

# Enfermedad de McArdle en cuatro pacientes pediátricos. Algoritmo diagnóstico ante una intolerancia al ejercicio

Ramón Vidal-Sanahuja, Carlos I. Ortez-González, Andrés Nascimento-Osorio, Jaume Colomer-Oferil

**Introducción.** La enfermedad de McArdle está causada por una mutación en el gen *PYGM* y déficit de miofosforilasa muscular, resultando alterada la liberación de glucosa-1-P a partir del glucógeno. Suele manifestarse en la infancia con cansancio precoz y excesivo, mialgias, calambres y contracturas o rabdomiólisis, aunque no suele diagnosticarse hasta la etapa adulta. La creatinina se incrementa durante el ejercicio. Se presentan cuatro pacientes pediátricos, se resume la fisiopatología y se propone un algoritmo diagnóstico.

**Pacientes y métodos.** Pacientes con edades entre 6 y 14 años. Se describe la anamnesis, la exploración física, la bioquímica, el electromiograma, el test de isquemia y el estudio genético, con biopsia muscular a un solo paciente. Se elabora un algoritmo a partir del test de isquemia.

**Resultados.** En los tres varones, las mialgias aparecieron tras finalizar cada sesión deportiva, con un fenómeno *second wind* en un caso. Se apreció un test de isquemia sin elevación del lactato y marcada elevación del amonio en todos, una biopsia muscular con depósitos de glucógeno y ausencia de miofosforilasa, y gen *PYGM* con mutaciones homocigotas en todos. El tratamiento dietético les atenuó la sintomatología durante los ejercicios aeróbicos.

**Conclusiones.** El test de isquemia resultó muy útil para demostrar una disfunción en la glucólisis anaeróbica. Se destaca que el suplemento oral de glucosa es muy útil para la enfermedad de McArdle, pero está contraindicado en los seis defectos de la glucólisis anaeróbica. El algoritmo también permite orientar el defecto de 20 miopatías metabólicas o estructurales, que se resumen.

**Palabras clave.** Calambres musculares. Deficiencia de miofosforilasa. Enfermedad de McArdle. Glucogenosis de tipo V. Mialgia. Rabdomiólisis.

## Introducción

La glucogenosis V, o enfermedad de McArdle, está causada por una mutación en el gen *PYGM* (cromosoma 11q13), de herencia autosómica recesiva. Se produce un déficit de la enzima miofosforilasa, catalizadora de la liberación de glucosa-1-P, primer paso del catabolismo del glucógeno.

Es la glucogenosis muscular más frecuente, con una prevalencia en Estados Unidos de 1/100.000 individuos y en España de 1/140.000 [1], pero, en un reciente estudio poblacional de pacientes caucásicos con secuenciación de nueva generación (NGS), la prevalencia resultó ser más del doble [2].

Clínicamente, se caracteriza por una intolerancia a los ejercicios intensos y breves, y aparece cansancio precoz y excesivo, mialgias, posibles calambres o contracturas y elevación de la creatinina (CK) sérica [3]. En estado basal, la mayoría de los pacientes ya presentan una cierta elevación de la CK [4,5]. Los portadores heterocigotos en ocasiones pueden tener un nivel enzimático ligeramente

reducido y manifestar una discreta sintomatología [6]. Especialmente en el adulto, se describe el fenómeno *second wind* (o 'de segunda entrada'), consistente en una llamativa mejora de los síntomas al reducir la intensidad del ejercicio o con un breve reposo, y se atribuye a que, tras consumirse la glucosa disponible en el músculo, existe una reentrada de glucosa y ácidos grasos [7]. Pero, si el ejercicio persiste y es excesivo, se pueden lesionar las fibras musculares (rabdomiólisis), con empeoramiento de los síntomas y aparición de mioglobinuria.

Los pacientes se suelen diagnosticar a una media de edad de 37 años (rango, 13-76), aunque con síntomas antes de los 15 en el 87% (y también casos descritos tras el primer año) [4]. Ello indica que es una enfermedad poco conocida, y en ocasiones se llega a orientar como un trastorno psicossomático [4], con dolores de crecimiento, traumatismos en las rodillas o reumatismo [8].

La glucólisis anaeróbica se inicia a partir de la glucosa-1-P (que estos pacientes no consiguen liberar del glucógeno), y consta de 10 pasos que termi-

Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa, Barcelona (R. Vidal-Sanahuja). Unidad de Neuromuscular. Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona, España (C.I. Ortez-González, A. Nascimento-Osorio, J. Colomer-Oferil).

### Correspondencia:

Dr. Ramón Vidal Sanahuja. Rambla d'Egara, 249, 1.º. E-08224 Terrassa (Barcelona).

### E-mail:

rvidalsanahuja@gmail.com

Accepted tras revisión externa: 30.08.22.

### Conflicto de intereses:

Cada uno de los autores declara no tener ningún conflicto de interés.

### Agradecimientos:

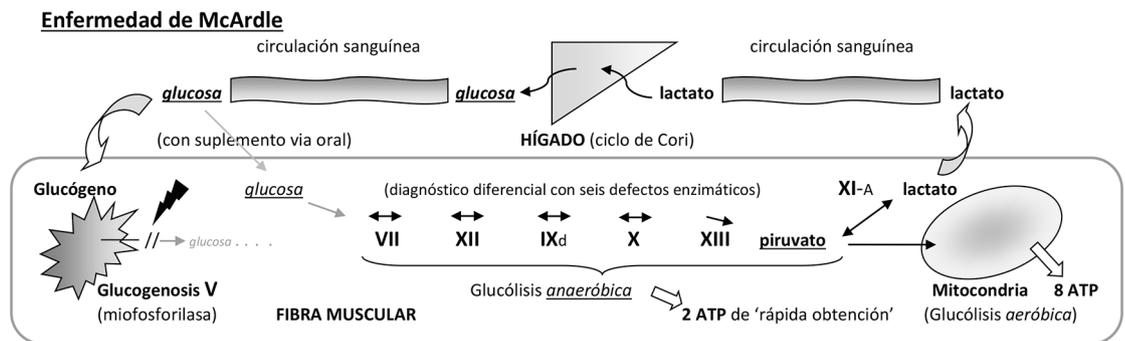
Al pediatra Dr. Josep Quilis Esquerri, por el eficaz tratamiento del paciente n.º 3, y a la genetista Dra. M.ª José Gamundi Rodríguez, por el correcto diagnóstico del paciente n.º 4, ambos del Hospital de Terrassa.

### Cómo citar este artículo:

Vidal-Sanahuja R, Ortez-González CI, Nascimento-Osorio A, Colomer-Oferil J. Enfermedad de McArdle en cuatro pacientes pediátricos. Algoritmo diagnóstico ante una intolerancia al ejercicio. Rev Neurol 2022; 75: 129-36. doi: 10.33588/rn.7506.2022212.

© 2022 Revista de Neurología

Figura 1. Glucólisis anaeróbica y aeróbica.



nan en piruvato, el cual penetra en la mitocondria y enlaza con la cadena respiratoria (fase aeróbica) o se transforma en acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos [9]. En personas sanas, aun siendo esta fase anaeróbica poco rentable por producir sólo dos moléculas de trifosfato de adenosina a partir de una de glucosa-1-P (comparado con ocho en la aeróbica por esta vía) [10], tiene la ventaja de hacerlo a enorme velocidad, lo que resulta muy útil para la práctica de ejercicios cortos e intensos, pero con el inconveniente de un gran consumo. Durante el descanso, mediante el ciclo de Cori, se recicla en el hígado el abundante lactato producido a partir del piruvato, que se transforma en glucosa, y, mediante neoglucogénesis, se restablecen los depósitos de glucógeno.

En la enfermedad de McArdle se acumula glucógeno a nivel subsarcolémico; sin embargo, el músculo puede disponer de una discreta cantidad de glucosa procedente de los capilares (el 1% de la requerida) [8], y resulta posible rentabilizar esta vía alternativa tomando glucosa antes de hacer ejercicio (Fig. 1).

Hace unos años, uno de los coautores (J.C.O.) publicó su experiencia sobre dos hermanos de 7 y 12 años afectados por esta enfermedad [11], de padres consanguíneos. El objetivo del actual estudio es describir cuatro nuevos casos pediátricos, revisar la bibliografía, resumir la fisiopatología y presentar un algoritmo que facilite el diagnóstico diferencial de una intolerancia al ejercicio.

## Pacientes y métodos

Es un estudio colaborativo, observacional y retrospectivo, realizado entre 2014 y 2018, con tres varo-

nes y una mujer de entre 6 y 14 años (media de 9,8) afectados de una enfermedad de McArdle confirmada genéticamente. Se han revisado las historias clínicas aplicando los protocolos éticos de cada hospital. De la anamnesis se han detallado los síntomas aparecidos durante la práctica de ejercicios físicos breves e intensos, grado de cansancio, mialgias, calambres, rigideces musculares, debilidad, orinas oscuras y el fenómeno *second wind*, además de los antecedentes familiares y personales, y la exploración física y neurológica. Se les practicó un estudio bioquímico, un electromiograma, un test de isquemia (o de McArdle) con un protocolo de adultos [12], una biopsia muscular a un solo paciente, y un test genético (amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa, electroforesis capilar y secuenciación).

A modo de ejemplo, en la figura 2 se exponen tres posibles resultados del test de isquemia. A partir de su resultado se ha elaborado un algoritmo, y en el diagnóstico diferencial se obtienen nueve enfermedades del glucógeno o de la glucólisis anaeróbica, una del metabolismo de las purinas y 10 miopatías metabólicas o estructurales, con un breve resumen.

## Resultados

Los tres varones manifestaron, durante las actividades deportivas, un cansancio 'precoz y excesivo' y 'mialgias' al finalizarlas (Tabla). En el paciente n.º 3, duraron tres días debido a una intensa gimnasia, con aparición de rabdomiólisis. La única mujer (n.º 2) sólo presentó síntomas los últimos dos meses, con debilidad y dolor en los muslos al subir escaleras o pendientes pronunciadas, y destaca que seis

meses antes su pediatra le detectó un nivel elevado de CK. En estado basal, todos ellos presentaban una exploración neurológica normal, fuerza normal y niveles de CK que superaban entre dos y seis veces el valor superior del rango normal (288 UI/L). El electromiograma (EMG) mostró signos miógenos en todos, sin descargas miotónicas ni pseudo-miotónicas. Al padre del paciente n.º 1 se le detectó una CK 30 veces superior al valor normal referido, sin sintomatología y con exploración normal.

El test de isquemia incrementó la CK a todos entre 10 y 16 veces el valor normal máximo referido; el lactato no se elevó en ninguno, pero sí el amonio (de forma notable en dos de ellos) (Fig. 3); durante el test, el paciente n.º 1 presentó una contractura en el brazo durante media hora, y el EMG realizado en este momento fue isoléctrico. El estudio genético detectó en todos mutaciones homocigotas en el gen *PYGM*. Al n.º 3, debido a la rabdomiólisis, se le practicó una biopsia muscular.

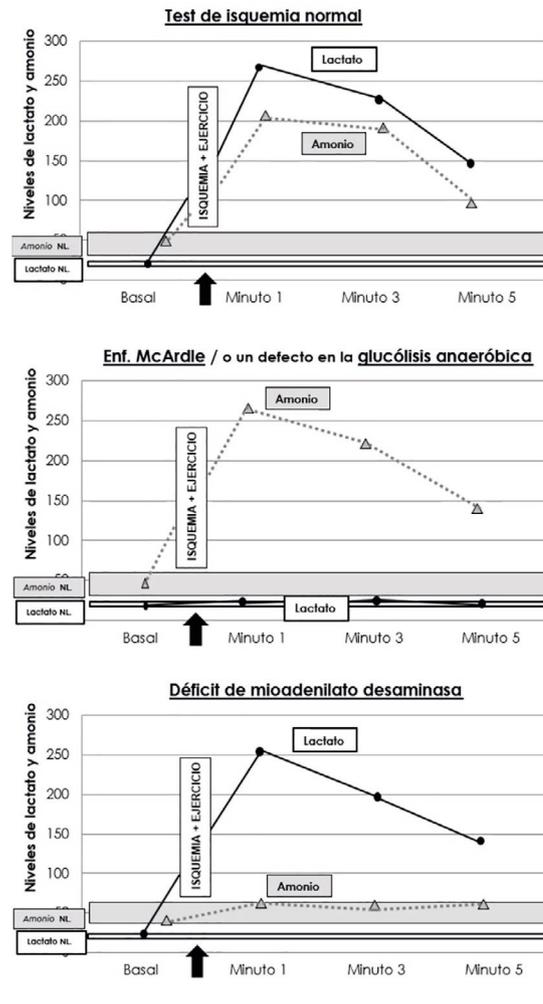
Se les recomendó practicar periódicamente ejercicios aeróbicos suaves, tomando previamente 30 g de glucosa diluidos en agua. Durante el seguimiento clínico se constató una reducción de la sintomatología.

## Discusión

La clínica era compatible en los cuatro pacientes, aunque la paciente n.º 2, durante los ejercicios breves, también refería debilidad. El test de isquemia resultó clave para obtener el diagnóstico. En adultos, se ha comparado este test con otro de ejercicio 'sin isquemia', que se toleró mejor, sin diferencias significativas [13]. La nula elevación del lactato indicaba una disfunción en la glucólisis anaeróbica, y la elevación del amonio se debe a una activación compensadora de la enzima mioadenilato desaminasa, del ciclo de las purinas, que degrada el exceso de monofosfato de adenosina, y libera amonio y monofosfato de inosina (se activa también la adenilatocinasa para obtener una molécula de trifosfato de adenosina y una de monofosfato de adenosina a partir de dos de difosfato de adenosina). Se han descrito elevaciones del ácido úrico al metabolizarse estos productos mediante xantina oxidasa, casos de gota a una edad avanzada y otras comorbilidades, como disfunciones tiroideas y distrofias retinianas, y se desconoce la fisiopatología [14].

Con esta orientación clínica, se estudió directamente el gen *PYGM*, al ser la entidad más frecuente, y se detectaron mutaciones en todos. Los pacientes 3 y 4 presentaban la mutación *nonsense*

**Figura 2.** Ejemplo de tres posibles resultados en un test de isquemia. Los dos rectángulos de la parte inferior indican los valores de normalidad (en estado basal) del lactato, 0,9-1,7 mmol/L, y del amonio, 12-50  $\mu$ mol/L.



homocigota p.R50X (c.148C>T), la más prevalente en Europa [15]. Se conocen más de 150 mutaciones, sin demostrarse correlación genotipo-fenotipo [4]. El padre del paciente n.º 1, con CK elevada, no se estudió, pero concordaría con ser heterocigoto asintomático.

Con ejercicios intensos, existe riesgo de rabdomiólisis y, en caso de aparecer insuficiencia renal, se requerirá un tratamiento diurético urgente o hemodiálisis. El paciente n.º 3 se recuperó de su rabdomiólisis al tercer día, sin llegar a presentar insuficiencia renal, que es lo más habitual. A estos pacientes se les recomienda una dieta rica en hidratos

**Tabla.** Resultados de los cuatro pacientes.

	Paciente n.º 1 Varón, 9 años	Paciente n.º 2 Mujer, 14 años	Paciente n.º 3 Varón, 6 años	Paciente n.º 4 Varón, 9 años
Clínica inicial	Mucho cansancio y mialgias postejercicio <i>Second wind</i> : dudoso (cinco años de evolución)	Dolor y debilidad al subir escaleras <i>Second wind</i> : no (dos meses de evolución)	Mucho cansancio y mialgias postejercicio Fue diagnosticado de 'dolores de crecimiento' <i>Second wind</i> : no (dos años de evolución)	Mucho cansancio y mialgias post-ejercicio <i>Second wind</i> : sí (un año de evolución)
Orinas oscuras	No	No	Sí, con rabdomiólisis, sin insuficiencia renal	No
Exploración neurológica	Normal, con fuerza normal	Normal, con fuerza normal	Normal desde el tercer día tras la rabdomiólisis, con fuerza normal	Normal, con fuerza normal
Niveles de creatinina (respecto al valor normal-alto = 288 U/L)	× 3,5 (basal) × 10 (tras el test de isquemia) Padre: creatinina × 30 (probable portador asintomático)	× 5 (basal, hacía 6 meses, aún asintomática) × 16 (tras el test de isquemia)	× 18 (con tres años: en episodio de convulsión febril) × 600 (en rabdomiólisis) × 6 (basal) × 16 (tras el test de isquemia)	× 2 (basal) × 12 (tras el test de isquemia)
EMG	Miógeno	Miógeno	Miógeno	Miógeno
Test de isquemia	Disfunción en la vía de la glucólisis anaeróbica (contractura de 30 segundos en el brazo)	Disfunción en la vía de la glucólisis anaeróbica	Disfunción en la vía de la glucólisis anaeróbica	Disfunción en la vía de la glucólisis anaeróbica
Biopsia muscular	No practicada	No practicada	Acúmulos subsarcolémicos de glucógeno Inmunohistoquímica: miofosforilasa negativa	No practicada
Gen PYGM	Mutación homocigota c.2392T>C	Mutación homocigota c.1963 G>A	Mutación homocigota p.R50X	Mutación homocigota p.R50X

de carbono complejos [16] y ejercicios aeróbicos suaves y cotidianos, con ingesta unos 10 minutos antes de unos 30 g de glucosa, fructosa o sacarosa diluidos en agua o una bebida isotónica [16-18]. Esta práctica reduce el daño oxidativo y la probabilidad de rabdomiólisis o secuelas tardías, como debilidad o atrofia muscular, al revés que con una vida sedentaria [19,20]. Las posibles mialgias pueden aliviarse con paracetamol, y se debe evitar el ibuprofeno al ser inductor de rabdomiólisis [21].

Cabe destacar que, aunque la enfermedad de McArdle y las seis glucogenosis anaeróbicas conocidas manifiesten síntomas musculares similares, el suplemento con glucosa oral indicado en la primera está contraindicado en las demás (tipos VII o enfermedad de Tarui; IXd por déficit de fosforilasa- $\alpha$ ; X por déficit de fosfoglicerato mutasa; XI-A por déficit de lactatodeshidrogenasa A; XII

por déficit de aldolasa A; y XIII por déficit de  $\beta$ -enolasa), porque empeora los síntomas, y se denomina *out of wind* [22]. Se debe a que, al existir en ellas un bloqueo metabólico (Fig. 1), este suplemento les incrementa la glucemia y la insulina, y les induce incluso una inútil glucogenogénesis, pero, además, inhibe la liberación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos, sus alternativas energéticas [8, 23,24]. Recientemente también se ha comprobado que la miofosforilasa puede unirse a la piridoxina y provocar su deficiencia; algunos pacientes han mejorado suplementando esta vitamina, pero sólo se recomienda su control y administrarla en caso necesario [23]. En un modelo ovino de glucogenosis V se consiguió realizar terapia génica, pero la actividad enzimática fue de corta duración [25].

En 2012 se creó EUROMAC [5], una red europea para el registro anónimo de pacientes, que está

proporcionando un mejor conocimiento de los diversos espectros clínico-evolutivos y facilita la comunicación entre profesionales y pacientes sobre avances terapéuticos.

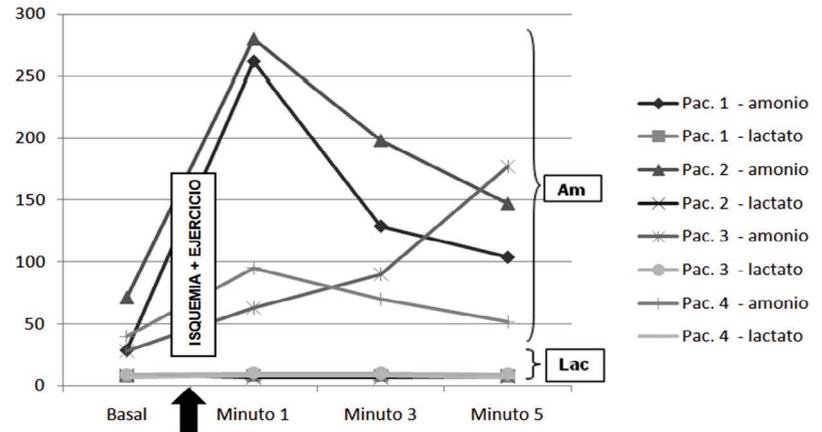
Para facilitar la orientación diagnóstica de estos pacientes a partir del test de isquemia, se propone un algoritmo (Fig. 4). En él se exponen los criterios para realizarlo, y tres posibles resultados:

A) *Disfunción de la glucólisis anaeróbica*. Con nueve glucogenosis valorables, la más prevalente es la V de McArdle. Dos se acompañan de anemia hemolítica con posible ictericia por déficit enzimático también en los hematíes (VII o enfermedad de Tarui; y XII por déficit de aldolasa A) [26,27]. La tipo IXd, por déficit de fosforilasa- $\alpha$ , es de herencia recesiva ligada al X. La XI-A, por déficit de lactatodeshidrogenasa A, produce incremento de piruvato y también altera la oxidación del NADH en el sexto paso de la glucólisis anaeróbica, reduciéndose la síntesis de trifosfato de adenosina; manifiesta lesiones psoriásicas e hipertensión uterina durante el embarazo [27]. En la 0b, por déficit de glucógeno sintasa-1, no se sintetiza glucógeno en el músculo esquelético, pero tampoco en el miocardio, y su fisiopatología es similar a la de McArdle (un déficit de sustrato), por lo que resulta también útil ingerir glucosa antes de las actividades físicas (permitidas sólo con intensidad mínima); presentan miocardiopatía hipertrófica, arritmias y síncope cardíacos; la existencia de estos síntomas requiere un estudio con ecocardiografía, y se contraindica una ergometría por riesgo de muerte súbita [28]. El tipo IV, o enfermedad de Andersen, cuyo glucógeno es defectuoso, tiene un espectro de gravedad muy amplio, y existen casos con sólo intolerancia al ejercicio. Excepto la de McArdle, se consideran enfermedades infra-diagnosticadas [29], aunque esta situación puede cambiar si se utilizan métodos de secuenciación masiva o NGS.

B) *Disfunción en la desaminación del monofosfato de adenosina*. Puede tratarse de una mutación en el gen *AMPDI* (deficiencia de la mioadenilato desaminasa), de muy diversa expresividad, aunque también puede asociarse a otra miopatía, metabólica o estructural [30,31] (si se tratara de una glucogenosis anaeróbica, en el test de isquemia tampoco se incrementaría el lactato). Curiosamente, además, el 1% de la población caucásica presenta mutaciones asintomáticas. Dada la amplitud del diagnóstico diferencial, un estudio con NGS puede ser lo más rentable.

C) *Normal*. Aquí cabe tener en cuenta algunas mio-

**Figura 3.** Resultados analíticos del test de isquemia. Am: amonio (normal: 12-50  $\mu\text{mol/L}$ ); Lac: lactato (normal: 0,9-1,7 mmol/L).



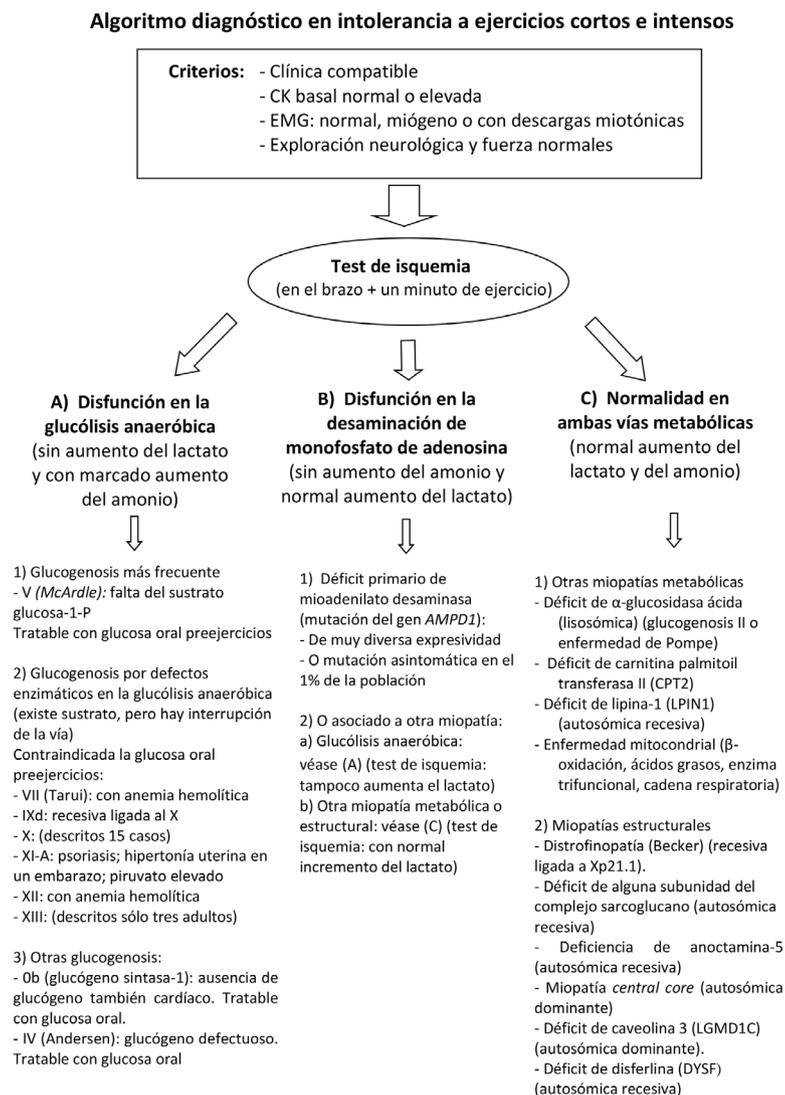
patías, como las 10 seleccionadas, que también pueden manifestar inicialmente una intolerancia al ejercicio [32]. Se sospecharán al aparecer grados sutiles de debilidad, atrofia, pseudohipertrofia de las pantorrillas, escápulas aladas o 'rippling', junto con parámetros de CK y EMG. El solapamiento clínico existente hace que los estudios de NGS también puedan ser de gran ayuda.

### Miopatías con test de isquemia normal (del resultado C)

Otras miopatías metabólicas:

- Déficit de  $\alpha$ -glucosidasa ácida (lisosómica) (glucogenosis II o enfermedad de Pompe; gen *GAA*), de herencia autosómica recesiva. Un estudio enzimático en sangre seca permite un rápido diagnóstico [26]. La terapia de sustitución enzimática es más efectiva instaurada precozmente.
- Déficit de carnitina palmitoil transferasa II (gen *CPT2*), de herencia autosómica recesiva, con predominio en el sexo masculino. Se manifiesta entre la primera y la tercera décadas de la vida, con episodios de intolerancia a los ejercicios prolongados, con mialgias, calambres y mioglobinuria, y más tardíamente debilidad y amiotrofias. La CK en reposo suele ser normal [33].
- Déficit de lipina-1 (gen *LPIN1*), de herencia autosómica recesiva. Se altera la regulación genética de la  $\beta$ -oxidación, la cadena respiratoria, y la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos. Suele comenzar durante la etapa infantil precoz, con ries-

Figura 4. Algoritmo diagnóstico con el test de isquemia.



go de rabdomiólisis grave (también durante una infección febril o una anestesia general). En estado basal, el EMG y la CK suelen ser normales [34].

- Enfermedad mitocondrial, por algún defecto en la  $\beta$ -oxidación, la enzima trifuncional o la cadena respiratoria. Puede manifestarse desde la etapa infantil con intolerancia al ejercicio, junto con mialgias y rabdomiólisis. El EMG puede ser normal o con signos miopáticos. Puede haber posibles signos sistémicos, como ptosis palpebral, oftalmoplejía, sordera, neuropatía o cardiomiopatía. El diagnóstico es genético.

Miopatías estructurales (defectos en el sarcolema):

- Distrofinopatía (tipo Becker), de herencia recesiva ligada a Xp21.1. Una forma leve puede manifestarse en la etapa infantil, con mialgias, calambres postejercicio y CK elevadas. Mediante MLPA se diagnostican el 80% de los casos.
- Déficit de alguna subunidad del complejo sarcoglucano. El de la subunidad  $\alpha$ , autosómica recesiva (gen *LGMD 2D*), puede comenzar con intolerancia al ejercicio, mialgias, marcada elevación de la CK y EMG normal; evolutivamente, manifiesta debilidad en el bíceps y escápulas aladas [35].
- Deficiencia de anoctamina-5, autosómica recesiva. Puede comenzar en un período muy amplio, entre 10 y 50 años, con intolerancia al ejercicio y, más tardíamente, debilidad en los gemelos y distrofia de las cinturas [36].
- Miopatía *central core*, autosómica dominante, con marcada variabilidad intrafamiliar. Una mutación en el receptor de la rianodina (gen *RYR1*) altera la homeostasis del calcio. En la primera infancia puede existir una hipotonía leve, no progresiva, pero más tardíamente manifestar una intolerancia al ejercicio, mialgias y elevación de la CK. Riesgo de hipertermia maligna con algunas anestésicas [37].
- Déficit de caveolina 3, autosómico dominante (gen *LGMD1C*). Presentan una constitución atlética, pero en la etapa de adulto joven (o entre los 5 y 54 años) manifiestan mialgias y calambres con elevación de la CK. El EMG es normal, pero la percusión de un músculo provoca contracciones locales con una posible ondulación o 'rippling' [38].
- Déficit de disferlina, autosómico recesivo (gen *DYSF*). Suelen tener buenas aptitudes deportivas, pero, a partir de la preadolescencia (el 25% de los casos) o en la etapa adulta, aparecen mialgias en las pantorrillas tras los ejercicios, elevación de la CK y EMG miopático [39].

## Conclusiones

En tres pacientes, las 'mialgias' no aparecieron hasta después de cada sesión deportiva. El test de isquemia facilitó mucho la orientación del diagnóstico. La glucosa oral preejercicios sólo está indicada en los tipos 0b, IV (Andersen) y V (McArdle), y está contraindicada en los seis defectos de glucólisis anaeróbica. Ante un test de isquemia normal y datos clínicos poco orientativos, un estudio de NGS puede ser lo más rentable.

## Bibliografía

1. Lucía A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012; 83: 322-8.
2. De Castro M, Johnston J, Biesecker L. Determining the prevalence of McArdle disease from gene frequency by analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med* 2015; 17: 1002-6.
3. Kitaoka Y. McArdle disease and exercise physiology. *Biology* 2014; 3: 157-66.
4. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. McArdle disease: clinical, biochemical, histological and molecular genetic analysis of 60 patients. *Biomedic* 2020; 8: 33.
5. Pinós T, Andreu AL, Bruno C, Georgios M, Hadjigeorgiou GM, Haller RG, et al. Creation and implementation of a European registry for patients with McArdle disease and other muscle glycogenoses (EUROMAC registry). *Orph J Rare Dis* 2020; 15: 187.
6. Petrou P, Pantzaris M, Dionysiou M, Drousiotou A, Kyriakides T. Minimally symptomatic McArdle disease, expanding the genotype-phenotype spectrum. *Musc Nerv* 2015; 52: 891-5.
7. Adeva Andany MM, González Lucán M, Donapetry C, Fernández Fernández C, Ameneiros E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin* 2016; 5: 85-100.
8. Quinlivan R, Andreu AL, Marti R. Development of diagnostic criteria and management strategies for McArdle disease and related rare glycogenolytic disorders to improve standards of care. Workshop 17-19 April 2015, Naarden. *Neuromusc Dis* 2017; 27: 1143-51.
9. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrin* 2018; 238: R131-41.
10. Parada Puig R. Glucólisis anaerobia: reacciones y vías fermentativas. URL: <https://www.lifeder.com/glucolisis-anaerobia>. Fecha última consulta: 04.03.2019.
11. Colomer Oferil J, Yoldi ME, Vila Torres J. Déficit de fosforilasa muscular en dos hermanos. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 154-8.
12. Sanjurjo E, Laguno M, Bedini JL, Miró O, Grau JM. Prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo. Estandarización y valor diagnóstico en la identificación de la enfermedad de McArdle. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 761-6.
13. Kazemi P, Skomorowska E, Dysgaard Jensen T, Haller RG, Vissing J. A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 153-9.
14. Pizzamiglio C, Mahroo OA, Khan KN, Patasin M, Quinlivan R. Phenotype and genotype of 197 British patients with McArdle disease: an observational single-centre study. *J Inherit Metab Dis* 2021; 44: 1409-18.
15. Nogales Gadea G, Brull A, Santalla A, Andreu AL, Arenas J, Martín MA, et al. McArdle disease: update of reported mutations and polymorphisms in the PYGM gene. *Hum Mutat* 2015; 36: 669-78.
16. Lucía A, Nogales G, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Natur Clin Prac Neurol* 2008; 4: 568-77.
17. Vissing J, Haller RG. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 2503-9.
18. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (glycogen storage disease type V). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD003458.
19. Kaczor JJ, Robertshaw HA, Tarnopolsky MA. Higher oxidative stress in skeletal muscle of McArdle disease patients. *Molec Gene Metab Rep* 2017; 12: 69-75.
20. Rodríguez Gómez I, Santalla A, Diez Bermejo J, Munguía D, Alegre LM, Nogales G, et al. Sex differences and the influence of an active lifestyle on adiposity in patients with McArdle disease. *Int J Environ Res. Pub Health* 2020; 17: 4334.
21. Fabricio de Souza R, Souza Aires R. Rhabdomyolysis: prolonged and high-intensity exercises, impact on renal function. *Nephrol Renal Dis* 2018; 3: 1-3.
22. Ono A, Kuwajima M, Kono N, Mineo I, Nakagawa C, Tarui S, et al. Glucose infusion paradoxically accelerates degradation of adenine nucleotide in working muscle of patients with glycogen storage disease type VII. *Neurology* 1995; 45: 161-4.
23. Tarnopolsky MA. Myopathies related to glycogen metabolism disorders. *Neurotherap* 2018; 15: 915-27.
24. Toscano A, Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta Myol* 2007; 26: 105-7.
25. Howell JM, Walker KR, Davies L, Dunton E, Everaardt A, Laing N, et al. Adenovirus and adenoassociated virus-mediated delivery of human myophosphorylase cDNA and LacZ cDNA to muscle in the ovine model of McArdle's disease: expression and re-expression of glycogen phosphorylase. *Neuromusc Disord* 2008; 18: 248-58.
26. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med* 2018; 6: 474.
27. Maekawa M, Kanno T, Sudo K. Myoglobinuria due to enzyme abnormalities in glycolytic pathway, especially lactate dehydrogenase M subunit deficiency. *Rinsho Byori* 1991; 39: 124-32.
28. Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, Östman-Smith I, Forsander G, Jotorp P, et al. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. *N Engl J Med* 2007; 357: 1507-14.
29. Vissing J, Di Donato S, Taroni F. Metabolic myopathies. Defects of carbohydrate and lipid metabolism. In Karpatis G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC, eds. *Disorders of voluntary muscle*. 8 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 390-408.
30. Chakravorty S, Nallamilli, Khadilkar SV, Singla MB, Bhutada A, Dastur R, et al. Clinical and genomic evaluation of 207 genetic myopathies in the Indian subcontinent. *Front Neurol* 2020; 11: 559327.
31. Nava Mateos JJ, Besse Díaz R, Gómez del Olmo V, Sánchez Sánchez O, Cebrián Novella DR, Añón Roig MS, et al. Diagnóstico del defecto de mioadenilato deaminasa: test de ejercicio en Isquemia, biopsia muscular y secuenciación masiva del exoma. *JONNPR* 2017; 2: 29-35.
32. Taylor RL, Davis M, Turner E, Brull A, Pinós T, Cabrera M, et al. Clinical utility gene card for McArdle disease. *Eur J Hum Genet* 2018; 26: 758-64.
33. Joshi PR, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II (CPT II). Deficiency: a conceptual approach. *Molecules* 2020; 25: 1784.
34. Michot C, Hubert L, Brivet M, De Meirleir L, Valayannopoulos V, Müller-Felber W, et al. LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat* 2010; 31: E1564-73.
35. Tarnopolsky M, Hoffman E, Giri M, Shoffner J, Brady L. Alpha-sarcoglycanopathy presenting as exercise intolerance and rhabdomyolysis in two adults. *Neuromusc Dis* 2015; 25: 952-4.
36. Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, Köehler K, Huebner A, Hudson G, et al. A founder mutation in anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain* 2011; 134: 171-82.
37. Jungbluth H. Central core disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 25.
38. Vorgerd M, Bolz H, Patzold T, Kubisch C, Malin JP, Mortier W. Phenotypic variability in rippling muscle disease. *Neurology* 1999; 52: 1453-9.
39. Klinge L, Aboumoussa A, Eagle M, Hudson J, Sarkozy A, Vita G, et al. New aspects on patients affected by dysferlin deficient muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psych* 2010; 81: 946-53.

### McArdle's disease in four pediatric patients. Diagnostic algorithm for exercise intolerance

**Introduction.** McArdle's disease is caused by a mutation in the *PYGM* gene, causing a muscle myophosphorylase deficiency, altering the release of glucose-1-P from glycogen. It usually manifests itself in childhood with early and excessive tiredness, myalgias, cramps and contractures or rhabdomyolysis, although it is not usually diagnosed until adulthood. Creatine kinase increases sharply during exercise. Four pediatric patients are presented, the pathophysiology is summarized, and a diagnostic algorithm is proposed.

**Patients and methods.** Ages between 6 and 14 years, the anamnesis, physical examination, biochemistry, electromyogram, ischemia test and genetic study are described. Muscle biopsy in a single patient. The algorithm was developed from the ischemia test.

**Results.** In the three men, myalgias appeared after finishing each sports session. Phenomenon 'second wind' in one case. Ischemia test without lactate elevation and marked ammonia elevation in all. Only one muscle biopsy with glycogen deposits and absence of myophosphorylase. *PYGM* gene with homozygous mutations in all. Dietary treatment attenuated their symptoms during aerobic exercises.

**Conclusions.** The ischemia test was very useful to demonstrate a dysfunction in anaerobic glycolysis. It is worth noting that oral glucose supplementation is very useful in McArdle disease, but is contraindicated in all six defects of anaerobic glycolysis. The algorithm also allows targeting the defect of 20 metabolic or structural myopathies, which are summarized.

**Key words.** Glycogen storage disease type V. McArdle disease. Muscular cramps. Myalgia. Myophosphorylase deficiency. Rhabdomyolysis.