

## Atipik formda bir Mc Ardle's hastalığı: Olgu sunumu

Özlem BİZPINAR MUNİS \*, Mehmet Fevzi ÖZTEKİN \*, Nilüfer ERDOĞMUŞ İNCE \*\*, Fatma EFENDİZADE \*

### ÖZET

Mc Ardle's hastalığı ender görülen, çocukluk çağına başlayan, egzersiz intoleransı ile karakterize otozomal resesif, metabolik bir hastalıktır. Tipik olarak; egzersizi izleyen miyalji, kramplar, yüksek kreatin kinaz düzeyleri ve 'ikinci dalga fenomeni' ile ortaya çıkar. İskemik önkol egzersiz testi glikojenolizis eksikliğini ortaya çıkarır. Hastalık fenotipik olarak klinik farklılıklar gösterir. Klasik bulgularla seyreden tipler dışında atipik formlar da tanımlanmıştır. Biz de burada kronik yorgunluk gibi subjektif yakınmalarla seyreden atipik bir Mc Ardle olgusu sunduk.

**Anahtar kelimeler:** Mc Ardle's hastalığı, miyofosforilaz

### SUMMARY

#### Atypical form of Mc Ardle's disease: Case report

As an uncommon autosomal recessive metabolic disorder, Mc Ardle's disease is characterized by exercise intolerance with its onset in childhood. Disease typically presents with myalgia, cramps, elevated creatine kinase levels following exercise and 'Second Wind Phenomenon'. Ischemic forearm exercise test reveals a state of deficient glycogenolysis. The disease phenotypically exhibits clinical heterogeneity. There are atypical forms of Mc Ardle's disease as well as classical forms. We report an atypical case of Mc Ardle's disease in which fatigability was the only subjective complaint.

**Key words:** Mc Ardle disease, myophosphorylase

Mc Ardle's hastalığı iskelet kasında fosforilaz aktivitesinde bozulmaya bağlı genetik bir hastalıktır. İlk kez 1951 yılında Mc Ardle tarafından 30 yaşında bir erkek hastada tanımlanmıştır. Hastalarda egzersiz sonrası ekstremitelerde ağrısı, güçsüzlük ve kaslarda kasilma yakınmaları ön plandadır. Glikojeni, glukoz-1-fosfata dönüştüren karbonhidrat metabolizmasının önemli enzimlerinden biri olan miyofosforilazın eksikliği hastalığa neden olur. Bazı hastalarda enzim proteini yoktur, bazılarında ise enzim vardır fakat katalitik aktivitesi yoktur (1,2).

Hastalar tipik olarak ikinci dekada ön plana çıkan kas krampları ile giden egzersiz intoleransından söz etmektedir. Başlangıç ender olarak 30'lu yaşlardan sonradır. Egzersizle indüklenen rabdomiyolizis karakteristiktir. CK değerleri önceleri yalnızca egzersiz ile yükselirken sonraları istirahatte de yükselmeye başlar (3). Hastalık yaşamın ileri dönemlerinde simetrik yavaş ilerleyen egzersiz intoleransının eşlik

ettiği ekstremitelerde güçsüzlüğü olarak karşımıza çıkar. (4). Bu karakteristik özelliklerin yanı sıra iskemik ön kol testinin pozitif olması veya kas biyopsisinde özel boyalarla fosforilaz aktivitesinin yokluğunun gösterilmesi teşhis koydurucudur (3,4).

Otozomal resesif bir hastalıktır. PYGM geninde Kr 11'de kodlanan miyofosforilazın mutasyonları ve değişik genlerin genetik varyantları ile fenotipik ve coğrafik olarak farklı varyantlarda belirlenmektedir. (2,3,6,7).

### OLGU

Yirmi altı yaşında kadın hasta; evli, bir çocuklu ve ev hanımı idi. Halsizlik, yorgunluk yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Halsizliğe zaman zaman ekstremitelerde ağrıları eşlik ediyordu. Ağrılar özellikle yoğun bir ev temizliği ve benzeri durumlarda daha şiddetli oluyordu. Günlük işlerini yerine getirmesine

**Geliş tarihi:** 24.12.2013

**Kabul tarihi:** 17.02.2014

\*Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

\*\*İzmir Bozkaya Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

**e-mail:** bizpinar@hotmail.com

rağmen, sık dinleniyor ve eskiye göre işlerini daha geç bitirebiliyordu. Bu yakınmalarla başvurduğu merkezlerde hafif düzeydeki CK yükseklikleri fark edilen hasta miyopati açısından da değerlendirilmiş yapılan EMG sonuçları normal saptanması üzerine antidepresan tedaviler önerilmişti. Hasta yakınmalarının son bir yılda artarak devam etmesi üzerine merkezimize başvurmuştu. Yapılan nörolojik muayenesinde şuur açık, koopere, oryante idi. Baş boyun muayenesinde kranyel sınırlar intakttı. Motor muayenede, her iki üst ve alt ekstremitte proksimallerinde silik parezi mevcuttu. Plantar yanıt her iki tarafta fleksördü. Duyu ve serebellar sistem muayeneleri normaldi. Ailesinde nöromusküler hastalık öyküsü yoktu. Hastanın ilk başvuru sırasındaki rutin biyokimya değerlendirmesinde ölçülen creatin kinaz (CK) seviyeleri 1427-2153 (normal:33-211) U/L gibi yüksek değerlerdeydi. Yatış sonrası istirahatte bakılan CK düzeyi ise 351 olarak saptandı. Diğer laboratuvar bulguları normaldi. Yapılan iğne elektromiyografik incelemesi miyopatik tutulumu göstermekteydi. Abduktor pollicis bravis, deltoid ve vastus lateralis kaslarında küçük ve kısa süreli MUP izlendi. Sinir iletim çalışmaları normaldi. Hastaya uygulanan "İskemik Ön Kol Laktat Testi" uygulandı. Buna göre önkol iskemisi sonrası 1. 2. 3. ve 5. dk.'larda bakılan laktat değerlerinde artış yoktu ve eşzamanlı olarak değerlendirilen amonyak düzeylerinde ise aşırı artış görüldü, bu sonuç Mc Ardle's Hastalığı ile uyumlu bulundu.

## TARTIŞMA

Mc Ardle's Hastalığı, miyofosforilaz eksikliğine bağlı otozomal resesif bir glikojen depo hastalığıdır (1,2). Olgumuzda hastanın uzun yıllardan beri devam eden kronik yorgunluk, halsizlik yakınması mevcuttu. Yorgunluk ve halsizliği süregelen tarifliyordu, egzersiz sonrası akut kötüleşme belirtmiyordu. Bu nedenle başvurduğu merkezlerde daha önceden miyopati açısından değerlendirilmiş yapılan EMG sonuçları normal saptanmıştı. Yakınmalarda artış üzerine tekrarlanan elektromiyografisi miyopati ile uyumlu bulunmuştu. Hastaya Mc Ardle's hastalığı açısından spesifik olan İskemik Ön Kol Laktat testi

uygulanmıştı. Bunun sonucunda önkolda oluşturulan iskemi sonrası ölçülen laktat düzeylerinde laktat artışı olmamış, buna karşın eşzamanlı ölçülen amonyak değerlerinde belirgin artış gözlenmiştir. Bunun sonuçları Mc Ardle's hastalığı ile uyumlu olduğu görülmüştü.

Mc Ardle's Hastalığı genellikle genç yaşlarda egzersiz intoleransı ile başlar. Egzersize karşı değişik derecelerde intolerans, çabuk yorulma, miyalji ve kontraktürler görülür (3-5,8,9). Hastamızda egzersiz intoleransından söz edilmekle birlikte, kronik yorgunluk ve halsizlik yakınmaları ön plandaydı. Arasına miyalji ekleniyordu, kontraktür izlenmemişti. Mc Ardle's hastalığı için önemli klinik özelliklerden olan "ikinci dalga fenomeni" de tanımlanmaktaydı. Bu fenomende hastalar yürüme, bisiklete binme gibi aerobik egzersizleri daha iyi tolere ederler. Egzersiz ile başlayan ve yavaş yavaş artan güçsüzlük ve yorulma fazı, 10. dk.'dan sonra kaslarda kan akımının artışı ile serbest yağ asitleri gibi alternatif enerji kaynaklarını kullanarak egzersizi daha kolay yapabilir hâle gelir. Bu "ikinci dalga fenomeni" olarak tanımlanır (3,6,10,11). Bu da Mc Ardle's hastalığı açısından spesifik bulgulardan biridir. Ayrıca hastaların % 50 kadarında tabloya miyoglobininüri eklenebilir. Hastamız miyoglobininüri tariflemiyordu. Tanı için en önemli testlerden biri de "İskemik Ön Kol Laktat Testi"dir. Literatürlerde birinci diagnostik test olarak tarif edilmektedir (4,8,10,12). Kontraksiyon ile iskemi sağlanan ön koldan alınan venöz kan takiplerinde laktat artışının olmaması ve buna karşılık serum amonyak düzeyinin artması anlamlıdır (4,9,10). İskemik ön kol laktat testi Mc Ardle's hastalığı için değişik çalışmalarla incelenmiş ve bu sendromda sensitivitesi % 100, spesifitesi ise % 96 bulunmuştur (8,10,12,13). Hastamızda da bu test pozitif saptandı ve tanıya götüren tetkik olmuştur. Yanlış pozitif sonuca neden olan glikojenolizis ve glikolizis gibi tablolar dışlanmıştır.

Mc Ardle's hastalığının biyokimyasal heterojenite gösteren formları vardır. Formlardan biri miyofosforilaz total olarak yoktur, ikinci formda ise miyofosforilaz normal olarak ölçülebilir fakat inaktiftir

(2,6). Bunun yanı sıra Mc Ardle's hastalığı klinik açıdan da değişken presentasyonlarla ortaya çıkan miyofosforilaz eksikliği sendromudur (9,13). Erken başlangıçlı olabildiği gibi geç başlangıçlı tipleri, solunum sıkıntısının eklendiği (14) veya bulber tutulumun eklendiği (13), değişik derecelerde kas atrofisinin eklenmesi gibi farklı klinikler literatürde sunulmuştur (3-5,8). Bu farklılıklardan dolayı atipik olgular 4 gruba ayrılmış (8,15). 1) Miyalji olmaksızın hafif yorgunluk, kuvvet kaybı ve gün içinde isteksizliğin olduğu tablo. Burada miyoglobüri ve kontraktür izlenmez. 2) Egzersiz intoleransı olmadan progresif kas güçsüzlüğünün olması ve ileri yaşlarda atrofinin eklendiği tablo. 3) Konjenital hafif kas güçsüzlüğü 4) Doğumdan itibaren ilerleyici kas güçsüzlüğünün olduğu, birkaç ayda ciddi solunum yetmezliği ve ölümün gözlendiği ağır tablo. Tüm gruplarda ortak özellik atrofi ve kas güçsüzlüğü olmasa da CK yüksekliği ortak bulgudur. Klinikteki bu farklılıkların nedenlerinden biri olarak hastaların farklı yaşam şekli ve farklı diyet alışkanlıklarının olabileceği öne sürülmüştür (9). Bunun yanı sıra hastalığın moleküler genetik temelindeki farklılıklar fenotipik farklılıklara yol açtığı düşünülmektedir (7,9).

Bu atipik formlar değerlendirildiğinde bizim olgumuzun 1. form ile uyumlu olduğu görüldü. Bu diğerlerine göre kıyasla hafif formda, olgumuzda olduğu gibi miyalji ve egzersiz ataklarından çok kronik yorgunluk ve isteksizlik tablosu dikkat çekmektedir. Hatta sunulan bazı olgularda ikinci dalga fenomeni de görülmemektedir (8). Bu tipteki hafif olgular subjektif yakınmaları nedeni ile CK yüksekliği fark edilene kadar tanı alamamaktadır. Depresyon vb. gibi yanlış tanı ve tedaviler ile zaman kaybedilmektedir. Biz bu hasta aracılığı ile Mc Ardle's hastalığının bu atipik hafif formuna dikkat çekmeyi amaçladık.

## KAYNAKLAR

1. Cerri CG, Willner JH. Phosphorylation of McArdle phosphorylase induces activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(5):2688-92. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.78.5.2688>
2. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K. Editors. Glycogen Storage Disease Type V. J. Arenas, M.A. Martin, AL Andreu. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2006 Apr 19 [updated 2009 May 12].
3. Krishnamoorthy N, Santosh V, Yasha TC. Glycogen storage disease type V (McArdle's disease): A report on three cases. *Neurol India* 2011;59(6):884-886. <http://dx.doi.org/10.4103/0028-3886.91370>
4. Woolfe I, Baker S, Haller RG. McArdle's disease presenting with asymmetric, late onset arm weakness. *Muscle Nerv* 2000; 23:641-645. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(200004\)23:4<641::AID-MUS25>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(200004)23:4<641::AID-MUS25>3.0.CO;2-M)
5. Tüzün A, Erdil A, Bağcı S. McArdle's disease: case report and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2001;13(1):56-59.
6. Vissing J, Duno M, Schwartz M. Splice mutation preserve myophosphorylase activity that ameliorates the phenotype in McArdle disease. *Brain* 2009;132:1545-1552.
7. Martunizzi A, Sartori E, Fanin M. Phenotype modulators in Myophosphorylase deficiency. *Ann Neurol* 2003;53:497-502. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10499>
8. Izumi R, Suzuki N, Kato K. A case report of McArdle disease :Efficacy of vitamin B6 on fatigability and impaired glycogenolysis. *Inter Med* 2010;49:1623-1625. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3525>
9. Leite A, Oliveira N, Rocha M. McArdle disease: a case report and review. *International Medical Case Reports Journal* 2012;5:1-4. <http://dx.doi.org/10.2147/IMCRJ.S28664>
10. Sanjurjo E, Laguno M, Bedini JL. Forarm ischemic exercise test. Standardization and diagnostic value in the identification of McArdle disease. *Med Clin (Barc)* 2004;122(20):761-766. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74380-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74380-8)
11. Zamon Z, De Raedt S. *Clin Chem* 2000;46(8pt1):1198-1199.
12. Felice KJ, Schneebaum AB, Royden H. McArdle's disease with late onset symptoms: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992;55:407-408. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.55.5.407>
13. Voduc N, Webb KA, D'Arsigny C. McArdle's disease presenting as unexplained dyspnea in young woman. *Can Respir J* 2004;11(2):163-167.
14. Servidei S, Shanske S, Zerviani M. McArdle's disease: biochemical and molecular genetic studies. *Ann Neurol* 1988;24:774-781. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410240612>
15. Braakhekke JP, Bruin MI, Stegeman DF et al. The second wind phenomenon in McArdle's disease. *Brain* 1986;109(Pt 6):1087-1101. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/109.6.1087>