

NEFROLOGO IN CORSIA

Un caso di insufficienza renale acuta secondaria a malattia di McArdle ad esordio tardivo



V Cosentini¹, A Cosaro¹, L Gammaro¹, P Tonin², M Scarpelli², S Campo³, L Oldrizzi¹

(1) Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina, Ospedale Fracastoro, San Bonifacio (Verona)

(2) Divisione di Neurologia, Ospedale Civile Maggiore, Borgo Trento, Verona

(3) Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina, Ospedale G. Martino, Messina

Abstract

INTRODUZIONE: La malattia di McArdle, o glicogenosi tipo V, è una malattia autosomica recessiva dovuta alla carenza della fosforilasi muscolare, un enzima che gioca un ruolo chiave nella demolizione del glicogeno durante un esercizio fisico, ed è caratterizzata da affaticamento, mialgia, crampi e debolezza muscolare con un importante aumento nei livelli ematici di creatinichinasi e rabdomiolisi con mioglobinuria, che può portare ad insufficienza renale acuta. La malattia di McArdle generalmente si manifesta tra i 15 ed i 30 anni; una comparsa tardiva è davvero inusuale.

CASO CLINICO: riportiamo il caso di un paziente, maschio, di 68 anni, giunto in pronto soccorso per astenia, vertigini, diarrea ed oligoanuria. Il paziente è stato sottoposto a cinque sedute emodialitiche consecutive, con successiva ripresa della diuresi e ripristino della funzione renale. Il nostro paziente soffriva di astenia e dolore muscolare sin dalla giovane età: questi dati anamnestici, insieme ai persistenti livelli elevati di CPK ed in assenza di cause tossiche od infettive, ci hanno portato al sospetto di un disordine metabolico non comune, poi confermato dalla biopsia muscolare.

CONCLUSIONI: sino ad oggi non esistono specifiche terapie per la glicogenosi tipo V. Una dieta ricca in proteine e saccarosio, la supplementazione di vitamina B6 e di creatina non hanno portato risultati brillanti. La terapia piu' adatta sembra essere una moderazione dell'esercizio fisico, che migliora la tolleranza all'attività muscolare e l'afflusso di sangue ai muscoli, provvedendo all'aumento di glucosio ed acidi grassi alle fibre muscolari.

Parole chiave: emodialisi, Insufficienza renale acuta, malattia di McArdle, rabdomiolisi

A case of acute renal failure secondary to late-onset McArdle's disease

INTRODUCTION: McArdle's disease, also known as Type V glycogen storage disease, is a rare deficiency of the enzyme glycogen phosphorylase in muscle cells, inherited as an autosomal recessive trait. In the absence of this enzyme, muscles cannot break down glycogen during exercise, so in patients affected by McArdle's disease even moderate physical activity produces cramps, pain and fatigue. Anaerobic activity leads to severe fixed contractures and rhabdomyolysis with myoglobinuria and raised serum creatine-kinase, which, in turn, can lead to acute renal failure.

Disease onset is usually in early childhood, although diagnosis is often not made until the second or third decade.

CASE REPORT: We present the case of a 68-year-old man who presented to the Emergency Room with fatigue, vertigo, diarrhea and oliguria. The patient underwent five daily hemodialysis sessions, diuresis

reappeared and there was progressive recovery of renal function. The patient described episodes of fatigue and muscular pain occurring since childhood: the positive personal history, together with persistently raised CPK levels in the absence of any infective or toxic cause of myositis, led us to suspect the presence of this rare metabolic disease, which was subsequently confirmed by muscle biopsy.

CONCLUSION: To date, there is no specific treatment for type V glycogenosis, although a diet rich in protein and saccharose, vitamin B₆ supplementation and creatine administration are generally recommended. Moderate physical activity can help manage symptoms by improving exercise tolerance and blood supply to the muscles, ensuring provision of glucose and free fatty acids for the muscle fibers.

Key words: Acute renal failure, Hemodialysis, McArdle disease, Rhabdomyolysis

Introduzione

La glicogenosi di tipo V, descritta per la prima volta nel 1951 dal medico inglese Brian McArdle [1], è una miopatia metabolica legata all'accumulo di glicogeno nel muscolo scheletrico causato da un difetto della fosforilasi muscolare [2]. Questo enzima interviene in risposta alla richiesta di glucosio conseguente ad uno sforzo fisico, distaccando una molecola di glucosio dall'estremità non riducente della catena di glicogeno. Il deficit di fosforilasi blocca la glicogenolisi muscolare, portando ad un accumulo del glicogeno nelle fibre e rendendo il muscolo incapace di far fronte alla richiesta energetica per uno sforzo intenso e di breve durata. L'enzima è muscolo-specifico, per cui gli altri tessuti non vengono coinvolti dalla malattia. La trasmissione della malattia è autosomica recessiva.

Il gene responsabile, chiamato PYGM, è stato localizzato sul cromosoma 11 (11q13) e clonato; ne sono state identificate diverse mutazioni, la più frequente delle quali, l'R49X, colpisce maggiormente la popolazione caucasica. I genitori sono portatori sani della mutazione e hanno il 25% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei figli. Clinicamente i pazienti presentano una sindrome da intolleranza muscolare allo sforzo, con mialgie, crampi, affaticamento e debolezza muscolare. Dopo l'esercizio fisico, la metà dei pazienti presenta un aumento importante di creatin-chinasi e rhabdomyolisi con mioglobinuria, che può esitare in insufficienza renale acuta [3]. Un sedimento urinario con cellule tubulari epiteliali ed occasionali eritrociti si riscontra usualmente in casi di insufficienza renale mioglobinurica [4].

Numerosi pazienti presentano il fenomeno del "second wind" (cosiddetto "secondo fiato") con il recupero della mialgia e dell'affaticamento dopo pochi minuti di riposo. Ciò avviene perché così facendo si ha il passaggio dal metabolismo del glicogeno al metabolismo dei lipidi come fonte di energia [5]- [6].

Generalmente la malattia si presenta nella forma classica, ma alcuni malati possono presentare forme molto sfumate e, al contrario, sono note forme infantili rapidamente fatali con ipotonia, debolezza muscolare generalizzata e insufficienza respiratoria progressiva. L'insorgenza della malattia si verifica di solito tra i 15 ed i 30 anni; raramente l'esordio è tardivo. La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione del mancato aumento dei lattati alla prova da sforzo sotto ischemia, così come di un accumulo di glicogeno e di un deficit di fosforilasi sulla biopsia muscolare.

Caso clinico

Riportiamo il caso di un maschio caucasico di 68 anni, che al momento del ricovero in ospedale lamentava astenia, vertigini e diarrea comparse da circa una settimana con oligoanuria (circa 400 cc nelle 24 ore). La pressione arteriosa rilevata in pronto soccorso era di

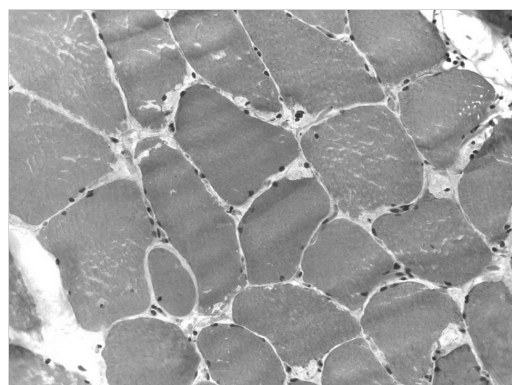


Figura 1.
Vacuoli nel sarcolemma (ematossilina/eosina).

155/80 mmHg. In anamnesi risultava un intervento di gastrectomia parziale per ulcera gastrica all'età di 38 anni ed una terapia da 10 anni con enalapril 20 mg per un'ipertensione arteriosa; non riferiva familiarità per malattie renali. Il paziente riferiva sin dall'infanzia dolori muscolari anche a riposo che si accentuavano al minimo sforzo (aveva sempre lavorato come cameriere ma era in pensione all'epoca dei fatti). Gli esami biochimici all'ingresso mostravano un quadro di insufficienza renale acuta: urea 244 mg/dl (v.n. 10-50), creatinina 14.1 mg/dl (v.n. 0.0-1.4), K 7.5 mmol/l (v.n. 3.4-4.5), Hb 11.7 g/dl (v.n. 13.0-17.5), PCR 42.1 mg/l (v.n. 0.0-5.0), PT 1.02 (v.n. 0.8-1.1), pH 7.2 (v.n. 7.33-7.43), bicarbonato 14.7 mmol/l (v.n. 24-28), lipasi 54 U/l (v.n. 7-60), amilasi 72 U/l (v.n. 0-100), bilirubina tot. 0.2 mg/dl (v.n. 0.0-1.0). Si evidenziavano, inoltre livelli elevati di CPK 4921 U/l (v.n. 0-190) e mioglobina 654 mcg/l (v.n. 0-82). Durante il ricovero sono state escluse cause infettive e tossiche di miosite. La ricerca di autoanticorpi risultava negativa. Un'ecografia addome non mostrava segni di idronefrosi né particolari alterazioni della morfologia renale bilateralmente. Una radiografia del torace non mostrava alterazioni degne di nota. All'ingresso in pronto soccorso il paziente veniva sottoposto a terapia reidratante con sodio cloruro 0.9% (1500cc in totale) e successivamente con 1000 cc di soluzione fisiologica/die per tutta la durata del ricovero. Dal giorno stesso del ricovero e per i cinque giorni successivi veniva, inoltre, sottoposto a sedute quotidiane di emodiafiltrazione on line isovolumetrica. I livelli ematici di CPK, pari a 4921 U/l all'ingresso, raggiungevano un valore minimo di 1130 U/l al settimo giorno di ricovero, mentre il valore di mioglobina dopo qualche giorno di degenza era di 320 mcg/l (654 mcg/l al momento del ricovero). Si assisteva inoltre ad una rapida ripresa della funzione renale e della diuresi (dai 400 cc dell'ingresso ai 1900 cc al terzo giorno di degenza), per cui al sesto giorno dal ricovero veniva sospeso il programma emodialitico (tabella 1). Durante il periodo di degenza il paziente manteneva valori di pressione arteriosa normali o leggermente elevati, anche durante il trattamento dialitico. Permanendo elevati livelli di CPK, pur con una funzione renale normale, il paziente veniva sottoposto a biopsia muscolare (figura 1) che mostrava la presenza del difetto della fosforilasi, consentendo di diagnosticare una glicogenosi tipo V. Dal momento che non esiste, ad oggi, una terapia specifica per questa patologia, al paziente veniva consigliata una dieta iperproteica con supplementazioni di vitamina B6, associata ad una moderata attività fisica e ad un'adeguata idratazione.

Discussione

La malattia di McArdle si manifesta usualmente nella II-III decade di vita; tuttavia, nel caso clinico da noi riportato, la patologia è rimasta latente fino ai 68 anni di età e si è manifestata in seguito ad un episodio di disidratazione da diarrea profusa con un quadro di rabdomiolisi ed insufficienza renale acuta che ha reso necessario un ciclo di terapia emodialitica

Tabella 1. Andamento dei parametri biochimici e della diuresi durante la degenza.

	I giornata	II giornata	III giornata	IV giornata	VII giornata	XIII giornata
Creatininemia (mg/dl)	14.1	9.8	6.6	6.0	3.6	1.3
Diuresi (cc)	400	900	1900	1700	1900	1800
CPK (U/L)		4921		1875	1130	1325
Mioglobinemia (mcg/L)		654	352	320		290

sostitutiva. In questo caso l'anamnesi di astenia e dolori muscolari riferiti sin dall'infanzia, il dato laboratoristico di CPK aumentato anche dopo l'acuzie, la negatività di test infettivologici e tossicologici come possibile causa di miosite, ci hanno aiutato nell'indirizzarci ad un sospetto di malattia rara, confermata poi dalla biopsia muscolare.

Ad oggi non esistono efficaci terapie per la glicogenosi tipo V. Un regime dietetico iperproteico con supplementazione di saccarosio e vitamina B6 [7] ed integrazione di creatina viene generalmente consigliato nonostante non abbia risultati pienamente soddisfacenti. I sintomi della patologia possono essere in parte controllati praticando regolarmente una moderata attività fisica, che consente di migliorare la tolleranza all'esercizio e l'afflusso ematico al tessuto muscolare, con conseguente aumentato apporto di glucosio ed acidi grassi liberi al muscolo.

Bibliografia

[1] Haller RG Treatment of McArdle disease. *Archives of neurology* 2000 Jul;57(7):923-4

[2] MCARDLE B METABOLIC MYOPATHIES. THE GLYCOGENOSES AFFECTING MUSCLE, AND HYPO- AND HYPERKALEMIC PERIODIC PARALYSIS. *The American journal of medicine* 1963 Nov;35:661-72

[3] DiMauro S. Phosphorylase Deficiency. *Myology*. 3rd edition. McGraw-Hill, 2004: 1537-1542.

[4] Smit GP, Fernandes J, Leonard JV et al. The long-term outcome of patients with glycogen storage diseases. *Journal of inherited metabolic disease* 1990;13(4):411-8

[5] Rubio JC, Garcia-Consuegra I, Nogales-Gadea G et al. A proposed molecular diagnostic flowchart for myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in blood samples from Spanish patients. *Human mutation* 2007 Feb;28(2):203-4

[6] PEARSON CM, RIMER DG, MOMMAERTS WF et al. A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase. *The American journal of medicine* 1961 Apr;30:502-17

[7] Phoenix J, Hopkins P, Bartram C et al. Effect of vitamin B6 supplementation in McArdle's disease: a strategic case study. *Neuromuscular disorders* : NMD 1998 May;8(3-4):210-2