

De uma Convulsão com Rabdomiólise ao Diagnóstico Familiar de Doença de McArdle

S. Sousa¹, J. P. Gabriel², L. Pereira¹, A. Lopes³, M. Quaresma¹, H. Rocha³, R. Chorão⁴

RESUMO

As miopatias metabólicas são doenças provocadas por defeitos na utilização das reservas energéticas dos tecidos musculares. Apresentam-se por intolerância ao exercício, com fadiga ou mialgias e, por vezes, com mioglobínúria. A Doença de McArdle (doença de armazenamento do glicogénio tipo V) é uma doença deste grupo, com um modo de transmissão autossómico recessivo, causada por mutações no gene PYGM, localizado no cromossoma 11 (11q13), que resultam numa deficiência da fosforilase muscular. Apresentamos o caso clínico de um adolescente de quinze anos, em que foi feito o diagnóstico de Doença de McArdle após internamento por rabdomiólise maciça no contexto de crise convulsiva generalizada tónico-clónica. Estudos moleculares permitiram a identificação da mutação p.R50X em homozigotia, no probando, no pai e numa irmã.

Palavras-Chave: Doença de McArdle, Glicogenose tipo V, intolerância ao exercício, rabdomiólise

Nascer e Crescer 2009; 18(4): 257-260

INTRODUÇÃO

As miopatias metabólicas são um grupo heterogéneo de doenças resultantes da incapacidade do músculo esquelético produzir ou manter níveis adequados de energia. Classificam-se de acordo

com as vias metabólicas que se encontram alteradas, podendo dividir-se em glicogenoses musculares, doenças do metabolismo lipídico e miopatias mitocondriais^(1,2). A Doença de McArdle ou doença de armazenamento do glicogénio tipo V (MIM# 232600) é a glicogenose muscular mais comum. Foi descrita por Brian McArdle em 1951⁽³⁾, mas a identificação da alteração enzimática subjacente ocorreu apenas em 1959⁽⁴⁾. É devida a um défice de miofosforilase, a isoforma muscular (M) da enzima fosforilase do glicogénio, responsável pela sua degradação e essencial para a produção de energia. Nos humanos há duas outras isoformas da fosforilase, a hepática (L) e a cerebral/miocárdica (B), mas o músculo maduro normal contém apenas a isoforma M^(5,6). É uma doença de transmissão autossómica recessiva, cujo gene (PYGM) está localizado no cromossoma 11 (11q13), estando descritas várias mutações⁽⁷⁾.

O quadro clínico típico da doença é a intolerância ao exercício, manifestada por mialgias, fadiga precoce e rigidez ou fraqueza musculares, aliviadas pelo repouso. Muitos doentes exibem um fenómeno característico, denominado "second wind", que consiste na capacidade de continuarem o exercício se repousarem brevemente logo após o início dos sintomas^(5,6). Quando isto não acontece e o exercício é prolongado, pode ocorrer rabdomiólise, com caimbras dolorosas, mioglobínúria e por vezes insuficiência renal⁽⁸⁾. Têm sido descritas outras formas de apresentação, menos frequentes: forma rapidamente progressiva do lactente, causando fraqueza generalizada, insuficiência respiratória e morte; formas que cursam com fraqueza proximal precoce e atraso do desenvolvimento psicomotor; e formas de início tardio⁽⁹⁻¹¹⁾. Apesar de

ser uma doença não progressiva, com o avançar da idade a fraqueza persistente torna-se mais comum⁽⁵⁾.

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de um adolescente de 15 anos internado no Serviço de Pediatria por ter sido detectado valor anormalmente elevado de CK (109 773 UI/L), após convulsão tónico-clónica generalizada. Trata-se do 3º filho de pais consanguíneos (primos em 2º grau), fruto de uma gestação vigiada e sem intercorrências, nascido de parto eutócico, de termo, com Índice de Apgar de 9/10/10 (ao 1º, 5º e 10º minutos, respectivamente) e somatometria adequada à idade gestacional. Não havia referência a intercorrências no período neonatal e o desenvolvimento psicomotor foi sempre adequado à idade. Desde há um ano tinha tido três crises convulsivas generalizadas tónico-clónicas, motivo pelo qual tinha sido referenciado à Consulta de Neurologia; nesta, realizou TAC cerebral (sem alterações) e EEG (atividade paroxística generalizada: surtos de ponta-onda irregular), sendo medicado com valproato de sódio que suspendeu por iniciativa própria, abandonando a consulta. Havia também a referência a mialgias para esforços moderados, ocasionalmente seguidas de mioglobínúria. Nos antecedentes familiares, salienta-se a história de epilepsia com crises tónico-clónicas generalizadas e mialgias com o esforço físico no pai e uma irmã com queixas de mialgias. O exame físico não mostrou alterações. Os exames complementares de diagnóstico revelaram, além do aumento do valor de CK, níveis elevados de DHL (10 343 UI/L), TGO (408 U/L) e TGP (190 U/L). A análise de urina revelou hemoglobínúria sem eritrocitúria.

¹ Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

² Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

³ Departamento de Genética, Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge, Porto

⁴ Serviço de Neurologia Pediátrica, Hospital Maria Pia, CHP

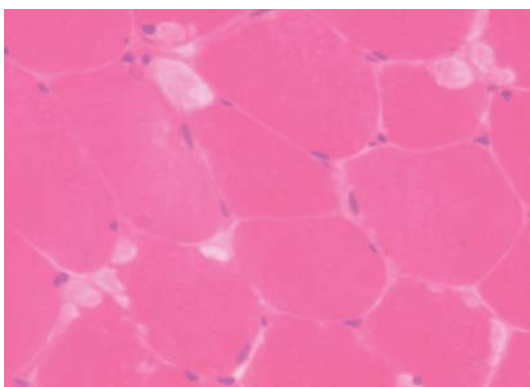


Figura 1

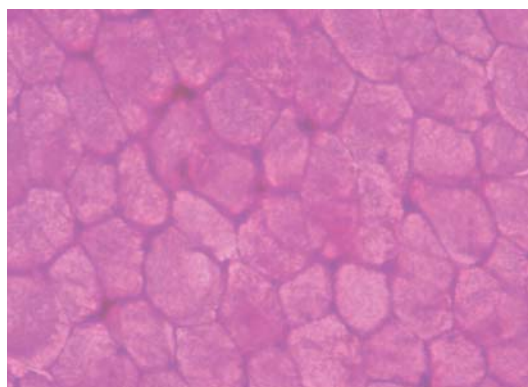


Figura 2

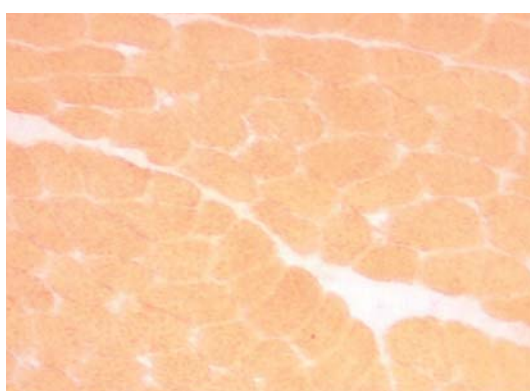


Figura 3

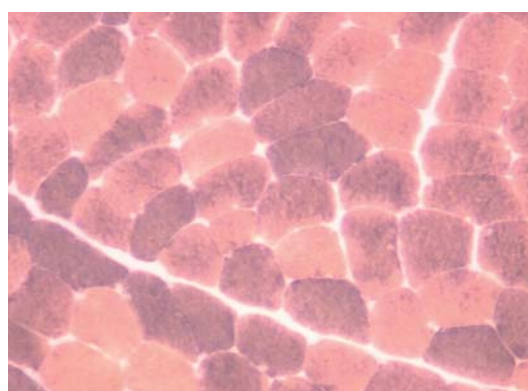


Figura 4

Figuras 1 a 3: Biópsia muscular do probando. Figura 4: Biópsia muscular do controlo.

Figura 1: HE 10X. Variação no diâmetro das fibras.

Figura 2: Presença de vacúolos predominantemente com localização subsarcolémica, que coram pelo PAS.

Figura 3: Ausência de actividade da miofosforilase.

Figura 4: Actividade da miofosforilase normal

O hemograma, função renal, ionograma e bioquímica urinária não mostraram alterações. Realizou ainda estudo metabólico sumário e ecocardiograma (normais) e EEG, com resultado idêntico ao exame prévio. Fez terapêutica de hiper-hidratação endovenosa e alcalinização da urina, tendo retomado valproato de sódio. Analiticamente, assistiu-se a um agravamento inicial, com valor máximo de CK em D1 (203.620 UI/L) e, posteriormente, redução progressiva, com evolução sobreponível das transaminases e desidrogenase láctica. A função renal manteve-se conservada, com boa diurese, não se registando novos episódios convulsivos ou queixas algicas, tendo tido alta ao fim de uma semana. O estudo subsequente

incluiu: EMG, que mostrou discretas alterações miopáticas (traçados voluntários polifásicos e de pequena amplitude nos músculos dos membros superiores); biópsia muscular, que revelou presença de vacúolos PAS positivos e ausência de actividade da miofosforilase (Figuras 1 a 4) e estudo genético, com homozigotia para a mutação p.R50X no gene PYGM, permitindo fazer o diagnóstico de Doença de McArdle. O estudo genético familiar revelou a mesma mutação em homozigotia no pai e numa das irmãs, sendo a mãe heterozigota. Actualmente o doente mantém intolerância ao exercício físico, sem novos episódios de rabdomiólise ou mioglobulinúria; teve crise convulsiva após suspensão do antiepiléptico anos mais

tarde. Mantém níveis elevados de CK em repouso (entre 762 e 13 604 UI/L).

DISCUSSÃO

No caso clínico apresentado, tendo como ponto de partida o quadro de rabdomiólise maciça que ocorreu por descompensação da epilepsia, foi possível chegar ao diagnóstico de Doença de McArdle no probando e, posteriormente, em mais dois elementos da família, cuja sintomatologia não foi durante anos valorizada.

A actividade muscular excessiva decorrente de uma crise convulsiva é uma causa bem definida de rabdomiólise. No entanto, a presença de um valor anormalmente elevado de CK, juntamente com as queixas de intolerância ao exercício,

levou-nos a considerar a hipótese de uma miopatia metabólica subjacente.

Perante uma suspeita de miopatia metabólica, e uma vez que se trata de um grupo muito heterogéneo de doenças, é fundamental perceber qual o tipo de exercício que desencadeia as queixas musculares, pois este sugere o nível do defeito no metabolismo energético muscular. Os ácidos gordos livres e o glicogénio são os principais substratos energéticos musculares: os primeiros durante o repouso, nos exercícios de baixa intensidade e nos exercícios prolongados; o glicogénio nos exercícios de moderada a grande intensidade, sobretudo se de curta duração^(1,2). Na Doença de McArdle, dois tipos de exercícios são mais susceptíveis de originar sintomas: o exercício isométrico breve e intenso, como levantar pesos, e o exercício dinâmico menos intenso mas sustentado, como caminhar em planos inclinados^(5,6). Neste caso, além das queixas musculares para esforços moderados, ocorreu um episódio de rabdomiólise e mioglobínúria desencadeado por uma crise convulsiva, em que a actividade muscular é intensa o suficiente para requerer o glicogénio como fonte de energia.

O diagnóstico da Doença de McArdle habitualmente só é feito na 2ª ou 3ª décadas de vida, pois apesar de a intolerância ao exercício físico poder estar presente desde a infância, as manifestações clínicas episódicas (caimbras dolorosas e mioglobínúria) só se iniciam na adolescência^(2,5). Há, no entanto, indivíduos que permanecem assintomáticos a maior parte da sua vida, porque evitam situações que desencadeiam sintomas ou porque a lesão muscular permaneceu subclínica, já que muitos doentes só desenvolvem sintomas quando o seu nível de actividade muscular ou estado de nutrição requerem aos músculos que utilizem a via metabólica anómala⁽⁵⁾.

Em mais de 90% dos doentes os níveis séricos de CK permanecem elevados em repouso, o que é um dado que ajuda a diferenciar esta patologia do défice de carnitina palmitiltransferase (alteração do metabolismo lipídico), no qual a CK normaliza nos períodos intercríticos⁽⁶⁾. Esta elevação persistente da CK traduz

uma lesão muscular continuada, cujo efeito cumulativo pode resultar na fraqueza persistente observada em alguns doentes mais velhos⁽⁵⁾.

A prova funcional de exercício isométrico do antebraço, introduzida por McArdle, foi durante muito tempo usada para orientação diagnóstica das miopatias metabólicas, revelando na Doença de McArdle ausência de elevação do lactato venoso. Contudo, a sua utilização tem caído em desuso, por ser um método doloroso, poder causar lesão muscular local com mioglobínúria e síndrome do compartimento, bem como pelas baixas especificidade e capacidade de diagnosticar casos de défice parcial de miofosforilase⁽¹²⁻¹⁴⁾.

A EMG pode ser normal ou revelar características miopáticas inespecíficas, podendo ter utilidade para determinar o local da biópsia muscular⁽¹⁾.

A biópsia muscular é uma das melhores ferramentas de diagnóstico em doentes com miopatias metabólicas. As amostras devem ser obtidas de um músculo afectado, pelo menos seis meses após a resolução de um episódio de rabdomiólise, pois as fibras musculares em regeneração expressam transitoriamente diferentes isoenzimas da fosforilase⁽²⁾. Nos doentes com McArdle a biópsia muscular revela depósitos de glicogénio subsarcolémicos e, menos frequentemente, intermiofibrilares, pela coloração PAS positiva. A análise histoquímica revela ausência de actividade da fosforilase⁽⁵⁾.

Actualmente o diagnóstico pode ser feito por estudos moleculares. Apesar de ser uma doença geneticamente heterogénea, com mais de 65 mutações identificadas, o conhecimento existente da estrutura do gene PYGM e a elevada frequência de algumas das mutações, torna possível e prática a análise genética nas células sanguíneas^(5-7,15). Nas populações de origem caucasóide, a mutação mais frequente é a p.R50X (c.148C>T, com consequente substituição de uma arginina por um codão stop), que é responsável pela doença em 81% dos alelos britânicos, 63% dos americanos, 56% dos alemães e 55% dos espanhóis^(5,7). A correlação genótipo-fenótipo permanece

pouco clara, mas a variabilidade clínica inter e intrafamiliar não parece estar relacionada com o tipo de mutação, podendo ser explicada, pelo menos em parte, pela variabilidade individual na eficiência de vias metabólicas alternativas. Entre estes moduladores fenotípicos, os polimorfismos da enzima de conversão da angiotensina (ECA) mostraram relação com a gravidade da doença⁽¹⁶⁾.

A Doença de McArdle é de transmissão autossómica recessiva, mas têm sido relatados casos de transmissão pseudo-dominante⁽⁷⁾. No presente caso, o cruzamento de um homocigoto com um heterocigoto (assintomático) explica a transmissão aparentemente dominante, com indivíduos afectados em duas gerações sucessivas. Noutros casos, é devido à existência de heterocigotos que apresentam manifestações clínicas (por actividade residual da miofosforilase)⁽⁵⁾. Uma outra particularidade do caso apresentado é a co-existência de outra doença genética (epilepsia idiopática generalizada) em dois elementos da família.

O tratamento consiste num regime dietético rico em proteínas e pobre em hidratos de carbono, de modo a fornecer ao músculo substratos energéticos alternativos, associado à prática diária de exercício aeróbico submáximo^(6,12). A prática regular de exercício, além de aumentar a capacidade circulatória e a entrega de combustíveis energéticos de origem não muscular, ajuda o doente a ajustar a actividade às suas limitações, permitindo-lhe a realização de uma vida normal⁽⁶⁾. Outras terapêuticas que parecem ter algum efeito benéfico são a vitamina B6 (que é um co-factor da fosforilase, havendo uma depleção substancial da sua reserva corporal nestes doentes), a creatina (por aumento da excitabilidade da membrana muscular) e os inibidores da ECA (que permitem otimizar a resposta ao treino aeróbico)^(5,12,16). A grande promessa terapêutica continua a ser a terapia génica.

CONCLUSÕES

Dores musculares, caimbras e fraqueza muscular são sintomas frequentes, que muitas vezes passam despercebidos

ou não são devidamente valorizados. Podem ser causados por uma ampla variedade de situações clínicas, incluindo as doenças hereditárias do metabolismo. Os avanços da biologia molecular e o conhecimento dos defeitos genéticos específicos associados a estas doenças tornaram possível o seu diagnóstico em amostras de sangue, evitando em muitos doentes a realização de um exame mais invasivo, como a biópsia muscular.

FROM A SEIZURE WITH MASSIVE RHABDOMYOLYSIS TO THE FAMILAR DIAGNOSIS OF MCARDLE'S DISEASE

ABSTRACT

Metabolic myopathies are disorders caused by defects of the muscle energy system. They present as exercise intolerance, with fatigue or myalgia, and sometimes with myoglobinuria. McArdle's Disease (Glycogen Storage Disease type V) is an autosomal recessive disease due to mutations at the PYGM gene, located on chromosome 11 (11q13), resulting in the lack of muscle glycogen phosphorylase. We present the case of a fifteen year-old boy, with McArdle's disease, diagnosed after a massive rhabdomyolysis in the set of a generalized seizure. Molecular studies allowed the identification of p.R50X mutation, in homozygous condition, in the proband, his father and one sister.

Key-Words: McArdle's disease, Type V Glycogenosis, exercise intolerance, rhabdomyolysis

Nascer e Crescer 2009; 18(4): 257-260

BIBLIOGRAFIA

1. Pourmand R. Metabolic myopathies. A diagnostic evaluation. *Neurol Clin* 2000; 18: 1-13.
2. Wortmann RL, DiMauro S. Differentiating idiopathic inflammatory myopathies from metabolic myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 759-78.
3. McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951; 10: 13-33.
4. Schmid R, Mahler R. Chronic progressive myopathy with myoglobinuria: demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle. *J Clin Invest* 1959; 38: 2044-58.
5. DiMauro S, Andreu AL, Bruno C, Hadjigeorgiou GM. Myophosphorylase deficiency (Glycogenosis type V; McArdle disease). *Curr Mol Med* 2002; 2: 189-196.
6. Arenas J, Martins MA. Intolerancias metabólicas al ejercicio. *Neurologia* 2003; 18: 291-302.
7. Tsujino S, Shanske S, DiMauro S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Medicine* 1993; 329: 241-245
8. Delibaş A, Bek K, Ezgü FS, Demircin G, Oksal A, Oner A. Acute renal failure due to rhabdomyolysis in a child with McArdle's disease. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 939-40.
9. Milstein JM, Herron TM, Haas JE. Fatal infantile muscle phosphorylase deficiency. *J Child Neurol* 1989; 4: 186-8.
10. Cornelio F, Bresolin N, DiMauro S, Mora M, Balestrini MR. Congenital myopathy due to phosphorylase deficiency. *Neurology* 1983; 33: 1383-5.
11. Felice KJ, Schneebaum AB, Jones HR. McArdle's disease with late-onset symptoms: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 407-8.
12. Luci A, Nogales-Gadea G, Pérez M, Matin MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle's disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 568-77.
13. Taylor RG, Lieberman JS, Portwood MM. Ischemic exercise test: failure to detect partial expression of McArdle's disease. *Muscle Nerve* 1987; 10: 546-51.
14. Meinck HM, Goebel HH, Rumpf KW, Kaiser H, Neumann P. The forearm ischaemic work test - hazardous to McArdle patients? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 1144-6.
15. Andreu AL, Nogales-Gadea G, Casandrini D, Arenas J, Bruno C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myol.* 2007 Jul; 26: 53-7.
16. Martinuzzi A, Sartori E, Fanin M, Nascimbeni A, Valente L, Angelini C, et al. Phenotype Modulators in Myophosphorylase Deficiency. *Ann Neurol* 2003; 53: 497-502.

CORRESPONDÊNCIA

Susana Sousa
Urbanização Aleu, lote 36
5000-054 Vila Real
e-mail: susanasous@hotmail.com

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. António Guimarães, da Unidade de Neuropatologia do Hospital de Santo António, Porto, pelas imagens cedidas.