

Lesão Renal Aguda e Rabdomiólise como Apresentação da Doença de Mcardle

McArdle Disease Presenting with Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury



Rui COSTA¹, Rui CASTRO¹, Alexandre COSTA², Ricardo TAIPA³, Ramon VIZCAÍNO⁴, Teresa MORGADO¹
Acta Med Port 2013 Jul-Aug;26(4):463-466

RESUMO

A doença de McArdle apresenta-se tipicamente por mialgias, intolerância aos esforços, câibras e mioglobínúria na infância ou jovens adultos. A deficiência hereditária da enzima miofosforilase incapacita a degradação de glicogénio, com consequente acumulação no tecido muscular e défice energético. A rabdomiólise pode ocorrer e complicar-se de lesão renal aguda mas raramente, em cerca de 11% dos casos, é manifestação inicial da doença. Apresentamos um caso de Doença de McArdle num paciente de 38 anos de idade. Tinha antecedentes de mialgias, intolerância aos esforços e episódio isolado de mioglobínúria. A doença foi diagnosticada num episódio de rabdomiólise grave complicada de lesão renal aguda oligúrica, com necessidade de hemodiálise. A biópsia renal demonstrou necrose tubular aguda. Apesar da recuperação renal, os marcadores de lise muscular permaneceram elevados. Na suspeita de miopatia metabólica realizou biópsia muscular que revelou deposição subsarcolémica de glicogénio e ausência de atividade da miofosforilase. As miopatias metabólicas devem ser consideradas na abordagem de LRA associada a rabdomiólise severa.

Palavras-chave: Rabdomiólise; Doença de Depósito de Glicogénio Tipo V; Insuficiência Renal Aguda.

ABSTRACT

McArdle disease typically presents in childhood or young adults with myalgia, exercise intolerance, cramps and myoglobinuria. Deficiency of myophosphorylase enzyme results in inability to degrade glycogen stores, causing glycogen accumulation in muscle tissue and energy deficit. Evolution with rhabdomyolysis may occur and can be complicated with acute kidney injury but rarely, in about 11% of cases, is the initial disease manifestation. We report a case of McArdle Disease in a 38-year-old male patient. The disease went unrecognized despite previous symptoms (myalgia, exercise intolerance and single myoglobinuria episode) until an episode of rhabdomyolysis complicated with oliguric acute kidney injury requiring hemodialysis. The kidney biopsy showed evidence of acute tubular necrosis. Despite normalization of renal function, muscle lysis markers remained abnormal. Metabolic myopathy was suspected and a muscle biopsy was performed. It showed subsarcolemic glycogen deposition and absence of myophosphorylase activity. This case-report underlines the importance of considering metabolic myopathy in patients with acute kidney injury and severe rhabdomyolysis.

Keywords: Acute Kidney Injury; Glycogen Storage Disease Type V; Rhabdomyolysis.

INTRODUÇÃO

A doença de McArdle é uma Glicogenose do Tipo V. Caracteriza-se por um defeito hereditário autossómico recessivo da enzima muscular miofosforilase, causado por uma mutação de um gene localizado no cromossoma 11q13. A ausência de miofosforilase provoca um bloqueio do metabolismo do glicogénio muscular, originando a sua acumulação e défice energético.¹ As manifestações clínicas, de cariz intermitente, têm início na adolescência ou idade adulta. As queixas sugestivas de miopatia (astenia, mialgias, câibras e intolerância aos esforços com fenómeno de *second wind*), quando severas, podem ser acompanhadas de mioglobínúria intermitente em até cerca de 50% das agudizações da doença.³⁻⁵ A mioglobínúria pode desencadear lesão renal aguda nefrotóxica mas raramente (cerca de 11%) é a manifestação inicial da doença.⁶

Apresentamos um caso clínico de Doença de McArdle cujo diagnóstico apenas foi obtido após episódio de lesão renal aguda grave por rabdomiólise.

CASO CLÍNICO

Doente de 38 anos de idade e raça caucasiana, mecânico. Antecedentes de adenoma folicular da tiroide já submetido a hemitiroidectomia e amigdalites de repetição. Os seus pais eram consanguíneos mas não existia doença de transmissão familiar conhecida. Referiu desde a infância mialgias ligeiras ocasionais para pequenos esforços, actualmente com agravamento durante a sua atividade profissional. Também descreveu um episódio isolado de 'urina escura' (*sic*) há cerca de cinco anos tendo efectuado análises que revelaram função renal normal, ausência de hematoproteinúria ou intercorrência infecciosa.

Recorreu ao Serviço de Urgência por diarreia mucosa com cinco dias de evolução, mialgias, redução gradual da diurese e 'urina escura' (*sic*). Negou traumatismos, febre ou convulsões. Referiu uma toma prévia de diclofenac durante dois dias, tendo negado consumo de estatinas ou fibratos. Apresentava-se desidratado mas com estabilidade hemo-

1. Serviço de Nefrologia. Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal.

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

3. Serviço de Neuropatologia. Centro Hospitalar do Porto. Porto. Portugal.

4. Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar do Porto. Porto. Portugal.

Recebido: 06 de Dezembro de 2012 - Aceite: 24 de Junho de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

Tabela 1 - Exames complementares de diagnóstico.

Hemoglobina (13.0-17.0 g/dl)	11,2 (↓)	Cálcio corrigido (8,6-10,2 mg/dl)	7,5 (↓)
Plaquetas (150 – 450 cel/mm ³)	120 000 (↓)	Albumina (3,4 – 4,8 g/dl)	2,9 (↓)
Haptoglobinas (25-120 mg/dl)	237 (↑)	-Colesterol total (<200 mg/dl) -HDL(> 55mg/dl) -Triglicérides(<200 mg/dl)	162 (N) 30 (↓) 184 (N)
Esfregaço sanguíneo	Sem alterações morfológicas	Combur[®]	PH 5 ; densidade 1.009 ; proteínas 3+; hemoglobinúria 3+
Ureia (10-50 mg/dl)	241 (↑)	Sedimento urinário	8-10 erit/CGA; sem eosinófilos
Creatinina (0.7-1.2 mg/dl)	19,0 (↑)	Proteinúria(mg/24h)	380 (↑)
Potássio (3.5-5.1 mEq/L)	6,1 (↑)	C3 (90-180mg/dl) C4 (10-40mg/dl)	109 (N) 26 (N)
Fósforo (2.7-4.5 mg/dl)	9,6 (↑)	IgA (70-400/dl) IgG (700-1600mg/dl) IgM (40-230mg/dl)	193 (N) 718 (N) 157 (N)
Ácido Úrico (3.4-7.0 mg/dl)	9,1 (↑)	ANA´s, anti-dsDNA, ANCA´s	Negativo
CK (< 397 UI/L)	10000 (↑)	VHB, VHC , VIH	Negativo
Mioglobina (< 91.2 ng/ml)	3300 (↑)	T3 total(0,8-1,7ng/dl), T4 total(4,5-12 µg/dl) TSH (0,4-4 mUI/ml)	1,1 (N) 7,8 (N) 0,75(N)
Aldolase (< 7.6 ug/ml)	30,1 (↑)	Rastreamento toxicológico	Negativo
DHL (< 500 UI/l)	1127 (↑)	Rastreamento zoonoses Pesquisa DNA Leptospira	Negativo Negativo
Anti-Mitocondria, Anti-LKM, Anti-Musculo liso	Negativo	Cobre sanguíneo (8,8-17,5 µmol/L)	8,91(N)
Gasimetria arterial	pH 7,3 ; pCo2 29mmHg, pO2 87mHg, Hco3- 14,3 mmol/L		
Ecografia reno-vesical	Rim direito de 12,2 cm, rim esquerdo com 12.1 cm; acentuação da diferenciação corticomedular. A bexiga distendida tem paredes preservadas, sem lesões endovesicais.		
Electromiografia	Sem evidência de polineuropatia.		

dinâmica e eléctrica. Foram diagnosticadas rabdomiólise severa (CK 10000 UI/L), lesão renal aguda grave (creatinina 19 mg/dl, ureia 247 mg/dl), acidose metabólica não compensada e hipercalemia (6,1 mEq/l). Necessitou de 8 sessões de hemodiálise de baixo fluxo e permaneceu internado no Serviço de Nefrologia. O estudo analítico inicial encontra-se discriminado na Tabela I. A realçar a presença de hiperuricemia (9,1 mg/dl), hiperfosfatemia (9,6 mg/dl), hipocalcemia (Ca⁺ corrigido: 7,5 mg/dl), elevação da desidrogenase láctica (1127 U/l) e anemia normocítica normocrômica (Hb 11,2 g/dl) com trombocitopenia (120000/mm³). O esfregaço sanguíneo não evidenciou esquizócitos e o doseamento de haptoglobinas foi normal. O sedimento urinário apresentava eritrocitúria (8-10/CGA). No Combur® teste surgiu hemoglobinúria (3+) e o doseamento de proteinúria de 24 horas foi de 380 mg. O estudo imunológico não apresentou alterações e os marcadores de Hepatite B, C e de infecção pelo VIH foram negativos. A ecografia evidenciou rins de dimensões normais (12 cm), com boa espessura parenquimatosa e diferenciação córtico-sinusal preservada. Excluíram-se as causas mais comuns de rabdomiólise, destacando-se o rastreio toxicológico negativo,

função tiroideia normal e electromiografia sem alterações. Durante o internamento verificou-se melhoria sintomática e redução lenta dos valores de CK e mioglobina. Apesar do aumento gradual da diurese a partir do quinto dia, manteve necessidade de hemodiálise até ao 14º dia de internamento. Foi submetido a biópsia renal ao 12º dia de internamento, que revelou sinais de necrose tubular aguda em regeneração (Fig.1). A imunofluorescência foi negativa.

Teve alta ao 19º dia de internamento, apresentando creatinina sérica de 4,1mg/dl e quase normalização das enzimas musculares (CK 330 UI/ml, mioglobina 160 ng/ml). Aos dois meses de seguimento em ambulatório, registou-se uma nova elevação de CK (1000 UI/ml) e mioglobina (264 ng/ml), mas com recuperação total da função renal. Por suspeita de miopatia metabólica foi orientado para Consulta Externa de Doenças Neuromusculares onde realizou biópsia muscular que confirmou o diagnóstico de Doença de McArdle (Fig. 2): foram visualizadas irregularidades do diâmetro das fibras e vacuolizações subsarcolémicas e sarcoplasmáticas de glicogénio, com ausência de actividade da miofosforilase (Fig. 3).

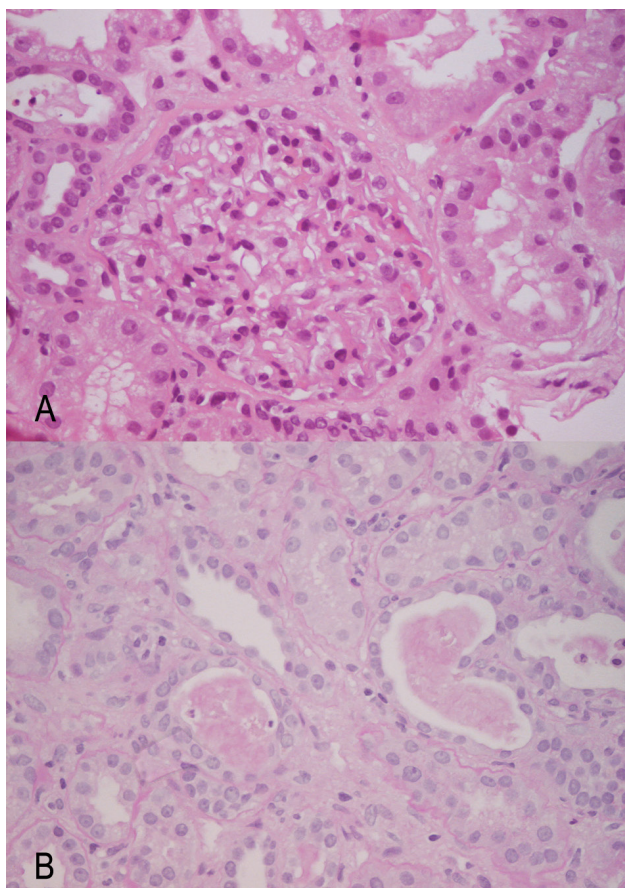


Figura 1 – Biópsia Renal
A. Ausência de alterações glomerulares. A imunofluorescência foi negativa (hematoxilina-eosina, 400x)
B. Evidência de necrose tubular aguda em regeneração (PAS, 400x).

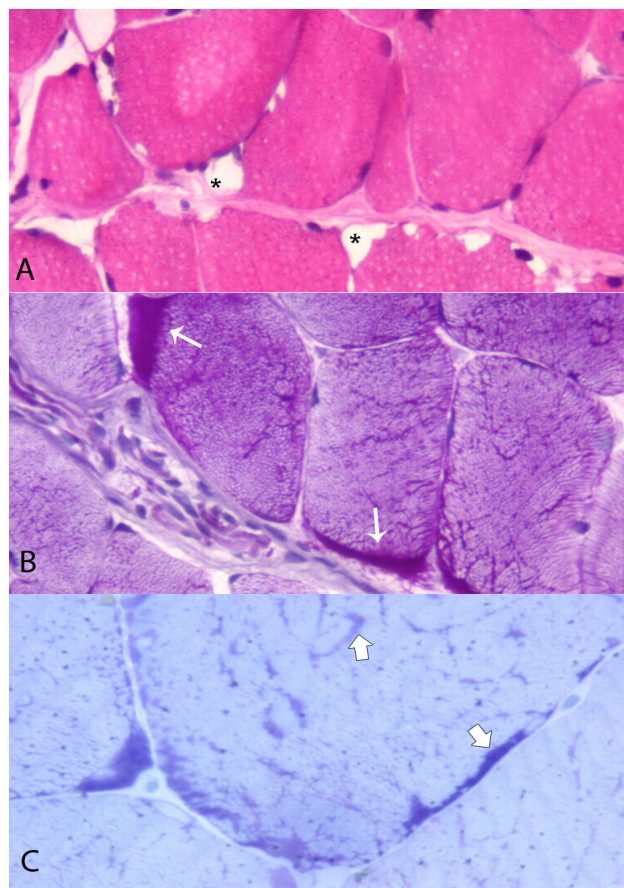


Figura 2 – Biópsia Muscular
A. Irregularidade do diâmetro das fibras e presença de vacúolos subsarcolémicos (*) (hematoxilina-eosina, 200x)
B. Acumulação subsarcolémica de glicogénio (seta fina) (PAS, 200x)
C. Acumulação subsarcolémica e em pequenas formações sarcoplasmáticas de glicogénio (seta grossa) (Schiff, 400x).

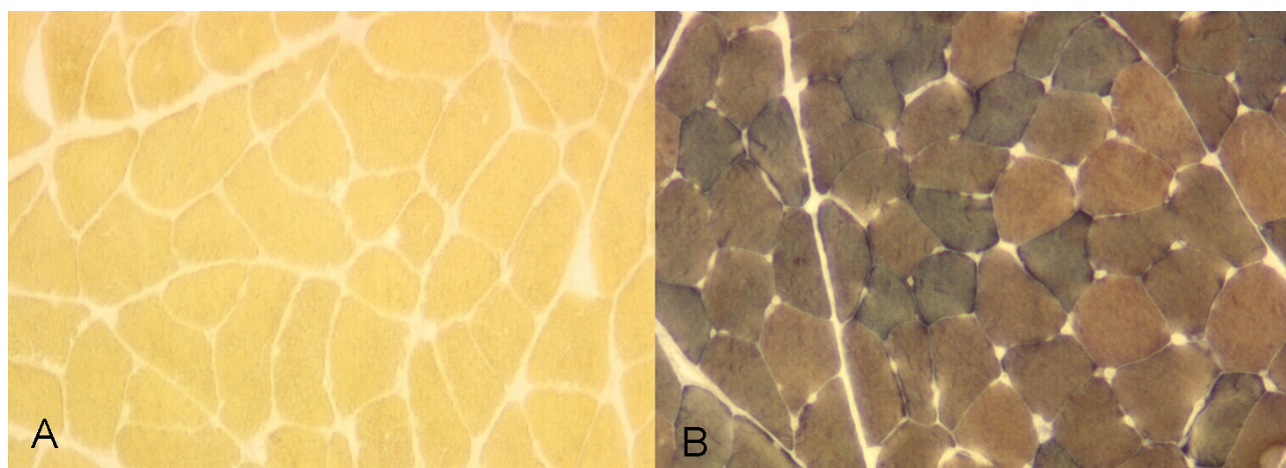


Figura 3 – A. Imunohistoquímica a revelar ausência de actividade da miofosforilase. B. Controlo da técnica.

DISCUSSÃO

Apesar da possível contribuição de múltiplos factores para a lesão renal aguda neste caso (consumo de anti-inflamatórios não esteróides, desidratação), a mioglobínúria foi provavelmente o factor primordial dada a gravidade da rabdomiólise. A hiperuricemia, hiperfosfatémia e hipocalcémia, comuns na lesão renal aguda, foram particularmente acentuadas pela rabdomiólise severa.

A hipótese de miopatia metabólica foi considerada no diagnóstico diferencial após exclusão de causas frequentes de rabdomiólise. Alguns factores como a idade, manifestações clínicas prévias e consanguinidade dos pais suportaram essa suspeita clínica, posteriormente confirmada por biópsia muscular.

Os episódios de lesão renal aguda por rabdomiólise grave são pouco frequentes na Doença de McArdle, tendo em conta que sintomas como as mialgias são habitual-

mente limitadores de esforços intensos. No entanto, este diagnóstico deve ser sempre considerado em adolescentes e adultos jovens com miopatias de características metabólicas. A identificação destes pacientes é importante para a instituição de medidas preventivas como a evicção de esforços intensos, uma dieta rica em carboidratos⁷ e aconselhamento genético. Destaca-se ainda a importância de exame histológicos como a biópsia muscular no diagnóstico destas situações.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não houve conflito de interesses na realização deste trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento externos.

REFERÊNCIAS

1. Lebo RV, Gorin F, Fletterick RJ, Kao FT, Cheung MC, Bruce BD, et al. High-resolution chromosome sorting and DNA spot-blot analysis assign McArdle's syndrome to chromosome 11. *Science*. 1984;225:57.
2. Vissing J, Haller RG. A diagnostic cycle test for McArdle's disease. *Ann Neurol*. 2003;4:539-42.
3. DiMauro S, Bresolin N. In: Engel A, Banker B, editors. Phosphorylase deficiency. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 1986. p.1585.
4. Pillarisetti J, Agmed A. McArdle disease presenting as acute renal failure. *South Med J*. 2007;100:313-6.
5. Grunfeld JP, Ganeval D, Chanard J, Fardeau M, Dreyfus JC. Acute renal failure in McArdle's disease: report of two cases. *N Engl J Med*. 1972;286:1237-141.
6. Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M, et al. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;10:1136.
7. Andersen ST, Vissing J. Carbohydrate- and protein-rich diets in McArdle disease: effects on exercise capacity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1359-63.