



GENE PYGM E INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO: A DOENÇA DE ARMAZENAMENTO DO GLICOGÊNIO TIPO V

Anderson Márcio Azevedo Raia¹, Arthur Wagner da Silva Rodrigues²; Eliete Samara Batista dos Santos³; Marina Gonçalves Assis⁴; Felipe Barbosa Gomes⁵

Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande¹²³⁴⁵

*andersonraia1@hotmail.com¹; arthurwagnerr@gmail.com²; elietesamarabs@gmail.com³;
marinagassis@gmail.com⁴; felippebar@gmail.com⁵*

Resumo: Doenças genéticas associadas ao armazenamento do glicogênio, intituladas de glicogenoses, são alterações na formação e quebra deste no músculo e no fígado. Sendo uma patologia recessiva autossômica, tem uma deficiência hereditária de uma enzima do metabolismo muscular, a miosfosforilase, que delimita a formação de ATP e resulta no acúmulo irregular de glicogênio nos músculos. Foi descrita pela primeira vez em 1951, por Brian McArdle. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo descrever a importância do estudo sobre a doença do armazenamento glicogênio tipo V para o âmbito da genética, bioquímica e áreas da saúde relacionadas ao exercício. Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de literatura, natureza descritiva de artigos pertinentes, no qual, demonstraram casos relacionados a doença do armazenamento de glicogênio tipo V. Foi utilizada a base de dados Google Acadêmico, SciELO e PubMed, para a realização das pesquisas. Foram utilizadas as palavras-chave: glicogenose, gene PYGM, glicogênio tipo V, para análise foram incluídos apenas artigos completos disponíveis, publicados a partir de 2004. Ao analisarmos os materiais, conclui-se que doença do armazenamento do glicogênio tipo V, ainda é pouco abordado nas literaturas, por ser uma patologia rara. Faz-se necessário a investigação em pacientes que apresentarem alguma intolerância ao exercício, dispondo principalmente do teste de biópsia muscular, para que haja a possibilidade do diagnóstico relativo a deficiência da enzima miosfosforilase. Sendo assim, o gene PYGM deve ser inserido nas análises genéticas onde poderá ser utilizado na área de medicina dos exercícios, como também, em estudos futuros sobre genética e fenótipos alusivos ao exercício, que irão auxiliar os atuais pacientes e futuros diagnosticados da doença de McArdle.

Palavras-chave: Glicogenose; Glicogênio tipo V; Gene PYGM; Genética.



INTRODUÇÃO

Doenças genéticas associadas ao armazenamento do glicogênio, intituladas de glicogenoses, são aquelas que alteram a formação e a quebra deste no músculo e no fígado. A deficiência de enzimas inerentes à síntese ou a degradação de glicogênio, pode advir de falha metabólica, tanto no processo de catabolismo, quanto no de anabolismo (VIEIRA; CARNEIRO; ASSÊNCIO-FERREIRA, 2004).

A doença de McArdle ou do armazenamento do glicogênio tipo V, é uma patologia recessiva autossômica, tem uma deficiência hereditária de uma enzima do metabolismo muscular, a miosfosforilase, inibe a metabolização do glicogênio afetando o músculo foi descrita pela primeira vez em 1951, por Brian McArdle.

A deficiência de miosfosforilase, afeta a degradação do glicogênio em ácido láctico, removendo as unidades 1,4-glicosil da molécula no glicogênio com liberação de glicose-1-fosfato. A falha desta enzima delimita a formação de ATP e resulta no acúmulo irregular de glicogênio nos músculos. O gene responsável é o PYGM-*muscle glycogen phosphorylase* localizado no cromossomo 11q13.

É perceptível o pequeno número de pesquisas nessa temática, se revelando um

assunto limitado, tendo em vista, que a patologia é atípica. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo descrever a importância do estudo sobre a doença do armazenamento glicogênio tipo V para o âmbito da genética, bioquímica e áreas afins.

METODOLOGIA

Este estudo é de natureza qualitativa descritiva e trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura científica. Para o seu desenvolvimento foram realizadas pesquisas de artigos nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Para a busca, foram utilizadas as palavras-chave: Glicogenose, gene PYGM e Glicogênio tipo V.

Os critérios para a escolha dos artigos foram embasados pela relevância, sendo incluídos para análise apenas artigos completos disponíveis, publicados a partir de 2004 e que abordassem o assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na doença do armazenamento do glicogênio tipo V deve-se considerar dois est



ágios evolutivos: a infância e a adolescência, quando há fadiga muscular excessiva após exercícios físicos, especialmente entre os 20 e 40 anos.

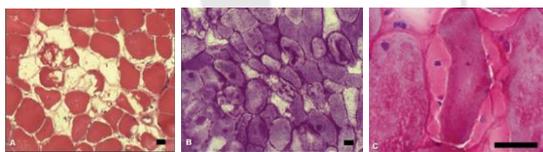
Lorenzoni et al. (2005) descreve um homem de 37 anos com sintomas de intolerância aos exercícios, fadiga muscular e câibras no início da atividade física desde os 12 anos de idade. Aos 35 anos, esses sintomas apresentaram aumento na frequência, duração e intensidade associados a episódios recorrentes de alteração na coloração da urina, com escurecimento dessa após esforço físico e ocasional melhora dos sintomas com a permanência do esforço físico (“*second wind*”). Ao exame neurológico trefismo, tônus e força muscular encontravam-se preservados em todos os músculos, porém, durante esforço físico ou isquêmico, apresentavam contração dolorosa sustentada do grupo muscular utilizado. A biópsia muscular, verificou grande número de fibras arredondadas, raras atroficas arredondadas, núcleos múltiplos e centrais em poucas, raras com necrose e fagocitose e vacúolos sub-sarcolemais e mais raramente centrais que são “PAS positivos”, compatíveis com miopatia vacuolar por acúmulo do glicogênio muscular, sendo assim, diagnosticado a deficiência da enzima miofosforilarase.

Scalco et al. (2014) relata o caso de um indivíduo do sexo masculino com 50 anos de idade que foi encaminhado para avaliação neuromuscular cerca de 20 anos após ter sido diagnosticado com doença de McArdle e que câibras musculares em suas pernas foi a característica mais comum. Ele foi diagnosticado aos 19 anos, apesar de não haver fatores de risco óbvios. No decorrer dos anos, suportou vários episódios de rabiomiólise, mas a hospitalar sucedeu em apenas medicação para a dor e nenhuma investigação significativa. Por fim, um reumatologista, 10 anos depois, ouviu sua história e realizou um teste basal de creatina cinase sérica (CK). O resultado anormal (1223UI/L) levou a avaliação neurofisiológica, teste de esforço do antebraço, teste de urina para mioglobina e, finalmente, biópsia muscular de diagnóstico. A partir disto, os testes genéticos demonstraram mutações homozigóticas na R50X no gene PYGM, constatando o diagnóstico.

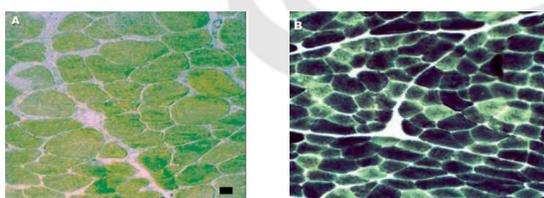
Lorenzoni et al. (2007), descreve um homem de 35 anos de idade tinha intolerância ao exercício, fadiga muscular, mialgia e câibras no exercício dos músculos no início da atividade física e episódios de convulsões após longa atividade física desde a infância. Aos 34 anos de idade a marcha torna-se mais



árdua e a rigidez mais pronunciada nos músculos dos membros inferiores durante a atividade física forçada. Foi realizado o teste do antebraço do exercício através da biópsia muscular. A biópsia muscular processada por seções congeladas e análise histoquímica, sendo realizada no método conspícuo. Esta mostrou alterações miopáticas com acúmulo de glicogênio (Fig. 1) e ausência da enzima miofosforilase (Fig. 2), sendo assim, o diagnóstico da doença de McArdle.



(Fig.1) Os espécimes de biópsia muscular revelaram inúmeros vacúolos subsarcolemiais e centrais em coloração com hematoxilina-eosina (a) com ácido-schiff periódico (B) e siríus vermelho (C), vacúolos positivos.



(Fig. 2) Análise da reação histoquímica da enzima miofosforilase da biópsia muscular do paciente (A). Em comparação com um sujeito normal (B).

Os estudos de Oussamah, Cazalla e Vadillo (2013), relataram o caso de um homem de 42 anos com insuficiência renal aguda rabdomiólise grave. Foi solicitado um estudo eletromiográfico, não obtiveram bons resultados, porém, a biópsia muscular

revelou a presença de vacúolos subsarcolemiais (ácido periódico de Schiff), comprovando o diagnóstico da doença de armazenamento de glicogênio V. O estudo genético foi para a mutação PYGM.

Ainda não existe terapia gênica, nem tratamento para doença. A única recomendação para o controle da deficiência de miofosforilase é a cautela com relação à prática de atividades físicas, evitando exercícios vigorosos, além da ingestão de carboidratos simples, tais como glicose ou frutose, antes de qualquer exercício, ainda que de baixa intensidade. No entanto, não há perspectiva evidente de cura para as glicogenoses.

CONCLUSÃO

O metabolismo do glicogênio é essencial para manutenção da homeostase do organismo e uma disfunção nesse processo tem como consequência as glicogenoses. Nesse sentido, o conhecimento das vias metabólicas colabora para uma descrição mais eficiente deste quadro, tendo em vista que as reações afetadas levarão a um conjunto de sintomas específicos.

Associado a isso, a progressão nas técnicas histológicas e bioquímicas podem contribuir nos diagnósticos antecipando,



dessa forma, o tratamento desses casos hereditários relativos ao acúmulo do glicogênio (CARLOS, 2014).

Diante o descrito, é notável que a doença do armazenamento do glicogênio tipo V, por ser uma patologia rara, ainda é pouco abordada nas literaturas científicas. Entretanto, ao analisarmos algumas revisões, é perceptível a relevância de investigações em pacientes que apresentam alguma intolerância ao exercício, dispondo principalmente do teste de biópsia muscular, para que haja a possibilidade do diagnóstico relativo a deficiência da enzima miofosforilase.

Sendo assim, o gene PYGM precisa ser mais estudado e deve ser inserido com maior frequência no rol de pesquisas genéticas, podendo ser utilizado na área de medicina do exercício, no intuito de auxiliar estudiosos a desenvolver tratamentos eficientes, possivelmente envolvendo terapia gênica, para atuais pacientes e futuros diagnosticados da doença de McArdle.

REFERÊNCIAS

CARLOS, C. S. **Glicogenoses: uma revisão geral.** Biosci. Uberlândia vol. 30, n. 5, p. 1598-1605, set., 2014.

DEVLIN, T.M. **Manual de Bioquímica com correlações clínicas.** 7 ed. São Paulo: Blucher, 2011.

LEVY, J. A.; GAGIOTI, S. M.; CAVALIERI, M. J.; PEREIRA, J. R. **Doença de McArdle: registro de caso.** Arquivo Neuro-Psiquiatria, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 411-414, 1980.

LOREZONI, P. J. **Doença de McArdle com rabdomiólise induzida por rosuvastatina: relato de caso.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria. São Paulo, v. 65, n. 3, Set, 2007.

LORENZONI, P. J. **Estudo da condução nervosa motora na doença de McArdle.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, São Paulo, v. 63, n. 3, p. 874-877, 2005.

OLIVEIRA, Georgeta. **Doença de McArdle-caso clínico.** Acta pediátrica Portuguesa. Matosinhos, v. 37, n. 4, p. 165-167, Jun, 2016.

OUSSAMAH, F.B; CAZALLA, F; VADILLO, A. **Da insuficiência renal aguda ao diagnóstico da doença de McArdle.** Nefrología. Cantabria, v. 33, n. 4, Fev, 2008.

SCALCO, Renata Siciliani. **De**



II CONBRACIS
II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde

intolerância ao exercício à melhora funcional: o fenômeno *second wind* na identificação da doença de McArdle.
Arq. Neuro-Psiquiatr. São Paulo, vol.72 n.7, Jul, 2014.

VIEIRA, J. C. F.; CARNEIRO, F. M.; ASSÊNCIO-FERREIRA, V. J. **Alteração de deglutição em um caso de glicogenose.** Revista CEFAC, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 34-39, 2004.

