

## Maladies héréditaires de stockage du glycogène

# Manifestation inhabituelle d'une maladie de McArdle

Félix Rohrer<sup>a</sup>, Youssef El-Housseini<sup>b</sup>, Pierre Turini<sup>c</sup>, Jean-Marc Nuoffer<sup>d</sup>, Jan Schmidtko<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Innere Medizin und Nephrologie, Sonnenhofspital, Bern

<sup>b</sup> Service de Néphrologie, Réseau Santé Valais, Hôpital du Valais, Sion

<sup>c</sup> Service de Médecine Intensive, Réseau Santé Valais, Hôpital du Valais, Sion

<sup>d</sup> Interdisziplinäres Stoffwechselteam, Inselspital, Bern

### Contexte

Nous rapportons le cas d'un patient connu pour une maladie de McArdle et une d'Alzheimer, qui nous a été adressé pour un état confusionnel aigu. Cliniquement et biologiquement le patient présentait une insuffisance rénale aiguë. Nous décrivons ci-dessous les démarches diagnostiques et évoquons son étiologie, puis nous discutons des glycogénoses musculaires, en particulier la physiopathologie, l'approche diagnostique et les traitements possibles.

### Présentation du cas

#### Anamnèse

Homme de 61 ans, connu pour une maladie de McArdle, diagnostiquée à l'âge de 30 ans, qui a subi 4 crises myoglobulinuriques paroxystiques jusqu'à présent, toujours associées à des faiblesses musculaires. Le patient est admis aux urgences pour un état confusionnel aigu. Son état se serait dégradé progressivement après une randonnée de 6 h, 8 jours avant. De plus une prise pondérale de 10 kg et une oligurie ont été constatées dans ce laps de temps.

Le patient est aussi connu pour une maladie d'Alzheimer précoce avec des symptômes sévères depuis deux ans ainsi qu'une hypertension artérielle; il est traité par un inhibiteur de cholinestérase et de l'amlodipine. L'épouse exclut toute prise de médicaments néphrotoxiques (par ex. NSAR) ou tout examen radiologique récent nécessitant un produit de contraste.

#### Statut

Patient en mauvais état général, se déplaçant seul malgré une faiblesse musculaire généralisée, hypertendu à 190/90 mm Hg, normocarde et afébrile. Observation d'œdème des membres inférieurs et de râles crépitants bi-basaux à l'auscultation pulmonaire. Absence de distension des veines jugulaires. Sécheresse des muqueuses.

### Examens paracliniques

Les examens de laboratoire révèlent une insuffisance rénale aiguë avec des troubles électrolytiques, une acidose métabolique à trou anionique élevée; de plus la créatinine kinase (CK) est modérément élevée. La présence élevée de sang sur la bandelette urinaire en absence d'érythrocytes dans le sédiment indique une myoglobinurie (tab. 1).

Il n'y a pas d'anomalie à l'ECG, en particulier pas d'ondes T pointues (hyperkaliémie) ni de signes de péricardite (hyperurémie). La radiographie du thorax montre des signes de surcharge. Une échographie des reins et des voies urinaires permet d'exclure une cause post-rénale. Un syndrome réno-cardiaque aigu (type IV) n'est pas recherché par échographie cardiaque.

### Diagnostic

L'anamnèse, l'insuffisance rénale et la CK élevée sont classiques pour une rhabdomyolyse; toutefois la valeur de la CK est atypique dans une telle situation. Des valeurs au-dessus de 10 000 U/l sont en général attendues dans le cas d'une rhabdomyolyse suite à un effort physique. Toutefois elles peuvent varier fortement d'un individu à l'autre [1]. Probablement la CK aurait été beaucoup plus élevée directement après la randonnée. La maladie de McArdle a conduit à une rhabdomyolyse majeure combinée à une crise de myoglobulinurie paroxystique. Cependant la myoglobulinurie n'explique pas à elle seule l'insuffisance rénale; d'autres facteurs néphrotoxiques sont probablement impliqués. En effet, en raison de sa maladie d'Alzheimer, le patient a oublié de s'hydrater et d'éviter des efforts physiques trop intenses et prolongés. La combinaison de la déshydratation et de la toxicité de l'hème a très probablement causé une nécrose tubulaire aiguë. Une biopsie rénale pour confirmer histologiquement ce diagnostic n'est pas effectuée, vu qu'elle ne changerait pas la prise en charge du patient.

L'état confusionnel aigu est dû à une encéphalopathie urémique. L'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie

**Tableau 1:** Les examens de laboratoire.

Hémogramme		Référence	Unités
Hémoglobine*	101	133–177	g/l
Erythrocytes*	3,29	4,40–5,90	T/l
Hématocrite*	0,30	0,40–0,52	l/l
MCV	93	80–100	fl
MCH	31	25–34	Pg
MCHC	332	310–360	g/l
Réticulocytes	12	5–15	%
Thrombocytes	189	150–350	G/l
Leucocytes	9,4	4,0–10,0	G/l
<b>Métabolites</b>			
Créatinine*	1365	<106	μmol/l
Urée*	50,9	<5,3	mmol/l
Bilirubine totale	1,7	<17	μmol/l
Albumine*	31	32–48	g/l
Acide Urique*	666	210–420	μmol/l
CRP*	90	<5	mg/l
Glucose	5,6	3,9–8,0	mmol/l
<b>Électrolytes</b>			
Potassium*	6,9	3,5–5,1	mmol/l
Sodium*	132	136–145	mmol/l
Chlorure*	94	96–107	mmol/l
Calcium total*	1,89	2,10–2,60	mmol/l
Calcium corrigé*	2,07	2,10–2,55	mmol/l
Phosphate*	2,80	0,87–1,45	mmol/l
<b>Enzymes</b>			
Créatinine Kinase*	3812	<190	mmol/l
ALAT*	187	<50	U/l
ASAT*	77	<50	U/l
Gamma-GT	37	<60	U/l
Phosphatase alcaline	88	<130	U/l
<b>Gazométrie</b>			
pH*	7,20	7,37–7,45	pH
pO <sub>2</sub> *	71 mm Hg	75–100	mm Hg
pCO <sub>2</sub> *	27 mm Hg	38–42	mm Hg
Bicarbonate*	14,3	22–26	mmol/l
Excès de base*	–13,2	–2–3	mmol/l
Lactate	0,8	0,5–2,0	mmol/l
Trou anionique*	23,7	8,0–16,0	mmol/l
<b>Urine</b>			
<b>Bandelette</b>			
Leucocytes*	25	0–9	M/l
Erythrocytes/ Hémoglobine*	>250/+++	0-5/négatif	M/l
Nitrite	négatif		
Protéines	0	0–0,20	g/l
<b>Sédiment</b>			
Erythrocytes	0–5	0–5	M/l
Erythrocytes dysmorphiques	–	–	–
Leucocytes	0–9	0–9	M/l
Protéinurie estimée sur 24 h*	1,5	0–0,2	g/24 h

sont des complications possibles de l'insuffisance rénale aiguë. Elles peuvent également être attribuées à une destruction musculaire avec libération secondaire de phosphate induisant une baisse du taux de calcium sérique.

### Traitement et évolution

En raison de l'anurie, l'encéphalopathie urémique, l'acidose métabolique et l'hyperkaliémie sévère, une hémodialyse intermittente est débutée. Après une semaine comportant cinq séances de dialyse standard, le patient présente une phase polyurique (>4 l d'urine/jour). Suite à deux séances de dialyse à ultrafiltration de haut volume, les valeurs de créatinine se stabilisent et les urines se concentrent. 10 jours après la dernière séance de dialyse, les valeurs de créatinine passent spontanément de 731 μmol/l à 296 μmol/l. La CK se normalise au cours de l'hospitalisation. 6 mois plus tard, le patient est en bon état général et la créatinine s'est normalisée à 110 μmol/l.

### Discussion

Les rhabdomyolyses sont dues à diverses situations, mais se laissent catégoriser en trois groupes principaux: traumatique, non traumatique exertionnel et non traumatique non exertionnel (tab. 2). Les causes les plus fréquentes sont trauma, immobilisation, sepsis, chirurgie cardio-vasculaire, médicaments (statine) et intoxications (alcool, cocaïne). Au moment du diagnostic, l'enzyme créatinine kinase est utilisé pour l'évaluation de la destruction musculaire, toutefois il n'est pas toxique en soi. En effet, ce sont les purines métabolisées en acide urique et les myoglobines qui sont néphrotoxiques. Car l'hème a trois effets néfastes sur le rein: vasoconstriction rénale, formation de cylindres intraluminaux obstruants et toxicité tubulaire directe. Par ailleurs, dans le cas des glycogénoses musculaires, la déplétion en substrat énergétique cause une défaillance de la pompe Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase avec perte d'intégrité membranaire et destruction cellulaire.

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires de stockage du glycogène hépatique, musculaire ou hépato-musculaire, dues à des anomalies d'enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène. Notre patient souffre de la maladie de McArdle ou glycogénose type V. Cette glycogénose musculaire est la plus fréquente à l'âge adulte, la prévalence étant estimée à 1 sur 100 000 avec des variations selon les populations. Cette pathologie est due à un déficit autosomique-récessif du gène PYGM codant la glycogène phosphorylase musculaire. Cet enzyme dégrade le glycogène en glucose-1-phosphate, première étape de la

Tableau 2: Diagnostic différentiel de la rhabdomyolyse.

Traumatique	Non traumatique exertionnel	Non traumatique non exertionnel
Crush Syndrom	Hyperthermie (coup de chaleur)	Intoxications (alcool, drogues, venins)
Immobilisation (classique: fracture de hanche)	Exercice trop important (coureurs, cyclistes)	Troubles endocriniens (thyroïde, acidocétose diabétique)
Chirurgie (tourniquet)	Grand mal épileptique	Myorelaxant non dépolarisant
Syndrome de loges	Delirium tremens	Troubles électrolytiques
Electrotraumatisme	Overdose d'amphétamine	Médicaments (statines)
	Myopathies métaboliques	Infections / Sepsis

transformation du glycogène en glucose. Le foie et le cœur, quand à eux, sont dotés d'autres isoformes de glycogène phosphorylase et ne sont ainsi pas affectés par une mutation du PYGM.

La maladie se manifeste le plus souvent à l'adolescence par une intolérance excessive à l'activité physique, surtout lors d'efforts courts, isométriques et intenses ou de longue durée et dynamiques. Suite au manque de substrat énergétique, des douleurs et des crampes musculaires sont ressenties. Cela peut être signe d'une importante destruction musculaire provoquant une myoglobulinurie. Selon la littérature, environ 50% des patients atteints par la maladie de McArdle présentent, au cours de leur vie, un épisode de rhabdomyolyse. Cliniquement, le «second souffle» est un signe fréquent. Effectivement, il s'agit d'une amélioration de la fonction musculaire suite à une brève pause de quelques minutes après un effort physique. Ce phénomène est probablement dû à une activation du métabolisme oxydatif des lipides consécutivement à une augmentation de la circulation sanguine intramusculaire. Un autre indice diagnostique est l'épreuve d'ischémie de l'avant-bras ou test du garrot [2]. Un garrot est placé sur

le bras et le patient doit effectuer un effort avec son avant-bras. Une absence d'élévation des lactates lors de prises de sang veineuses répétées parle en faveur d'une glucogénose musculaire. Notre expérience montre néanmoins que ce test est souvent difficile à interpréter au vu de l'effort non standardisé et très dépendant de la compliance du patient. Une autre épreuve, disponible uniquement dans certains centres, est la spectroscopie RMN au phosphore 31, qui mesure de façon atraumatique des paramètres physico-chimiques après réalisation d'un effort avec la jambe ou l'avant-bras, permettant ainsi d'évoquer le diagnostic de glucogénose musculaire avec une très grande sensibilité. Néanmoins, l'analyse d'une biopsie musculaire, mettant en évidence une surcharge de glycogène et une activité de la myophosphorylase déficiente, ou l'analyse génétique sont toujours nécessaires pour confirmer le diagnostic.

En conclusion, il n'y a pas de traitement spécifique. On conseille donc classiquement l'ingestion d'hydrates de carbone avant les efforts afin de limiter les symptômes musculaires [3], ainsi qu'une activité physique aérobie modérée. Les effets d'autres thérapies expérimentales, telle la supplémentation en créatinine et l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec le ramipril, restent discutés. En outre, une petite étude a montré une augmentation de la tolérance à l'effort persistante lors d'un entraînement physique contrôlé (haltérophilie) [4].

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

#### Références

- Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:623–7.
- Hogrel JY, van den Bogaart F, Ledoux I, et al. Diagnostic power of the non-ischaemic forearm exercise test in detecting glycogenosis type V. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2015.
- Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;11:CDO03458.
- Santalla A, Munguia-Izquierdo D, Brea-Alejo L, et al. Feasibility of resistance training in adult McArdle patients: clinical outcomes and muscle strength and mass benefits. *Front Aging Neurosci* 2014;6:334.

Correspondance:  
Dr Jan Schmidtko  
Sonnenhofspital  
Buchserstrasse 30  
CH-3006 Bern  
jan.schmidtko[at]lindenhof-  
gruppe.ch

## Conclusions pour la pratique

Notre cas illustre une complication rare de la maladie de McArdle. Cette insuffisance rénale aiguë est précipitée par la déshydratation et la rhabdomyolyse. Ces dernières sont dues aux troubles mnésiques du patient.

Dans un contexte de vieillissement de la population et de polymorbidité, le praticien doit rester vigilant face aux possibles interactions entre les différentes pathologies.