

**IX CURSO DE ENFERMEDADES MUSCULARES
EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA**



**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**

 **Comunidad de Madrid**

INTOLERANCIA AL EJERCICIO

Juan Bautista Lorite

Servicio de Neurología

Hospital USP Clínica Sagrado Corazón

Sevilla

DEFINICION DE INTOLERANCIA AL EJERCICIO (IE)

Incapacidad repetitiva para continuar un esfuerzo fisico por

- Cansancio (extremo)
- Mialgias
- Calambres musculares
- Paresia

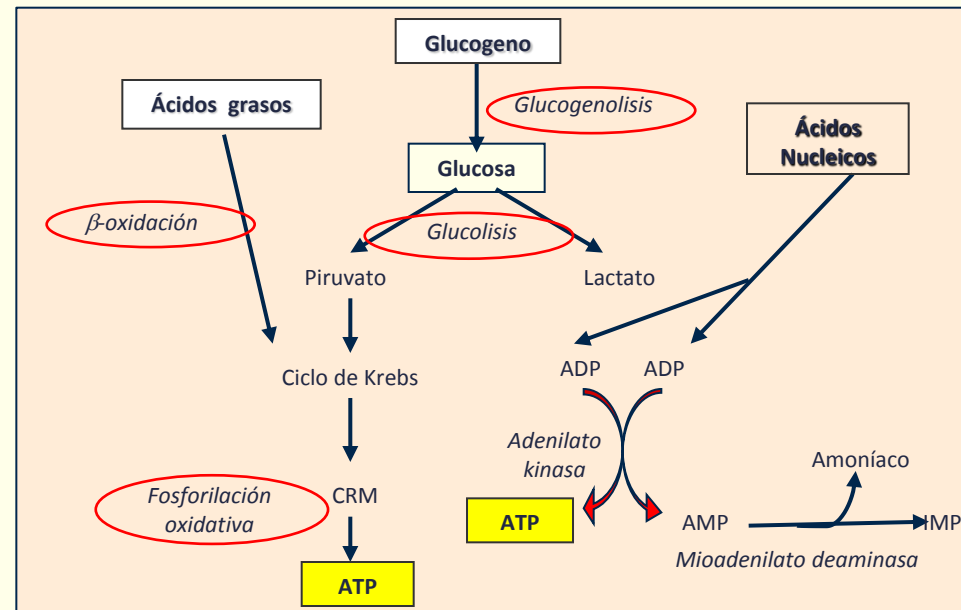
A destacar la existencia de datos objetivos (exploracion vs analiticos)

Es la expresion de un trastorno del metabolismo energetico

EJERCICIO. Fuentes de energía

Las fuentes para generar ATP en el musculo son:

1. Glucogeno
2. Glucosa
3. Acidos grasos libres



Estos sustrato pasan a la mitocondria → acetil coenzima A → ciclo de Krebs → cadena respiratoria → ATP

Los trastornos del metabolismo energetico afectan preferente al musculo por sus altos requerimientos, mas durante el ejercicio.

TIPOS DE INTOLERANCIA AL EJERCICIO

- Musculo en reposo : acidos grasos.
- Ejercicio prolongado de baja / moderada intensidad: acidos grasos
- Ejercicio intenso y breve : glucogeno y glucosa

1. Defectos del metabolismo del glucogeno

- **Intolerancia precoz al ejercicio** relacionada con ejercicios cortos (<10 minutos) de alta intensidad con: IE, calambres, contracturas, coluria

2. Defectos de la oxidacion de acidos grasos

- **Intolerancia tardia al ejercicio** relacionada con ejercicios prolongados (>10 minutos) de intensidad moderada con IE, fatiga, mialgias y pigmenturia sin contracturas agudas.

3. Trastornos mitocondriales

amplio rango de manifestaciones clinicas inducidas por diferentes tipos de ejercicio.

Algunos pacientes con trastornos glucoliticos o lipidicos pueden desarrollar una miopatía progresiva con paresias persistentes.

INTOLERANCIA AL EJERCICIO
Mialgias, cansancio, paresia, calambres, contracturas, coluria

MIOPATIAS METABOLICAS

OTRAS MIOPATIAS

E Intenso <10 min

E Moderado > 10 min

Otros

GLUCOGENOSIS

**TRASTORNOS DEL
METABOLISMO LIPÍDICO**

**Complejos CR
MADA**

Miofosforilasa (V, McArdle)
Fosfofructoquinasa (VII, Tarui)
Fosfoglicerato kinasa
Fosfoglicerato mutasa
Lactato deshidrogenasa

CPT II
Carnitina

Deficit CIII

DISTROFINOPATIAS
- DM tipo Becker
- S calambres/mialgias
CAVEOLINOPATIAS
MIOPATIAS CONGENITAS
- Agregados Tubulares
- Multicore
M ENDOCRINAS
- Distiroideas
- Acromegalia
- Hiperparatiroidismo

METODO DIAGNOSTICO I

- **Historia Clinica**
 - Descripcion de los sintomas relacionados con el ejercicio
 - Que tipo de ejercicio los induce
 - Factores desencadenantes
 - Otros sintomas no relacionados con ejercicio
 - Antecedentes familiares
- **Exploracion clinica**
 - Presencia o no de paresias permanentes
 - Signos extramusculares

METODO DIAGNOSTICO II

- **Exploraciones complementarias**

- Analítica general (CK, hormonas tiroideas...)
- EMG/ENG
- *Test de ejercicio en isquemia (glucolisis anaerobia)*
- *Test de ejercicio en aerobiosis*
- *Biopsia muscular* (morfológico, bioquímico, HQ, InmunoHQ)
- *Estudio genético*

CRITERIOS DE INCLUSION PARA EL ESTUDIO DE PACIENTES.-

1. Intolerancia al Ejercicio
2. Existencia de un dato clínico o analítico asociado

Problemas:

1. La exploración es normal así como las cifras de CK.

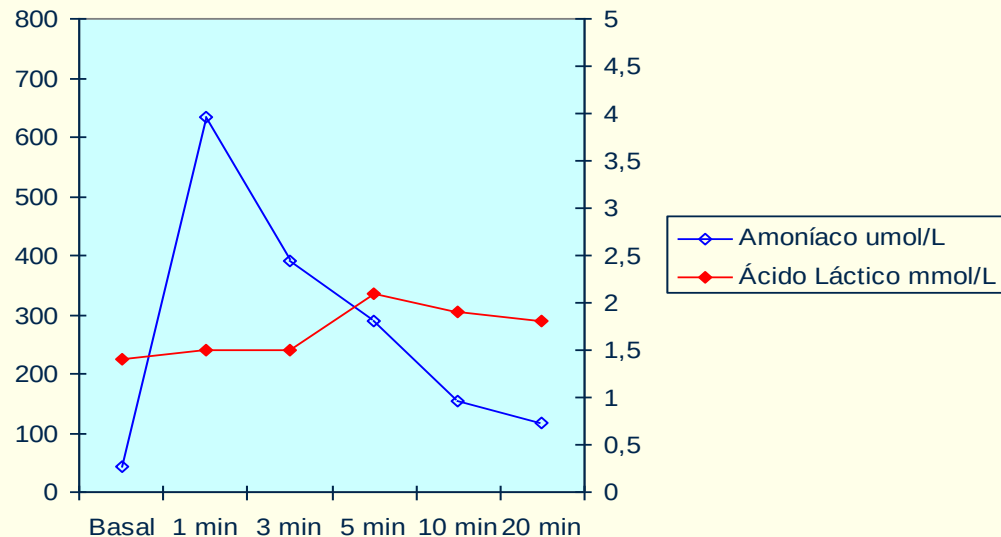
Las miopatías metabólicas deben ser consideradas como primera opción en el Diagnóstico Diferencial de la Intolerancia al ejercicio.

Tras un cuidadoso estudio clínico se ha de demostrar cuál de las 3 entidades más importantes (glucogenosis, trastornos lipídicos o enfermedades mitocondriales) es la responsable de los síntomas.

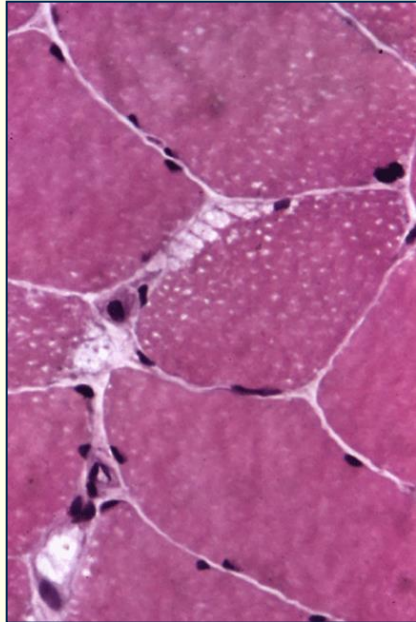
CASO 1

- Paciente de 52 años de edad que desde la infancia presenta episodios de mialgias y contracturas a los pocos minutos de iniciado un ejercicio que le obligan a interrumpirlo. Los síntomas aparecen en los músculos utilizados.
- Si disminuye la intensidad del ejercicio puede proseguir.
- Se acompañan de coluria y elevación de CK de hasta 5.000 U/L.
- AP: hermano con síntomas similares.
- Exploración normal.

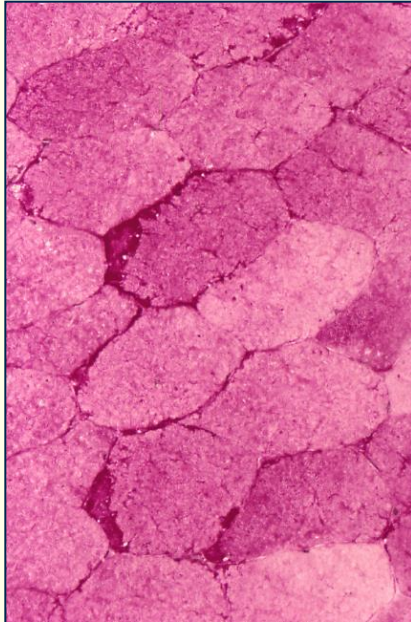
Test de isquemia: curva de lactato plana; al finalizar el test aparece una contractura del antebrazo y una paresia distal en la mano.



Biopsia muscular (bíceps braquial)



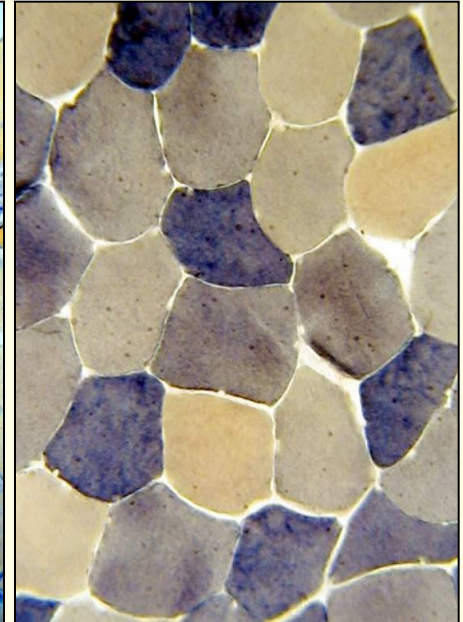
H&E



P.A.S.



Miofosforilasa



Miofosforilasa
Control

Estudio genetico gen PYMG: mutacion R49X en homocigosis

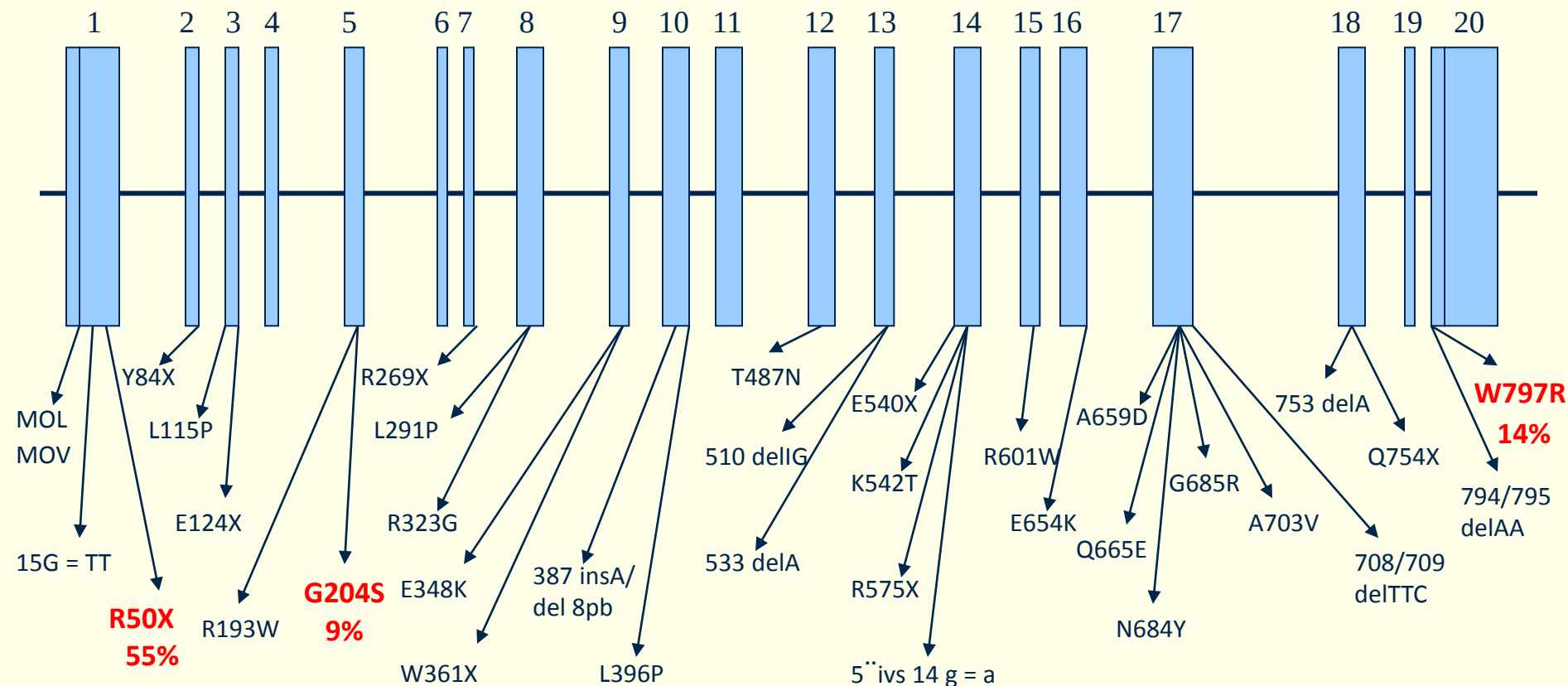
Diagnóstico

Glucogenosis tipo V

Déficit de miofosforilasa

Enfermedad de McArdle

Gen *PYMG* (locus 11q13)



Las mutaciones **R50X – G204S – W797R** se encuentran en el $\pm 80\%$ de los casos de McArdle
Rubio JC et al. Human Mutat. 2007;28:203-4

GLUCOGENOSIS

Incluye trastornos

- Síntesis del glucogeno (glucogenogenesis)
- Degradación del glucogeno (glucogenolisis)
- Degradación de la glucosa (glucolisis).

Expresión clínica:

- Grave enfermedad multisistémica de la infancia
- Miopatía progresiva del adulto
- Intolerancia al ejercicio.

Se han descrito 14 glucogenosis. La transmisión es autosómica recesiva (menos PGK y PFK ligadas al X)

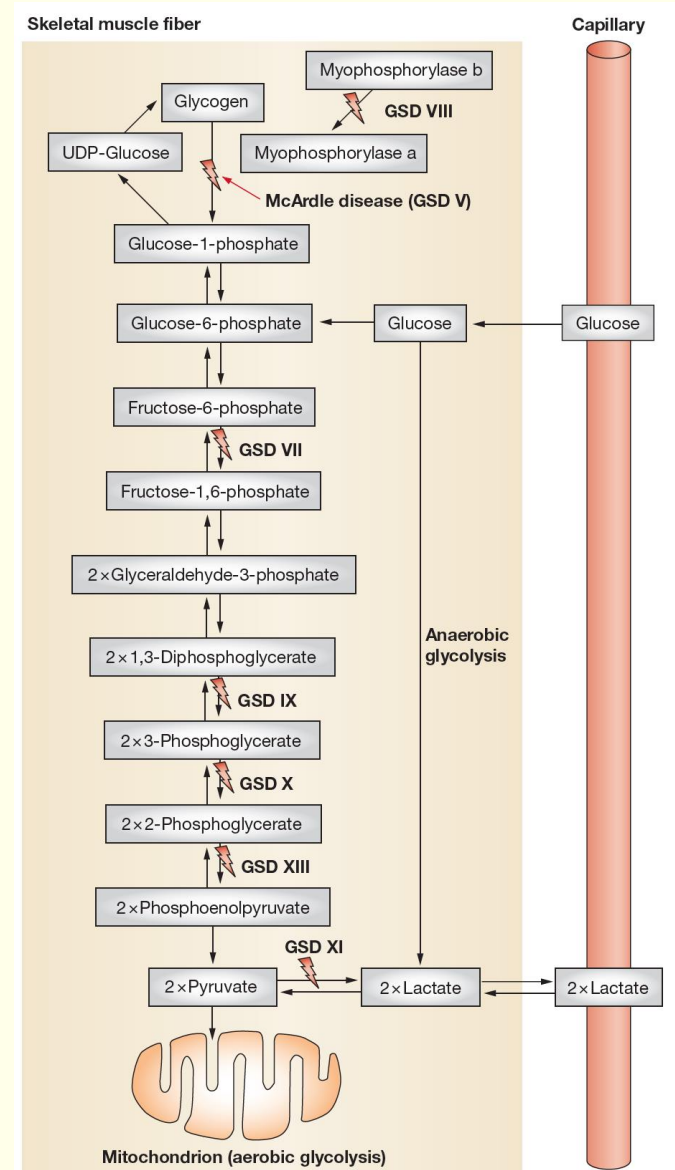
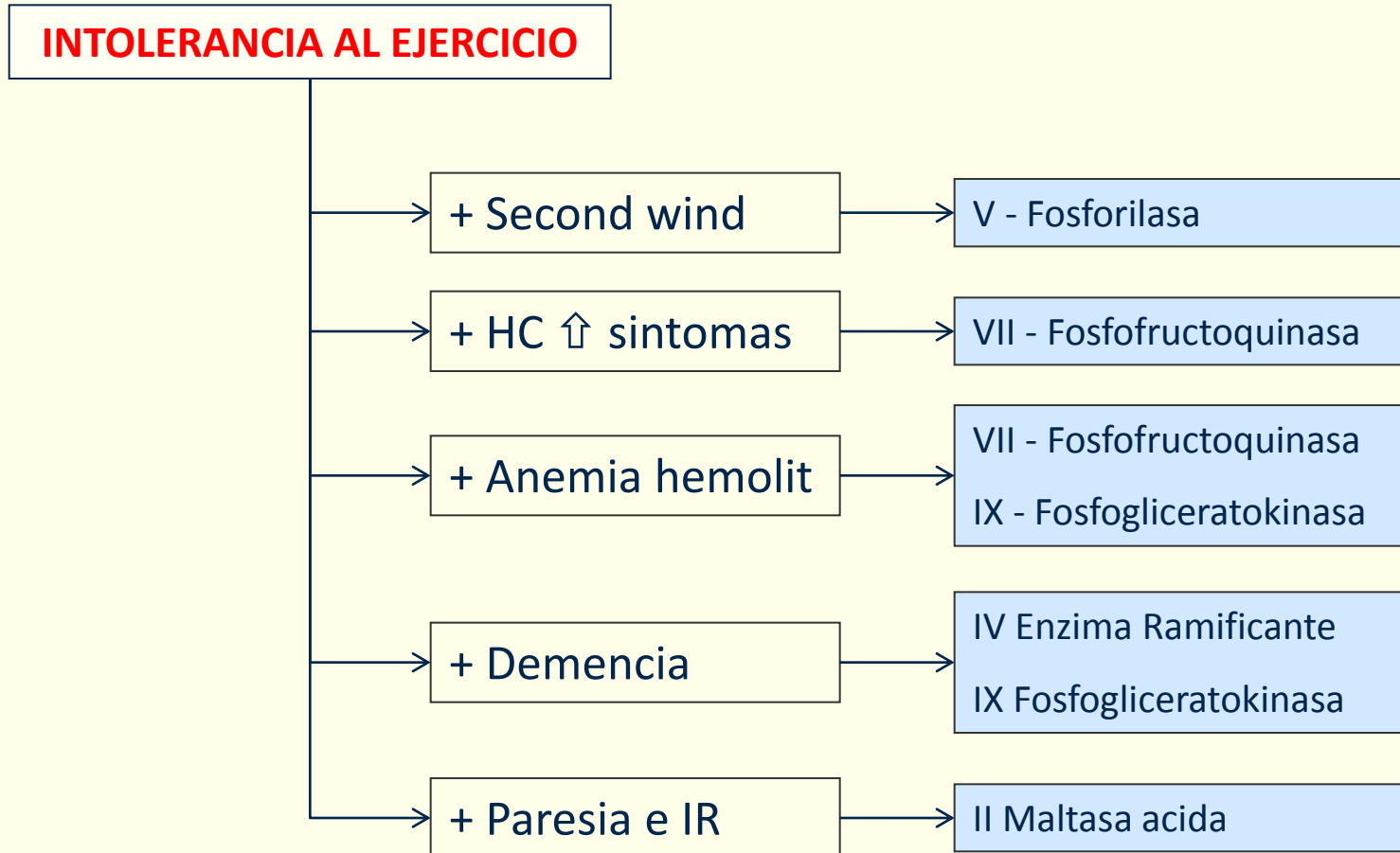


Figure 1 Schematic representation of skeletal muscle glycogen metabolism. The figure indicates the steps in the pathway that are affected in various glycogen storage diseases that cause defects in skeletal muscle function, leading to exercise intolerance. Abbreviation: GSD, glycogen storage disease; UDP, uridine diphosphate.

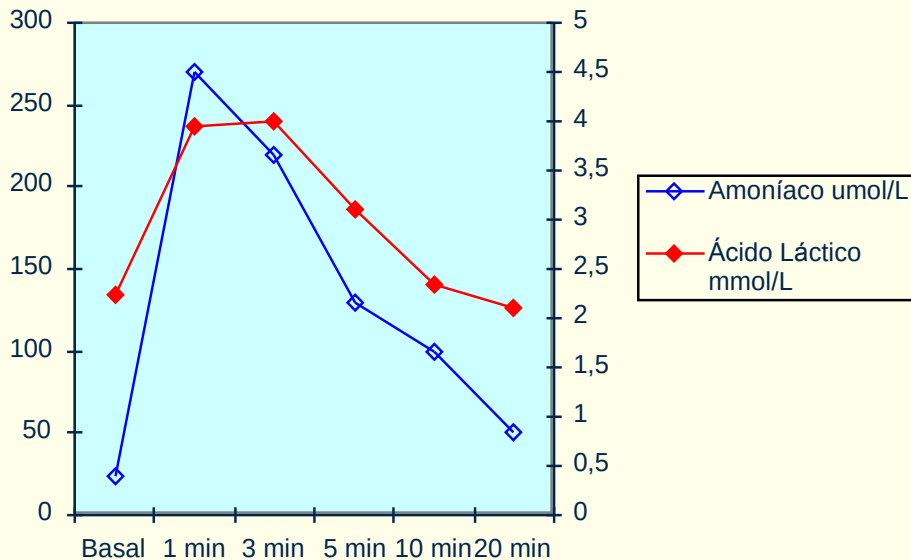
GLUCOGENOSIS



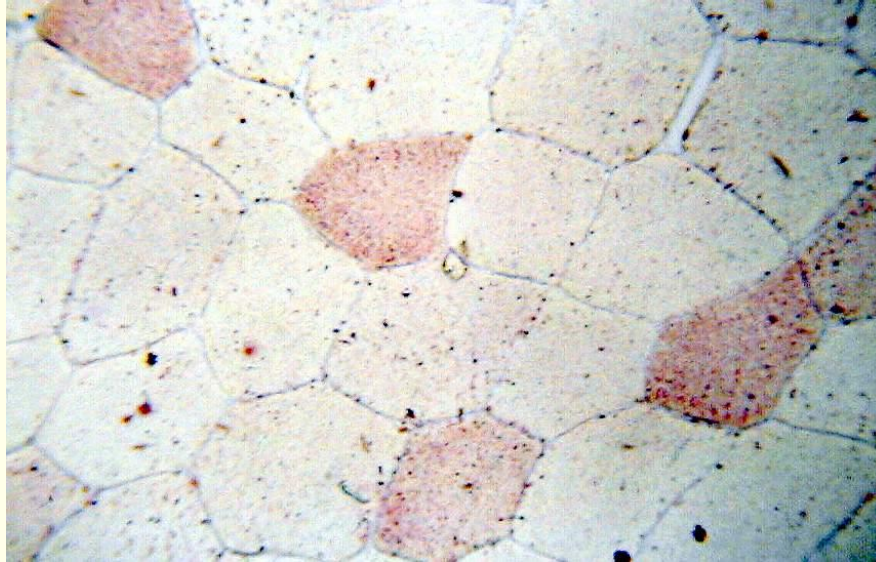
Existen signos asociados que pueden estrechar el arco diagnostico.

CASO 2

- Paciente de 31 años de edad que desde los 14 años refiere mialgias que aparecen entre 30 y 60 minutos de ejercicio. Se acompaña de sensación de debilidad en los músculos utilizados así como empastamiento y endurecimiento muscular que le dificultan o impiden continuar. Las mialgias persisten durante varios días. Historia familiar negativa. Los episodios se acompañan de coluria franca y cifras muy elevadas de CK (hasta 110.000 UI/mL que en alguna ocasión indujo IR e ingreso hospitalario)
- Exploración normal
- Test de isquemia: normal.



Biopsia muscular



Rojo Oleoso

Estudio bioquímico muscular:

Actividad enzimática de CPTII = 0,04 nmol/min/mg NCP

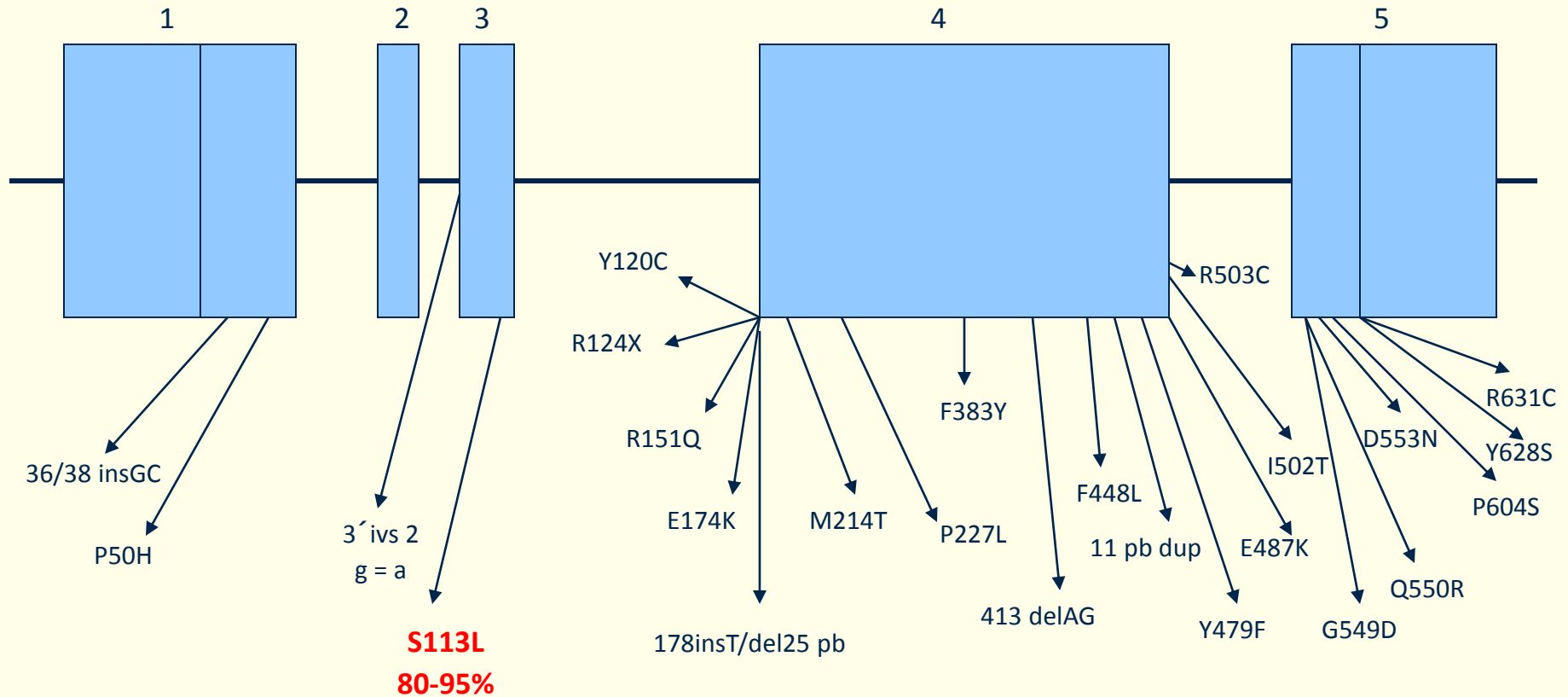
Estudio genetico gen CPT2:

Mutación S113L en el gen *CPT2*

Diagnóstico

Déficit de carnitín-palmitoil-transferasa

Gen *CPT2*



TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPIDICO

Los acidos grasos constituyen la principal fuente de energia para el musculo en reposo y durante el ejercicio prolongado de baja/moderada intensidad.

- Los FFA de cadena corta y media entran libremente en la mitocondria.
- Los FFA de cadena larga lo hacen a traves de la carnitina y CPT I y II.

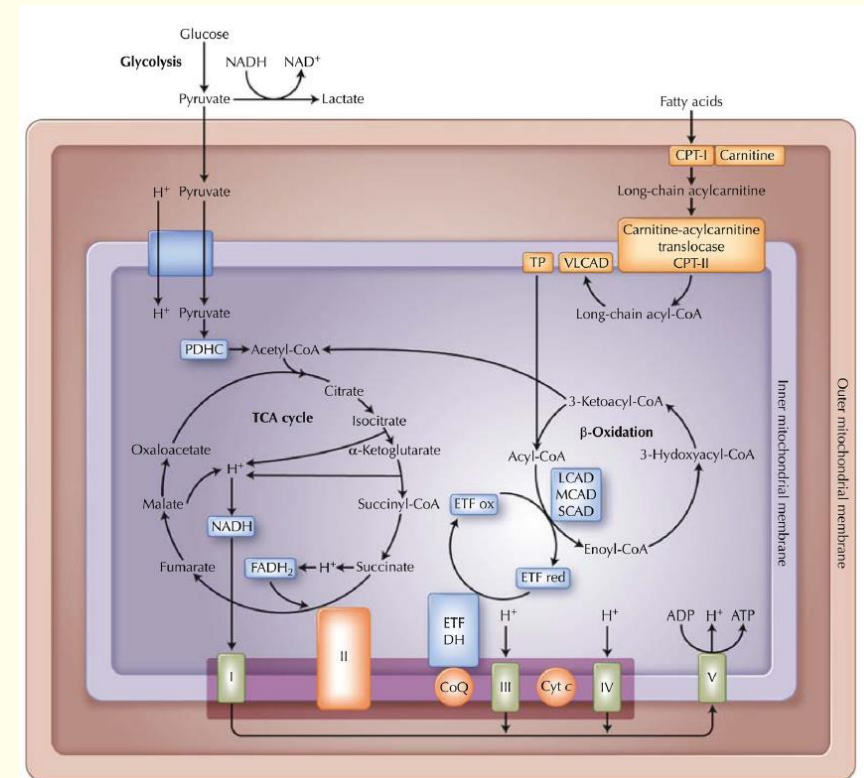
Patogenia:

- Fallo en el transporte.
- Defecto en la β -oxidacion

Expresion clinica:

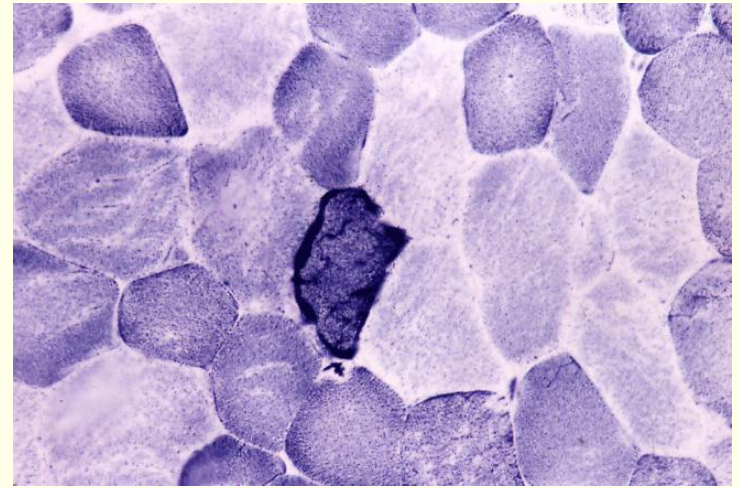
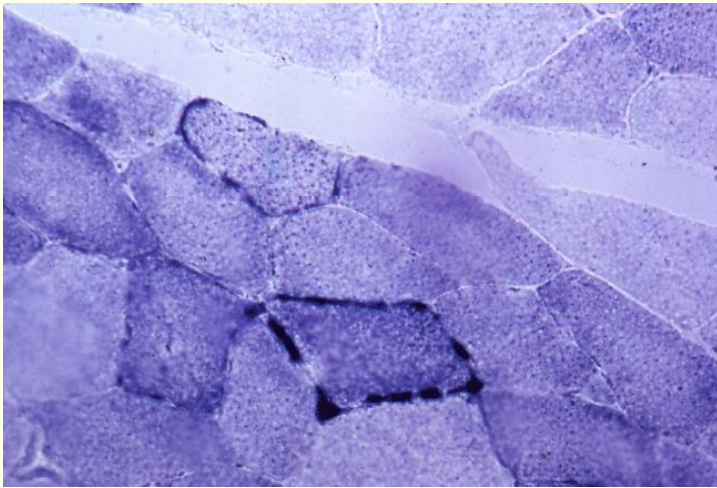
- Formas graves multisistemicas de la infancia
- Formas miopaticas del adulto
 - **Deficit de CPT II**
 - Deficiencia Multiple (CoQ)
 - VLCAD

La transmision es autosomica recesiva.



CASO 3

- Varón de 15 de edad sin antecedentes de interes. Padres no consanguineos. Historia de 3 años de evolucion de episodios repetidos de mialgias intensas, contracturas y debilidad en miembros inferiores con imposibilidad para caminar. Siempre tras un ejercicio prolongado (excursiones, dia esquiando...). La sintomatologia persiste durante 4-5 dias. La exploracion intercrisis es normal.
- CK de 4780 en la primera crisis.
- Test de ejercicio en isquemia normal.
- Biopsia muscular normal con con aumento de la actividad oxidativa subsarcolemal.



- Estudio bioquimico de cadena respiratoria: **deficit de complejo III**

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

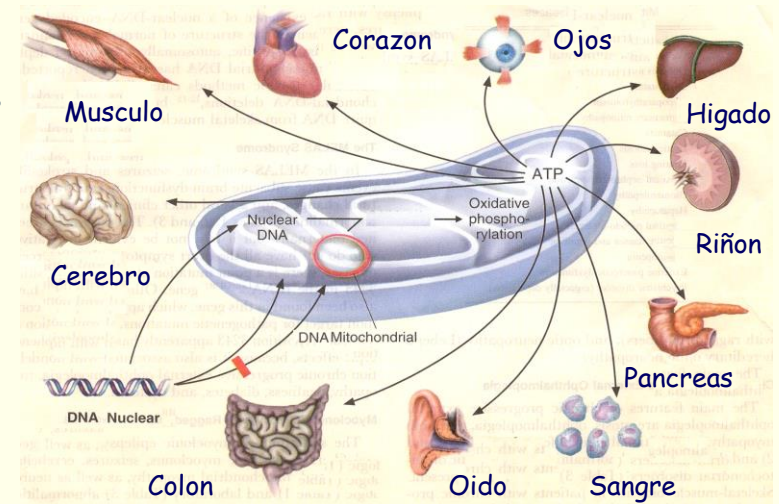
Las mitocondrias son unos organos complejos que realizan numerosas funciones esenciales para el metabolismo celular incluyendo el metabolismo lipidico, el ciclo de Krebs, el metabolismo amino acido y la produccion de energia.

Contiene 2 genomas nDNA y mtDNA

- El mtDNA es una molecula circular con 37 genes.
- El nDNA participa con 1000-2000 genes.

Expresion clinica:

- Extraordinariamente compleja.
- Encefalomiopatias
- Miopatias aisladas esporadicas con intolerancia al ejercicio, variable paresia proximal y ocasional mioglobinuria. Frecuente confusion con fibromialgia o sindrome de fatiga cronica. Asociadas a CIII u otros.





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)[ARTICLES ▾](#)[ISSUES ▾](#)[SPECIALTIES & TOPICS ▾](#)[FOR AUTHORS ▾](#)[CME >](#)

ORIGINAL ARTICLE

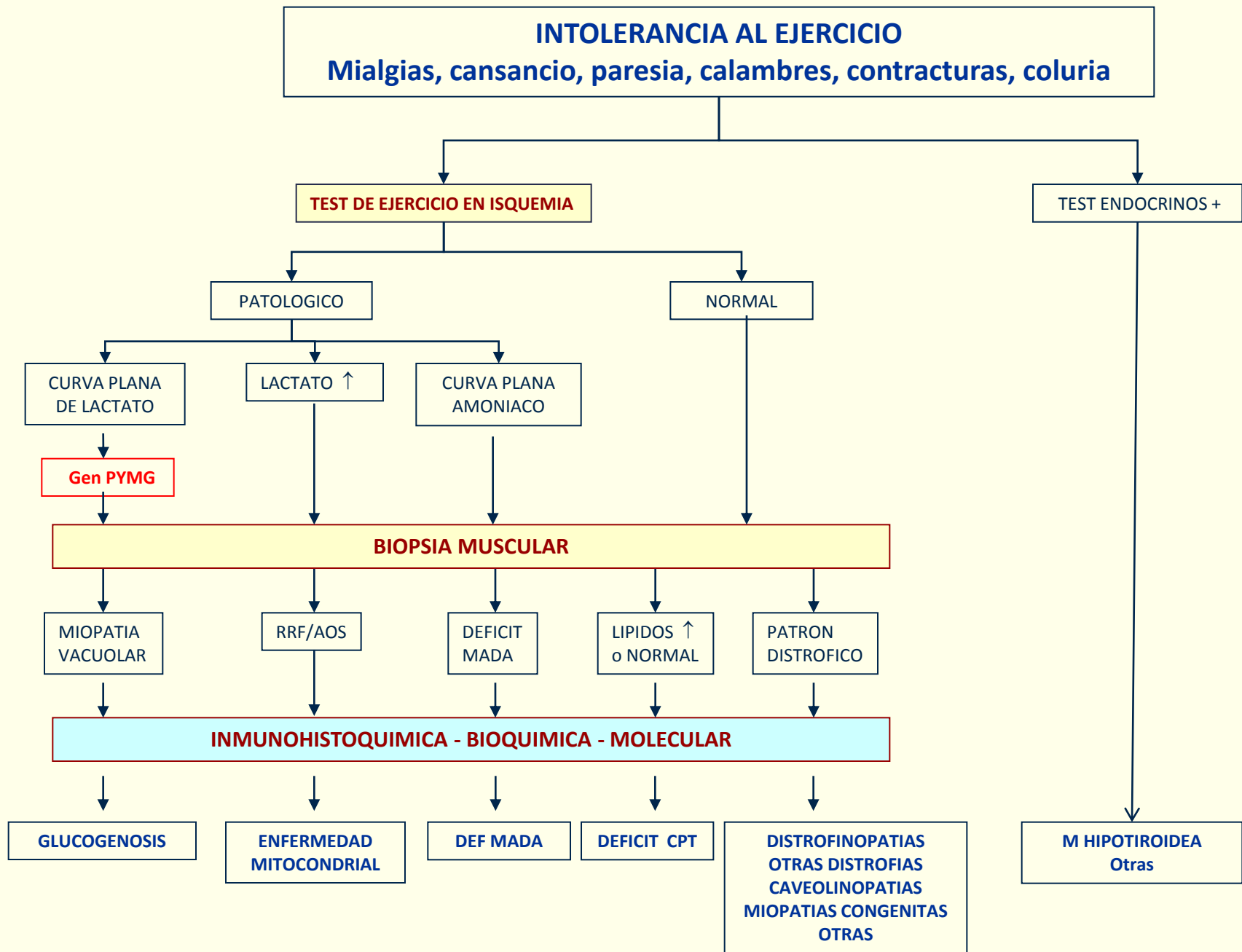
Exercise Intolerance Due to Mutations in the Cytochrome *b* Gene of Mitochondrial DNA

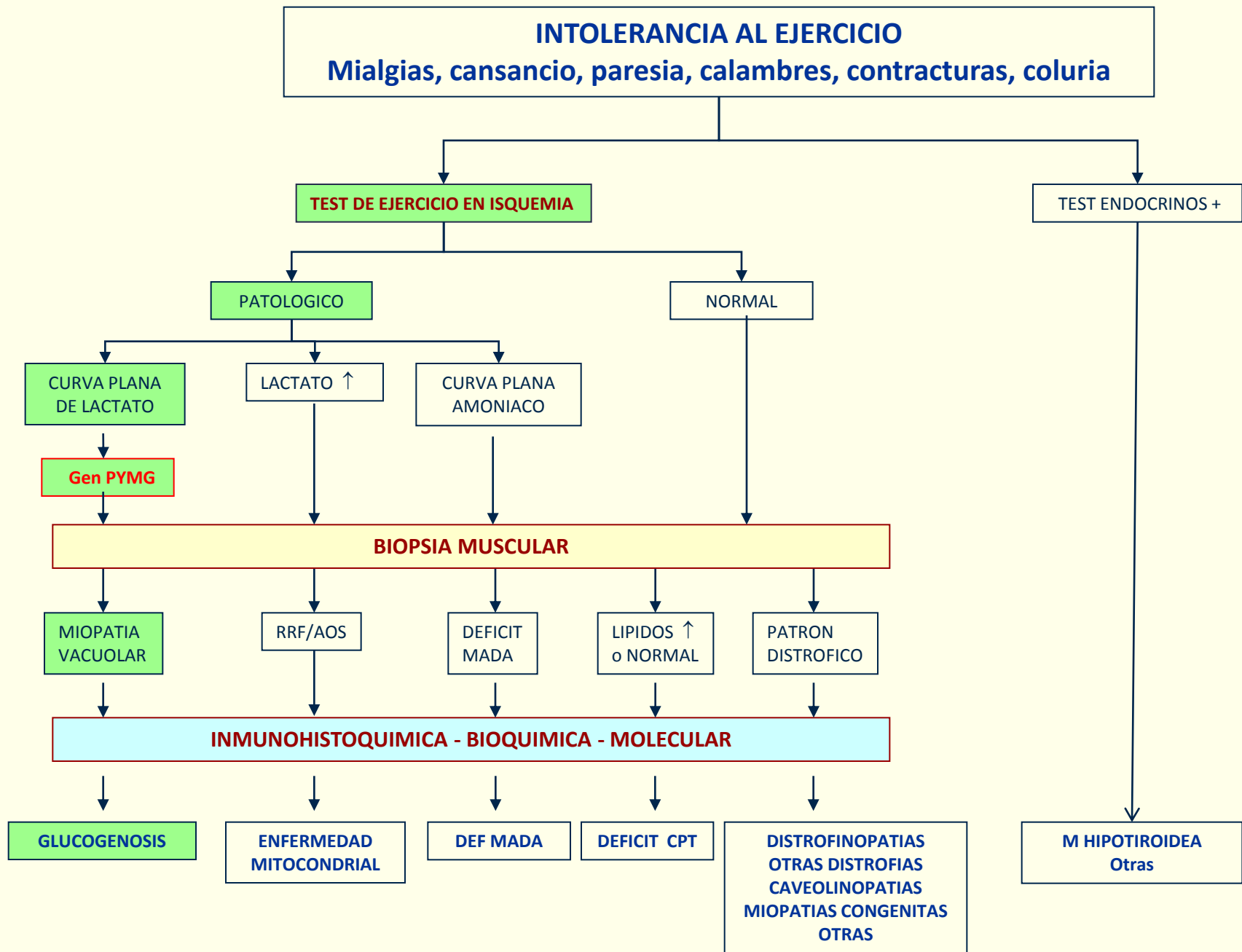
Antoni L. Andreu, M.D., Michael G. Hanna, M.D., Heinz Reichmann, M.D., Claudio Bruno, M.D., Audrey S. Penn, M.D., Kurenai Tanji, M.D., Francesco Pallotti, M.D., Ph.D., So Iwata, Ph.D., Eduardo Bonilla, M.D., Boleslaw Lach, M.D., John Morgan-Hughes, M.D., Sara Shanske, Ph.D., Carolyn M. Sue, M.D., Teeratorn Pulkes, M.D., Asra Siddiqui, M.R.C.P., John B. Clark, Ph.D., John Land, Ph.D., Momi Iwata, Ph.D., Jochen Schaefer, M.D., and Salvatore DiMauro, M.D.

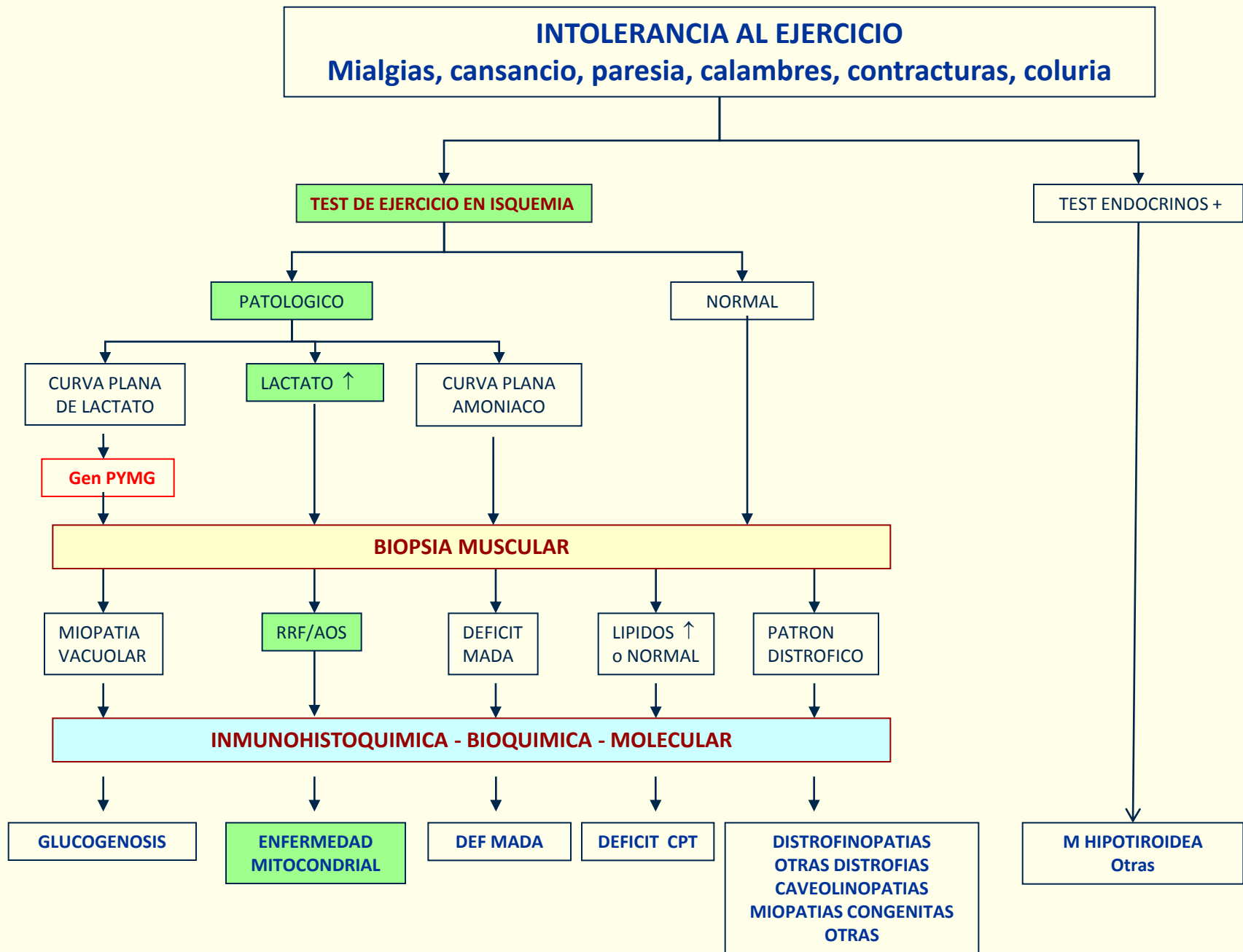
N Engl J Med 1999; 341:1037-1044 | [September 30, 1999](#)

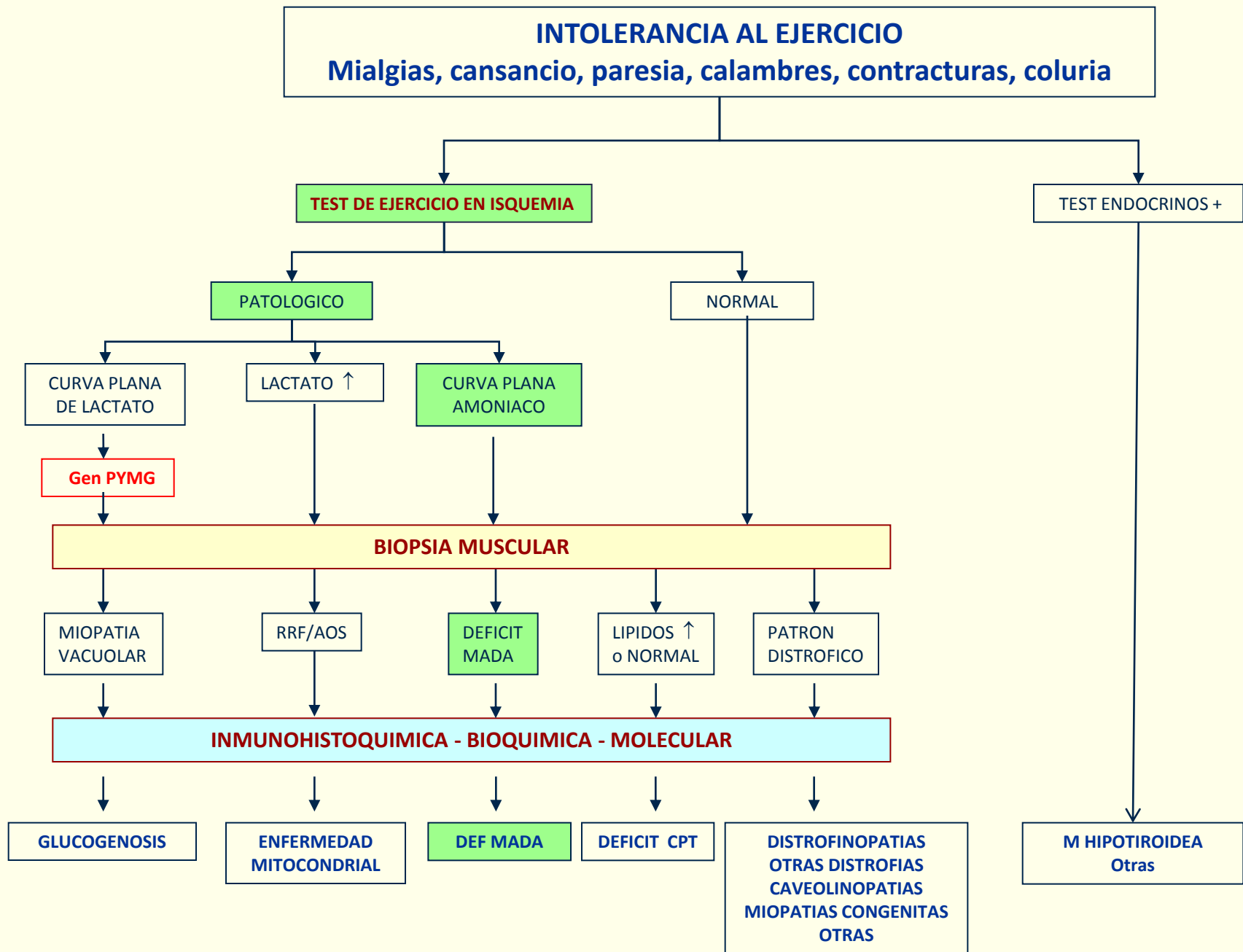
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

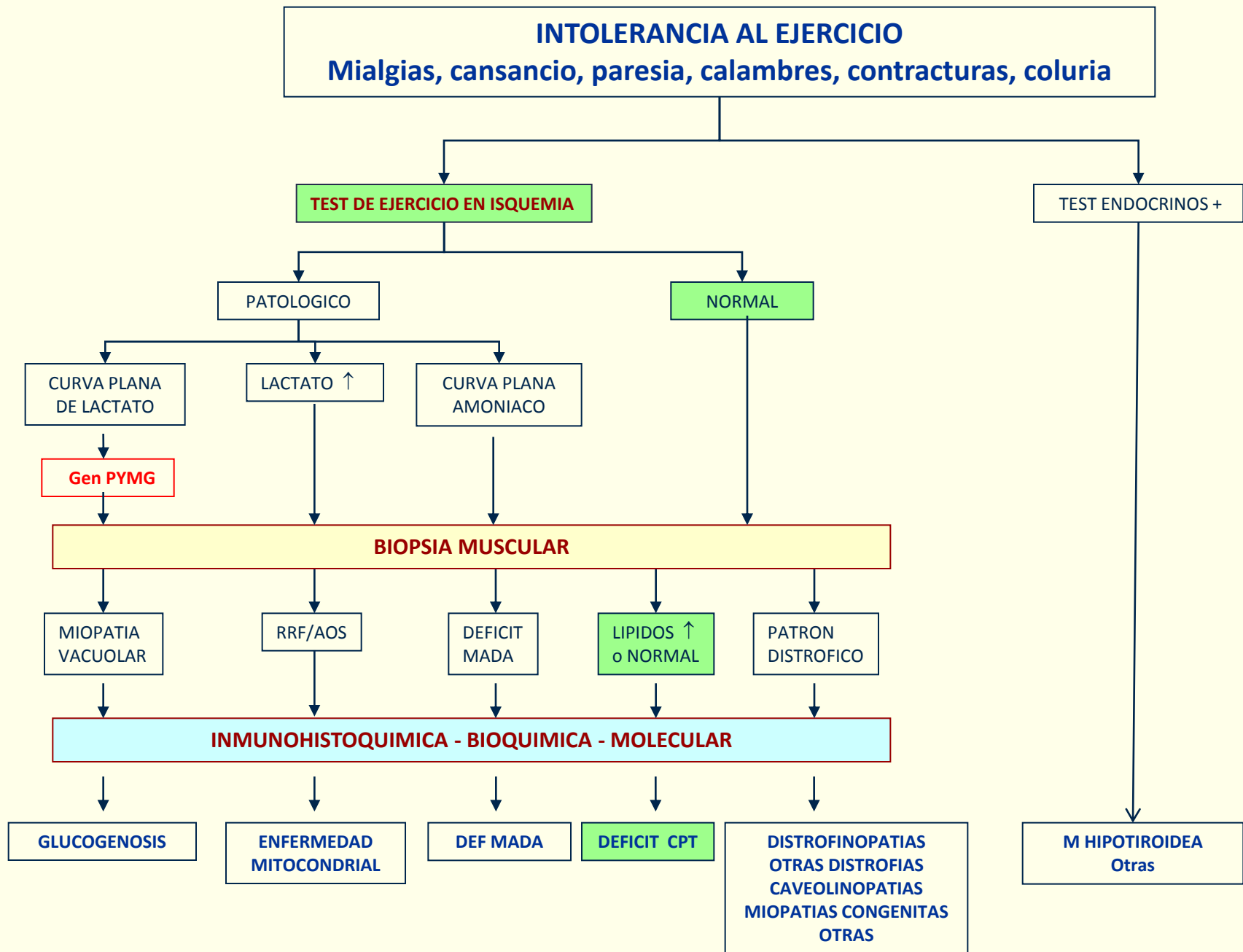
	GLUCOGENOSIS MCARDLE	TRASTORNOS LIPIDICOS DÉFICIT CPT-II	M MITOCONDRIAL
DESENCADENANTE	Ejercicio intenso y breve	Ejercicio moderado prolongado, ayuno, frío, fiebre, infecciones, etc.	Cualquier tipo de ejercicio > prolongado.
<i>SECOND WIND</i>	Sí	No	No
MIOGLOBINURIA	50%	87%	Raro
HIPERCKEMIA	++ en y entre ataques	+++ en ataques	+/Normal
TEST ISQUEMIA	Curva de lactato plana	Curvas normales	N lactato ↑
BIOPSIA	Vacuolas PAS +	Normal, a veces aumento de lípidos	AOS, RRF

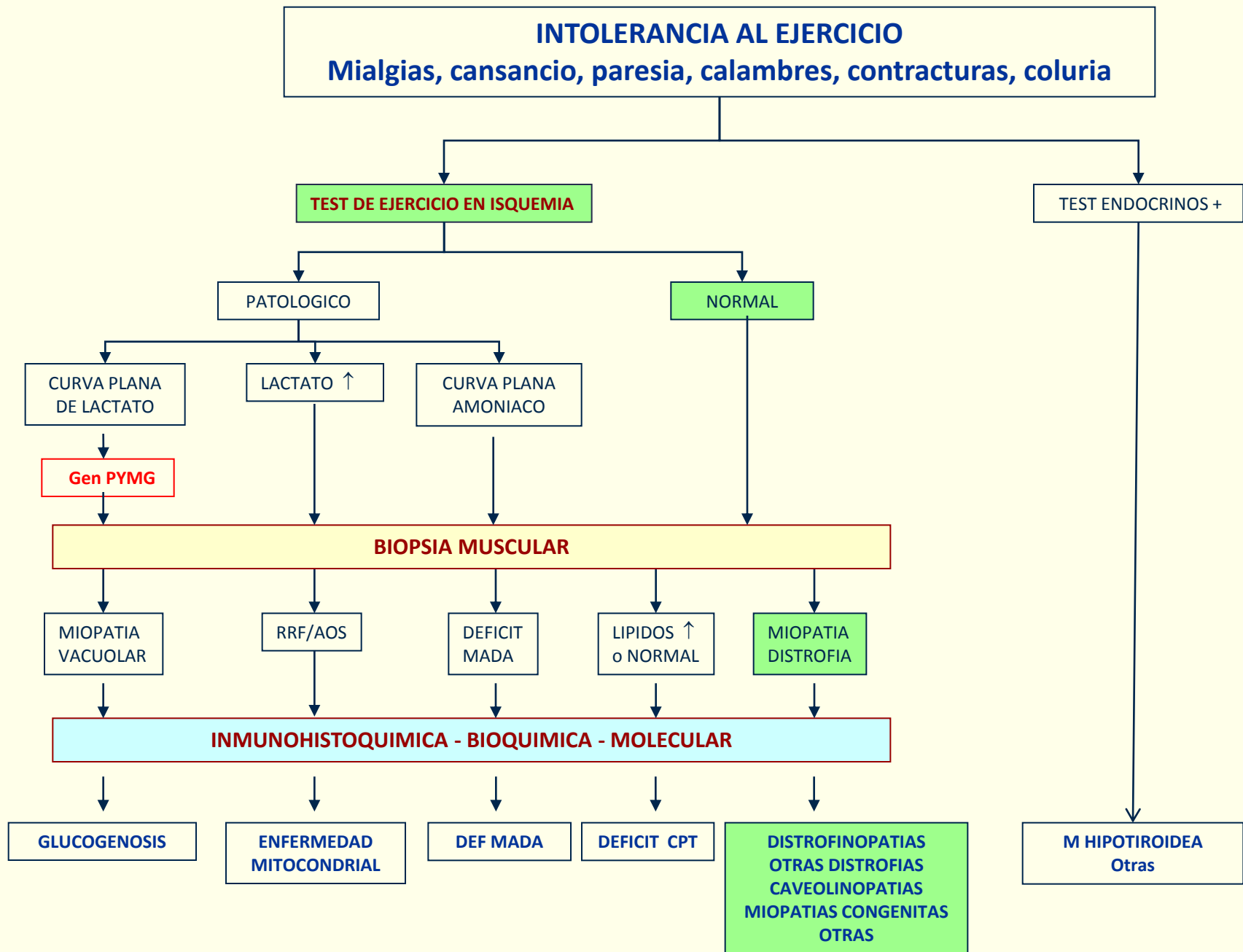












INTOLERANCIA AL EJERCICIO

Mialgias, cansancio, paresia, calambres, contracturas, coluria

TEST DE EJERCICIO EN ISQUEMIA

TEST ENDOCRINOS +

PATOLOGICO

NORMAL

CURVA PLANA
DE LACTATO

LACTATO ↑

CURVA PLANA
AMONIACO

Gen PYMG

BIOPSIA MUSCULAR

MIOPATIA
VACUOLAR

RRF/AOS

DEFICIT
MADA

LIPIDOS ↑
o NORMAL

PATRON
DISTROFICO

INMUNOHISTOQUIMICA - BIOQUIMICA - MOLECULAR

GLUCOGENOSIS

ENFERMEDAD
MITOCONDRIAL

DEF MADA

DEFICIT CPT

DISTROFINOPATIAS
OTRAS DISTROFIAS
CAVEOLINOPATIAS
MIOPATIAS CONGENITAS
OTRAS

M HIPOTIROIDEA
Otras

Intolerancia al ejercicio. Serie de 114 casos.

DIAGNOSTICO	N	%
Miopatias Mitocondriales	41	36,0
Glucogenosis (McArdle)	9	7,9
Deficit CPT	8	7,0
Miopatía Hipotiroidea	8	7,0
Distrofinopatía	5	4,4
Deficit MADA	4	3,5
Miopatias Congenitas	4	3,5
Sin diagnostico	35	30,7

Tratamiento

Glucogenosis

- Enf de McArdle:
 - Ejercicio programado (Lucas 2009)
 - Sucrosa, fructosa.. (Vissing 2003; Amato 2003)
 - Suplementos de Vit B6? (Sato 2012)
- Enf de Pompe
 - Tratamiento Enzimatico Sustitutivo

Enfermedades Mitocondriales

- Ejercicio programado (Taivassalo 2011; Cejudo 2005)
- Vitaminas, CoQ, L-carnitina
- CPT2
 - Bezafibrato (Angelini 2010)

Comentarios

1. La intolerancia al Ejercicio puede corresponder a multiples etiologias aunque suele ser la expresion clinica de una Miopatia Metabolica.
2. Es necesario reconocer los signos clinicos asociados para ampliar las indicaciones de estudio asi como para limitar las posibilidades diagnosticas.
3. Tras una metodologia de estudio adecuada en torno al 30% de los pacientes no se llega al diagnostico.