



## Doença de McArdle – caso clínico

Georgeta Oliveira, Cláudia Ferraz, Paulo Coutinho, Helena Sá Couto, Carlos Sousa, Armanda Dulce Rainho, Célia Barbosa

Serviço de Pediatria do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos

### Resumo

A doença de McArdle é uma doença autossómica recessiva resultante da deficiência da miofosforilase, uma enzima essencial para a degradação do glicogénio. Manifesta-se habitualmente na adolescência ou início da idade adulta e cursa com mialgias, câibras e, por vezes, mioglobínúria, após exercício intenso. Apresenta-se o caso de um adolescente de treze anos que se apresentou com um quadro de mioglobínúria após exercício físico. Na sequência da investigação etiológica foi identificada a mutação R49X no gene da miofosforilase, que conduziu ao diagnóstico definitivo da doença de McArdle. Chama-se a atenção para uma patologia rara, mas provavelmente subdiagnosticada.

**Palavras-Chave:** Doença de McArdle, deficiência de miofosforilase, doença de armazenamento do glicogénio tipo V, rabdomiólise, mioglobínúria, intolerância ao exercício.

*Acta Pediatr Port 2006;37(4):165-7*

### McArdle disease – case report

#### Summary

McArdle disease is an autosomal recessive disease caused by a deficiency of muscle phosphorylase, which normally initiates glycogen breakdown. Symptoms usually develop in adolescence or early adult life and are characterized by cramps, myalgia, and sometimes myoglobinuria, triggered by exercise. A thirteen years-old boy presenting with myoglobinuria after vigorous exercise is reported. After etiologic investigation, a R49X mutation in the myophosphorylase gene was identified, thus allowing the definitive diagnosis of McArdle disease. We report this case because of the rarity of the disorder, stressing that it is probably underdiagnosed.

**Key-words:** McArdle disease, myophosphorylase deficiency, glycogen storage disease type V, rhabdomyolysis, myoglobinuria, exercise intolerance.

*Acta Pediatr Port 2006;37(4):165-7*

### Introdução

A doença de McArdle ou doença de armazenamento do glicogénio tipo V é um distúrbio genético com hereditariedade autossómica recessiva, que foi descrito pela primeira vez em 1951 por Brian McArdle<sup>1</sup>. A sua incidência exacta não é conhecida.

Deve-se a uma deficiência da miofosforilase, uma enzima que intervém na degradação do glicogénio em ácido láctico, removendo as unidades 1,4-glicosil da molécula do glicogénio com libertação de glicose-1-fosfato. A deficiência desta enzima limita a formação de ATP e resulta na acumulação anormal de glicogénio nos músculos, originando uma diminuição da tolerância ao exercício<sup>2-3</sup>. O gene responsável (PYGM- *muscle glycogen phosphorylase*) foi localizado no cromossoma 11q13<sup>4</sup>.

Existem várias isoformas de fosforilase específicas de cada tecido- muscular, hepático e cerebral. O gene PYGM é responsável pela produção de apenas uma isoforma que constitui a totalidade da enzima muscular, metade da enzima no miocárdio, um terço no sistema nervoso central e zero no fígado<sup>5</sup>. Isto explica o motivo da sintomatologia da doença estar restrita ao músculo.

Têm sido descritos vários padrões de apresentação: 1) a forma neonatal, rapidamente fatal, caracterizada por hipotonia muscular generalizada, insuficiência respiratória e por vezes contracturas articulares congénitas; 2) a forma leve, com sintomatologia muito ténue, manifestada apenas como cansaço ou falta de resistência; 3) a forma com início tardio, caracterizada por fraqueza muscular progressiva na sexta ou sétima décadas de vida, sem história prévia de câibras ou mioglobínúria; e 4) a forma clássica (mais comum) com início na adolescência ou no adulto jovem, cursando com intolerância ao exercício, mialgias, câibras e crises recorrentes de mioglobínúria secundária à rabdomiólise<sup>5,6</sup>. Nesta última forma, os sintomas musculares são geralmente precipitados por esforços breves que requerem contracção isométrica (p.ex.: levantar um objecto pesado) ou por exercício aeróbio sustentado (p.ex.: subir escadas ou caminhar em subidas)<sup>6</sup>. Muitos doentes relatam um fenómeno característico de “segundo fôlego”, isto é, referem

**Recebido:** 03.01.2006

**Aceite:** 07.06.2006

### Correspondência:

Georgeta Oliveira  
Serviço de Pediatria do Hospital Pedro Hispano  
Rua Dr. Eduardo Torres  
4454-509 Matosinhos  
Telefone: 229 391 000  
E-mail: gioliveira@portugalmail.pt



uma melhoria das suas queixas após um curto período de repouso, podendo retomar a actividade. Nalguns casos pode ocorrer insuficiência renal aguda associada à mioglobínúria intensa <sup>4,6</sup>. A hiperuricemia é frequente após o exercício, e pode levar à gota ou a cálculos renais <sup>7</sup>.

### Caso Clínico

Adolescente de treze anos, sexo masculino, caucasiano, natural e residente em Matosinhos, admitido no Serviço de Urgência por mialgias intensas e urina avermelhada. É o terceiro de cinco filhos de pais não consanguíneos, aparentemente saudáveis. Sem história de doenças heredo-familiares conhecidas. Antecedentes patológicos irrelevantes. Crescimento estaturó-ponderal e desenvolvimento psicomotor adequados, e imunizações actualizadas. Aparelho aparentemente saudável, aos treze anos teve um episódio de dores musculares e urina avermelhada após exercício intenso, que não valorizou. Seis meses depois iniciou um quadro semelhante após a prática de desporto na escola, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência. Foi negada a possibilidade de ingestão medicamentosa, alcoólica ou de drogas de abuso. Na admissão apresentava bom estado geral e nutricional e o exame físico era irrelevante.

A análise de urina revelou hemoglobínúria sem eritrocitúria, e o estudo bioquímico do sangue evidenciou níveis muito elevados de CK (104450 UI/l), LDH (5524 UI/l), TGO (619 UI/l) e TGP (228 UI/l), pelo que se decidiu internamento para estudo. No primeiro dia de internamento foi submetido a ecografia renopélvica, que não revelou qualquer alteração, e estudo analítico com doseamento da mioglobina sérica, que evidenciou igualmente níveis elevados desta proteína (1307 ng/ml). O estudo da coagulação, o lactato sérico, o ionograma com doseamento de cálcio e a função renal estavam dentro dos parâmetros normais. Não foram doseados nem a amónia nem o ácido úrico séricos. As sucessivas determinações laboratoriais confirmaram a persistência de valores aumentados da mioglobina, LDH, CK e aminotransferases, embora progressivamente decrescentes, pelo que foi pedido o doseamento de carnitina total e livre no plasma, e a investigação molecular da doença de McArdle. Teve alta hospitalar ao fim de cinco dias, mantendo elevação da CK e LDH, mas com normalização dos restantes parâmetros séricos e urinários.

O diagnóstico definitivo da doença de McArdle foi estabelecido após identificação da mutação R49X em homozigotia no gene da miofosforilase.

Foi transmitida e explicada esta informação à família, tendo sido sugerido o rastreio genético dos pais e irmãos para esta doença, que foi recusado.

Após três anos de acompanhamento, mantém-se sem queixas, e não teve recorrência da mioglobínúria.

### Discussão e Conclusões

O caso clínico descrito ilustra a forma de apresentação mais típica da doença. Nestes casos, a intolerância ao exercício começa habitualmente na infância, as câibras e a mioglobi-

núria surgem numa idade mais avançada. Por esta razão, o diagnóstico na infância é raro (excepto se houver história familiar conhecida da doença) e a maioria dos doentes é diagnosticada na segunda ou terceira década de vida. Pensa-se, contudo, que existem muitos casos não diagnosticados devido à inespecificidade dos sintomas musculares, muitas vezes interpretados como má condição física. Alguns casos são confundidos com poliomiosite, atendendo ao amplo espectro de apresentação desta última doença<sup>8</sup>.

Alguns testes podem sugerir o diagnóstico da doença de McArdle, nomeadamente testes laboratoriais, electromiografia ou espectroscopia por ressonância magnética de fósforo (<sup>31</sup>P-RMN). No entanto, o diagnóstico definitivo implica a realização de biopsia muscular ou de estudo genético para identificação das mutações mais frequentes no gene da miofosforilase.

A ausência de elevação da lactacidemia e o aumento exagerado da amoniemia após o exercício são indicadores importantes das glicogenoses musculares, e portanto, constituem um teste rápido para as miopatias metabólicas. Aliás, também o ácido úrico, a inosina e a hipoxantina aumentam excessivamente após o exercício, nestes doentes. O padrão electromiográfico durante o exercício anaeróbio demonstra caracteristicamente ausência de actividade eléctrica nos músculos contraídos, mas em repouso pode ser normal ou miopático não específico. A espectroscopia por ressonância magnética de fósforo (<sup>31</sup>P-RMN) mostra ausência de acidificação citoplasmática e excessiva redução da fosfocreatina durante o exercício anaeróbio <sup>2,3,6</sup>. Caracteristicamente, o tecido muscular destes doentes evidencia depósitos subsarcolémicos de glicogénio (de estrutura normal) entre as miofibrilas e actividade indetectável da miofosforilase <sup>6</sup>.

As técnicas de biologia molecular tornaram possível o diagnóstico através da análise de algumas mutações mais frequentes no gene da PYGM que codifica a miofosforilase. Apesar da heterogeneidade genética da doença, a mutação R49X-substituição de uma citosina por timina no codão 49 no exão 1 com introdução de um codão STOP (X) no lugar do codão correspondente ao aminoácido arginina (R)- é a mutação predominante em caucasianos, permitindo o estudo do DNA genómico do sangue antes de se considerar a biópsia muscular. Em estudos realizados com doentes norte-americanos, britânicos e espanhóis, esta mutação foi identificada, respectivamente, em 81%, 63% e 55% dos alelos patológicos <sup>9</sup>.

Neste caso, o diagnóstico foi considerado na sequência da investigação etiológica do quadro de rabdomiólise, uma vez excluídas as principais causas adquiridas. A deficiência de carnitina-palmitoil-transferase II (CPT II), outra causa hereditária importante de rabdomiólise recorrente, foi igualmente considerada no diagnóstico diferencial. O perfil plasmático de acilcarnitinas não foi estudado neste doente, mas sublinhamos que a deficiência de acil-coenzima A desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD) seria outra condição a ter em mente perante este quadro clínico.

Têm sido propostas várias terapêuticas que visam aumentar a resistência à fadiga e ultrapassar o bloqueio metabólico mediante o aporte de substratos ao músculo - glicose, frutose,



vitamina B6, glucagon, dietas hiperproteicas ou aminoácidos de cadeia ramificada. No entanto, a maioria destes tratamentos têm tido resultados inconsistentes<sup>10</sup>. A prevenção das crises assenta na evicção de exercício físico extenuante, no entanto parece ser útil uma actividade física regular submáxima<sup>7</sup>. A terapia génica experimental poderá ser uma solução no futuro<sup>6</sup>. A esperança média de vida destes doentes não está habitualmente diminuída<sup>7,8</sup>.

Em conclusão, chama-se a atenção para uma patologia rara, mas provavelmente sub-diagnosticada, que se sugere deva ser investigada em todos os doentes com intolerância ao exercício e/ou mioglobinúria recorrente.

### Agradecimento

À Dr.<sup>a</sup> Laura Vilarinho e ao Dr. Hugo Rocha, do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães, pela colaboração na orientação diagnóstica deste caso.

### Referências

1. McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951;10:13-33.
2. Swaiman KF. Diseases associated with primary abnormalities in carbohydrate metabolism. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Pediatric Neurology- Principles and Practice*. 3<sup>a</sup> ed. Mosby, St Louis, Missouri, 1994. p.419-37.
3. Tein I. Metabolic Myopathies. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Pediatric Neurology- Principles and Practice*. 3<sup>a</sup> ed. Mosby, St Louis, Missouri, 1994. p.1264-89.
4. Lebo RV, Anderson LA, DiMauro S, Lynch E, Hwang P, Fletterick R. Rare McArdle disease locus polymorphic site on 11q13 contains CpG sequence. *Hum Genet* 1990;86:17-24.
5. Adams R, Maurice V, Ropper A. The metabolic and toxic myopathies. *Principles of Neurology*. 6<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill, New York, 1997; p.1267-8.
6. with different physiopathologic mechanism. *Neurologia* 2000;15: 147-51.
7. Smith GPA, Fernandes J. The glycogen storage disease. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Bergh, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Springer-Verlag, Berlin, New York, 2000. p86-101
8. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill, New York, 2001. p.1521-52.
9. Dimaur S, Andreu AL, Bruno C, Hadjigeorgiou GM. Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle disease). *Curr Mol Med* 2002;2:189-9
10. Haller RG. Treatment of McArdle disease. *Arch Neurol* 2000;57: 923-4.