

## Dolor muscular en una mujer de 46 años

Villa-Martínez S<sup>1</sup>, San-Millán-Tejado B<sup>2</sup>, Araoz-Sánchez-Dopico P<sup>1</sup>, Vaqueiro-Rodríguez I<sup>1</sup>, García-Martín MJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal Valdeorras. Orense. España

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Alvaro Cunqueiro. Vigo. España

Recibido: 11/11/2016

Aceptado: 24/02/2017

En línea: 30/04/2017

Citar como: Villa-Martínez S, San-Millán-Tejado B, Araoz-Sánchez-Dopico P, Vaqueiro-Rodríguez I, García-Martín MJ. Dolor muscular en una mujer de 46 años. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Abr); 2(1): 28-33.

Autor para correspondencia: Sofía de la Villa-Martínez. [sofiadvilla@gmail.com](mailto:sofiadvilla@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo V
- ▷ Enfermedad de McArdle
- ▷ Creatinina cinasa
- ▷ Glucógeno fosforilasa
- ▷ Deficiencia de PYGM

### Keywords

- ▷ Glycogen storage disease type V
- ▷ McArdle disease
- ▷ Creatinine kinase
- ▷ Glycogen phosphorylase
- ▷ PYGM deficiency

### Resumen

Se presenta el caso de una paciente que consulta por debilidad y dolor muscular de años de evolución junto con elevación persistente de la creatinina cinasa. Los análisis realizados (que incluyeron hormonas, autoinmunidad y serologías), la resonancia magnética y el electromiograma no mostraron resultados concluyentes. Tras la práctica de una biopsia muscular se diagnostica de glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle). Las glucogenosis son un conjunto de enfermedades metabólicas de base genética caracterizadas por un trastorno en el catabolismo del glucógeno. La enfermedad de McArdle se define por la ausencia de la miofosforilasa, una enzima que cataliza la transformación de glucógeno en glucosa-1-fosfato en las fibras musculares esqueléticas, representando una forma de miopatía pura.

### Abstract

A 46-year-old woman presented with weakness, muscular pain and persistent elevations of creatinine kinase. The analysis (including hormones, autoimmunity and serology), magnetic resonance and an electromyogram did not provide a conclusive diagnosis. However, after performing a muscle biopsy, we diagnosed a glycogen storage disease type V (McArdle disease). Glycogenosis occurs in a group of metabolic and genetic diseases characterized by a disorder in the catabolism of glycogen.

The McArdle disease is defined by an absence of glycogen phosphorylase, an enzyme that catalyzes the conversion of glycogen to glucose-1-phosphate in muscle tissue.

### Puntos destacados

- ▷ Ante casos de debilidad muscular con elevación de la creatinina-cinasa y estudio de miopatía negativo, se debe investigar la posibilidad de glucogenosis.

clínica respiratoria, cardíaca, síntomas sugerentes de enfermedad autoinmunitaria sistémica o infecciosa.

*Exploración física.* Sólo se aprecia obesidad, siendo el resto absolutamente normal.

### Historia clínica

**Antecedentes.** Mujer de 46 años con antecedentes de obesidad, asma persistente grave tratado con múltiples ciclos de esteroides (el último hace más de 3 meses) e hipotiroidismo autoinmunitario en tratamiento sustitutivo.

**Enfermedad actual.** Acude a consulta por dolor y debilidad muscular de años de evolución de predominio proximal y que refiere por igual en las cuatro extremidades con empeoramiento franco en el último año, lo que le impide realizar actividad física en grado moderado. En la anamnesis por aparatos niega

### Pruebas complementarias

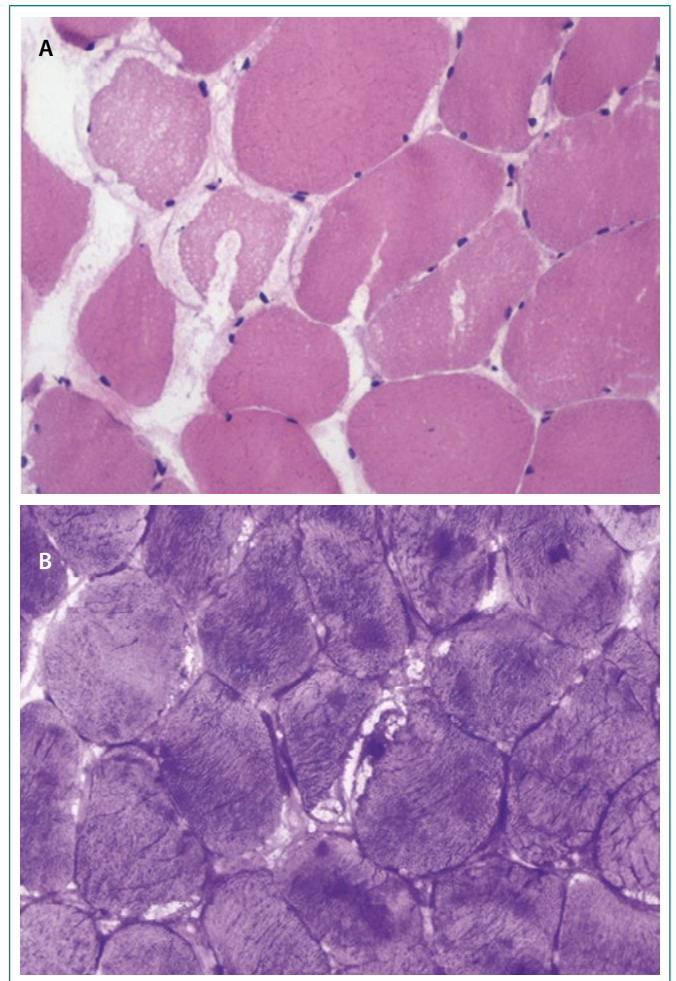
Los análisis realizados pusieron de manifiesto una creatinina cinasa (CK) de 2.290 U/l. De manera retrospectiva, desde 3 años antes, se observaban elevaciones persistentes con valores comprendidos entre 500 y 2.000 U/l. El resto de los análisis fue normal (**Tabla 1**).

Ante estos hallazgos se solicitó una electromiografía (EMG), cuyo resultado no arrojó datos compatibles con miopatía activa y una resonancia magnética (RM) de cuádriceps que tampoco mostró inflamación muscular (**Figura 1**). Finalmente, se realizó una biopsia del cuádriceps derecho donde se detectó

ausencia de actividad para la miofosforilasa (**Figura 2 y Figura 3**) siendo por tanto compatible con glucogenosis tipo V (GCV).

Determinación	Valor	Rango
Hemoglobina	14,3 g/dl	12-14
Leucocitos	7,410 10 <sup>3</sup> /μl	4,37-9,68
Plaquetas	306 10 <sup>3</sup> /μl	140-353
Glucosa	99 mg/dl	70-105
Creatinina	0,8 mg/dl	0,5-1,5
Sodio	144 mmol/l	136-147
Potasio	4,8 mmol/l	3,5-5,5
Calcio	10,5 mg/dl	8,6-10,5
Albúmina	4,2 g/dl	3,5-5,2
Creatinina-cinasa	2290 U/l	30-180
Aspartato aminotransferasa	52 U/l	5-32
Alanina aminotransferasa	59 U/l	5-33
Fosfatasa alcalina	93 U/l	35/104
Hierro	72 μg/dl	37-145
Ferritina	60,8 ng/ml	13-150
Cianocobalamina (B12)	296 pg/ml	180-914
Folato	4 ng/ml	3-20
Tirotropina (TSH)	6,06 μUI/ml	0,34-5,35
Paratirina intacta (PTH)	74 pg/ml	9-75
25-hidroxivitamina D total	25 ng/ml	30-100
Cortisol am	5,9 μg/dl	3,7-19,4
Ac. antinucleares (ANA)	Negativo	
Complemento C3	136 mg/dl	70-176
Complemento C4	25 mg/dl	16-4
VHB	Negativo	
VHC	Negativo	
VIH	Negativo	

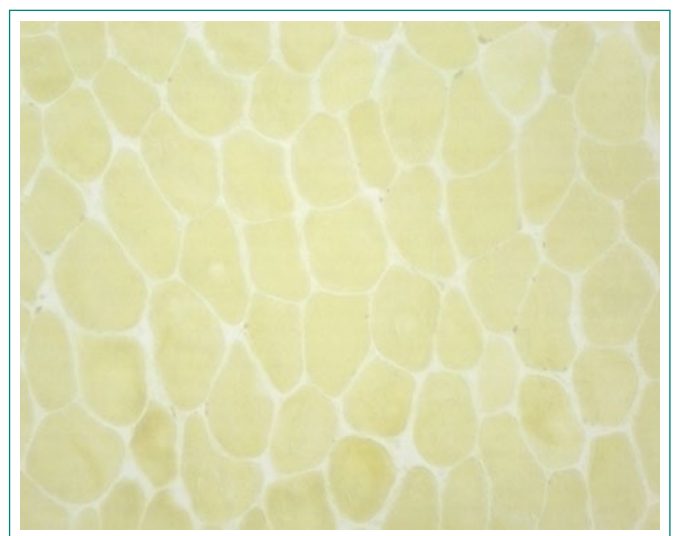
**Tabla 1.** Analítica de la paciente



**Figura 2.** Tinciones de hematoxilinaeosina en las que se ven vacuolas subsarcolemáticas claras (**A**), de contenido eosinófilo finamente granular, positivo con tinción de PAS (**B**), lo que demuestra que se trata de depósitos de glucógeno



**Figura 1.** RM muscular (obsérvese la ausencia de datos inflamatorios)



**Figura 3.** Estudio histoquímico para miofosforilasa demostró la ausencia de tinción

## Discusión

Las glucogenosis son un conjunto de enfermedades metabólicas de base genética caracterizadas por un trastorno en el catabolismo del glucógeno que causa su acumulación en los tejidos. Existen varias clasificaciones, siendo la más clásica la que asigna de forma numérica los trastornos en el orden en el que fueron identificados los defectos enzimáticos. También existen clasificaciones atendiendo al órgano afectado o a la clínica que originan<sup>1</sup>.

La glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle constituye una forma miopática pura. Descrita por Brian McArdle en 1951, no fue hasta 1959 cuando se descubrió la alteración enzimática que la causaba. Presenta un patrón de herencia autosómico recesivo que afecta al gen *PYGM*, localizado en el cromosoma 11q13 y que codifica la isoforma muscular de la glucógeno fosforilasa (miofosforilasa). Esta enzima cataliza la transformación de glucógeno en glucosa-1-fosfato en las fibras musculares esqueléticas, lo que resulta imprescindible para su metabolismo<sup>2</sup>.

La enfermedad de McArdle es la glucogenosis más frecuente con una prevalencia en nuestro medio de 1 caso por cada 167.000 habitantes, sin diferencias en cuanto al sexo<sup>3</sup>. Suele debutar en la adolescencia aunque existen casos descritos en la infancia y de inicio tardío.

La clínica se caracteriza por una intolerancia al ejercicio que mejora tras la ingesta de hidratos de carbono. Algunos pacientes experimentan crisis de rabdomiolisis que pueden manifestarse en forma de coluria, llegando en algún caso hasta la insuficiencia renal. El "second wind phenomenon" considerado patognomónico de esta entidad, hace referencia a la mejora en la tolerancia al ejercicio que ocurre tras 10 minutos de actividad física aeróbica mantenida. Se describe en el 86% de los casos y se explica por una mejora en el flujo sanguíneo muscular que aparece tras varios minutos de actividad física, lo que aporta ácidos grasos libres y favorece el metabolismo del glucógeno<sup>3</sup>.

La evolución de la enfermedad es muy variable: aproximadamente un tercio de los pacientes presenta empeoramiento de los síntomas, mientras que un 21% refiere mejoría<sup>3</sup>. Se ha demostrado que aquellos pacientes que mantienen una actividad física continua tienden a mejorar su capacidad al ejercicio. En el Registro Nacional Español de Enfermos de McArdle el 4% de los pacientes presentó algún episodio de fracaso renal agudo, documentándose en un caso evolución hacia la insuficiencia renal crónica<sup>3</sup>.

El hallazgo de laboratorio más característico consiste en una elevación persistente de la CK (incluso en reposo), que multiplica su valor tras el ejercicio. La EMG muestra alteraciones inespecíficas en el 50% de los pacientes consistentes en descargas miotónicas, fibrilaciones y ondas positivas. La RM dinámica puede mostrar alteraciones durante la fase de ejercicio isquémico, siendo normal en reposo.

El diagnóstico de la enfermedad de McArdle parte de una alta sospecha clínica. Una aproximación inicial se puede hacer a través de los test de ejercicio (isquémicos y no isquémicos) en el antebrazo. De manera general ambos consisten en analizar los niveles en sangre para el lactato, el amonio y la CK tras un esfuerzo físico. Una curva de lactato venoso plana con aumentos en el amonio es consistente con la deficiencia de miofosforilasa. En la actualidad no se recomienda la realización de los test isquémicos debido a que son dolorosos y pueden causar rabdomiolisis significativa. En cuanto a los no isquémicos, en un estudio retrospectivo que comparó sujetos diagnosticados de GCV con controles sanos, demostró que la sensibilidad y especificidad del test es del 100% y del 99,7%, respectivamente<sup>5</sup>. La biopsia muscular (habitualmente del vasto lateral o del bíceps braquial) es en la mayoría de las ocasiones confirmatoria, aunque en un 10% de los casos se detecta actividad enzimática resi-

dua<sup>4</sup>. El test genético se considera hoy día como la prueba de referencia. Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes del gen *PYGM*, siendo la más prevalente la p.R50X<sup>3,4</sup>.

A pesar de todos los avances en el diagnóstico no existe un tratamiento eficaz. En una revisión de 13 estudios publicada en la *Cochrane* se concluye que existe escasa evidencia en cuanto a la mejoría con dosis bajas de creatina, dieta rica en hidratos de carbono (con aporte de un 65% de los requerimientos diarios), suplementos de sucrosa y dosis bajas de ramipril. Por el contrario, no se observó ningún beneficio con glucagón, D-ribosa, verapamilo, vitamina B6 o dantroleno<sup>6</sup>. El tratamiento con dosis bajas de ramipril se ha demostrado eficaz en un ensayo clínico que lo comparó con placebo, presentando una mejoría significativa en el score WHO-DAS 11 (que evalúa la capacidad al ejercicio), sobre todo en el subgrupo de pacientes que presenta la isoforma D/D para el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)<sup>7</sup>. También se sugiere que la actividad física aeróbica de intensidad leve-moderada puede mejorar la capacidad funcional de estos pacientes.

En el caso que se presenta la paciente nunca había experimentado episodios de coluria ni tampoco refirió síntomas sugerentes del *second wind phenomenon*. Se solicitó el test genético con resultado positivo para la mutación p.R50X (c.148 C > T en homocigosis, identificada en un 35,98% de los casos del Registro Nacional Español de Enfermos de McArdle<sup>3</sup>). Se indicó un tratamiento a base de dieta rica en hidratos de carbono y baja en grasas, con suplementos previos a la actividad física, así como ramipril en dosis bajas. En una revisión posterior a los 3 meses refiere escasa mejoría de los síntomas musculares, presenta descenso moderado de los niveles de CK (1.240 U/l), normalidad de la función renal y ausencia de efectos secundarios con el IECA. Por ello, de momento se ha decidido continuar con el mismo tratamiento y reevaluar con posterioridad.

## Diagnóstico

Glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle).

## Conclusiones

Las glucogenosis son un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por un trastorno en el metabolismo del glucógeno. En la enfermedad de McArdle se identifica la ausencia de la miofosforilasa. Presenta un patrón de herencia autosómico recesivo y se debe a una mutación en el gen *PYGM*.

El rasgo clínico más característico es la intolerancia al ejercicio, que mejora tras la ingesta de hidratos de carbono o tras 10 minutos de actividad física mantenida (*second wind phenomenon*). En ocasiones se producen crisis de rabdomiolisis que pueden originar insuficiencia renal.

El hallazgo de laboratorio más característico (a veces el único) es la elevación persistente de la CK, que multiplica su valor tras el ejercicio físico. El diagnóstico es complejo y puede retrasarse durante años, sin embargo se puede realizar una aproximación a través de los test de ejercicio en el antebrazo (si se dispone de ellos). La biopsia muscular es diagnóstica en un 90% de los casos, aunque la prueba de referencia es el test genético.

En la actualidad no existe un tratamiento eficaz. Se recomienda mantener una actividad física aeróbica moderada y una dieta rica en hidratos de carbono. En un ensayo clínico se ha demostrado una mejoría significativa en la capacidad al ejercicio utilizando ramipril a dosis bajas.

## Bibliografía

---

1. Kishnani PS, Chen YT. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds.). *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Vol 2. 18.ª ed. McGraw Hill. Madrid, 2012.
2. Leite A, Oliveira N, Rocha M. McArdle disease: a case report and review. *Int Med Case Rep J*. 2012; 5: 1-4.
3. Lucía A, Ruiz JR, Santalla A, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(3): 322-328.
4. Nogales-Gadea G, Brull A, Santalla A, et al. McArdle disease: Update of reported mutations and polymorphisms in the PYGM gene. *Hum Mutat*. 2015; 36(7): 669-678.
5. Hogrel JY, van de Bogaart F, Ledoux I, et al. Diagnostic power of the non-ischaemic forearm exercise test in detecting glycogenosis type V. *Eur J Neurol*. 2015; 22(6): 933-940.
6. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12: CD003458.
7. Martinuzzi A, Liava A, Trevisi E, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial of ramipril in McArdle's disease. *Muscle Nerve*. 2008; 37(3): 350-357.