

V. DISCUSIÓN

5.1.-HETEROGENEIDAD CLINICA

5.1.1.- FENOTIPOS MAS FRECUENTES EN LA SERIE

De los resultados obtenidos, observamos una variabilidad clínica en los enfermos con esta forma de glucogenosis muscular. Aunque **el fenotipo clásico fue el más frecuente en la serie**, identificamos un número importante de formas clínicas de inicio tardío. De las otras formas atípicas descritas en la literatura, no observamos ninguna forma infantil fatal en los miembros pertenecientes a las 21 familias estudiadas. Las presentaciones atípicas mas frecuentemente observadas en la serie fueron: familias con patrón de herencia pseudodominante, formas de debut tardío y pacientes diagnosticados a consecuencia de presentar dolor torácico/precordial agudo. Observamos una paciente con la forma pseudopolimiosítica y otro con la distrófica. Algunos de los pacientes, clasificados inicialmente como formas atípicas, presentaron como síntoma principal abdomen agudo o fallo renal. Otros pacientes, durante el curso de la enfermedad, presentaron disfunción masticatoria, debilidad muscular, defectos en la acomodación a la luz o hiperuricemia.

La **ausencia de formas infantiles fatales** en las familias de la serie podría obedecer a dos razones: a) son muy poco frecuentes y b) la población asistida en nuestra Unidad de Enfermedades Neuromusculares es mayor de 16 años. No obstante, al investigar todos los componentes de las 21 familias de la serie, no registramos ninguna muerte en periodo neonatal o en edades tempranas de la vida, a excepción de un niña de 3 años (individuo II:9 de la familia PYGM-11) que falleció a consecuencia de una meningitis tuberculosa. Revisando los casi 300 pacientes descritos en la literatura, solo siete presentaron esta forma severa. Cinco de ellos tenían antecedentes familiares de muerte en periodo neonatal o abortos. Un análisis crítico de los casos reportados indica la coexistencia de otros defectos genéticos asociados al déficit de miofosforilasa y de afectación de órganos vitales. Por ejemplo, la paciente descrita por Coquet es un ejemplo inusual de este *double trouble* (Coquet 1993). Una niña, hija de padres marroquíes consanguíneos, presentaba desde el nacimiento un cuadro de debilidad muscular, hipotonía generalizada, atrofia muscular, ictericia, hepatomegalia, ascitis,

acidosis metabólica, tubulopatía proximal, hipoglucemia, hiperlactacidemia y anomalías en la concentración de tres aminoácidos (tirosina, metionina y alanina). Falleció a la edad de cinco meses después de un coma letárgico, con fallo hepático y acidosis metabólica. El examen del músculo mostró la presencia de grandes vacuolas intensamente PAS positivas, la reacción frente a la fosforilasa era negativa. En el hígado se observaron signos de cirrosis micronodular, esteatosis microvesicular y colestasis. En el examen ultraestructural, los hepatocitos tenían múltiples mitocondrias anómalas con casi ninguna cresta y con material granular en la matriz. Recientemente el caso ha sido publicado como homocigoto para una mutación del dGK gen (depleción de mtDNA en hígado) (Salviati 2002)

El niño descrito por Cornelio presentaba también un cuadro de *floppy infant* de características más leves que los anteriores, inicialmente etiquetado de distrofia muscular, pero que presentaba asociada un retraso mental, hallazgo extremadamente inusual en la enfermedad de McArdle. Los autores sugerían la presencia de un déficit parcial de la isoenzima cerebral (Cornelio 1983).

Otros de los casos, una recién nacida de 33 semanas de gestación, presentaba además del cuadro de *floppy infant*, una hemorragia cerebral, hipocalcemia y contracturas en las articulaciones del codo, cadera y rodilla (Milstein 1989).

El niño descrito por De la Maza, nacido después de un embarazo con polihidramnios, presentaba una severa cuadriplegia e insuficiencia respiratoria. El EMG sugería, al igual que los casos de Di Mauro y Miranda, una enfermedad de motoneurona (De la Maza 1980).

El caso descrito por El-Schahawi, una niña de tres meses, sin antecedentes claros de hipotonía, falleció de forma súbita. La autopsia descartó causas específicas de muerte (sépticas, tóxicas o traumáticas). La niña era homocigota para la mutación R49X (El-Schahawi 1997).

En cinco de los pacientes de nuestra serie, la edad de presentación fue después de la edad de 40 años. En la literatura, esta **forma clínica de inicio tardío** es atribuida a la presencia de un cierto grado de actividad residual de miofosforilasa. En muchos de estos pacientes, la anamnesis dirigida pone al descubierto la existencia previa de

síntomas musculares durante la infancia o juventud, siendo en realidad formas clínicas leves. Algunos presentan además, debilidad proximal y atrofia muscular más o menos simétrica, simulando una distrofia de cinturas o incluso una distrofia facioescapulohumeral sin afectación facial.

Puede plantearse el diagnóstico erróneo de una miopatía inflamatoria. Aunque la forma clásica de McArdle puede distinguirse fácilmente de la polimiositis, aquellas formas clínicas con debut en la edad adulta y que cursan solo con debilidad muscular y aumento de las CK séricas, pueden simular una miopatía inflamatoria. El amplio espectro clínico y la presentación frecuentemente incompleta en las polimiositis, pueden también facilitar este diagnóstico erróneo (Higgs 1989, Wortmann 1989, Felice 1992, Pego 1999). La importancia de la diferenciación de estas variantes, entre la enfermedad de McArdle y la polimiositis, radica en las pautas de tratamiento contrapuestas. Higgs, revisando las biopsias de una serie de 73 pacientes remitidos con el diagnóstico de polimiositis, detectó en 2 pacientes resistentes al tratamiento con prednisona y otros inmunosupresores, una ausencia de tinción para la miofosforilasa. Excepcionalmente, algunas formas juveniles que cursan con aumento de la VSG, factor reumatoide positivo y ausencia de alteraciones morfológicas en la biopsia muscular, pueden inducir al diagnóstico erróneo si no se realizan estudios histoquímicos y bioquímicos para miofosforilasa (Horneff 2001).

Un hallazgo importante en la serie fue la **presencia de portadores heterocigotos sintomáticos en un número elevado de familias**. De las 21 familias estudiadas, en 6 pedigrís (28,5%) detectamos miembros pertenecientes a generaciones anteriores o posteriores a la del caso índice que presentaban molestias musculares durante el ejercicio, aunque ninguno había tenido mioglobinuria.

Esta elevada incidencia de portadores sintomáticos en nuestra serie contrasta con las pocas familias descritas en la literatura. Hasta la fecha solo se han descrito cinco. Chui y Munsat, en 1974, describieron una familia en la que miembros de cuatro generaciones presentaban síntomas de la enfermedad de McArdle. Propusieron la posibilidad de una variante con transmisión dominante (Chui 1976). Esta posibilidad ya había sido sugerida con anterioridad por Schimrigk, en una familia en la que el caso afecto, una

mujer de 46 años y la madre, tenían síntomas clínicos (Schimrigk 1967). En 1987, Schmid y DiMauro, describieron una familia de ascendencia portuguesa, en la que miembros de tres generaciones presentaban mialgias y contracturas. Pudieron demostrar la presencia de una acumulación focal de glucógeno y una marcada disminución en la tinción de fosforilasa, mediante técnicas histoquímicas en las biopsias musculares del caso índice y de su madre. Sin embargo, los estudios bioquímicos demostraron que la actividad enzimática era inferior al 1% en el caso probando, mientras que en la madre era del 20%. De acuerdo con estos hallazgos, sugirieron el concepto de actividad residual enzimática de la miofosforilasa y el de individuos heterocigotos sintomáticos. Era evidente que es necesaria una determinada cantidad mínima de actividad fosforilasa para permitir una función muscular normal y evitar la acumulación de glucógeno. Este umbral crítico podría estar entre el 20% y el 45% de los valores normales. La mayoría de heterocigotos deberían exceder este umbral, ya que habitualmente son asintomáticos. Papadimitriu describió dos miembros en una misma familia con diferentes formas clínicas. Uno de ellos, que tenía una actividad residual del 28%, presentaba la forma clínica que cursaba con atrofia y debilidad muscular progresivas, mientras que el otro presentaba la forma típica de la enfermedad, con ausencia de actividad enzimática en la biopsia muscular (Papadimitriu 1990).

Tres años más tarde, Manfredi y colaboradores, aportaron una nueva familia con varios miembros sintomáticos a lo largo de dos generaciones (Manfredi 1993). La madre y sus tres hijos tenían síntomas. El contenido de glucógeno muscular era más del doble de lo normal en los tres niños y normal en los padres. La actividad enzimática estaba ausente en los niños, reducida al 30% de lo normal en la madre y al 60% en el padre. Los autores sugirieron que las dos familias descritas previamente en la literatura, con herencia aparentemente dominante, tenían hallazgos bioquímicos insuficientes para definir esta modalidad de transmisión, ya que en ambos casos los estudios de la fosforilasa fueron realizados solo en un miembro sintomático.

La presencia de heterocigotos sintomáticos es la hipótesis más razonable para explicar una transmisión aparentemente dominante en estas familias. Los miembros homocigotos y los heterocigotos sintomáticos tienen síntomas musculares muy similares y no pueden ser distinguidos sólo por la clínica. Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar los heterocigotos sintomáticos. Se sabe que la actividad enzimática

muscular varía bastante en los sujetos normales, con una desviación standard de 7.5, lo que representa más del 30% de la media normal (24.0 micromol de substrato liberado/por minuto/por gramo de tejido). Saber cual es la exacta distribución del gen de la miofosforilasa en la población es muy difícil de valorar, como se desprende del hecho de que sean biopsiados muy pocos heterocigotos asintomáticos.

La unión de un individuo normal portador de un alelo con baja actividad (pseudodeficiente) con un heterocigoto, generaría tanto heterocigotos asintomáticos como sintomáticos si la actividad muscular resultante descendiera por debajo de ciertos valores críticos. La posibilidad de existencia de un alelo pseudodeficiente ya ha sido sugerida en algunas familias con deficiencia de maltasa ácida. La existencia de individuos heterocigotos compuestos podría, por lo tanto, ser considerada como una de las posibles causas de transmisión aparentemente dominante en estas familias. Sin embargo, no es frecuente la presencia de individuos con un alelo pseudodeficiente. Por ello los heterocigotos sintomáticos en la enfermedad de McArdle son raros. La presencia de varios miembros que clínicamente expresan un defecto enzimático parcial, podría indicar la existencia de un ligamiento funcional entre el alelo defectivo y un factor genético modulador de la expresión fenotípica del gen de la miofosforilasa a nivel transcripcional o post-transcripcional.

5.1.2.- OTRAS MANIFESTACIONES ATÍPICAS.

Un porcentaje importante de nuestros pacientes refería **dolor torácico** de características anginosas. En tres de ellos, la intensidad del dolor planteó dudas diagnósticas de cardiopatía isquémica aguda. Este fenómeno ya había sido reportado con anterioridad en dos pacientes (uno de ellos era heterocigoto para la mutación R49X) (Byard 1991, Nicholls 1996).

Todos los miembros de una familia que eran heterocigotos compuestos para la R49X y W797R, presentaban **disfunción masticatoria** por contracturas y rigidez de los músculos masticatorios. Esta observación ya había sido recogida con anterioridad en dos pacientes (Dupond 1991, Thornhill 1996).

En nuestra serie, **el 42,9% de los pacientes reconocían haber presentado pigmenturia**. Aunque se acepta que la mioglobinuria ocurre en la mitad de los pacientes no hay estudios que describan cual es la prevalencia real de esta manifestación.

Todos nuestros pacientes que presentaron mioglobinuria tenían calambres, mialgias e intolerancia al ejercicio. En cambio, no hemos observado en nuestros pacientes diferencias al analizar la influencia del sexo, edad o tipo de mutaciones.

La presencia de mioglobinuria no es un hallazgo que refleje la agresividad de la forma clínica o de la mutación responsable. El que un paciente presente o no mioglobinuria depende de las características del ejercicio o actividad realizada. Si la actividad es lo suficientemente vigorosa y extenuante, inducirá rabdomiólisis y mioglobinuria. Como la mayoría de pacientes han aprendido a identificar y a evitar aquellas actividades que provocan la aparición de las molestias musculares, parece lógico que sólo la mitad recuerden haber presentado episodios de pigmenturia. A una de nuestros pacientes, afecta con la forma típica de la enfermedad y que jamás había presentado mioglobinuria, se le solicitó que realizase 7 flexiones en cuclillas con la finalidad de valorar su resistencia al ejercicio. Al día siguiente nos comunicó, alarmada, que durante las horas después de la visita su orina había adquirido un aspecto negruzco.

En uno de nuestros pacientes, el diagnóstico se realizó como consecuencia de una **insuficiencia renal aguda**. Ésta representa una de las complicaciones más graves de la enfermedad y puede ser la forma de debut en algunos pacientes (Bonnardeaux 1991). Ocurre generalmente después de realizar ejercicios vigorosos aunque también puede aparecer en ausencia de factores precipitantes de rabdomiólisis (Mittal 1995). Nuestro enfermo requirió tratamiento urgente con hemodiálisis

Aunque son excepcionales las **complicaciones oftalmológicas**, entre ellas alteraciones de la retina, cataratas y anomalías de los anejos del ojo (Spatz 1983, Leonardy 1988, Lesell 2000), uno de nuestros pacientes se quejaba de defectos de

acomodación a los cambios bruscos de luminosidad y especialmente al leer, probablemente por afectación de la musculatura ocular intrínseca.

A pesar de que en la literatura se especifica que la mayoría de pacientes son diagnosticados en la juventud, alrededor de la segunda década, y que alguno de los síntomas, en especial la intolerancia al ejercicio, son ya evidentes durante la primera infancia, en nuestra serie apreciamos un **retraso considerable en el diagnóstico**. Aunque la mayoría presentaba síntomas evidentes ya en el inicio de la segunda década, la edad media en el momento del diagnóstico clínico fue de 36,2 años, con lo que el retraso diagnóstico fue de 23,6 años por término medio.

Este retraso ha sido observado por otros autores en nuestro medio en pacientes afectados con las formas típicas (Formigo 1993, Gade 1991). Se han propuesto diferentes razones para su justificación. En muchos niños, la intolerancia al ejercicio puede interpretarse como un trastorno del comportamiento o histerismo. Incluso después de presentar episodios de rabdomiólisis y mioglobinuria, muchos pacientes no son diagnosticados. Este fue el caso, en nuestra serie, de una familia con tres miembros afectados que presentaban multitud de episodios de mioglobinuria, fiebre, postración e intensas mialgias que les obligaba a guardar reposo en cama. Los pacientes habían sido etiquetados de psicofuncionales y no fueron diagnosticados hasta transcurridos 18 años desde el inicio de la sintomatología.

En algunas formas más suaves, los pacientes aprenden a convivir con su enfermedad, evitando la realización de aquellos ejercicios desencadenantes de las molestias. En muchos pacientes, etiquetados de formas de inicio tardío, una anamnesis dirigida descubre que en realidad hay un inicio clínico de su enfermedad ya en la infancia.

También es cierto que algunas pruebas complementarias consideradas decisivas en el proceso diagnóstico de la mayoría de miopatías, como es el EMG, pueden mostrar hallazgos poco concluyentes. En muchos pacientes el EMG es normal. En otros, los hallazgos son mínimos sin poder establecer una orientación. En otros, incluso el trazado puede orientar hacia una afectación axonal simulando una motoneurona o incluso hallazgos de una neuromiotonía, como fue el caso de uno de nuestros pacientes de la serie.

Otra razón para justificar el retraso diagnóstico, es el poco conocimiento que en general los médicos tienen para este tipo de enfermedades. Son enfermedades infrecuentes, poco conocidas y que habitualmente son etiquetadas como molestias funcionales o psicósomáticas. En otras ocasiones, la presencia de transaminasas permanentemente elevadas, induce a considerar a estos pacientes como portadores de una hepatopatía crónica, practicándose incluso biopsia hepática en alguno de ellos.

El análisis comparativo de mutaciones implicadas en pacientes con inicio tardío y con mayor retraso en el diagnóstico no ofreció correlación estadística significativa.

5.1.3.- IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Uno de los hallazgos más destacables de las pruebas de laboratorio, fue que el 100% de los pacientes de la serie presentaban una **curva plana de lactato y de piruvato** en el test del ejercicio isquémico del antebrazo. La representación gráfica de los valores de lactato y piruvato de las diversas extracciones da lugar a lo que se conoce como curva plana, que es una característica de la enfermedad de McArdle. Permite distinguir a los enfermos de los portadores sintomáticos (Taylor 1987)

Esta prueba ha demostrado ser de gran utilidad en la evaluación de todos aquellos pacientes con sospecha de glucogenosis y también en otras miopatías metabólicas no tan bien definidas. Así pues, parece lógico que la curva plana no sea específica de la enfermedad de McArdle (Munsat 1970, Zaman 2000, Jensen 2002, Kazemi-Esfarjani 2002).

Una producción deficiente de lactato ocurre también en otras miopatías asociadas a errores en varios eslabones en la glucólisis, tales como el déficit de fosfohexoisomerasa y fosfofructoquinasa (Baksi 1977). Puede ocurrir también, un déficit en la producción de lactato en otras situaciones. Por ejemplo, en la fase aguda de miopatía alcohólica (en el momento en que los niveles de miofosforilasa están sólo momentáneamente descendidos), en ciertas miopatías mitocondriales, en la miastenia gravis, en algunas distrofias musculares, en algunas polimiositis y en algunos casos de mioglobulinuria idiopática. Además, en la miopatía tirotóxica crónica se ha observado una alteración en la producción de lactato, corregible por la administración de glucosa o fructosa. La

producción de lactato se recupera al normalizarse la función tiroidea (Farmer 1982, Haller 1994).

En la mayoría de estos trastornos, que cursan tanto con excesiva como con insuficiente producción de lactato, las alteraciones de piruvato siguen por lo general el mismo curso, aunque de forma menos dramática y menos predictiva. En el test del ejercicio isquémico se incluye la determinación de amoniaco plasmático, ya que éste aumenta también de forma paralela con el ejercicio y puede ser de utilidad diagnóstica, especialmente cuando hay un déficit de mioadenilato deaminasa. Cuando se determina sólo la producción de lactato, el test no distingue entre aquellos pacientes que tienen una alteración en la glucólisis y aquellos que han realizado un esfuerzo insuficiente para producir variaciones del lactato.

La **alta incidencia de hiperuricemia miógena** fue otro de los hallazgos de laboratorio presentes y frecuentemente olvidado por los clínicos. En 9 de nuestros pacientes, la concentración de ácido úrico era superior a 7 mg/dl. En otros seis, los valores estaban por encima de 6 mg/dl. En la enfermedad de McArdle, hay evidencia de un aumento en la degradación del *pool* muscular de adenina con el consiguiente aumento en sangre de amoniaco, inosina, hipoxantina y ácido úrico (Brooke 1983, Fox 1985). La hiperuricemia miogénica ha sido descrita en las glucogenosis III, V y VII (Mineo 1985, Mineo 1987, Hardiman 1987, Hara 1989, Jinnai 1993). La asociación de gota con la enfermedad de McArdle no parece ser una mera coincidencia. Uno de los casos descritos en la literatura, había sido remitido para estudio de tofos gotosos que sufría de desde la edad de 23 años. No refería ninguna de las molestias típicas de la enfermedad. Las CK estaban elevadas 20 veces los valores de la normalidad (Puig 1992, Wang 1996).

5.1.4.- PROBABLE FACTOR HORMONAL PROTECTOR

En nuestros casos existe una **predomino masculino** similar a la de otras series. La edad media del primer síntoma también es similar a la de otros estudios, aunque no se había estudiado la posibilidad de que el sexo femenino fuese un factor predictivo de

inicio más tardío. Por lo general los varones se ven mucho más afectados que las mujeres. En las enfermas, la gravedad clínica es menor y también el número de complicaciones (mioglobinuria). Incluso entre hermanos afectos, puede haber también diferencias fenotípicas, de forma que las mujeres están menos afectadas que los varones. Se han propuesto varias hipótesis para explicar estas diferencias, por ejemplo es probable que las mujeres se dedican menos frecuentemente a actividades físicas extenuantes. Es posible que exista una actividad enzimática residual superior en las mujeres, o quizás un factor hormonal protector. En este sentido, se ha observado en animales de laboratorio que tanto los estrógenos como la progesterona tienen un papel regulador muy importante en la utilización de los hidratos de carbono como fuente de energía durante el ejercicio (Studer 1982). Este factor hormonal glucoregulador durante el esfuerzo ha sido recientemente confirmado en humanos. Durante el ejercicio las mujeres utilizan preferentemente como fuente de energía ácidos grasos procedentes de los depósitos de grasa intramuscular (D' Eon 2002). Esta diferente movilización de carbohidratos y lípidos ocurre con más frecuencia en mujeres sedentarias, y podría modificarse con el entrenamiento ya que en individuos que están suficientemente entrenados no se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres, respecto al tipo de sustrato utilizado durante el ejercicio (Friedmann 1989).

5.2.- HETEROGENEIDAD ALÉLICA

La identificación por nuestra parte de 7 nuevas mutaciones patogénicas, amplía el espectro de la heterogeneidad alélica en la enfermedad de McArdle a un número total de 41 defectos moleculares diferentes en el gen de miofosforilasa.

Diecinueve de las 41 mutaciones, hasta ahora identificadas, han sido descritas en pacientes españoles. Desde el punto de vista genético, estos hallazgos sugieren la existencia de características especiales en nuestro medio.

Se ha sugerido la existencia de mutaciones privadas o de mayor prevalencia para ciertos grupos étnicos. Así por ejemplo, en Japón la mutación más frecuente es la del708/709, aunque también se ha descrito la W361X y la 508delG. En Alemania se han descrito las

siguientes mutaciones privadas: Met0Val, G685R, R575X y Q665E. En Finlandia la E540X y la E1844+G→A. En pacientes turcos la DelAinsLys753. En pacientes griegos la Y52X. En pacientes de origen italiano la R269X, E654K y A686P. En USA, aunque las dos mutaciones más frecuentes son la R49X y G204S, se ha descrito también la E654K y la K542T.

El análisis de la distribución de las 41 mutaciones a lo largo del gen de la miofosforilasa, permite identificar 3 *hot spot* que concentran el 41,5% de la totalidad de los defectos moleculares. El primer lugar lo ocupa el exon 17 con 8 mutaciones, luego le siguen el exon 1 con 5 mutaciones y el exon 14 con 4 mutaciones.

La distribución del resto de mutaciones es la siguiente: 1 en el exon 2, dos en el exon 3, dos en el exon 5, una en el 7, una en el 8, dos en el 9, dos en el 10, tres en el 12, dos en el 13, una en el intrón 14, una en el exon 15, una en el exón 16, intrón 16, dos en el exon 18 y dos en el exon 20. Hasta el momento no se han identificado mutaciones en los exones 4, 6, 11 y 19. (Figura 37)

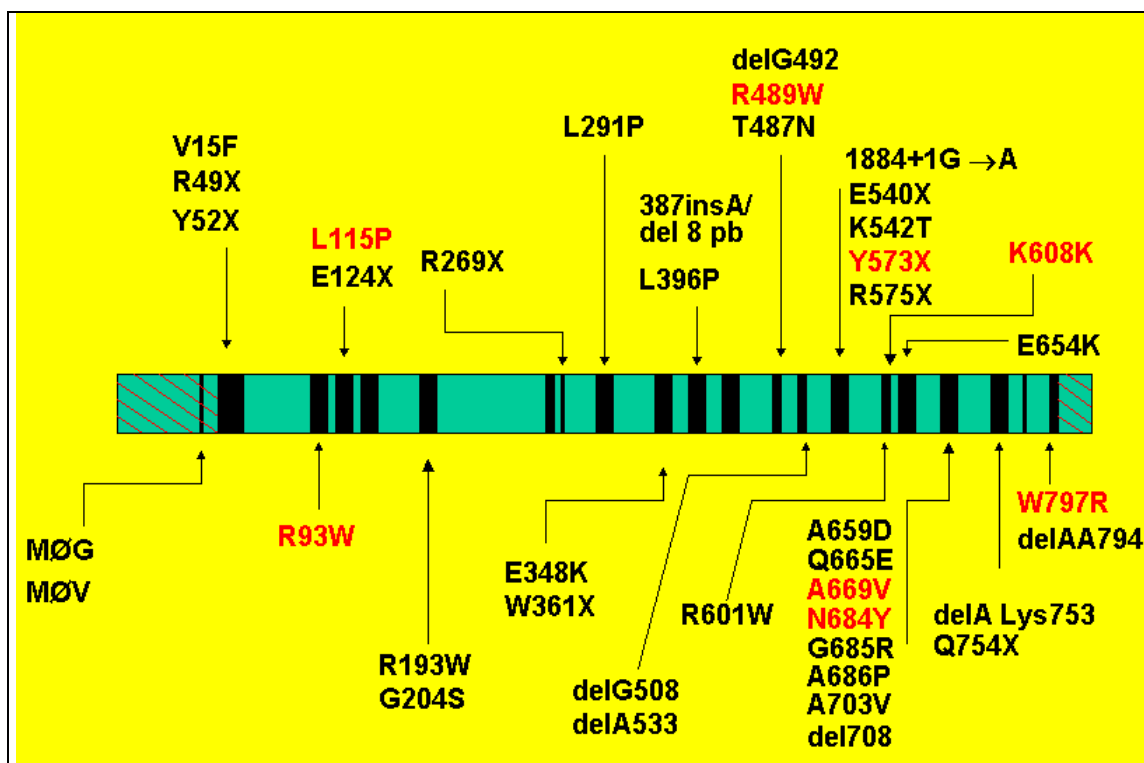


Figura 37. Representación esquemática lineal de las 41 mutaciones comunicadas hasta el momento Se realizan en rojo aquellas identificadas como consecuencia de la presente tesis.

El tipo de mutaciones reportadas hasta la fecha son mayoritariamente *missense* (20), aunque también se ha identificado mutaciones tipo *nonsense* (8), *frameshift* (5), *splice-junction* (2), deleciones y alteraciones en el *start codon*. El 45% de las mutaciones son debidas a transiciones del tipo C → T ó T → C.

La prevalencia de la mutación R49X es variable. Es muy frecuente en países anglosajones. Así, en los 72 pacientes estudiados en USA era de 64% de los alelos. Por el contrario no ha sido encontrada en ninguno de los 11 pacientes de la serie japonesa, ni en las dos familias finlandesas descritas en la literatura. En Europa, la prevalencia de esta mutación parece seguir un gradiente Norte-Sur. En los 16 pacientes de UK, la prevalencia de R49X era del 81%. En Alemania, la prevalencia en los 9 pacientes estudiados (uno de ellos de origen turco) era de 55% (Vorgerd 1998). Recientemente, Bruno estudió la prevalencia en 25 pacientes franceses y encontró resultados similares a los de Vorgerd en Alemania (56%)(Bruno 2001). Martinuzzi en su serie, encontró que la prevalencia en Italia era del 32% (Martinuzzi 1996).

En nuestra serie hemos observado una prevalencia de la mutación R49X del 42,85% entre los alelos de los pacientes. Estos hallazgos son superiores a los inicialmente descritos por nuestro grupo en 1998 y a la prevalencia en Italia. En estudios preliminares, la prevalencia observada de R49X era del 32% (Andreu 1998, Gamez 1998) similar a la serie de Martinuzzi.

Recientemente, en un estudio multicéntrico con pacientes procedentes de los 3 laboratorios de nuestro país, se detectó una prevalencia de R49X (55% de los alelos), similar a de los países centroeuropeos (Martín 2001).

Hasta la fecha, todos los estudios de prevalencia de mutaciones se han realizado de acuerdo con el número total de individuos, nunca por familias. En nuestra serie, a pesar de que alguna de las familias aportaban hasta cinco individuos afectados, no obtuvimos diferencias al estudiar la prevalencia de R49X de acuerdo con el número total de individuos o el número de familias.

El análisis de los 279 pacientes descritos hasta el momento, en los que se ha comunicado el defecto genético, revela que la prevalencia de R49X mundial es de 47,67% del total de alelos.

Patogenicidad de las nuevas mutaciones detectadas. Nosotros, hemos identificado 7 nuevos defectos moleculares en pacientes con déficit en miofosforilasa: 5 mutaciones *missense* (R93W, L115P, R489W, A669V, y N684Y), una *nonsense* (Y573X) y una *splice-junction* (K606K).

El carácter patogénico de la mutación *missense* **R93W**, está fundamentado en los siguientes hallazgos: 1) la arginina en la posición 93, está localizada en el dominio N-terminal, que comprende desde el aminoácido 1 al 482. Se conoce como dominio regulador ya que contiene la mayoría de puntos ligando y los residuos de contacto dimérico. La arginina-93 está en la zona N-terminal, conocida como subdominio de activación. 2) El cambio de un aminoácido con carga positiva (arginina) por otro neutro (triptófano) produce un cambio de polaridad que puede afectar a los puntos de unión. La arginina en la posición 93, está conservada de forma extrema en las glucógeno-fosforilasas de las diferentes especies. No se detectó esa mutación en 30 pacientes con enfermedad de McArdle, 40 pacientes afectados de otras miopatías metabólicas y 40 controles sanos.

El carácter patogénico de la mutación *missense* **L115P**, está fundamentado en los siguientes hallazgos: 1) la leucina en la posición 115, está localizada en el dominio N-terminal de la enzima. Es una zona conocida como dominio regulador, ya que contiene el sitio modificador covalente para la serina-14, el punto de unión para la mayor parte de efectores alóstericos. Estudios cristalográficos han demostrado que la leucina-115 participa en el contacto de la intersubunidad necesario para la dimerización, que se requiere para propagar la modulación alósterica del enzima. 2) Además, la leucina contiene una cadena carbohidrato hidrofóbica, mientras que la prolina es un aminoácido que posee un grupo amino secundario y los puntos de unión para los átomos de nitrógeno como para el α -carbono. Por lo tanto, el cambio de aminoácido puede alterar la estabilidad dimérica y afectar la actividad de la enzima. 3) La leucina en la posición 115, está muy conservada en la glucógeno-fosforilasa de las diferentes especies

(figura 6). Esta mutación no pudo ser detectada entre 30 pacientes con enfermedad de McArdle, 40 pacientes afectados de otras miopatías metabólicas y 40 controles sanos.

El carácter patógeno de la mutación *missense* **N684Y**, está fundamentado en los siguientes hallazgos: 1) la asparagina es un aminoácido neutro, substituido por un aminoácido aromático (tirosina) que puede alterar la estructura secundaria del enzima. 2) La asparagina actúa como ligando de residuos de fosfato de piridoxal en el dominio catalítico. Su substitución por tirosina podría afectar la función catalítica alterando la unión con el cofactor. La asparagina en la posición 684 está extremadamente conservada en las glucógeno-fosforilasa de las diferentes especies. Esta mutación no pudo ser detectada en 30 pacientes con enfermedad de McArdle, 40 pacientes afectados de otras miopatías metabólicas y 40 controles sanos

El carácter patógeno de la mutación *missense* **R489W** está fundamentado en los siguientes hallazgos: 1) la arginina en la posición 489 está en el inicio del dominio C-terminal (residuos 482 hasta 842), zona conocida como dominio catalítico ya que contiene la mayoría de zonas activas y puntos de unión con el fosfato de piridoxal y la glucosa. El cambio de un aminoácido con carga positiva (arginina) por otro neutro (triptófano) provoca un cambio de polaridad que puede afectar los centros activos y/o los puntos de unión con los cofactores. Esta mutación ha sido descrita en un modelo bovino con déficit de miofosforilasa.

La arginina en la posición 489 está altamente conservada en la glucógeno-fosforilasas de las diferentes especies (*Figura 13*). Esta mutación no pudo ser detectada en 30 pacientes con enfermedad de McArdle, 40 pacientes afectados de otras miopatías metabólicas y en 40 controles sanos.

El carácter patógeno de la mutación *missense* **A669V** está fundamentado en los siguientes hallazgos: 1) la mutación afecta a un aminoácido idéntico en muchas fosforilasas de diferentes especies, incluidas las isoenzimas muscular, hepática y cerebral del hombre y las isoenzimas musculares bovina, ovina, del conejo y de la rata. Está también conservada en la patata y en la levadura. 2) Aunque un aminoácido neutro (alanina) es substituido por otro de las mismas características en cuanto a carga eléctrica

(valina), este residuo está cerca de la zona distal de alfa-hélice 22 del la zona C-terminal de la proteína de la miofosforilasa. 3) Esta mutación no pudo detectarse en 30 pacientes con enfermedad de McArdle, 40 pacientes afectados de otras miopatías metabólicas y en 40 controles sanos.

El carácter patógeno de la mutación *nonsense* **Y573X** está fundamentado en los siguientes hallazgos: 1) el codón *stop* produce una finalización prematura de la traducción de la proteína, resultando en una proteína truncada de 573 aminoácidos, en lugar de los 842 que tiene en condiciones normales. 2) La tirosina es un aminoácido aromático, que en la posición 573 está extremadamente conservado en muchas especies. 3) No detectamos estas mutaciones en otros 30 pacientes con enfermedad de McArdle, 30 pacientes afectados de miopatías metabólicas y 60 controles normales.

La **mutación splice-junction (K608K)** situada al final del exón 15 e inicio del intrón 15. Esta mutación afecta al consenso clásico del concepto de límites intrón/exón que sirve como señal de unión, produciendo un salto del exón vecino. Estas mutaciones, incorrectamente asumidas como polimorfismos neutros, traducionalmente silentes y que producen un salto de exón, son particularmente importantes ya que deben actuar a nivel del ARN. Todos los intrones contienen nucleótidos *consensus* (**gt** en el final del extremo 5' y **ag** en el final del extremo 3'), y se cree que juegan un papel crucial en el proceso *splicing* del ARN.

Pueden ocurrir dos tipos de errores *splicing* como consecuencia de mutaciones en la secuencia *consensus* en el 5' splice site de los intrones. El primer error se debe a un reconocimiento del 5' splice site del intrón *upstream* de la mutación, y produce que no reconozca al exón siguiente (*upstream exon*) y sea saltado. El segundo es causado por la activación de los *cryptic splice sites*, tanto en el *upstream exon* como en el *downstream intron*. Como resultado, cualquiera de las partes del *upstream exon* puede ser insertada en la transcripción.

La mutación G→A destruye los nucleótidos *consensus* **gt** altamente conservados en el final del extremo 5' del intrón 15. Esto ocurre como resultado de un cambio de AAC**C**/gtgagt**g** a AAC/atgagt**g**. La secuencia CCAG/GTGAAG en el exón 15, es erróneamente reconocida y saltada, conduciendo a una delección de todas las bases del exón 16 en la transcripción.

La deleción en el cDNA sugirió que probablemente la *splice-site* estuviera afectada en la mutación. El análisis de la secuencia del intrón 15, identificó que la mutación era una substitución de una adenina por una guanina en el 3' splice-site del intrón 15.

K608K representa la segunda mutación *splice-junction* descrita en el gen de la PYGM y la primera en el cual el defecto de *splicing* ha podido ser demostrado a nivel de ARNm. La primera fue descrita inicialmente por Tsujino, y corresponde a una 5' *splice site* del intrón 14 (1844+G→ A) que produce una deleción de 67-bp *upstream* en el exón 14 (Tsujino 1993). Esta mutación ha sido identificada en familias de origen finlandés, druso y español.

El carácter patógeno de la mutación *missense* **W797R** está fundamentado en los siguientes hallazgos: 1) la mutación afecta a un aminoácido idéntico en muchas fosforilasas de diferentes especies, incluidas las isoenzimas muscular, hepática y cerebral del hombre, isoenzimas musculares bovina, ovina, del conejo y de la rata. 2) La substitución de un aminoácido aromático con carga neutra por otro básico (arginina) afectaría la región C-terminal del dominio catalítico de la enzima, cambiando su estructura secundaria. 3) Esta mutación no pudo detectarse en 30 pacientes con enfermedad de McArdle, 40 pacientes afectados de otras miopatías metabólicas y en 40 controles sanos.

En ciertos grupos étnicos, la frecuencia de mutaciones privadas se equipara a la de R49X. Es el caso de los países mediterráneos, donde la mutación *nonsense* del exon 1 no es tan prevalente como los países centroeuropeos, justifica el término de **gradiente Norte-Sur** europeo.

En nuestro país, las mutaciones más frecuentes son: R49X, W797R y G204S. La mutación *missense* L396P, observada con relativa frecuencia en Italia, no ha sido descrita en pacientes españoles.

Estrategia en el estudio molecular de nuevos pacientes en nuestro medio. La heterogeneidad alélica es otra de las características de los pacientes en nuestro medio. En España, además de las mutaciones R49X y G204S, se han observado 19 mutaciones privadas: R93X, L115P, E124X, R193W, E348K, 387insA/del 8 pb, R489W, T487D,

533 delA, Y573X, R601W, K608K, A659D, A669V, B684Y, A703V, Q754X, 794/795 delAA y W797R.

De acuerdo con la prevalencia en nuestro entorno existe la posibilidad de que en la mitad de casos uno de los alelos no sea ni R49X ni W797R.

A pesar de todo, es razonable iniciar la búsqueda de la mutación *nonsense* del codon 49 en primer lugar y continuar con la W787R del exon 20.

En caso negativo, se secuencian todo el gen, iniciando la búsqueda por el exon 17 que es una de las *hot spot* para mutaciones y siguiendo por el exon 1. (segunda zona que aglutina mayor número de mutaciones diferentes de la R49X).

En nuestros casos no observamos una zona geográficamente predominante al estudiar el origen de los progenitores. Por ejemplo, W797R, la segunda mutación predominante en nuestro medio, fue identificada en progenitores procedentes del norte de España (Lugo, Coruña), del Sur (Granada, Córdoba) y del centro de la península (Salamanca).

La distribución geográfica de R49X fue igualmente variable. Detectada en progenitores con origen en Barcelona, Granada, Córdoba, Jaén, Madrid, Soria, Orense, Badajoz y León. Resultados similares se obtuvieron al estudiar la distribución de los progenitores de G204S.

El resto de mutaciones identificadas, al ser detectadas de forma aislada en familias únicas, el análisis de correlación no permitía establecer conclusiones definitivas.

Al estudiar la distribución de las diferentes mutaciones en el territorio nacional, no observamos asociación entre provincia y tipo de mutación.

En esta serie debe destacarse el elevado número de mutaciones privadas, hallazgos en concordancia con la menor prevalencia de R49X en nuestro país. Al analizar cual es el *current status* genético de la enfermedad, observamos que de las 41 mutaciones diferentes en el gen de la miofosforilasa descritas hasta la fecha, 19 (46,34 %) han sido aportadas por los 3 grupos españoles.

Otra observación remarcable en la serie fue el alto porcentaje de consaguinidad, derivada de endogamia, que ocurre en nuestro país. En el 19,04 % de las familias la

entrevista permitió demostrar la existencia de consanguinidad y en el 47,6% habían sospechas de consanguinidad ya que los progenitores procedían de la misma población, en general municipios con censos inferiores a 3000 habitantes. Este fenómeno no había sido estudiado con anterioridad en ninguna de las series de la literatura.

5.3.- CORRELACION FENOTIPO-GENOTIPO

No hemos obtenido datos que sugieran la existencia una posible correlación entre el tipo de mutación y la forma clínica resultante. En nuestra serie la mutación R49X, en estado homocigoto, era predictiva de tres fenotipos diferentes: el típico, la forma de inicio tardío y la forma de debut con dolor torácico. Nuestros hallazgos están en concordancia con otras observaciones en la literatura en las que R49X ha sido observada en fenotipos tan variados como la forma fatal infantil, forma típica, formas distróficas, formas de inicio tardío, formas pseudopolimiosíticas, aquellas formas que cursan con dolor torácico como síntoma predominante, formas clínicas leves que cursan con hiperCKemia y en familias que presentan un patrón pseudodominante. (DiMauro 1997, Gospe 1998, Bruno 2000).

Otra de las mutaciones frecuente en nuestro medio, la W797R, inicialmente considerada como predictiva de un fenotipo benigno, de acuerdo con los datos clínicos de los primeros pacientes descritos en España, presenta también una gran heterogeneidad fenotípica. Por ejemplo, una de las pacientes portadora de esta mutación, en estado homocigoto, había presentado varios episodios de dolor abdominal agudo simulando una peritonitis.

Tampoco para aquellos pacientes portadores de dos mutaciones distintas (heterocigotos compuestos), parece existir una clara correlación clínico-genética. Así pues, la combinación más frecuente en nuestro medio, R49X/W797R, presente en 8 pacientes pertenecientes a dos familias, ocasionaba un fenotipo típico en todos ellos, en una de las familias era común la mioglobinuria (de 10 a 80 episodios) mientras que en la segunda familia ninguno de los 5 miembros afectos la había presentado. En esta última

observamos una cierta heterogeneidad clínica intrafamiliar. Las mujeres presentaban una mayor severidad en la intolerancia al ejercicio, lo que les incapacitó precozmente para trabajar (a los 25 y 28 años). Los tres varones afectados, con edades comprendidas entre 38 y 54 años, en cambio siguieron realizando su actividad laboral con normalidad.

Para el resto de mutaciones detectadas en esta serie tampoco se observó una correlación significativa, aunque el número de pacientes, para cada mutación, fue insuficiente para establecer conclusiones.

Similares conclusiones se desprenden del análisis de todos los fenotipos asociados a cada una de las mutaciones descritas en la literatura. La forma típica puede ser observada en: la A-C TIC codon, R49X, R93X, L115P, R193W, G204S, R269X, L291P, 387insA/del 8 pb, L396P, T487N, R489W, E540X, Y573X, R575X, E1844+G→A, K608K, E654K, A659D, Q665E, A669D, B684Y, G685R, del codon 708/709, delA in Lys753, DelAA 794/795 y W797R.

La forma infantil fatal solo se ha descrito asociada a R49X. Las formas leves a R49X, R269X y delección del codón 708/709. Otras características clínicas presentes en los pacientes de avanzada edad, como debilidad y atrofia musculares, han sido observadas en individuos con R49X, Y52X, W361X y W797R. Las formas tardías en: R49X, W361X, A686P y W797R. La formas pseudodominantes con R49X, G204S y del codon 708/709. Las formas pseudopolimiosíticas: R49X y W797R. La mutación A-C TIC codon ha sido descrita en asociación con esclerodermia..

Como hemos citado anteriormente, diversos estudios europeos, norteamericanos y asiáticos han investigado el genotipo de la enfermedad de McArdle en sus respectivas poblaciones. Los resultados de esta tesis junto con las aportaciones de los grupos del Hospital 12 de Octubre de Madrid y del Hospital do Meixoeiro de Vigo, han permitido que la población española sea la más exhaustivamente genotipada de toda la literatura médica.

DISCUSIÓN

VI. CONCLUSIONES

1.- El test del ejercicio isquémico es la exploración complementaria de primera elección en el proceso de investigación de los pacientes con la enfermedad de McArdle. Permite seleccionar a los candidatos para estudio genético y/o biopsia muscular. Ayuda a distinguir los pacientes de los portadores sintomáticos.

2.- La frecuencia de la mutación R49X en nuestra población es del 42,85%, porcentaje similar a la de Francia y Alemania, superior a la de otro país mediterráneo, Italia, y discretamente inferior a la prevalencia observada en la población del Reino Unido y de Estados Unidos.

3.-El concepto de gradiente de distribución de la mutación *nonsense* R49X Norte-Sur debe ser analizado con suma cautela. Deben realizarse estudios que incluyan series más amplias en las que estén representados diferentes grupos étnicos.

4.- Hemos identificado 7 nuevas mutaciones en el gen de la miofosforilasa, lo cual confirma la heterogeneidad alélica de la enfermedad de McArdle en nuestro fondo genético.

5.- La biopsia muscular, en nuestro medio, sigue teniendo un valor cardinal en el diagnóstico de estos pacientes. Debido a que hay una probabilidad alta de mutaciones privadas y a que otras miopatías cursan con sintomatología similar a la enfermedad de McArdle, es preferible realizar una biopsia muscular en un miembro de la familia antes de iniciar los estudios moleculares.

6.- La elevada prevalencia de portadores sintomáticos en nuestra serie, sugiere que además de la existencia de un umbral mínimo residual de miofosforilasa, estarían implicados otros factores diferentes en la fisiopatogenia.

7.- No hemos observado en la presente serie una correlación entre genotipo y fenotipo. Al contrario una misma mutación puede ocasionar distintas formas clínicas y un amplio espectro en las características demográficas, clínicas y bioquímicas.

CONCLUSIONES

8.- Un porcentaje elevado de las formas de inicio tardío son en realidad formas benignas que comenzaron en la primera o segunda décadas, y que con la edad se hicieron clínicamente más evidentes.

9.- La frecuencia de hiperuricemia, taquicardia, dolores torácicos pseudoanginosos, e insuficiencia renal tras episodios severos de mioglobinuria exigen un seguimiento integral de los pacientes con la enfermedad de McArdle.

10.- El excesivo tiempo de retraso en el diagnóstico de estos pacientes, habitualmente etiquetados como afectos de alteraciones psicógenas, sugiere la necesidad de programas de divulgación de esta miopatía metabólica entre los profesionales sanitarios, especialmente los de atención primaria.

VII. PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTA TESIS

Molecular genetic analysis of McArdle's disease in Spanish patients

Article abstract—We analyzed leukocyte DNA of 19 patients from 12 Spanish families with McArdle's disease (myophosphorylase deficiency). In 15 patients, the enzyme defect was documented histochemically in muscle, and in four the diagnosis was based on clinical and laboratory data. Three patients were homozygous and six were heterozygous for the nonsense mutation at codon 49 (R49X). Our findings indicate that the R49X mutation, which is common in English and American patients, is also present in Spanish patients with McArdle's disease, but at a lower frequency.

NEUROLOGY 1998;51:260-262

A.L. Andreu, MD; C. Bruno, MD; J. Gamez, MD; S. Shanske, PhD; C. Cervera, MD; C. Navarro, MD; M.A. Arbos, MD, PhD; L. Tamburino, BS; S. Schwartz, MD, PhD; and S. DiMauro, MD

Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle's disease) is a common muscle glycogenosis that typically affects young adults and causes exercise intolerance, myalgia, cramps, and episodic myoglobinuria.¹ Transmission is autosomal recessive, and approximately half of the patients have a positive family history.

The myophosphorylase gene has been cloned, sequenced, and assigned to chromosome 11,¹ and molecular genetic studies have identified 11 different mutations in patients with McArdle's disease from the United States, United Kingdom, Japan, and Italy.² The most common genetic defect is a nonsense point mutation (C-to-T) at codon 49 in exon 1 (R49X) that changes an encoded arginine (CGA) to a stop codon (TGA). This mutation is present in 76% of American patients^{3,4} and in 82% of British patients,⁵ but appears to be less common in other ethnic groups. It was observed in only 32% of

Italian patients⁶ and has never been reported in Japanese patients.²

We present molecular studies in a large series of Spanish patients with McArdle's disease.

Methods. *Patients.* We studied 19 patients from 12 different families, 11 men and 8 women, with a mean age at diagnosis of 30 years. Clinical presentation was characterized by myalgia and exercise intolerance, with or without myoglobinuria. In 15 patients, the diagnosis of McArdle's disease was established by the histochemical demonstration of myophosphorylase deficiency in muscle biopsies. In four patients, the diagnosis was suggested by clinical features, flat lactate response in the forearm ischemic exercise test, and positive family history.

Molecular studies. Genomic DNA was extracted from leukocytes and amplified by polymerase chain reaction (PCR). Digestion with diagnostic restriction enzymes for restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis and sequencing were performed by described methods.^{2,3}



Case report

A new mutation in the myophosphorylase gene (Asn684Tyr) in a Spanish patient with McArdle's disease

Antonio L. Andreu^{a,b}, Claudio Bruno^a, Lucia Tamburino^a, Josep Gamez^c, Sara Shanske^a, Carlos Cervera^c, Carmen Navarro^d, Salvatore DiMauro^{a,*}

^aH. Houston Merritt Clinical Research Center for Muscular Dystrophy and Related Diseases, Department of Neurology, 4-420 College of Physicians and Surgeons, 630 W 168th Street, New York, NY 10032, USA

^bCentre d'Investigacions en Bioquímica i Biologia Molecular, Hospitals Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^cServei de Neurologia, Hospitals Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^dServicio de Patología, Hospital do Meixoeiro, Vigo, Spain

Received 16 September 1998; received in revised form 30 November 1998; accepted 1 December 1998

Abstract

We have identified a novel missense mutation, an A–T transition at codon 684 in exon 17, changing an encoded asparagine to a tyrosine (Asn684Tyr) in a Spanish patient with typical McArdle's disease. The patient was a compound heterozygote, with a previously-described mutation (Gly204Ser) on the other allele. This report expands the molecular genetic heterogeneity in McArdle's disease, emphasizes the presence of private mutations in specific ethnic groups, and indicates that geographic origin must be considered before undertaking DNA analysis for diagnosis. © 1999 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: McArdle's disease; Myophosphorylase; Asn684Tyr

1. Introduction

Human myophosphorylase (EC 2.4.1.1.) deficiency (glycogenosis type V; McArdle's disease) is a well known metabolic disorder characterized by exercise intolerance, premature fatigue, cramps after exercise and recurrent myoglobinuria. Approximately half of the patients have a positive family history, and the transmission pattern is autosomal recessive. In addition to the characteristic clinical phenotype, the diagnosis is based on laboratory tests (increased resting serum creatine kinase and flat venous lactate response to ischemic exercise) and muscle biopsy (subsarcolemmal glycogen deposits and myophosphorylase deficiency documented either histochemically or biochemically) [1].

The myophosphorylase gene has been cloned, sequenced and assigned to chromosome 11q13. The genomic structure

has recently been revised [2] and molecular genetic studies have identified 16 different mutations in patients with McArdle's disease from the United States, the United Kingdom, Japan, Germany, Turkey and Italy [2–9]. The most common molecular defect is a nonsense mutation, Arg49-Stop in exon 1, but private mutations related to specific ethnic groups are being described in increasing number. We present a Spanish patient with McArdle's disease, harboring a new missense mutation (Asn684Tyr) in the myophosphorylase gene. The patient is a compound heterozygote with a previously identified missense mutation (Gly204Ser) on the other allele.

2. Patient and methods

A 26-year-old man had typical features of McArdle's disease since childhood, including exercise intolerance and myalgia, cramps after exercise, episodes of recurrent myoglobinuria, and a characteristic 'second-wind phenom-

* Corresponding author. Tel.: +1-212-305-3533; fax: +1-212-305-3986.

SHORT REPORT

ABSTRACT: We have identified a novel missense mutation in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease. The patient was homozygous for a T-to-C transition at codon 115 (L115P) in exon 3, which changed an encoded leucine (CUG) to a proline (CCG). This is the first mutation to be described in exon 3 and in a protein domain related to dimer contact. These data further emphasize the importance of private mutations in McArdle's disease, some of which are associated with specific ethnic groups.

© 1999 John Wiley & Sons, Inc. *Muscle Nerve* 22: 1136–1138, 1999

A NEW MUTATION IN THE REGULATORY DOMAIN OF THE MYOPHOSPHORYLASE GENE AFFECTING PROTEIN DIMER CONTACT

JOSEP GAMEZ, MD,¹ ROBERTO FERNANDEZ, MS,^{2,3} CLAUDIO BRUNO, MD,^{2,4} ANTONIO L. ANDREU, MD,^{2,5} CARLOS CERVERA, MD,¹ CARMEN NAVARRO, MD,³ SIMON SCHWARTZ, MD, PhD,⁵ and SALVATORE DIMAURO, MD²

¹ Department of Neurology, and ⁵ Centre d'Investigacions en Bioquímica i Biologia Molecular, Hospitals Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

² Houston Merritt Clinical Research Center for Muscular Dystrophy and Related Disorders, College of Physicians and Surgeons, 630 West 168th Street, New York, New York 10032, USA

³ Department of Pathology, Hospital Do Meixoeiro, Vigo, Spain

⁴ Department of Pediatrics, University of Genova, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Accepted 16 April 1999

Human myophosphorylase (EC 2.4.1.1) deficiency (glycogenosis type V; McArdle's disease) is a common metabolic disorder presenting with exercise intolerance, premature fatigue, cramps after exercise, and recurrent myoglobinuria. Approximately 50% of patients have a positive family history, and inheritance is autosomal recessive. The diagnosis is based on the clinical phenotype, laboratory tests (increased resting serum creatine kinase [CK], and flat venous lactate response to ischemic exercise), and muscle biopsy (subsarcolemmal glycogen deposits and myophosphorylase deficiency documented either histochemically or biochemically).^{5,6}

The myophosphorylase gene has been cloned, sequenced, and assigned to chromosome 11q13. The coding region is 2523 bp in length, the gene contains 20 exons and its structure has been revised.⁸ At last count, molecular genetic studies have

identified 18 mutations in the myophosphorylase gene in patients from the United States, different European countries, and Japan.^{2–4,8–12} The most common reported defect is a nonsense mutation (R49X) in exon 1. This mutation is present in 64% of the alleles in American and in 81% of the alleles in British patients, but private mutations related to specific ethnic groups are being described in increasing numbers. Here, we describe a Spanish patient harboring a new homozygous missense mutation in exon 3 (L115P).

PATIENTS AND METHODS

A 52-year-old man from northeastern Spain had typical features of McArdle's disease since childhood, including exercise intolerance, myalgia, a characteristic "second-wind phenomenon," cramps after exercise, and episodes of myoglobinuria. Resting serum CK was 6900 IU/L (normal <150 IU/L) and a forearm ischemic exercise caused no increase of venous lactate above baseline. Muscle biopsy showed a vacuolar myopathy with subsarcolemmal accumulations of glycogen, and myophosphorylase deficiency was confirmed histochemically.

Abbreviations: CK, creatine kinase; PCR, polymerase chain reaction

Key words: McArdle's disease; myophosphorylase; mutation

Correspondence to: S. DiMauro

CCC 0148-639X/99/081136-03

© 1999 John Wiley & Sons, Inc.



Enfermedad de McArdle: una entidad con alta heterogeneidad alélica y con diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados

J. Gámez

Servicio de Neurología. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

La enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V está producida por una deficiencia de miofosforilasa, enzima que interviene en la degradación del glucógeno muscular¹. Descrita en 1951 por Brian McArdle², cursa con intolerancia al ejercicio, mialgias, contracturas musculares y crisis recurrentes de mioglobulinuria. Aproximadamente, la mitad de los pacientes presentan una historia familiar positiva. Se hereda siguiendo un patrón de herencia autosómico recesivo y el gen responsable ha sido localizado en el cromosoma 11q13³.

La miofosforilasa (α -1,4-glucan ortofosfato glucosiltransferasa; E.C.2.4.1.1) está formada por 2 subunidades idénticas, cada una de un tamaño de 97.000 Da. Interviene en la degradación del glucógeno a ácido láctico, iniciando la ruptura del glucógeno con liberación de glucosa-1-fosfato^{4, 5}. En realidad, la miofosforilasa representa la isoforma muscular de la fosforilasa. Existen otras dos isoenzimas: la hepática codificada por el gen del cromosoma 14, cuya deficiencia da lugar a la glucogenosis tipo VI o enfermedad de Hers, y la cerebral, cuyo gen ha sido localizado en el cromosoma 10. En el músculo adulto humano normal sólo se expresa la isoenzima muscular, mientras que en el cerebro y el corazón se expresan las isoenzimas muscular y cerebral. La ausencia de cardiopatía o de encefalopatía en los pacientes con enfermedad de McArdle se atribuye a un efecto compensatorio de la isoenzima cerebral.

En los últimos años, los avances han sido especialmente relevantes en estas tres áreas: genética molecular⁶⁻¹², modelos experimentales animales¹³⁻¹⁵, y fisiopatología¹⁶⁻¹⁹.

FORMAS CLÍNICAS TÍPICAS Y ATÍPICAS DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico clínico en la mayoría de estos pacien-

tes no es difícil, ya que presentan intolerancia al ejercicio con cansancio prematuro, mialgias y contracturas musculares. Los síntomas aparecen al realizar dos tipos de ejercicios: por un lado, esfuerzos breves que requieren una contracción isométrica, como levantar o arrastrar objetos pesados; por otro, actividades dinámicas sostenidas, como andar cuesta arriba o subir escaleras. Los ejercicios moderados, como caminar en llano, suelen ser bien tolerados¹.

Algunos pacientes refieren una mejoría de sus molestias si disminuyen la velocidad de su actividad o hacen un breve descanso al aparecer el primer síntoma, fenómeno conocido como *second wind*²⁰.

Aproximadamente, la mitad de los pacientes presentan rhabdomiólisis y mioglobulinuria después del ejercicio, pudiendo desarrollar un fallo renal. En una tercera parte de los pacientes, sobre todo en aquellos de mayor edad, puede observarse la presencia de debilidad muscular permanente.

La intolerancia al ejercicio comienza en la infancia; sin embargo, los calambres y la mioglobulinuria aparecen más tarde. Por esta razón, el diagnóstico es raro en niños, a menos que tengan hermanos mayores afectados. La mayoría de pacientes se identifica en la segunda o tercera década de la vida.

Aunque las manifestaciones clínicas se ajustan a las descritas por McArdle, debe tenerse en cuenta la posibilidad de otras formas clínicas. Así, algunos pacientes se quejan sólo de cansancio o falta de resistencia, siendo frecuentemente clasificadas como molestias psicógenas. Otros pacientes presentan debilidad muscular progresiva con un inicio tardío, alrededor de la sexta o séptima década de la vida, sin historia previa de calambres o de mioglobulinuria. Hay formas graves de inicio precoz (forma infantil fatal): recién nacidos que presentan una grave hipotonía muscular generalizada, una insuficiencia respiratoria o muerte súbita. Se han observado, también, formas infantiles con debilidad proximal moderada asociada o no a retraso psicomotor²¹⁻²⁴.

Otras presentaciones clínicas atípicas descritas en la bibliografía incluyen: *a*) formas hipercreatininémicas (pacientes que sólo presentan cifras elevadas de creatinina [CK] en sangre sin ningún otro síntoma)²⁵; *b*) formas anginosas con dolor torácico

Correspondencia y solicitud de separatas: Dr. J. Gámez. Servicio de Neurología. Hospital General Vall d'Hebron. P.º Vall d'Hebron, 119-125. 08035 Barcelona. Correo electrónico: 12784jgc@comb.es

Recibido el 3-2-2000.

Aceptado para su publicación el 3-2-2000.

(Neurología 2000; 15: 147-151)

A Novel Missense Mutation (W797R) in the Myophosphorylase Gene in Spanish Patients With McArdle Disease

Roberto Fernández, MS; Carmen Navarro, MD; Antonio L. Andreu, MD; Claudio Bruno, MD; Sara Shanske, PhD; José Gámez, MD; Susana Teijeira, MS; Iñigo Hernández, MD; Alfonso Teijeiro, MS; José M. Fernández, MD; Olimpia Musumeci, MD; Salvatore DiMauro, MD

Objective: To investigate the degree of genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in Spain through molecular studies of 10 new patients.

Design: The coding sequence of the entire myophosphorylase gene was sequenced in DNA extracted from muscle and blood. Restriction fragment length polymorphism analysis of polymerase chain reaction fragments was used to confirm and simplify detection of a novel mutation.

Setting: A collaborative study between 2 university laboratories in Spain and the United States.

Results: Five of the 10 patients harbored a novel missense mutation in exon 20, converting a tryptophan to an arginine (W797R). Three patients were homozygous for the “common” R49X mutation, and the remaining 2 patients were compound heterozygotes for R49X and a previously described missense mutation, G204S.

Conclusions: The W797R missense mutation is the third novel mutation to be identified among Spanish patients. Its relative frequency suggests that it should be added to the R49X mutation in the molecular screening of McArdle disease in Spain.

Arch Neurol. 2000;57:217-219

From the H. Houston Merritt Clinical Research Center for Muscular Dystrophy and Related Diseases, Department of Neurology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY (Mr Fernández and Drs Andreu, Bruno, Shanske, Musumeci, and DiMauro); Departments of Pathology and Neuropathology (Messrs Fernández and Teijeiro, Dr Navarro, and Ms Teijeira) and Rheumatology (Dr Hernández), Hospital do Meixoeiro, Vigo, Spain; Centre d'Investigacions en Bioquímica i Biologia Molecular (Dr Andreu) and Department of Neurology (Dr Gámez), Hospitals Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; Department of Pediatrics, University of Genova, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy (Dr Bruno); and Department of Clinical Neurophysiology, Hospital Xeral-Cies, Vigo, Spain (Dr Fernández).

MCARDLE disease (glycogenosis type V), one of the most common metabolic myopathies, is caused by the deficiency of myophosphorylase (α -1,4-glucan orthophosphate glycosyltransferase), a specific skeletal muscle enzyme that initiates glycogen breakdown.¹ The disease is characterized clinically by exercise intolerance, myalgia, muscle cramps, and, in some patients, recurrent myoglobinuria. These symptoms typically appear in adolescence or early adulthood, although a rare fatal infantile form of the disease has also been described.¹⁻³

The myophosphorylase gene, located on chromosome 11q13,^{4,5} has been cloned and sequenced, and a recent revision of its structure⁶ has made it possible to identify several new mutations,^{7,8} for a total of 16 different mutations in patients from the United States, Japan, and several European countries, including Spain. The most frequent mutation, at least among patients of Anglo-Saxon origin, is a nonsense mutation in exon 1 (R49X), which causes the substitution of an arginine (CGA) with a stop codon (TGA).⁹⁻¹¹ However, this mutation appears to be less

frequent in southern European countries (32% frequency in Italian and Spanish patients), suggesting a decreasing north-south gradient.^{12,13} Also, increasing numbers of private mutations have been reported in specific ethnic groups, which underscores the genetic heterogeneity of this disease.

We now describe molecular studies in a series of Spanish patients with McArdle disease that revealed a new and relatively frequent missense mutation (W797R) in exon 20.

RESULTS

Muscle biopsies showed subsarcolemmal vacuoles containing periodic acid-Schiff-positive, amylase-sensitive material in the majority of fibers. The histochemical reaction for myophosphorylase was absent.

Direct sequencing of the entire coding region of the myophosphorylase gene showed a new missense mutation (T→C) at codon 797, exon 20 (W797R), which resulted in the change of tryptophan (TGG) to arginine (CGG) (**Figure 1**). To confirm the mutation and develop a rapid detection method, a 903-bp DNA frag-

Molecular Heterogeneity of Myophosphorylase Deficiency (McArdle's Disease): A Genotype–Phenotype Correlation Study

Miguel A. Martín, Pharm B,¹ Juan C. Rubio, MSc,¹ Jenny Buchbinder, PhD,² Roberto Fernández-Hojas, PhD,³ Pilar del Hoyo, Pharm B,¹ Susana Teijeira, PhD,³ Josep Gámez, MD,⁴ Carmen Navarro, MD,³ José M. Fernández, MD,³ Ana Cabello, MD,¹ Yolanda Campos, MSc,¹ Carlos Cervera, MD,⁴ José M. Culebras, PhD,⁵ Antoni L. Andreu, PhD,⁴ Robert Fletterick, PhD,² and Joaquín Arenas, PhD¹

We report on 54 Spanish patients with McArdle's disease from 40 unrelated families. Molecular analysis revealed that the most common R49X mutation was present in 70% of patients and 55% of alleles. The G204S mutation was less frequent and found in 14.8% of patients and 9% of mutant alleles. The W797R mutation was observed in 16.5% of patients, accounting for 13.7% of mutant alleles. Moreover, 78% of mutant alleles among Spanish patients can be identified by using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis for the R49X, G204S, and W797R mutations, which makes noninvasive diagnosis possible through molecular genetic analysis of blood DNA. Six novel mutations were found. Three were missense mutations, E348K, R601W, and A703V; two nonsense mutations, E124X and Q754X; and one single base pair deletion, 533 delA. No clear genotype–phenotype correlation emerges from our study. Most of the mutations of uncharged and solvent inaccessible residues and the truncations must disrupt the basic structure of the protein. The mutations of charged residues would be expected to interfere with internal hydrogen bonding networks, introducing severe incompatible partnering that is caused by poor packing or electrostatic repulsions.

Ann Neurol 2001;50:574–581

Glycogen phosphorylase (α -1,4-glucan orthophosphate glycosyltransferase, EC 2.4.1.1.) initiates glycogen breakdown by removing α -1,4-glucosyl residues phosphorylytically from the outer branches of glycogen with liberation of glucose-1-phosphate.¹ The enzyme exists as a homodimer containing two identical subunits of 97,000 Da each.² Normal mature human muscle has a single phosphorylase isozyme (MPL) whose gene has been cloned, sequenced,³ and assigned to chromosome 11q13.⁴ Genetic defects of the myophosphorylase gene (*PYGM*) cause a typical metabolic myopathy (McArdle's disease, MIM 232600), characterized by onset in the second or third decade of life, exercise intolerance, premature fatigue, myalgia, cramps in exercising muscles, and sometimes recurrent myoglobinuria.^{5–7} Brief efforts involving isometric contraction and less intense but sustained dynamic exercise are the activities more likely to

cause symptoms.⁸ Most patients describe experiencing a "second wind," although many of them learn to adjust their activities and can lead relatively normal lives.⁸

Molecular heterogeneity has been demonstrated by the identification of various different mutations in the coding regions or splice sites of the gene.^{9–24} The most common among European and US patients is a nonsense mutation at codon 49 in exon 1 (R49X).^{9,11,15,25–28}

We present molecular studies in 54 patients with McArdle's disease, describe six novel mutations in the *PYGM* gene, and undertake to correlate clinical phenotype and genotype.

Patients and Methods

Patients

We studied 54 Spanish patients with McArdle's disease (32 male and 22 female), ranging in age from 6 to 81 years, from

From the ¹Centro de Investigación y Sección de Neuropatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²Department of Biochemistry, Biophysics and Cellular and Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco, CA; ³Departamento de Neuropatología y Neurofisiología, Hospital do Meixoeiro, Vigo; ⁴Centre d'Investigacions en Bioquímica i Biologia Molecular y Servicio de Neurología, Hospitals Vall d'Hebron, Barcelona; and ⁵Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

Received Mar 20, 2001, and in revised form Jun 28. Accepted for publication Jun 29, 2001.

Address correspondence to Dr Arenas, Centro de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Andalucía km 5,4, 28041 Madrid, Spain. E-mail: jarenas@h12o.es

COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALS Y NACIONALES

- **Gamez J, Bruno C, Andreu AL, Shanske S, Cervera, Navarro C, Schwartz S, DiMauro S.** Molecular Genetic Analysis of McArdle's disease in Spanish patients. Presentada en el 50th Annual Meeting of American Academy of Neurology. Minneapolis 1998. *Abstract* publicado en *Neurology* 1998;50, *Supp 4, A24*.
- **Gamez J, Andreu AL, Bruno C, Cervera C, Shanske S, Navarro C, Codina A, Schwartz S, DiMauro S.** Frecuencia de la mutación R49X en una serie de 19 pacientes diagnosticados de la enfermedad de McArdle. Presentada en la L Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona 1998. *Abstract* publicado en *Neurología* 1998;10:466.
- **Gamez J, Andreu AL, Bruno C, Fernández R, Shanske S, Navarro C, Cervera C, DiMauro S.** Heterogenidad genética en pacientes españoles con enfermedad de McArdle. A propósito de tres nuevas mutaciones. Presentada en la LI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona 1999. *Abstract* publicado en *Neurología* 1999;14:475.
- **Gamez J, Andreu AL, Cervera C, Bruno C, Fernández R, Navarro C, Schwartz S, DiMauro S.** Two novel mutations in Spanish patients with McArdle's disease. Presentada en el 9th Meeting of the European Society of Neurology. Milano 1999. *Abstract* publicado en *Journal of Neurology* 1999;246;Suppl 1:1/44.
- **Gamez J, Cervera C, Andreu AL, Bruno C, Fernández R, Shanske S, Navarro C, DiMauro S.** ¿Existe una correlación clínico-genética en la enfermedad de McArdle?. Resultados de una serie de 20 pacientes. Presentada en la LI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona 1999. *Abstract* publicado en *Neurología* 1999;14:475.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Abarbanel JM, Potashnik R, Frisher S, Moses SW, Osimani A, Herishanu Y.** Myophosphorylase deficiency: the course of an unusual congenital myopathy. *Neurology* 1987;37:316-318.
- Ahlborg B, Bergstrom J, Ekelund L-G, Hultman E.** Relationship between muscle glycogen concentration and exercise endurance time. *Acta Physiol Scand* 1967;70:129-142.
- Alpert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P.** In *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York:Garland Science;2002:1067-1097.
- Andersen KL, Lund-Johansen P, Clausen G.** Metabolic and circulatory responses to muscular exercise in a subject with glycogen storage disease (McArdle's disease). *Scand J Clin Lab Invest* 1969;24:105-113.
- Andreu AL, Bruno C, Gamez J, Shanske S, Cervera C, Navarro C, Arbos MA, Tamburino L, Schwartz S, DiMauro S.** Molecular genetic analysis of McArdle's disease in Spanish patients. *Neurology* 1998;51:260-262.
- Andreu AL, Bruno C, Tamburino L, Gamez J, Shanske S, Cervera C, Navarro C, DiMauro S.** A new mutation in the myophosphorylase gene (Asn684Tyr) in a Spanish patient with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1999;9:171-173.
- Angelos S, Valberg SJ, Smith BP, McQuarrie PS, Shanske S, Tsujino S, DiMauro S, Cardinet GH 3rd.** Myophosphorylase deficiency associated with rhabdomyolysis and exercise intolerance in 6 related Charolais cattle. *Muscle Nerve* 1995;18:736-740.
- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB.** Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:e10.
- Argov Z, Bank WJ, Maris J, Chance B.** Muscle energy metabolism in McArdle's syndrome by in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1987;37:1720-1724.
- Argov Z, Bank WJ.** Phosphorus magnetic resonance spectroscopy (31P MRS) in neuromuscular disorders. *Ann Neurol* 1991;30:90-97.
- Baksi AK, Buxton PH, Cochrane P, Hughes RR.** Lactate production in McArdle's disease. *Postgrad Med J* 1977;53:161-164.
- Bank W, Chance B.** An oxidative defect in metabolic myopathies: diagnosis by noninvasive tissue oximetry. *Ann Neurol* 1994;36:830-837.
- Baque S, Newgard CB, Gerard RD, Guinovart JJ, Gomez-Foix AM.** Adenovirus-mediated delivery into myocytes of muscle glycogen phosphorylase, the enzyme deficient in patients with glycogen-storage disease type V. *Biochem J* 1994;304:1009-1014.
- Bartram C, Edwards R, Clague J, Beynon RJ.** McArdle's disease: a nonsense mutation in exon 1 of the muscle glycogen phosphorylase gene explains some but not all cases. *Hum Mol Genet* 1993;2:1291-1293.
- Bartram C, Clague J, Edwards RGT, Beynon RJ.** McArdle's disease: a rare frameshift mutation in exon 1 of the muscle glycogen phosphorylase gene. *Biochim Biophys Acta* 1994;1226:341-343.
- Bartram C, Edwards RHT, Baynon RJ.** McArdle's disease-muscle glycogen phosphorylase deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 1995 ;1272:1-13.
- Battocletti JH.** Medical applications of NMR spectroscopy. I. Clinical applications of phosphorus-31 NMR. *Crit Rev Biomed Eng* 1984;10:1-27.

BIBLIOGRAFÍA

Becker WM, Kleinsmith J, Harding J. in the *World of the Cell.*, 4th ed. San Francisco, Ca. Addison-Wesley Logman, 2000.

Bendahan D, Confort-Gouny S, Kozak-Ribbens G, Cozzone PJ. 31-P NMR characterization of the metabolic anomalies associated with the lack of glycogen phosphorylase activity in human forearm muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:16-21.

Bertorini TE, Shively V, Taylor E, Palmieri GM, Fox IH. ATP degradation products after ischemic exercise: hereditary lack of phosphorylase or carnitine palmitoyltransferase. *Neurology* 1985 ;35:1355-1357.

Beynon RJ, Bartram C, Hopkins P, Toescu V, Gibson H, Phoenix J, Edwards RHT. McArdle's disease: molecular genetics and metabolic consequences of the phenotype. *Muscle Nerve* 1995;3:S18-S22.

Beynon RJ, Bartram C, Flannery A, Evershed RP, Leyland D, Hopkins P, Toescu V, Phoenix J, Edwards RH. Interrelationships between metabolism of glycogen phosphorylase and pyridoxal phosphate--implications in McArdle's disease. *Adv Food Nutr Res* 1996;40:135-147.

Bogusky RT, Taylor RG, Anderson LJ, Angelos KL, Lieberman S, Walsh DA. McArdle's disease heterozygotes. Metabolic adaptation assessed using 31P-nuclear magnetic resonance. *J Clin Invest* 1986;77:1881-1887.

Bonnardeaux A, Querin S, Charron L. McArdle's disease presenting with acute renal failure. *Nephron* 1991;59:696-697.

Braakhekke JP, de Bruin MI, Stegeman DF, Wevers RA, Binkhorst RA, Joosten EMG. The second wind phenomenon in McArdle's disease. *Brain* 1986;109:1087-1101.

Braakhekke JP. Surface EMG, McArdle's disease and exercise intolerance. *Muscle Nerve* 1986;9:669-670.

Brandt NJ, Buchthal F, Ebbesen F, Kamieniecka Z, Krarup C. Post-tetanic mechanical tension and evoked action potentials in McArdle's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:920-925.

Brooke MH, Patterson VH, Kaiser KK. Hypoxanthine and McArdle disease: a clue to metabolic stress in the working forearm. *Muscle Nerve* 1983;6:204-206.

Browner MF, Fletterick RJ. Phosphorylase: a biological transducer. *Trends Biochem Sci* 1992;17:66-71.

Bru JL, Arpa J, Rubio JC, Gutierrez Molina M, Blanco MV, Gonzalez JM, Vivancos F, Barreiro P, Campos Y, Enfermedad de McArdle en una familia española con dos mutaciones diferentes. *Neurologia* 1998, 13, 498(Abstract).

Brumback RA. Iodoacetate inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase as a model of human myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) and phosphofructokinase deficiency (Tarui's disease). *J Neurol Sci* 1980;48:383-398.

Bruno C, Iester A, Bado M, Morreale G, Broda P, Minetti C, Cordone A, Cordone G. [Muscle phosphorylase deficiency in childhood. A case report]. *Minerva Pediatr* 1994;46:459-462.

Bruno C, Tamburino L, Kawashima N, Andreu AL, Shanske S, Hadjigeorgiou GM, Kawashima A, DiMauro S. A nonsense mutation in the myophosphorylase gene in a Japanese family with McArdle's disease. *Neuromusc Disord* 1999;9:34-37.

Bruno C, Löfberg M, Tamburino L, Jänkälä H, Hadjigeorgiou GM, Andreu AL, Shanske S, Somer H, DiMauro S. Molecular characterization of McArdle's disease in two large Finnish families. *J Neurol*

Sci 1999;165:121-125.

Bruno C, Bertini E, Santorelli FM, DiMauro S. HyperCKemia as the only sign of McArdle's disease in a child. *J Child Neurol* 2000;15:137-138.

Bruno C, DiMauro S, Lombes A, Aquaron R. Molecular study in a large series of French patients with McArdle's disease. Abstract presented in the Tenth Meeting of the European Neurology Society. Paris 2001.

Bruno C, Lanzillo R, Biedi C, Iadicicco L, Minetti C, Santoro L. Two new mutations in the myophosphorylase gene in Italian patients with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 2002;12:498-500.

Bundschu HD, Pfeiffer J, Schlote W. [Acute kidney failure in McArdle's syndrome]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1977 Apr 17-21;83:1280-1283.

Burke J, Hwang P, Anderson L, Gorin F, Fletterick R. Intron/exon structure of the human gene for the muscle isozyme of glycogen phosphorylase. *Proteins* 1987;2:177-187.

Byard RW, Lach B, Preston DN. Peripheral nerve and vasculature involvement in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Pathology* 1991;23:62-65.

Cabello A, Benloch T, Fanch O, Feliu JF, Ricoy JR. Glycogen storage disease in skeletal muscle. Morphological, ultrastructural and biochemical aspects in 10 cases. *Acta Neuropathol Suppl (Berl)*. 1981;7(Supl):297-300.

Cady EB, Jones DA, Lynn J, Newham DJ. Changes in force and intracellular metabolites during fatigue of human skeletal muscle. *J Physiol* 1989;418:311-325.

Cady EB, Elshove H, Jones DA, Moll A. The metabolic causes of slow relaxation in fatigued human skeletal muscle. *J Physiol* 1989;418:327-337.

Carroll JE, DeVivo DC, Brooke MH, Planer GJ, Hagberg JH. Fasting as a provocative test in neuromuscular diseases. *Metabolism* 1979;28:683-687.

Cerri CG, Willner JH. Phosphorylation of McArdle phosphorylase induces activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:2688-2692.

Chiado-Piat L, Mongini T, Doriguzzi C, Maniscalco M, Palmucci L. Clinical spectrum of McArdle disease: three cases with unusual expression. *Eur Neurol* 1993;33:208-211.

Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987;162:156-159.

Chui L, Munsat T. Dominant inheritance of McArdle syndrome. *Arch Neurol* 1976;33:636-641.

Cinnamon J, Slonim AE, Black KS, Gorey MT, Scuderi DM, Hyman RA. Evaluation of the lumbar spine in patients with glycogen storage disease: CT demonstration of pattern of paraspinal muscle atrophy. *AJNR* 1991;12:1099-1103.

Coakley JH, Wagenmakers AJ, Edwards RH. Relationship between ammonia, heart rate, and exertion in McArdle's disease. *Am J Physiol* 1992;262:E167-172.

Cochrane P, Alderman B. Normal pregnancy and successful delivery in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:225-257.

Cochrane P, Hughes RR, Buxton PH, Yorke RA. Myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) in two interrelated families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:217-224.

BIBLIOGRAFÍA

Coleman P. McArdle's disease. Problems of anaesthetic management for Caesarean section. *Anaesthesia* 1984;39:784-787.

Colomer Oferil J, Yoldi ME, Vila Torres J. Déficit de fosforilasa muscular en dos hermanos. *An Esp Pediatr* 1990;32:154-158.

Cooper RG, Stokes MJ, Edwards RH. Myofibrillar activation failure in McArdle's disease. *J Neurol Sci* 1989 ;93:1-10.

Coquet M, Bioulac-Sage P, Parrot-Roaulad F. Fatal neonatal form of muscle phosphorylase deficiency associated with liver failure due to complex IV deficiency of respiratory chain: a familial form. In Serratrice G, Pellicer JF, Pouget J, Blin O, Branger D, Turc F, Azulay JP, editors. *Nervous system muscles and systemic disease*. Paris. Expansion Scientifique Française, 1993:348-355.

Cori GT. Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen-storage disease. *Harvey Lectures Ser* 1954;48:145-171.

Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 1962;199:661-667.

Cornelio F, Bresolin N, Dimauro S, Mora M, Balestrini MR. Congenital myopathy due to phosphorylase deficiency. *Neurology* 1983 ;33:1383-1385.

D'Eon T, Braun B. The roles of estrogen and progesterone in regulating carbohydrate and fat utilization at rest and during exercise. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:225-237.

Daegelen D, Munnich A, Levin MJ, Girault A, Goasguen J, Kahn A, Dreyfus JC. Absence of functional messenger RNA for glycogen phosphorylase in the muscle of two patients with McArdle's disease. *Ann Hum Genet* 1983;47:107-115.

Davies TJ, Harrop JS, Smith JM, Marks V. Neuropathy in a patient with McArdle's syndrome and diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1977;9:351-353.

Day TJ, Mastaglia FLI. Depot-glucagon in the treatment of McArdle's disease. *Aust N Z J Med* 1985;15:748-750.

De Kerviler E, Leroy-Willing A, Duboc D, Eymard B, Syrota A. MR quantification of muscle fatty replacement in McArdle's disease. *Magn Reson Imaging* 1996;14:1137-1141.

De Rivas Pie P, Valles M, Sancho S, Molins A. Fracaso renal agudo en la enfermedad de McArdle. *Med Clin (Barc)* 1988;91:385-387.

De Stefano N, Argov Z, Matthews PM, Karpati G, Arnold DL. Impairment of muscle mitochondrial oxidative metabolism in McArdle's disease. *Muscle Nerve* 1996;19:764-769.

De la Maza, M, Patten BM, Williams JC, Chambers JP. Myophosphorylase deficiency: a new cause of infantile hypotonia simulating infantile muscular atrophy. *Neurology* 1980;30:402.

Deschauer M, Opalka JR, Lindner A, Zierz S. A novel nonsense mutation (R269X) in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle disease. *Mol Genet Metab* 2001;74:489-451.

DiMauro S, Arnold S, Miranda A, Rowland LP. McArdle disease: the mysterious appearance of phosphorylase activity in cells that ought to lack the genetic program. A fetal isoenzyme? *Trans Am Neurol Assoc* 1977;102:112-115.

DiMauro S, Arnold S, Miranda AF, Rowland LP. McArdle disease: the mystery of reappearing phosphorylase activity in muscle culture. A fetal isoenzyme. *Ann Neurol* 1978;3:60-66.

- DiMauro S, Hartlage P.** Fatal infantile form of muscle phosphorylase deficiency. *Neurology* 1978;28:1124-1129.
- DiMauro S, Dalakas M, Miranda AF.** Phosphoglycerate kinase deficiency: a new cause of recurrent myoglobinuria. *Trans Am Neurol Assoc* 1981;106:202-205.
- DiMauro S, Miranda AF, Khan S, Gitlin K, Friedman R.** Human muscle phosphoglycerate mutase deficiency: newly discovered metabolic myopathy. *Science* 1981;212:1277-1279.
- DiMauro S, Dalakas M, Miranda AF.** Phosphoglycerate kinase deficiency: another cause of recurrent myoglobinuria. *Ann Neurol* 1983;13:11-19.
- DiMauro S, Bresolin N.** Phosphorylase deficiency. In: Engel AG, Banker BQ, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 1986. pag 1585-1601.
- DiMauro S, Tsujino S.** Nonlysosomal glycogenoses. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: Mc-Graw-Hill; 1994. pag 1554-1576.
- DiMauro S, Tsujino S, Shanske S, Rowland LP.** Biochemistry and molecular genetics of human glycogenoses: an overview. *Muscle Nerve* 1995;Supp 3:S10-S17.
- DiMauro S, Servidei S, Tsujino S.** Disorders of carbohydrate metabolism: glycogen storage diseases. In: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, editors. *The molecular and genetic basis of neurological disease*. Boston: Butterworth-Heinemann;1997.p 201-235.
- DiMauro S, Bruno C.** Glycogen storage diseases of muscle. *Curr Opin Neurol* 1998;11:477-484.
- DiMauro S, Haller RG.** Metabolic myopathies: substrate use defects. In: Schapira AHV, Griggs RC, editors. *Muscle diseases*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999. p 225-249.
- DiMauro S, Lamperti C.** Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* 2001;24:984-999.
- DiMauro S, Andreu AL, Bruno C, Hadjigeorgiou GM.** Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle Disease). *Current Mol Med* 2002;2:189-196.
- DiSant'Agnese PA, Andersen DH, Mason HH, Bauman WA.** Glycogen storage disease of the heart: I Report of two cases in siblings with chemical and pathologic studies. *Pediatrics* 1950,6:402-424.
- DiSant'Agnese PA, Andersen DH, Mason HH.** Glycogen storage disease of the heart: II Critical review of the literature. *Pediatrics* 1950,6:607-624.
- Dorin RI, Field JC, Boyle PJ, Eaton RP, Icenogle MV.** Insulin resistance limits glucose utilization and exercise tolerance in myophosphorylase deficiency and NIDDM. *J Appl Physiol.* 1996;81:1273-1278.
- Duboc D, Renault G, Polianski J, Muffat-Joly M, Toussaint M, Guerin F, Pocardalo JJ, Fardeau M.** NADH measured by laser fluorimetry in skeletal muscle in McArdle's disease. *N Engl J Med* 1987;316:1664-1665.
- Duboc D.** Phosphorus NMR spectroscopy study of muscular enzyme deficiencies involving glycogenolysis and glycolysis. *Neurology* 1987;37:663-671.
- Dubowitz V.** *Muscle biopsy. A practical approach*. Baillière Tindall ed. Philadelphia 1985.2nd ed. 4-40.
- Dupond JL, Maire I, De Wazieres B, Billerey C, Morin G, Desmurs H.** [Another etiology of intermittent claudication of the jaw: Mac Ardle's disease]. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;142:556-557.
- Dyken M, Smith D, Peake R.** An electromyographic diagnostic screening test in McArdle's disease and a case report. *Neurology* 1967;17:45-50.

BIBLIOGRAFÍA

- El-Schahawi M, Tsujino S, Shanske S, DiMauro S.** Diagnosis of McArdle's disease by molecular genetic analysis of blood. *Neurology* 1996;47:579-580.
- El-Schahawi M, Bruno C, Tsujino S, Sarrazin AM, Shanske S, LeRoux MG, DiMauro S.** Sudden infant death syndrome (SIDS) in a family with myophosphorylase deficiency. *Neuromuscul Disord* 1997;7:81-83.
- Engel WK, Eyerman EL, Williams HE.** Late-onset type of skeletal-muscle phosphorylase deficiency. *N Engl J Med* 1963;268:135-137.
- Farmer PM.** Laboratory diagnosis of the neuromuscular glycogen storage diseases. *Ann Clin Lab Sci* 1982;12:431-438.
- Felice KJ, Schneebaum AB, Jones HR Jr.** McArdle's disease with late-onset symptoms: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:407-408.
- Felice KJ, Grunnet ML, Sima AF.** Selective atrophy of type 1 muscle fibers in McArdle's disease. *Neurology* 1996;47:581-583.
- Fernández R, Navarro C, Andreu AL, Tejeira S, Bruno C, Gamez J, Fernández JM, DiMauro S.** A novel missense mutation (W797R) in the myophosphorylase gene in Spanish patients with McArdle disease. *Archiv Neurol* 2000;57:217-219.
- Fleckenstein JL, Haller RG, Lewis RG, Archer BT, Barker BR, Payne J, Parkey RW, Peshock RM.** Absence of exercise-induced MRI enhancement of skeletal muscle in McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1991;71:961-969.
- Ford PM, Manugian AA, Weir WR.** Acute renal failure complicating McArdle's syndrome. *Postgrad Med J* 1973;49:926-928.
- Formigo Rodriguez E, Gomez Rodriguez N, Ferreiro Seoane JL, Anton Badiola I.** Retraso en el diagnóstico de la enfermedad de McArdle. *An Med Interna* 1994;11:136-138.
- Fox IH.** Adenosine triphosphate degradation in specific disease. *J Lab Clin Med* 1985 ;106:101-110.
- Frick E, Reutter FW, Weder B.** [McArdle disease: differential diagnosis of the increase in creatine kinase induced by the exercise test]. *Schweiz Med Wochenschr* 1988;118:1993-1996.
- Friedmann B, Kindermann W.** Energy metabolism and regulatory hormones in women and men during endurance exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989;59:1-9.
- Gade J.** [McArdle's syndrome--undiagnosed for 17 years despite medical check-ups]. *Ugeskr Laeger* 1991;153:851-852.
- Gamez J, Bruno C, Andreu AL, Shanske S, Cervera, Navarro C, Schwartz S, DiMauro S.** Molecular Genetic Analysis of McArdle's disease in Spanish patients. *Neurology* 1998;50, Supp 4, A24 (Abstract).
- Gamez J, Andreu AL, Bruno C, Cervera C, Shanske S, Navarro C, Codina A, Schwartz S, DiMauro S.** Frecuencia de la mutación R49X en una serie de 19 pacientes diagnosticados de la enfermedad de McArdle. *Neurologia* 1998;10:466 (Abstract).
- Gamez J, Fernández R, Bruno C, Andreu AL, Cervera C, Navarro C, Schwartz S, DiMauro S.** A new mutation in the regulatory domain of the myophosphorylase gene affecting protein dimer contact. *Muscle Nerve* 1999;22:1136-1138.
- Gamez J, Andreu AL, Bruno C, Fernández R, Shanske S, Navarro C, Cervera C, DiMauro S.** Heterogenidad genética en pacientes españoles con enfermedad de McArdle. A propósito de tres nuevas mutaciones. *Neurologia* 1999;14:475 (Abstract).

Gamez J, Andreu AL, Cervera C, Bruno C, Fernández R, Navarro C, Schwartz S, DiMauro S. Two novel mutations in Spanish patients with McArdle's disease. *J Neurology* 1999;246;Suppl 1:1/44 (Abstract).

Gamez J, Cervera C, Andreu AL, Bruno C, Fernández R, Shanske S, Navarro C, DiMauro S. ¿Existe una correlación clínico-genética en la enfermedad de McArdle. Resultados de una serie de 20 pacientes. *Neurología* 1999;14:475 (Abstract).

Gamez J. Enfermedad de McArdle: una entidad con alta heterogeneidad alélica y con diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados. *Neurología*; 2000;15:147-151.

Gamez J, Titus F. Exploración Neurológica. En *Tratado de Emergencias Médicas*. Carrasco-Jimenez MS, de Paz-Cruz JA ed. Aran ed. Madrid 2000. Vol 2. Pg 941-966.

Gautron S, Daegelen D, Mennecier F, Dubocq D, Kahn A, Dreifus JC. Molecular mechanisms of McArdle's disease (muscle glycogen phosphorylase deficiency). RNA and DNA analysis. *J Clin Invest* 1987;79:275-281.

Gospe SM, El-Schahawi M, Shanske S, Bruno C, DiMauro S, Hoye E, Walsh DA, Gorin FA. Asymptomatic McArdle's disease associated with hyper-creatine kinase-emia and absence of myophosphorylase. *Neurology* 1998;51:1228-1229.

Griggs R, Mendell J, Miller R. Metabolic myopathies. In: Griggs R, Mendell J, Miller R, eds. *Evaluation and treatment of myopathies*. Philadelphia: FA Davis, 1995:247-93.

Gruetter R, Kaelin P, Boesch C, Martin E, Werner B. Non-invasive ³¹P magnetic resonance spectroscopy revealed McArdle disease in an asymptomatic child. *Eur J Pediatr* 1990;149:483-486.

Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Musumeci O, Paterakis K, Flabouriaris K, Shanske S, DiMauro S. A new stop mutation (Y52X) in the myophosphorylase gene in a Greek patient with McArdle's disease. *J Neurol Sci* 2002;194:83-86.

Haerer AF. *DeJong's neurologic examination*. Philadelphia-Raven, 1992, 5th ed, Lippincott.

Hagberg JM, Coyle EF, Carroll JE, Miller JM, Martin WH, Brooke MH. Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1982;52:991-994.

Hagberg JM, Kling DS, Rogers MA, Montain SJ, Jilka SM, Kohrt WM, Heller SL. Exercise and recovery ventilatory and VO₂ responses of patients with McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1990;68:1393-1398.

Hains AD, Pannall PR, Bourne AJ, Carey WF, Disney AP, Black AB, Albertyn LA. McArdle's disease presenting with rhabdomyolysis. *Aust N Z J Med* 1984;14:681-684.

Haller RG, Dempsey W, Feit H, Cook J, Knochel J. Low muscle levels of pyridoxine in McArdle's syndrome. *Am J Med* 1983;74:217-220.

Haller RG, Lewis SF, Cook JD, Blomqvist CG. Myophosphorylase deficiency impairs muscle oxidative metabolism. *Ann Neurol* 1985;17:196-199.

Haller RG, Lewis SF. Abnormal ventilation during exercise in McArdle's syndrome: modulation by substrate availability. *Neurology* 1986;36:716-719

Haller RG, Bertocci LA. Exercise evaluation of metabolic myopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 1994. p 807-821.

Haller RG, Clausen T, Vissing J. Reduced levels of skeletal muscle Na⁺K⁺-ATPase in McArdle disease. *Neurology* 1998; 50:37-40.

BIBLIOGRAFÍA

Haller RG, Wyrick P, Cavender D, Wall A, Vissing J. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. *Neurology* 1998;50:A369.

Haller RG. Treatment of McArdle disease. *Arch Neurol* 2000;57:923-924.

Haller RG, Vissing J. Spontaneous "second wind" and glucose-induced second "second wind" in McArdle disease. *Arch Neurol* 2002;59:1395-1402.

Hara N, Mineo I, Kono N, Kiyokawa H, Kawachi M, Yamada Y, Nakajima H, Shimizu T, Kuwajima M, Wang YL. Myogenic hyperuricemia: a comparative study between type V and type VII glycogenosis. *Adv Exp Med Biol* 1989;253A:381-386.

Hardiman O, Farrell M, McElvaney G, Tipton K, Satunton H. Hyperuricemia in type V glycogenosis. *Neurology* 1987;37:728-729.

Harris RA, Dowben RM. McArdle's disease in an elderly woman. *South Med J* 1985;78:191-193.

Heller SL, Kaiser KK, Planer GJ, Hagberg JM, Brooke MH. McArdle's disease with myoadenylate deaminase deficiency: observations in a combined enzyme deficiency. *Neurology* 1987;37:1039-1042.

Heller SL, Brooke MH, Kaiser KK, Choski R. 2,4-Dinitrophenol, muscle biopsy, and McArdle's disease. *Neurology* 1988;38:15-19.

Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963;86:11-16.

Hewlett RH, Gardner-Thorpe C. McArdle's disease--what limit to the age of onset? *S Afr Med J* 1978;53:60-63.

Higgs JB, Blaivas M, Albers JW. McArdle's disease presenting as treatment resistant polymyositis. *J Rheumatol* 1989;16:1588-1591.

Hopewell R, Yeater R, Ullrich I. The effect of three test meals on exercise tolerance of an individual with McArdle's disease. *J Am Coll Nutr* 1988;7:485-489.

Horneff G, Paetzke I, Neuen-Jacob E. Glycogenosis type V (McArdle's disease) mimicking atypical myositis. *Clin Rheumatol* 2001;20:57-60.

<http://www.ine.es/censo2001>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/BLAST/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html>

Hudson JW, Golding GB, Crerar MM. Evolution of allosteric control in glycogen phosphorylase. *J Mol Biol* 1993;234:700-721.

Huijing F. Glycogen metabolism and glycogen-storage diseases. *Physiol Rev* 1975 ;55:609-658.

Illingworth B, Cori GT. Structure of glycogen and amylopectins: III normal and abnormal human glycogen. *J Biol Chem* 1952,199:653.

Isaacs H, Badenhorst ME, Sautoy C. Myophosphorylase B deficiency and malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 1989;12:203-205.

Iyengar S, Kalinsky H, Weiss S, Korostishevsky M, Sadeh M, Zhao Y, Kidd KK, Bonne-Tamir B. Homozygosity by descent for a rare mutation in the myophosphorylase gene is associated with variable phenotypes in a Druze family with McArdle disease. *J Med Genet* 1997;34:391-394.

- James JH, Fang CH, Schrantz SJ, Hasselgren PO, Paul RJ, Fischer JE.** Linkage of anaerobic glycolysis to sodiumpotassium transport in rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1996;98:2388–2397.
- Jehenson P, Duboc D, Bloch G, Fardeau M, Syrota A.** Diagnosis of muscular glycogenosis by in vivo natural abundance ¹³C NMR spectroscopy. *Neuromuscul Disord* 1991;1:99-101.
- Jensen KE, Jakobsen J, Thomsen C, Henriksen O.** Improved energy kinetics following high protein diet in McArdle's syndrome. A ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *Acta Neurol Scand* 1990 ;81:499-503.
- Jensen TD, Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Vissing J.** A forearm exercise screening test for mitochondrial myopathy. *Neurology* 2002;58:1533-1538.
- Jinnai K, Kono N, Yamamoto Y, Kanda F, Ohno S, Tsutsumi M, Yamada Y, Kawachi M, Tarui S, Fujita.** Glycogenosis type V (McArdle's disease) with hyperuricemia. A case report and clinical investigation. *Eur Neurol* 1993;33:204-207.
- Joy JL, Oh SJ.** Asymptomatic hyper-CK-emia: an electrophysiologic and histopathologic study. *Muscle Nerve* 1989;12:206-209.
- Kanno T, Sudo K, Takeuchi I, Kanada S, Honda N, Nishimura Y, Oyama K.** Hereditary deficiency of lactate dehydrogenase M-subunit. *Clin Chim Acta* 1980;108:267–276.
- Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J.** A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann Neurol* 2002;52:153-159.
- Kendall PF, Kendall McCreary E.** *Musculos: pruebas y funciones*. Kims Ed. 2a edición en español. Barcelona 1985.
- Kleinman DS, Kunze HE.** Acute renal failure in a woman with McArdle's disease. *Med J Aust*. 1988;149:555, 557.
- Kleinman DS, Kunze HE.** McArdle's disease and acute renal failure. *Nephron* 1988;48:255.
- Kono N, Mineo I, Sumi S, Shimizu T, Kang J, Nonaka I, Tauri S.** Metabolic basis of improved exercise tolerance: muscle phosphorylase deficiency after glucagon administration. *Neurology* 1984; 34:1471-1476.
- Korenyi-Both A, Smith BH, Baruah JK.** McArdle's syndrome. Fine structural changes in muscle. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1977;40:11-19.
- Kost GJ, Verity MA.** A new variant of late-onset myophosphorylase deficiency. *Muscle Nerve* 1980;3:195-201.
- Kraus AP, Langston MF, Lynch BL.** Red cell phosphoglycerate kinase deficiency. A new cause of nonspherocytic hemolytic anemia. *Biochem Biophys Res Commun* 1968;30:173-177.
- Kristjansson K, Tsujino S, DiMauro S.** Myophosphorylase deficiency: an unusually severe form with myoglobinuria. *J Pediatr* 1994;125:409-410.
- Krzentowski G, Pallikarakis N, Pirnay F.** [Glucose metabolism during muscular exercise in McArdle's disease]. *Acta Clin Belg* 1979;34:151-157.
- Kubisch C, Wicklein EM, Jentsch TJ.** Molecular diagnosis of McArdle disease: Revised genomic structure of the myophosphorylase gene and identification of a novel mutation. *Hum Mutat* 1998;12:27-32.

BIBLIOGRAFÍA

- Kushner RF, Berman SA.** Are high-protein diets effective in McArdle's disease? *Arch Neurol* 1990;47:383-384.
- Lane RJ, Turnbull DM, Hudgson P, Walton J.** Trials of verapamil and dantrolene sodium in McArdle disease. *Muscle Nerve* 1984;7:592-594.
- Lane RJ, Turnbull DM, Welch JL, Walton J.** A double-blind, placebo-controlled, crossover study of verapamil in exertional muscle pain. *Muscle Nerve* 1986;9:635-641.
- Larner J, Villar-Palasi C.** Enzymes in a glycogen-storage myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1959;45:1234-1235.
- Lawrence WT, Hagstrom WJ Jr, Parsons RW.** Ectropion and epiphora in McArdle's syndrome. *Ann Plast Surg* 1984 ;12:284-286.
- Lebo RV, Gorin F, Fletterick RJ, Kao FT, Cheung MC, Bruce BD, Kan YW.** High resolution chromosome sorting and DNA spot blot analysis assign McArdle syndrome to chromosome 11. *Science* 1984;225:57-59.
- Lebo RV, Anderson LA, DiMauro S, Lynch E, Hwang P, Fletterick R.** Rare McArdle disease locus polymorphic site on 11q13 contains CpG sequence. *Hum Genet.* 1990;86:17-24.
- Leonardy NJ, Harbin RL, Sternberg P Jr.** Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium in a patient with McArdle's disease. *Am J Ophthalmol* 1988;106:741-742.
- Lepoivre T, Legendre E, Pinaud M.** Anesthésie pour césarienne chez une patiente atteinte d'une maladie de McArdle et d'une cardiomyopathie dilatée familiale. *Ann Fra Anesth Reanim* 2002;21:517-520.
- Lessell S.** Brief summary of a patient's case in hope that it might elicit information about similar cases from readers. *J Neuroophthalmol* 2000;20:293.
- Lewis SF, Haller RG, Cook JD, Blomqvist CG.** Metabolic control of cardiac output response to exercise in McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1984;57:1749-1753.
- Lewis SF, Haller RG, Cook JD, Nunally RL.** Muscle fatigue in McArdle's disease studied by ³¹P-NMR: effect of glucose infusion. *J Appl Physiol* 1985;59:1991-1994.
- Lewis SF, Haller RG.** The pathophysiology of McArdle's disease: clues to regulation in exercise and fatigue. *J Appl Physiol* 1986;61:391-401.
- Linssen WH, Jacobs M, Stegeman DF, Joosten EM, Moleman J.** Muscle fatigue in McArdle's disease. Muscle fibre conduction velocity and surface EMG frequency spectrum during ischaemic exercise. *Brain* 1990 ;113:1779-1793.
- Lockyer JM, McCracken JB Jr.** Identification of a tissue-specific regulatory element within the human muscle glycogen phosphorylase gene. *J Biol Chem* 1991;266:20262-20269.
- MacLean D, Vissing J, Vissing SF, Haller RG.** Oral branched-chain aminoacids do not improve exercise capacity in McArdle disease. *Neurology* 1998;51:1456-1459.
- Manfredi G, Silvestri G, Servidei S, Ricci E, Mirabela M, Bertini E, Papacci M, Rana M, Tonali P.** Manifesting heterozygotes in McArdle's disease: clinical, morphological and biochemical studies in a family. *J Neurol Sci* 1993;115:91-94.
- Mantle D, Lauffart B, Atack J, Lane RJ.** Absence of biochemical heterogeneity in McArdle's disease. A high resolution SDS-polyacrylamide gel electrophoresis study. *J Neurol Sci* 1987;78:63-70.

- Marbach EP, Weil MH.** Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate. Use and significance of metaphosphoric acid as a common precipitant. *Clin Chem* 1967;13:314-325.
- Marcen R, Matesanz R, Quereda C, Orte L, Oruño J.** Acute renal failure in McArdle's disease. *Nephron* 1987;47:238-240.
- Martin MA, Rubio JC, Campos Y, Vilchez J, Cabello A, Arenas J.** Two homozygous mutations (R193W and 794/795 delAA) in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle's disease. *Hum Mut* 1999;15:294. *Mutation in brief # 296 (1999) Online.*
- Martin MA, Rubio JC, Campos Y, Ricoy JR, Cabello A, Arenas J.** A homozygous missense mutation (A659D) in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 2000;10:447-449.
- Martin MA, Rubio JC, Garcia A, Fernandez MA, Campos Y, Krawczal M, Cooper DN, Arenas J.** Resolution of a mispaired secondary structure intermediate could account for a novel micro-insertion/deletion (398insA/del 8bp) in the PYGM gene causing McArdle's disease. *Clin Genet* 2001;59:48-51.
- Martin MA, Rubio JC, Buchbinder J, Fernández-Hojas R, del Hoyo P, Tejeira S, Gámez J, Navarro C, Fernández JM, Cabello A, Campos Y, Cervera C, Culebras JM, Andreu AL, Fletterick R, Arenas J.** Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): A genotype-phenotype correlation study. *Ann Neurol* 2001;50:574-581.
- Martinuzzi A, Vergani L, Carrozzo R, Fanin M, Bartoloni L, Angelini C, Askanas V, Engel WK.** Expression of muscle-type phosphorylase in innervated and aneural cultured muscle of patients with myophosphorylase deficiency. *J Clin Invest* 1993 ;92:1774-1780.
- Martinuzzi A, Tsujino S, Vergani L, Schievano G, Cadaldini M, Bartoloni L, Fanin M, Siciliano G, Shanske S, DiMauro S, Angelini C.** Molecular characterization of myophosphorylase deficiency in a group of patients from Northern Italy. *J Neurol Sci* 1996;137:14-19.
- Martinuzzi A, Schievano G, Nascimeni A, Fanin M.** McArdle's disease. The unsolved mystery of the reappearing enzyme. *Am J Pathol* 1999;154:1893-1897.
- Mastaglia FL, Laing NH.** Investigation of muscle disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:256-274.
- Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG.** In *Biochemistry*, 3th ed. Redaing, MA.. Addison-Wesley Publishing Company,1999.pag. 288-310.
- McArdle B.** Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951;10:13-33.
- McConchie SM, Coakley J, Edwards RH, Beynon RJ.** Molecular heterogeneity in McArdle's disease. *Biochim Biophys Acta* 1990;1096:26-32.
- McDermott M, Miegari G, Hofeldt FD.** Acute renal failure in McArdle's disease. *South Med J* 1982;75:309-312.
- McMillan MA, Hallworth MJ, Doyle D, Briggs JD, Junor BJ.** Acute renal failure due to McArdle's disease. *Ren Fail* 1989;11:23-25.
- Meienhofer MC, Askanas V, Proux-Daegelen D, Dreyfus JC, Engel WK.** Muscle-type phosphorylase activity present in muscle cells cultured from three patients with myophosphorylase deficiency. *Arch Neurol* 1977;34:779-781.
- Meinck HM, Goebel HH, Rumpf KW, Kaiser H, Neumann P.** The forearm ischaemic work test--hazardous to McArdle patients? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1144-1146.

BIBLIOGRAFÍA

- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF.** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988;16:1216.
- Mills KR, Edwards RH.** Muscle fatigue in myophosphorylase deficiency: power spectral analysis of the electromyogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984 ;57:330-335.
- Milstein JM, Herron TM, Haas JE.** Fatal infantile muscle phosphorylase deficiency. *J Child Neurol* 1989;4:186-188.
- Mineo I, Kono N, Shimizu T, Sumi S, Nonaka K, Tarui S.** A comparative study on glucagon effect between McArdle disease and Tarui disease. *Muscle Nerve* 1984;7:552-559.
- Mineo I, Kono N, Shimizu T, Hara N, Yamada Y, Sumi S, Nonaka K, Tarui S.** Excess purine degradation in exercising muscles of patients with glycogen storage disease types V and VII. *J Clin Invest* 1985;76:556-560.
- Mineo I, Kono N, Hara N, Shimizu T, Yamada Y, Kawachi M, Kiyokawa H, Wang YL, Tarui S.** Myogenic hyperuricemia. A common pathophysiologic feature of glycogenesis types III, V, and VII. *N Engl J Med* 1987;317:75-80.
- Mineo I, Kono N, Yamada Y, Hara N, Kiyokawa H, Hamaguchi T, Kawachi M, Yamasaki T, Nakajima H, Kuwajima M.** Glucose infusion abolishes the excessive ATP degradation in working muscles of a patient with McArdle's disease. *Muscle Nerve* 1990;13:618-620.
- Miranda AF, Nette G, Hartlage P, DiMauro S.** Phosphorylase isoenzymes in normal and myophosphorylase deficient human heart. *Neurology* 1979;29: 1538-1541.
- Mitsumoto H.** McArdle disease: phosphorylase activity in regenerating muscle fibers. *Neurology* 1979;29:258-262.
- Mittal SK, Dash SC, Mittal R, Issacs R, Dinda A, Agarwal SK, Saxena S, Tiwari SC.** McArdle's disease presenting as acute renal failure. *Nephron* 1995;71:109.
- Mommaerts WFHM, Illingworth B, Pearson CM, Guillory R, Seraydarian K.** A functional disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1959;45:791-797.
- MRC (Medical Research Council).** *Aids to the Examination of the peripheral Nervous system.* Philadelphia, Saunders WB, 4th edition, 2000.
- Munsat TL.** A standardized forearm ischemic exercise test. *Neurology* 1970;20:1171-1178.
- Neumann P, Rumpf KW, Meick HM, Goebel HH, Schicha H, Emrich D.** [Scintigraphic demonstration of a iatrogenic rhabdomyolysis in McArdle's syndrome]. *Nuklearmedizin* 1982;21:12-15.
- Newgard CB, Hwang PK, Fletterick RJ.** The family of glycogen phosphorylases: structure and function. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1989;24:69-99.
- Nicholls DP, Campbell NPS, Stevenson HP, Patterson VH.** Angina in McArdle's disease. *Heart* 1996;76:372-373.
- Nishio T, Sunohora N, Nonaka I, Tsujino S, Sugie H.** Myophosphorylase deficiency and limb-girdle muscular dystrophy in the same pedigree. *Acta Neurol Scand* 1998;98:364-367.
- Nixon JC, Hobbs WK, Greeblatt J.** Myoglobinuria and skeletal muscle phosphorylase deficiency: report of a case of McArdle's disease. *Can Med Assoc J* 1966;94:977-985.
- Olmos JM, Zarrabeitia MT, Valero MC, Figols J, Matorras, Riancho JA.** Enfermedad de McArdle en adultos: estudio clinico y genetico. *Medicina Clinica* 1997;109:753-755.

Pamplé R. *Muscle Biopsy*. In Frank L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant ed. *Skeletal Muscle Pathology*. 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone;1992: pag 95-121.

Papadimitriou A, Manta P, Divari R, Karabetsos A, Papadimitriou E, Bresolin N. McArdle's disease: Two clinical expressions in the same pedigree. *J Neurol* 1990;237:267-70.

Pari G, Crerar MM, Nalbantoglu J, Shoubridge EA, Jani A, Tsujino S, Shanske S, DiMauro S, Howell JM, Karpati G. Myophosphorylase gene transfer in McArdle's disease myoblasts in vitro. *Neurology* 1999;53:1352-1354.

Parnas JK, Wagner R. Beobachtungen über Zuckerneubildung, nach Versuchen, die an einem Falle besonderer Kohlenhydratstoffwechselstörung angestellt wurden. *Bioch Z*, 1922;127:55-65.

Paterson DJ, Friedland JS, Bascom DA, Clement ID, Cunningham DA, Painter R, Robbins PA. Changes in arterial K⁺ and ventilation during exercise in normal subjects and subjects with McArdle's syndrome. *J Physiol* 1990;429:339-348.

Pearson CM, Rimer DG, Mommaerts WF. A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase. *Am J Med* 1961;30:502-517.

Pego R, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branás F, Navarro C. Late-onset McArdle's disease mimicking treatment-resistant polymyositis. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:236-237.

Peiffer J, Bundschu HD. [Reversible calcification of skeletal muscles in acute renal failure]. *Klin Wochenschr*. 1978;56:1125-1131.

Pernow BB, Havel RJ, Jennings DB. The second wind phenomenon in McArdle's syndrome. *Acta Med Scand Suppl* 1967;472:294-307.

Phoenix J, Hopkins P, Bartram C, Beynon RJ, Quinlivan RCM, Edwards RHT. Effect of vitamin B6 supplementation McArdle's disease: a strategic case study. *Neuromuscul Disord* 1998;8:210-212.

Poels PJ, Braakhekke JP, Joosten EM, Stegeman DF. Dantrolene sodium does influence the second-wind phenomenon in McArdle's disease. Electrophysiological evidence during exercise in a double-blind placebo-controlled, cross-over study in 5 patients. *J Neurol Sci* 1990;100:108-112.

Pompe JC. Over Idiopatische Hypertrophie van het Hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932;76:304-312.

Pongratz D. [Morphological and biochemical studies on glycogenosis type V]. *Klin Wochenschr* 1981;59:1053-1059.

Porte D Jr, Crawford DW, Jennings DB, Aber C, McIlroy MB. Cardiovascular and metabolic responses to exercise in a patient with McArdle's syndrome. *N Engl J Med* 1966;275:406-412.

Pou A, Aragonés JM, Ferrer I, Shanske S. Diagnostico por biología molecular de la enfermedad de McArdle. *Neurologia* 1997, 12, 204 (abstract).

Pourmand R, Sanders DB, Corwin HM. Late-onset McArdle's disease with unusual electromyographic findings. *Arch Neurol* 1983;40:374-377.

Pryor SL, Lewis SF, Haller RG, Bertocci LA, Victor RG. Impairment of sympathetic activation during static exercise in patients with muscle phosphorylase deficiency (McArdle's disease). *J Clin Invest* 1990 ;85:1444-1449.

Puig JG, De Miguel E, Mateos FA, Miranda ME, Romera NM, Espinosa A, Gijón J. McArdle's disease and gout. *Muscle Nerve* 1992;15:822-828.

BIBLIOGRAFÍA

Putschar W. Uber angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens: "Thesaurismosis glykogenica." *Beitr Path Anat* 1932;90:222-223.

Rajah A, Bell CF. Atracurium and McArdle's disease. *Anaesthesia* 1986;41:93.

Ratinov G, Baker WP, Swaiman KF. McArdle's syndrome with previously unreported electrocardiographic and serum enzyme abnormalities. *Ann Intern Med* 1965;62:328-335.

Reichel H, Juretschke HP, Humburger F, Rieke K, Meinck HM, Horl WH, Ritz E. [Acute myoglobinuric kidney failure in McArdle's syndrome. The diagnostic significance of ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1993;118:615-621.

Riley M, Nicholls DP, Nugent AM, Steele IC, Bell N, Davies PM, Stanford CF, Patterson VH. Respiratory gas exchange and metabolic responses during exercise in McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1993;75:745-754.

Rowland LP, Araki S, Carmel P. Contracture in McArdle's disease. *Arch Neurol* 1965;13:541-544.

Rowland LP. Cramps, spasms and muscle stiffness. *Rev Neurol (Paris)* 1985;141:261-273.

Rubio JC, Martin MA, Bautista J, Campos Y, Segura D, Arenas J. Association of genetically proven deficiencies of myophosphorylase and AMP deaminase: a second case of "double trouble." *Neuromuscul Disord* 1997;7: 387-389.

Rubio JC, Martin MA, Campos Y, del Hoyo P, Rodriguez A, Arenas J. Diagnostico bioquimico y molecular de la deficiencia de miofosforilasa. *Neurologia* 1997, 12, 483 (Abstract).

Rubio JC, Martin MA, Bautista J, Campos Y, Segura D, Cabello A, Chinchon I, Arenas J. Myophosphorylase deficiency associated with a defect in complex I of the mitochondrial respiratory chain. *J Neurol Sci* 1998;161:110-113.

Rubio JC, Martin MA, Garcia A, Garcia Y, Cabello A, Culebras JM, Arenas J. McArdle's disease associated with homozygosity for the missense mutation Gly204Ser of the myophosphorylase gene in a Spanish patient. *Neuromuscul Disord* 1999;9:174-175.

Rubio JC, Martin MA, Campos Y, Auciello R, Cabello A, Arenas J. A missense mutation W797W in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2000;23:129-131.

Rubio JC, Martin MA, Campos Y, Cabello A, Arenas J. A missense mutation T487N in the myophosphorylase gene in a Spanish patient with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord.* 2000;10:138-140.

Ruff RL, Weissman J. Iodoacetate-induced contracture in rat skeletal muscle: possible role of ADP. *Am J Physiol* 1991;261:C828-836.

Ruff RL, Weissman J. Iodoacetate-induced skeletal muscle contracture: changes in ADP, calcium, phosphate and pH. *Am J Physiol* 1995;268:C317-C322.

Ruff RL. Elevated intracellular Ca²⁺ and myofibrillar Ca²⁺ sensitivity cause iodoacetate-induced muscle contractures. *J Appl Physiol* 1996;81:1230-1239.

Ruff RL. Sodium channel slow inactivation and the distribution of sodium channels on skeletal muscle fibres enable the performance properties of different skeletal muscles fibre types. *Acta Physiol Scand* 1996;156:159-168.

Ruff RL. Why do patients with McArdle's disease have decreased exercise capacity? *Neurology* 1998;50:6-7.

- Rumpf KW, Wagner H, Kaiser H, Meinck HM, Goebel HH, Scheler F.** Increased ammonia production during forearm ischemic work test in McArdle's disease. *Klin Wochenschr* 1981;59:1319-1320.
- Russo PJ, Phillips JW, Seidler NW.** The role of lipid peroxidation in McArdle's disease: applications for treatment of other myopathies. *Med Hypotheses* 1992;39:147-151.
- Sahlin K, Arekog NH, Haller RG, Henriksson KG, Jordfeldt KG, Lewis SF.** Impaired oxidative metabolism increases adenine nucleotide breakdown in McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1990;69:1231-1235.
- Sahlin K, Jordfeldt L, Henriksson KG, Lewis SF, Haller RG.** Tricarboxylic acid cycle intermediates during incremental exercise in healthy subjects and in patients with McArdle's disease. *Clin Sci (Lond)* 1995;88:687-693.
- Salviati L, Sacconi S, Mancuso M, Otaegui D, Camaño P, Marina A, Rabinowitz S, Schiffman R, Thompson K, Wilson CM, Feigebaum A, Naini AB, Hirano M, Bonilla E, DiMauro S, Vu TH.** Mitochondrial DNA depletion and dGK gene mutations. *Ann Neurol* 2002;52:311-316.
- Sambrook J, Rusell DW, Sambrook J.** *Molecular cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press Ed. 3th ed. Cold Spring Harbor, 2001.
- Samuels T, Coleman P.** McArdle's disease and caesarean section. *Anaesthesia* 1988;43:161-162.
- Sato K, Imai F, Hatayama I, Roelofs RI.** Characterization of glycogen phosphorylase isoenzymes present in cultured skeletal muscle from patients with McArdle's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;78:663-668.
- Schicha H, Rumpf KW, Kaiser H, Emrih D.** [Scintigraphy with 99mTc-methylene diphosphonate for the detection and localization of rhabdomyolysis] *Nuklearmedizin* 1984;23:287-291.
- Schimrigk K, Mertens HG, Ricker K, Führ J, Eyer, Pette D.** McArdle-Syndrom (Myopathie bei Muskelphosphorylase) *Klinische Wochenschrift* 1967;45:1-17.
- Schmid R, Mahler R.** Chronic progressive myopathy with myoglobinuria. Demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle. *J Clin Invest* 1959;38:2044-2058.
- Schmid R, Robbins PW, Traut RP.** Glycogen synthesis in muscle lacking phosphorylase. *Proc Nat Acad Sci* 1959;45:1236-1240.
- Schmid R, Wietholter H.** [McArdle's disease: therapeutic use of depot-glucagon]. *Dtsch Med Wochenschr* 1982;107:1809-1811.
- Schmidt B, Servidei S, Gabbai AA, Silva AC, de Sousa Bulle de Oliveira A, DiMauro S.** McArdle's disease in two generations: autosomal recessive transmission with manifesting heterozygote. *Neurology* 1987;37:1558-1561.
- Schreiber WE, Bowling S.** An automated assay of glycogen phosphorylase in the direction of phosphorolysis. *Ann Clin Biochem* 1990;27:129-132.
- Schuler GD, Altschul SF, Lipman DJ.** A workbench for multiple alignment construction and analysis. *Proteins* 1991;9:180-190.
- Sengers RC, Stadhouders AM, Jaspas HH, Lamers KJ, Trijbels JM, Notermans SL.** Muscle phosphorylase deficiency in childhood. *Eur J Pediatr* 1980;134:161-165.
- Servidei S, Shanske S, Zeviani M, Lebo R, Fletterick R, DiMauro S.** McArdle's disease: Biochemical and molecular genetic studies. *Ann Neurol* 1988;24:774-81.

BIBLIOGRAFÍA

- Servidei S.** Neuomuscular disorders: gene location. *Neuromusc Disord* 2002;12:324-333.
- Siciliano G, Rossi B, Martini A, Angelini C, Martinuzzi A, Lodi R, Zaniol P.** Myophosphorylase deficiency affects muscle mitochondrial respiration as shown by ³¹P-MR spectroscopy in a case with associated multifocal encephalopathy. *J Neurol Sci* 1995;128:84-91.
- Sinkeler SP, Joosten EM, Wevers RA, Binkhorst RA, Oerlemans FT, van Bennekom CA, Coerwinkel MM, Oei TL.** Ischaemic exercise test in myoadenylate deaminase deficiency and McArdle's disease: measurement of plasma adenosine, inosine and hypoxanthine. *Clin Sci (Lond)* 1986;70:399-401.
- Slonim AE, Goans PJ.** Myopathy in McArdle's syndrome. Improvement with a high-protein diet. *N Engl J Med.* 1985;312:355-359.
- Smit G, Fernandes J, Leonard JV, Matthews EE, Moses SW, Odievre M, Ullrich K.** The long-term outcome of patients with glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis* 1990;13: 411-418.
- Spatz R, Wolf B, Pongratz D.** [Glycogenosis type V (McArdle)--epilepsy--congenital cataracts in retinitis pigmentosa. A new syndrome]? *Nervenarzt* 1983;54:97-99.
- Stamos GE, Crouch TT, Wood WG, Sharma JN.** Acute renal failure in McArdle's disease. *South Med J* 1979;72:77-79.
- Studer RK, Borle AB.** Differences between male and female rats in the regulation of hepatic glycogenolysis. The relative role of calcium and cAMP in phosphorylase activation by catecholamines. *J Biol Chem* 1982;257:7987-7993.
- Steele IC, Patterson VH, Nicholls DP.** A double blind, placebo controlled, crossover trial of D-ribose in McArdle's disease. *J Neurol Sci* 1996;136:174-177.
- Suggs SV, Hirose T, Miyake T, Kawashima EH, Johnson MJ, Itakura K, Wallace RB.** Developmental biology using purified genes. Academic Press, New York 1981.
- Sugie H, Sugie Y, Ito M, Fukuda T, Nonaka I, Igarashi Y.** Genetic analysis of Japanese patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): single-codon deletion in exon 17 is the predominant mutation. *Clin Chim Acta* 1995;236:81-86.
- Sunohara NT, Nonaka I, Tsujino S, Sugie H.** Myophosphorylase deficiency and limb-girdle muscular dystrophy in the same pedigree. *Acta Neurol Scand* 1998;98:364-367.
- Swift TR, Brown M.** Tc-99m pyrophosphate muscle labeling in McArdle syndrome. *J Nucl Med* 1978;19:295-297.
- Suzuki S, Sato H, Nogawa S, Tanaka K, Amano T, Fukuuchi Y.** Early electromyographic findings in asymptomatic sibling with McArdle's disease. *Eur Neurol* 2002;47:245-246.
- Tabata T, Kikunami K, Matsushita Y, Inoue T, Okamoto T, Kono N, Takahashi M, Tarui S, Morii H.** Acute renal failure in McArdle's disease. *Nephron* 1986;44:371-374.
- Tachi N, Sasaki K, Tachi M, Sugie H.** Histochemical and biochemical studies in a patient with myophosphorylase deficiency. *Eur Neurol* 1990;30:52-55.
- Tan P, Allen JG, Wilton SD, Akkari PA, Huxtable CR, Laing NG.** A splice-site mutation causing ovine McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1997;7:336-342.
- Tarui S, Okuno Y, Ikura T, Tanaka M, Suda M, Nishikawa M.** Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle: a new type of glycogenosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;19:517-523.

- Tarui S.** Glycolytic defects in muscle: aspects of collaboration between basic science and clinical medicine. *Muscle Nerve*. 1995;3:S2-S9.
- Taylor RG, Lieberman JS, Portwood MM.** Ischemic exercise test: failure to detect partial expression of McArdle's disease. *Muscle Nerve*. 1987;10:546-551.
- Thompson PD, Flynn MM.** Myopathy in McArdle's syndrome. *N Engl J Med*. 1985;312:1518-1519.
- Thornhill MH.** Masticatory muscle symptoms in a patient with McArdle's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:544-546.
- Tonin P, Lewis P, Servidei S, DiMauro S.** Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 1990;27:181-185.
- Treem WR.** Persistent elevation of transaminases as the presenting finding in an adolescent with an unsuspected muscle glycogenosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987;26:605-607.
- Tsujino S, Shanske S, DiMauro S.** Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* 1993;329:241-245.
- Tsujino S, Rubin LA, Shanske S, DiMauro S.** An A-to-C substitution involving the translation initiation codon in a patient with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Hum Mutat* 1994;4:73-75.
- Tsujino S, Shanske S, Goto Y, Nonaka I, DiMauro S.** Two mutations, one novel and one frequently observed, in Japanese patients with McArdle's disease. *Hum Mol Genet* 1994;3:1005-1006.
- Tsujino S, Shanske S, Nonaka I, Eto Y, Mendell JR, Fenichel GM, DiMauro S.** Three new mutations in patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease). *Am J Hum Genet* 1994;54:44-52.
- Tsujino S, Shanske S, Carroll JE, Sabina RL, DiMauro S.** Double trouble: combined myophosphorylase and AMP deaminase deficiency in a child homozygous for nonsense mutations at both loci. *Neuromuscul Disord* 1995;5: 263-266.
- Tsujino S, Shanske S, Martinuzzi A, Heiman-Patterson T, DiMauro S.** Two novel missense mutations (E654K, L396P) in Caucasian patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Hum Mutat* 1995;6:276-277.
- Tsujino S, Shanske S, Nonaka I, DiMauro S.** The molecular genetic basis of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Muscle Nerve* 1995;3:S23-S27.
- Tsujino S, Shanske S, Valberg SJ, Cardinet GH 3rd, Smith PB, DiMauro S.** Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1996;6:19-26.
- Turk WR, Heller SL, Norris BJ, Nemeth PM.** Increased muscular beta-hydroxyacyl CoA dehydrogenase with McArdle's disease. *Muscle Nerve* 1990;13:607-612.
- Tzabar Y, Ross DG.** Vecuronium and McArdle's disease. *Anaesthesia* 1990;45:697.
- Upton AR, McComas AJ, Bianchi FA.** Neuropathy in McArdle's syndrome. *N Engl J Med* 1973;289:750-751.
- Van Anken HC, Schiphorst ME.** Akinetic determination of ammonia in plasma. *Clin Chim Acta* 1974;30:930-908.
- Van Creveld S.** Over een bijzondere stoornis in de koolhydraatstowisseling in de kinderleeftijd. *Ned T Geneesk* 1928;15:349-359.

BIBLIOGRAFÍA

- Van Riet W, de Meirsmán J, de Saedeleer J, Dom R, Carton H, van den Heede J, Bulcke JA.** Early onset myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) with absence of myophosphorylase protein on SDS electrophoresis. The role of the ischemic forearm test. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87:85-90.
- Vestergaard-Poulsen P, Thomsen C, Sinkjaer T, Henriksen O.** Simultaneous ³¹P-NMR spectroscopy and EMG in exercising and recovering human skeletal muscle: a correlation study. *J Appl Physiol* 1995;79:1469-1478.
- Viskoper RJ, Wolf E, Chaco J, Katz R, Chowder I.** McArdle's syndrome: the reaction to a fat-rich diet. *Am J Med Sci* 1975;269:217-221.
- Vissing J, Lewis SF, Galbo H, Haller RG.** Effect of deficient muscular glycogenolysis on extramuscular fuel production in exercise. *J Appl Physiol* 1992;72:1773-1779.
- Vissing J, Vissing SF, MacLean DA, Saltin B, Quistorff B, Haller RG.** Sympathetic activation in exercise is not dependent on muscle acidosis. *J Clin Invest* 1998;101:1654-1660.
- Von Gierke E.** Hepato-nephro-megalia glykogenica. *Beitr Path Anat* 1929;82:497-513.
- Vorgerd M, Kubisch C, Burwinkel B, Reichmann H, Mortier W, Tettenborn B, Pongratz D, Lindemuth R, Tegenthoff M, Malin J-P, Kilimann M.** Mutation analysis in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Ann Neurol* 1998;43:326-331.
- Vorgerd M, Grehl T, Jager M, Muller K, Freitag G, Patzold T, Bruns N, Fabian K, Tegenthoff M, Mortier W, Luttmann A, Zange J, Malin JP.** Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a placebo-controlled crossover trial. *Arch Neurol* 2000;57:956-963.
- Vorgerd M, Zangue J, Kley R, Hüsing A, Jäger M, Müller K, Schröder R, Mortier W, Fabian K, Malin JP, Luttmann A.** Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease. *Arch Neurol* 2002;59:97-101.
- Wagenmakers AJ, Coakley JH, Edwards RH.** The metabolic consequences of reduced habitual activities in patients with muscle pain and disease. *Ergonomics* 1988;31:1519-1527.
- Wagenmakers AJ, Coakley JH, Edwards RH.** Metabolism of branched-chain amino acids and ammonia during exercise: clues from McArdle's disease. *Int J Sports Med* 1990;11 Suppl 2:S101-S113.
- Wagner DR, Zollner N.** McArdle's disease: successful symptomatic therapy by high dose oral administration of ribose. *Klin Wochenschr* 1991;69:92.
- Wang HT, Kao KP, Wang SR, Tsai CY, Haung DF.** Gouty arthritis and chronic renal insufficiency in a patient with glycogen storage disease of the muscle-energy group. *Aust N Z J Med* 1996;26:418-419.
- Watanabe M, Matsubara E, Amari M, Okamoto K, Hirai S.** [McArdle's disease without typical symptoms]. *Rinsho Shinkeigaku* 1990;30:1247-1251.
- Westarp ME, Schreiner V, Kornhuber HH.** Hypogammaglobulinemia in McArdle myopathy (glycogenesis type V). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240:159-162.
- Wheeler SD, Brooke MH.** Vascular insufficiency in McArdle's disease. *Neurology* 1983;33:249-250.
- Whipp BJ.** Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1983;55:1638-1639.
- Williams J, Hosking G.** Type V glycogen storage disease. *Arch Dis Child* 1985;60:1184-1186.
- Willner JH, Cerri CG, Wood DS, Ponzetto-Zimmerman C, Reydel PM.** In McArdle disease, phosphorylase deficiency is the tip of an iceberg. *Trans Am Neurol Assoc* 1981;106:208-209.

Wolfe GI, Baker NS, Haller RG, Burns DK, Barohn RJ. McArdle's disease presenting with asymmetric, late-onset arm weakness. *Muscle Nerve* 2000;23:641-645.

Wortmann RL. Myositis or myopathy. *J Rheumatol* 1989;16:1525-1527.

Yamauchi A, Amano K, Ichikawa Y, Nakamoto S, Takei I, Maruyama H, Kono N, Saruta T. McArdle's disease with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the beneficial effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia for exercise intolerance. *Intern Med* 1996;35:403-406.

Yamut BI, Karpati G. McArdle's disease aggravates nuchal and cranial muscle contraction pains. *Arch Neurol* 1989;46:361-362.

Zagnoli F, Goas JY, Leroy JP, Rouhart F, Hourmant P, L'Heveder GL, Bardou L. [Mc Ardle's disease and the elderly]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1991;142:557-558.

Zaman Z, De Raedt S. Ischemic exercise testing in suspected McArdle disease. *Clin Chem* 2000;46:1198-1199.

Zawada ET Jr, Jones W, Neuhaus OW. Hemodialysis for acute renal failure in a patient with life-long myalgias after exercise. *Am J Nephrol*. 1988;8:490-497.

BIBLIOGRAFÍA
