrada nº 232600 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM)[3].

La enfermedad de McArdle puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Miopatías congénitas.
- Enfermedades metabólicas.
- Enfermedades de depósito.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras.

INCIDENCIA

Se estima que la incidencia de la enfermedad de McArdle está en torno a uno por cada 50.000 nacimientos, aunque ésta puede variar significativamente entre distintas zonas geográficas [4].



*Distribución geográfica de la enfermedad de McArdle en España según datos de la AEEG. No obstante, es muy posible que la distribución real de la enfermedad sea bastante más amplia, ya que aquellos pacientes residentes en regiones sin médicos con experiencia es más que probable que no estén diagnosticados.

CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE MCARDLE.

La enfermedad de McArdle es un error innato del metabolismo que afecta al gen encargado de dar la orden de síntesis de la miofosforilasa. Dicho gen se encuentra localizado en el cromosoma 11q13. La región codificante tiene 2523 pares de bases, distribuidos en 20 exones y separados por 19 intrones. Hasta la fecha, se han identificado casi un centenar de mutaciones distintas [5] [6] [7].

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE MCARDLE

Los síntomas, en la mayoría de los casos, suelen aparecer en la adolescencia o juventud, siendo menos frecuentes en la infancia [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17]. Es característica la intolerancia al ejercicio, con mialgias, calambres musculares y rigidez muscular. En el curso de sus vidas, una buena parte de los enfermos acaban por presentar crisis de mioglobinuria tras el desarrollo de un ejercicio intenso; en dichas ocasiones, la orina presenta un color rojizo característico (rabdomiolisis aguda), como consecuencia de la presencia de mioglobina procedente de la degradación muscular. Esta situación debe interpretarse como un aviso de que existe riesgo de que pueda desencadenarse un fracaso renal agudo. Es típico también el llamado "fenómeno de la segunda entrada" (*second wind*), o recuperación parcial de intolerancia; es decir, si el paciente descansa brevemente cuando comienza la mialgia y la rigidez (fase de adaptación), éste puede continuar el ejercicio durante más tiempo (fase de la segunda entrada).

En la mayor parte de los casos la enfermedad no afecta a la expectativa de vida de los afectados, pero las actividades que estos pueden realizar pueden verse seriamente limitadas por su intolerancia al ejercicio. Aún así, muchos enfermos aprenden a optimizar su tolerancia al ejercicio a través del fenómeno de la segunda entrada. De todas formas, el curso clínico puede variar significativamente de un paciente a otro, dependiendo principalmente del grado de deficiencia enzimática. Cuanto más severo sea el defecto enzimático, los síntomas aparecerán en una edad más precoz. Es común que la aparición tardía de la enfermedad se interprete erróneamente como un signo de envejecimiento prematuro. En los casos más precoces, la miopatía resultante puede limitar seriamente la vida del paciente, reduciendo su motilidad, hasta el punto de que surjan dificultades para caminar y de que se tenga que recurrir a la ayuda de una tercera persona para los quehaceres elementales diarios.

Las mialgias pueden localizarse en cualquier región muscular del cuerpo y suelen ir acompañadas de intensas contracturas. Algunos factores externos como la ansiedad, el frío o la ingestión de alcohol pueden empeorar ostensiblemente los síntomas. Por el contrario, la persistencia moderada en la realización de ejercicio físico puede ayudar a mejorar el cuadro clínico, resultando en una mayor capacidad de contracción muscular. Cada paciente debe aprender, sin embargo, a cono-

cer el ejercicio que puede realizar sin manifestar excesiva fatiga, calambres o dolores musculares.

En las etapas iniciales de la enfermedad pueden presentarse problemas a la hora de realizar pequeños esfuerzos físicos, tan habituales como mover una mesa o coger una bolsa de la compra, siendo posible que la recuperación de las contracturas musculares que surjan se extienda incluso durante el curso de unos días. Más adelante, pueden aparecer dificultades para realizar actividades todavía más livianas, como lavarse la cabeza, planchar la ropa o utilizar los cubiertos en la mesa. Estos problemas no se remiten únicamente a las tareas cotidianas en la casa, sino que acaban por afectar también a la vida laboral, siendo bastante común que los enfermos de McArdle tengan reconocida la incapacidad laboral.

Aunque son menos comunes, se han descrito también contracturas dolorosas constantes de la musculatura perioral y faríngea al hablar y comer, que incluso pueden dificultar o impedir estas funciones durante unos días. No es infrecuente la aparición de problemas de columna, como escoliosis o cifosis. Los pacientes también pueden padecer crisis gotosas debido a hiperuricemia miógena. Se ha observado, por último, una mayor incidencia de episodios epilépticos en los enfermos de McArdle en comparación con la población normal, probablemente por la combinación de hipoglucemia transitoria e hiperventilación.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La incertidumbre hasta llegar al diagnóstico es una de las grandes preocupaciones de los afectados por enfermedades raras. En muchas ocasiones, el momento del diagnóstico puede llegar a ser una liberación para pacientes y familiares que llevan años acudiendo de una consulta a otra, hasta conseguir un diagnóstico certero para enfermedades, como la de McArdle, que, al presentar un reducido número de casos, son muy poco conocidas por los médicos.

Desde el punto de vista asistencial, el diagnóstico es la fase más importante del proceso clínico, ya que sobre él se basarán tanto en el pronóstico, como el tratamiento y la prevención de posibles complicaciones, e incluso la futura cobertura social de la enfermedad. Se estima que la edad media del diagnóstico de personas afectadas por McArdle en nuestro país está en torno a los 35 años, siendo uno de los objetivos de la AEEG la divulgación de la enfermedad en el ámbito socio-sanitario para una identificación más precoz de los enfermos.

Esto es particularmente cierto si se considera que los síntomas de la glucogenosis tipo V sugieren, de forma fehaciente, que se está en presencia de una miopatía. Existen diversas enfermedades que pueden afectar a los músculos, y todas ellas comparten ciertos puntos en común. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el número de miopatías existentes no es infinito, y que cada una de ellas también presenta unas características propias que la hacen única en comparación con las demás. La AEEG estima, por tanto, que sí es posible diagnosticar la enferme-

dad de McArdle en un periodo de tiempo sensiblemente inferior al que actualmente se emplea en la mayoría de los hospitales españoles, siempre que se desarrollen, con una celeridad razonable, las pruebas que a continuación se presentan con el objeto de confirmar o descartar la incidencia de esta patología:

- **Análisis de laboratorio.** Ante la presencia de síntomas tales como intolerancia al ejercicio, mialgias, calambres musculares, rigidez muscular y/o mioglobinuria debe procederse con los análisis de laboratorio pertinentes. Los análisis sanguíneos suelen poner de relieve niveles de CPK elevados (moderadamente elevados en periodos intercríticos y muy elevados tras las crisis), y niveles por encima de lo normal de aldolasa, creatina y fosfatasa alcalina, así como de las enzimas hepáticas GOT, GPT, GGT y/o LDH.
- **Contraste de isquemia en el antebrazo.** Técnica descrita por McArdle y estandarizada por Munsat [18] [19]. Con un manguito en el brazo, a fin de que no circule sangre venosa, se invita al paciente a que efectúe movimientos sucesivos de flexión y extensión con la mano, con extracción de muestras seriadas en sangre venosa. En sujetos normales se produce un incremento de tres a cinco veces superior a lo normal en el ácido láctico durante el primer minuto, que gradualmente declina hacia los valores basales. En pacientes con la enfermedad de McArdle hay un mínimo o nulo aumento a lo largo de la serie, debido a su incapacidad para la degradación efectiva de glucógeno en lactato. La curva plana para el ácido láctico propia de los afectados por la glucogenosis tipo V suele ir acompañada de un aumento de los niveles de amonio que puede ser moderado o incluso llegar a estar hasta diez veces por encima de los valores normales. Si prosigue el movimiento de presión el dolor aparece más tarde, al mismo tiempo que disminuye la fuerza, de tal manera que acaba por resultar imposible la extensión y flexión de la mano. El tiempo de aparición de estos síntomas varía según el grado de afectación del paciente.
- **Electromiograma.** En reposo el EMG puede ser normal o mostrar un trazado característico de las miopatías. Durante los periodos de calambre aparecidos con el ejercicio físico o provocados mediante isquemia es característico encontrar una falta de actividad eléctrica, o silencio eléctrico, fisiopatológicamente definitorio de una contractura [20] [21].
- **Patología del músculo.** Si las pruebas anteriores son positivas debe confirmarse la enfermedad de McArdle mediante una **biopsia muscular**. En los afectados por la enfermedad, el análisis microscópico de la biopsia del músculo puede poner de relieve algunas alteraciones, aunque no todas tienen por qué estar presentes en todos los pacientes. Entre las alteraciones más frecuentes destacan la variabilidad en el tamaño de las fibras musculares (con atrofia de unas fibras e hipertrofia de otras), la aparición de masas sarcoplásmicas con la tinción PAS, y la presencia de vacuolas en el citoplasma de las fibras debida a la acumulación de glucógeno [22]. Sin embargo, la ausencia aparente de acúmulos de glucógeno con la tinción PAS no descarta completamente la enfermedad de McArdle.

Como alternativa no invasiva a la extracción recurrente de biopsias musculares para la evaluación del curso de la enfermedad a lo largo de la vida del paciente, existe la posibilidad de medir los niveles de glucógeno acumulado en el músculo mediante la aplicación de técnicas de resonancia magnética nuclear (MRI) [23] [24]. Esta técnica puede ser utilizada para monitorizar la progresión de la enfermedad o la efectividad de nuevos tratamientos que aparezcan en el futuro.

- **Análisis bioquímico.** Para todos los pacientes resulta conveniente confirmar el grado exacto de deficiencia enzimática a través de un análisis bioquímico que proporcionará el diagnóstico definitivo de la enfermedad. Debe, por tanto, llevarse a cabo una medición exacta del grado de severidad de la enfermedad mediante una **determinación del grado de actividad enzimática en el músculo**, que pondrá de relieve una disminución o ausencia de actividad de la enzima miofosforilasa.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento alguno que pueda curar la enfermedad de McArdle. Durante los últimos años, se han producido avances de interés en el estudio de la terapia génica para el tratamiento de esta patología [25]. Sin embargo, estos estudios todavía son incipientes y, desgraciadamente, muy escasos, dado el carácter de enfermedad rara de la glucogenosis tipo V, por lo que, seguramente, habrá que esperar todavía algún tiempo hasta que los afectados por la enfermedad de McArdle puedan beneficiarse de estas terapias en fase de investigación.

En consecuencia, los pacientes se limitan a recibir terapias paliativas destinadas a atenuar, en la medida de lo posible, los síntomas de esta patología. Entre las mismas merece la pena destacar las siguientes:

- **Terapia dietética.** Suele recomendarse la ingestión de cinco comidas moderadas al día, lo cual ayuda a mantener niveles apropiados de glucosa y a evitar una mayor degradación muscular asociada a la pérdida de peso característica de algunos enfermos de McArdle. Aún así, debe evitarse una ganancia excesiva de peso que, sin duda, resulta también perjudicial para los afectados por esta patología. Algunos pacientes parecen exhibir una mejor tolerancia al ejercicio inmediatamente después de la ingestión de comidas ricas en carbohidratos; esto podría explicarse por la disponibilidad de un mayor aporte energético hacia el tejido muscular procedente de la sangre. Existe también cierta evidencia de que la ingestión de bebidas azucaradas con anterioridad al ejercicio físico aumenta la tolerancia del mismo [26]. Es habitual que los enfermos de McArdle reciban además suplementos de vitamina B6. No se han podido demostrar, sin embargo, los beneficios de dietas hiperproteicas, dietas ricas en grasa o dietas pobres en carbohidratos.

- **Ejercicios aeróbicos de mantenimiento.** En la enfermedad de McArdle el ejercicio suave, constante, y metódico puede tener efectos benéficos, pues puede ayudar a incrementar la tolerancia al ejercicio, y aumenta la capacidad circulatoria y el aporte de oxígeno [27]. Puede ser recomendable caminar o la práctica moderada de la natación. En ocasiones, puede incluso resultar imprescindible recibir sesiones de fisioterapia, particularmente en aquellos pacientes más afectados que presenten mayores dificultades para la práctica de ejercicios aeróbicos. No es, en absoluto, aconsejable la realización de ejercicios intensos de carácter anaeróbico, tales como la carrera rápida o el levantamiento de pesos.
- En lo referente al tratamiento y prevención de posibles crisis de mioglobinuria, es importante procurar una buena **hidratación** de los pacientes que sean particularmente propensos a las mismas. La ingestión cotidiana de **bicarbonato** también ayuda a alcalinizar la orina y a evitar posibles daños renales. La dosis debe ser pautada por el médico, aunque lo habitual son tomas de un gramo dos o tres veces al día. Una ligera coloración rojiza de la orina denotará la presencia de un episodio moderado de mioglobinuria, que, en principio, puede ser resuelto aumentando la ingestión de líquidos. Si el color rojizo es más intenso se puede estar ante una crisis más grave, que puede requerir hospitalización para proceder con hidratación intravenosa. En caso de fallo renal será necesario recurrir a diálisis. La mayor parte de los episodios de fallo renal son reversibles, aunque pueden surgir complicaciones serias si no se tratan a tiempo. Por tanto, es recomendable solicitar ayuda médica tan pronto como aparezcan los primeros síntomas significativos de una crisis de mioglobinuria.
- Con frecuencia se administran medicamentos y componentes nutricionales que podrían servir para incrementar la capacidad energética del músculo y para facilitar el desarrollo de la masa muscular. Entre los mismos pueden destacarse la ingestión diaria de **carnitina, monohidrato de creatina y coenzima Q10**. Aunque dichos medicamentos son inocuos, no existe, por otra parte, evidencia contrastada de que efectivamente sirvan para aliviar significativamente los síntomas de la enfermedad. También se ha estudiado la utilización de glucosa oral, fructosa oral, inyecciones de glucagón, infusiones de grasa emulsionada, noradrenalina, heparina y aminoácidos de cadena ramificada, pero la mayoría de los estudios han presentado resultados inconsistentes [28].

PARA MÁS INFORMACIÓN

Aquellos médicos interesados en obtener más información sobre la enfermedad y su tratamiento pueden ponerse en contacto con:

Dr. Josep Gámez Carbonell

Departamento de Neurología
 Hospital Vall d'Hebron, 119-135
 08035 Barcelona
 Teléfono 932-746-141
 correo-e: 12784jgc@comb.es

El Dr. Gámez es una de las mayores autoridades mundiales en el ámbito de la enfermedad de McArdle. Su equipo es uno de los más experimentados en lo referente a esta patología, tanto desde el punto de vista clínico, como desde la perspectiva de sus contribuciones a la literatura científica. Este equipo, junto con sus colaboradores, es, de hecho, una de las más sólidas referencias internacionales sobre la enfermedad, al haber identificado una gran parte de las mutaciones causantes de la misma descritas hasta la fecha.

REFERENCIAS

- [1] Wolfsdorf JI et al (1999) "Glycogen storage diseases. Phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy", *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*; **28** (4): 801-823.
- [2] Chen YT (2000) "Glycogen storage diseases", en Scriver CR et al. eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 8th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 1537-1568.
- [3] McKusick, VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry n° 232600.
- [4] Applegarth DA et al (2000) "Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996", *Pediatrics*; **105** (1): e10.
- [5] Martin MA et al (2000) "Two homozygous mutations (R193W and 794/795 delAA) in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle's disease", *Human Mutation*; **15** (3): 294.
- [6] Gámez J et al (2003) "Two novel mutations in the muscle glycogen phosphorylase gene in McArdle's disease", *Muscle and Nerve*; **28** (3): 380-382.
- [7] Nogales-Gadea G et al (2007) "Molecular genetics of McArdle's disease", *Current Neurology and Neuroscience Reports*; **7** (1): 84-92.
- [8] Di Mauro S y PL Hartlage (1978) "Fatal infantile form of muscle phosphorylase deficiency", *Neurology*; **28** (11):1124-1129.

- [9] Braakhekke JP et al (1986) "The second wind phenomenon in McArdle's disease", *Brain*; **109** (Pt 6): 1087-1101.
- [10] Smit GP et al (1990) "The long-term outcome of patients with glycogen storage diseases", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **13** (4): 411-418.
- [11] Felice KJ et al (1992) "McArdle's disease with late-onset symptoms: case report and review of the literature", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; **55** (5): 407-408.
- [12] Chiado-Piat L et al (1993) "Clinical spectrum of McArdle disease: three cases with unusual expression", *European Neurology*; **33** (3): 208-211.
- [13] Wolfe GI et al (2000) "McArdle's disease presenting with asymmetric, late-onset arm weakness", *Muscle and Nerve*; **23** (4): 641-645.
- [14] Bruno C et al (2000) "HyperCKemia as the only sign of McArdle's disease in a child", *Journal of Child Neurology*; **15** (2): 137-138.
- [15] Ollivier K et al (2005) "Exercise tolerance and daily life in McArdle's disease", *Muscle and Nerve*; **31** (5): 637-641.
- [16] Pillarisetti J y A Ahmed (2007) "McArdle disease presenting as acute renal failure", *Southern Medical Journal*; **100** (3): 313-336.
- [17] Loupy A et al (2007) "Massive rhabdomyolysis revealing a McArdle disease", *Revue de Médecine Interne*; **28** (7): 501-503.
- [18] McArdle B y D Verel (1956) "Responses to ischaemic work in the human forearm", *Clinical Science*; **15** (2): 305-318.
- [19] Munsat TL (1970) "A standardized forearm ischemic exercise test", *Neurology*; **20** (12): 1171-1178.
- [20] Aminoff MJ (1998) *Electromyography in Clinical Practice*. 3rd ed. New York. Churchill Livingstone.
- [21] Pourmand R et al (1983) "Late-onset McArdle's disease with unusual electromyographic findings", *Archives of Neurology*; **40** (6): 374-377.

- [22] Felice KJ et al (1996) "Selective atrophy of type I muscle fibers in McArdle's disease", *Neurology*; **47** (2): 581-583.
- [23] Stevens AN et al (1982) "Detection of glycogen in a glycogen storage disease by ¹³C nuclear magnetic resonance", *FEBS Letters*; **150** (2): 489-493.
- [24] Labrune P et al (1992) "In vivo ¹³C-NMR evaluation of glycogen content in a patient with glycogen storage disease", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **15** (5): 723-726.
- [25] Pari G et al (1999) "Myophosphorylase gene transfer in McArdle's disease myoblasts in vitro", *Neurology*; **53** (6): 1352-1354.
- [26] Gaglia JL y JI Wolfsdorf (2003) "The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease", *New England Journal of Medicine*; **349** (26): 2503-2509.
- [27] Haller RG et al (2006) "Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease", *Annals of Neurology*; **59** (6): 922-928.
- [28] Day TJ y FL Mastaglia (1985) "Depot-glucagon in the treatment of McArdle's disease", *Australian and New Zealand Journal of Medicine*; **15** (6): 748-750.

Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa, siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG.

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B

30820 Alcantarilla

Murcia (España)

Telf. 616 40 74 61

Fax 968 93 88 13

[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)

Correo-e: amhernan@ual.es

Correo-e: papopopes@yahoo.es



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
<http://www.enfermedades-raras.org>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)
[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
- International Pompe Association (IPA)
[http:// www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)



**GUÍA INFORMATIVA PARA
LA GLUCOGENOSIS TIPO IX
(ENFERMEDAD DE FOSFORILASA KINASA)**

3ª edición

Javier Fernández Salido

Febrero de 2009

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

Guías Informativas de la AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori – Forbes
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)
C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B
30820 Alcantarilla
Murcia (España)
Telf. 696 41 95 19
Fax 968 93 88 13
Página web: www.glucogenosis.org
Correo-e: amhernan@ual.es



La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

- Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.
- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.
- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.

¿QUÉ ES LA GLUCOGENOSIS TIPO IX?

La glucogenosis tipo IX es una enfermedad metabólica hereditaria, consistente en una deficiencia congénita de la enzima Fosforilasa b Kinasa (FBK). Esta enzima tiene como función activar a otra enzima: la fosforilasa, la cual juega un papel fundamental en el metabolismo del glucógeno al regular la glucogenólisis en diversos tejidos del organismo. Una ausencia o deficiencia de la FBK provoca la inactividad de la fosforilasa, situación que puede traducirse en una acumulación de glucógeno, principalmente en el hígado y en el tejido muscular.

Esta patología está incluida, por tanto, dentro del grupo de glucogenosis que provocan alteraciones en el sistema de la fosforilasa. La fosforilasa tiene como función la obtención de glucosa a partir de las reservas de glucógeno mediante su fosforilación. Las enzimas implicadas en la activación de la fosforilasa son la adenilato ciclasa, la proteína cinasa y la fosforilasa b kinasa (también denominada fosforilasa b cinasa), dando lugar las deficiencias en cada una de ellas a distintos subtipos de glucogenosis. Inicialmente, la deficiencia en la Fosforilasa b Kinasa fue clasificada como un subtipo de la glucogenosis tipo VI, también conocida como enfermedad de Hers o déficit de fosforilasa [1] [2]. Sin embargo, desde mediados de la década de los setenta la deficiencia en FBK se categoriza individualmente como glucogenosis tipo IX [3]. Aún así, persisten algunos autores que no acaban de aceptar esta ordenación numérica [4].

La glucogenosis tipo IX se caracteriza por ser una de las formas más benignas

de glucogenosis, pues provoca síntomas sólo durante la infancia y adolescencia. Con la edad, las secuelas clínicas y bioquímicas propias de la enfermedad tienden a remitir gradualmente, y la mayor parte de los adultos son asintomáticos.

Entrada n° 306000 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [5].

SINÓNIMOS

Deficiencia de Fosforilasa Kinasa
Deficiencia de Fosforilasa b Kinasa (FBK)
Glucogenosis Hepática Benigna

La glucogenosis tipo IX puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Enfermedades metabólicas.
- Enfermedades de depósito.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras.

INCIDENCIA

Diversos estudios confirman que esta patología podría ser una de las glucogenosis más comunes; sin embargo, debido principalmente al buen pronóstico de la enfermedad, en muchos casos puede pasar inadvertida y no ser diagnosticada. Esto puede explicar que en las asociaciones de enfermos suelen ser minoritarios los afectados por este tipo de glucogenosis.



*Distribución geográfica de la Deficiencia de Fosforilasa Kinasa en España según datos de la AEEG.

SUBTIPOS CLÍNICOS

La Fosforilasa B Kinasa es una proteína compleja, ya que tiene una naturaleza de enzima tetramérica, al estar dividida en cuatro subunidades proteicas distintas (Alpha, Beta, Gamma y Delta), cada una de ellas determinada por un cromosoma diferente. Las alteraciones en cada una de estas subunidades dan lugar a varios subtipos de la glucogenosis tipo IX, cada uno caracterizado por afectar a tejidos distintos y por tener un modo propio de herencia.

Los tres subtipos más comunes se clasifican como glucogenosis tipo IX-a, IX-b y IX-c, y están ligados, respectivamente, a alteraciones en las subunidades proteicas Beta (cromosoma 16), Alpha (cromosoma X) y Gamma (cromosoma 7). Las mutaciones causantes de alteraciones en la subunidad Delta están ligadas a la regulación del calcio, pero no tienen secuelas clínicas. Todos los subtipos producen *afectación durante la infancia, aunque los síntomas, en la mayor parte de los casos, tienden a remitir a lo largo de la vida del paciente.*

- **Glucogenosis tipo IX-a, o déficit autosómico de Fosforilasa b Kinasa hepática.** Sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, al estar localizado el gen responsable de la mutación en el cromosoma 16q12. De la misma forma que el subtipo IX-c, puede afectar por igual a hembras y a varones. El subtipo IX-a se caracteriza por remitirse exclusivamente al hígado, no provocando afectación alguna del músculo esquelético.

- **Glucogenosis tipo IX-b, o déficit de Fosforilasa b Kinasa hepática ligada al cromosoma X (XLG).** Es probablemente el subtipo más frecuente [6]. Sigue un patrón de herencia ligado al sexo, y afecta normalmente sólo a varones. No hay afectación del músculo esquelético, al igual que en el tipo IX-a, siendo estas dos variedades clínicamente indistinguibles entre sí. El síntoma más frecuente es la hepatomegalia, que puede ir acompañado, entre otras manifestaciones adicionales, por una hipoglucemia moderada, retrasos en el crecimiento, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipercetosis. Al mejorar los síntomas con la edad, la mayor parte de los adultos tienen una estatura normal y no sufren dolencias hepáticas.

La variedad XLG se divide, asimismo, en dos subtipos: XLG I, con una deficiencia en la actividad de la fosforilasa kinasa en sangre y en el hígado; y XLG II, con una actividad normal en sangre pero variable en el hígado. Ambos subtipos son causados por mutaciones en genes distintos [7] [8] [9].

- **Glucogenosis tipo IX-c, o déficit autosómico de Fosforilasa b Kinasa hepática y muscular.** Con una transmisión autosómica recesiva, al estar ligado al cromosoma 7p12, este déficit enzimático afecta al hígado y también al músculo. Los síntomas predominantes durante la niñez son hepatomegalia y retraso en el crecimiento. Algunos pacientes pueden presentar también hipotonía muscular que normalmente suele ser moderada, aunque en algunos casos puede ser severa e ir acompañada de contracturas. Se han descrito también casos en los que este subtipo produce miocardiopatía, aunque esto es extremadamente raro.

SÍNTOMAS DE LA GLUCOGENOSIS TIPO IX

Aunque cada paciente puede presentar peculiaridades propias, dependiendo del subtipo de la enfermedad que sufra y de su grado efectivo de deficiencia enzimática, puede afirmarse que los síntomas más característicos de la enfermedad durante la infancia son [10] [11] [12] [13]:

- **Hepatomegalia.** Es masiva en una primera fase temprana de la vida, pero va cediendo gradualmente, tendiendo a desaparecer o a ser muy leve en la adolescencia y en la vida adulta. En algunos casos puede ir acompañada por un agrandamiento del bazo.
- **Hipoglucemia.** Suele ser leve en los casos que aparece, y provoca valores bajos de glucosa en sangre en periodos de ayuno. Aun así, existe una respuesta normal de la glucosa de la sangre al glucagón.

- **Menor estatura.** Sin embargo, la mayor parte de los pacientes adquieren una talla normal con el curso de los años.
- **Retraso en la pubertad.**
- **Niveles por encima de lo normal de las enzimas hepáticas.**
- **Niveles de colesterol y triglicéridos ligeramente elevados.**
- **Hipotonía muscular cuando hay déficit de la enzima en el músculo.** Cuando se presenta suele ser leve, aunque generalizada.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Ante la sospecha de glucogenosis tipo IX, debe ponerse en marcha un proceso de diagnóstico que incluirá siempre análisis sanguíneos, así como radiografías y pruebas de ultrasonido del hígado con el objeto de detectar posibles anomalías en dicho órgano. La glucogenosis tipo IX debe considerarse siempre dentro del diagnóstico diferencial en niños con hepatomegalia crónica aparentemente asintomática [14].

En lo referente a los análisis sanguíneos debe resaltarse que la hiperlipidemia, la hiperlactacidemia en ayuno y/o la elevación de las transaminasas sugieren el diagnóstico de deficiencia de fosforilasa kinasa, particularmente si se está ante la presencia de hepatomegalia. En los casos con afectación muscular, los niveles de CPK pueden estar por encima de lo normal.

Cuando no se cuente con un estudio genético previo, el diagnóstico de la glucogenosis tipo IX deberá incluir una medición de la actividad de la enzima Fosforilasa b Kinasa en leucocitos y/o en el tejido hepático, siempre que los síntomas, análisis sanguíneos y estudios ecográficos sugieran una posible deficiencia de dicha proteína. Es recomendable llevar a cabo una medición de la actividad de la FBK en los leucocitos, pues dicho análisis únicamente requiere una extracción sanguínea y los resultados estarían disponibles en poco tiempo. Este tipo de estudio tiene una alta fiabilidad, aunque en algunos casos puede resultar no concluyente, por lo que para todos los pacientes resulta conveniente confirmar un diagnóstico **definitivo** de la enfermedad mediante la determinación exacta de los niveles de actividad enzimática a partir del análisis bioquímico de una biopsia hepática. En los casos con afectación muscular es conveniente llevar a cabo este mismo proceso de análisis en una biopsia del músculo esquelético.

Si existen antecedentes familiares que hayan desembocado en la realización de estudios genéticos tendentes a identificar las mutaciones de los padres, entonces es posible diagnosticar la enfermedad en nuevos afectados de una forma rá-

cida, precisa y no invasiva, mediante un análisis de ADN, a partir de una muestra sanguínea del paciente, que confirmará la enfermedad si se advierte la presencia simultánea de las mutaciones previamente detectadas en los padres.

En cualquier caso, para todos los afectados y para sus familiares más directos siempre debe llevarse a cabo un estudio genético tendente a identificar las raíces últimas de la enfermedad. La disponibilidad en la literatura científica de un espectro cada vez más amplio de mutaciones genéticas causantes de la glucogenosis tipo IX hace que hoy en día sea cada vez más factible esta opción de confirmación del diagnóstico, que, por otra parte, permite distinguir, sin ningún género de dudas, entre los diferentes subtipos y patrones de herencia de esta patología. La identificación de las mutaciones genéticas abre también la puerta al diagnóstico prenatal de una posible futura descendencia.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha, el tratamiento de la enfermedad se remite a terapias paliativas destinadas a minimizar la incidencia de los síntomas, principalmente a partir de unas pautas nutricionales apropiadas. El empleo de estas terapias varía significativamente de unos pacientes a otros, y no es infrecuente encontrar a niños que evolucionan favorablemente de forma espontánea, sin recibir tratamiento alguno.

La hipoglucemia asociada a la enfermedad es, generalmente, leve y no siempre requiere tratamiento, excepto la prevención de periodos de ayuno prolongados, así como la instauración de tomas nocturnas adicionales durante episodios infecciosos. Para mantener unos niveles estables de glucosa es habitual que muchos pacientes empleen la maicena como complemento a una dieta rica en hidratos de carbono [15].

En los casos con afectación muscular se recomienda evitar el ejercicio físico intenso. Aparte de estas medidas, no suele ser necesario imponer restricciones adicionales en los hábitos del paciente.

Debido al carácter relativamente benigno de esta patología es improbable que en un futuro inmediato surjan terapias que permitan una cura efectiva de la enfermedad, como podrían ser la terapia de sustitución enzimática o las terapias génicas, pues el alto coste asociado al desarrollo y aplicación de las mismas las convierte en económicamente poco atractivas para una enfermedad rara como la glucogenosis tipo IX. Sin embargo, al ser ésta una glucogenosis relativamente común, la AEEG considera imprescindible que aumente el grado de conocimiento de la misma entre la comunidad médica, para de esta manera garantizar la generalización de un diagnóstico rápido y preciso de la enfermedad en todos los hospitales españoles, con el objeto de poner en práctica lo antes posible las pautas terapéuticas disponibles y de evitar que los pacientes sufran innecesariamente po-

sibles secuelas como consecuencia de la falta del apropiado tratamiento de esta patología.

REFERENCIAS

[1] Huijting F (1970) "Glycogen-storage disease type VIa: low phosphorylase kinase activity caused by a low enzyme-substrate affinity", *Biochimica et Biophysica Acta*; 206: 199-201.

[2] Huijting F y J Fernández (1970) "Liver glycogenosis and phosphorylase kinase deficiency", *American Journal of Human Genetics*; 22: 484-485.

[3] Schimke RN et al (1973) "Glycogen storage disease type IX: benign glycogenosis of liver and hepatic phosphorylase kinase deficiency", *Journal of Pediatrics*; 83: 1031-1034.

[4] Hers H et al (1989) "Glycogen storage diseases", en Scriver CR et al. eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 425-452.

[5] McKusick VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry nº 306000

[6] Hendrickx J et al (1999) "Complete genomic structure and mutational spectrum of PHKA2 in patients with x-linked liver glycogenosis type I and II", *American Journal of Human Genetics*; 64 (6): 1541-1549.

[7] Davidson J et al (1992) "cDNA cloning of a liver isoform of the phosphorylase kinase alpha subunit and mapping of the gene to Xp22.2-p22.1, the region of human X-linked liver glycogenosis", *Proceedings of the National Academic of Science USA*; 89: 2096-2100.

[8] Schneider A et al (1993) "Phosphorylase kinase deficiency in I-strain mice is associated with a frameshift mutation in the alpha-subunit muscle isoform", *Nature Genetics*; 5: 381-385.

[9] Hendrickx J et al (1996) "X-linked liver glycogenosis type II (XLG II) is caused by mutations in PHKA2, the gene encoding the liver alpha subunit of phosphorylase kinase", *Human Molecular Genetics*; 5 (5): 649-652.

[10] Willems PJ et al (1990) "The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: a longitudinal study of 41 patients", *European Journal of Pediatrics*; 149 (4): 268-271

- [11] Nagai T et al (1988) "Proximal renal tubular acidosis associated with glycogen storage disease, type 9", *Acta Paediatrica Scandinavica*; 77: 460-463.
- [12] Schippers HM et al (2003) "Characteristic grown pattern in male x-linked phosphorylase-b-kinase deficiency (GSD IX)", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; 26 (1): 43-47.
- [13] Beauchamp NJ et al (2007) "Glycogen storage disease type IX: high variability in clinical phenotype", *Molecular Genetics and Metabolism*; 92 (1-2): 88-99.
- [14] Repetto MG et al (2000) "Glicogenosis hepáticas: diagnóstico clínico y manejo nutricional", *Revista Chilena de Pediatría*; 71 (3): 197-204.
- [15] Ruiz Pons M et al (2001) "Aproximación al tratamiento de los errores innatos del metabolismo (I)", *Acta Pediátrica Española*; 59 (8): 424-435.

Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa, siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG.

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B
30820 Alcantarilla
Murcia (España)
Telf. 616 40 74 61
Fax 968 93 88 13
[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)
Correo-e: amhernan@ual.es
Correo-e: papopopes@yahoo.es



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
<http://www.enfermedades-raras.org>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)
[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
- International Pompe Association (IPA)
[http:// www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)

La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis, desde su constitución en 1999, ha querido ser, en la medida de sus posibilidades, un catalizador de las inquietudes e iniciativas de todos los colectivos afectados por estas enfermedades. Igualmente, desea servir para la realización en España de actividades de información a propósito del diagnóstico, de los cuidados y de las alternativas terapéuticas, así como para la aprobación de iniciativas ya existentes en otros países de nuestro entorno.

La AEEG participa en los foros internacionales con el fin de trabajar conjuntamente con otros grupos y organizaciones que tengan relación con las Glucogenosis. La AEEG es miembro de la International Pompe Association (IPA), la European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).



Fundación ONCE

para la cooperación e integración social
de personas con discapacidad



asociación española
enfermos **glucogenosis**

Caja Duero



Fundación ONCE

para la cooperación e integración social
de personas con discapacidad