

# Spierpijn tijdens warming-up bij een 12-jarige jongen

Marianne Koenraads, Jolet A. den Boer, Henk Kerkhoff en Theo C.J. Sas

- ACHTERGROND** De ziekte van McArdle is een erfelijke spierziekte, veroorzaakt door een gebrek aan myofosforylase. De ziekte presenteert zich met pijnlijke spierkrampen na explosieve inspanning met soms rhabdomyolyse, myoglobininurie en acuut nierfalen tot gevolg.
- CASUS** Een 12-jarige jongen bezocht de poliklinieken Kindergeneeskunde en Neurologie in verband met spierpijn in zijn benen tijdens de warming-up van het voetbal, die verdween na een korte rustpauze. Uit nadere anamnese bleek dat hij al vanaf zeer jonge leeftijd last had van pijn in zijn benen tijdens lopen. Een verhoogd serumconcentratie creatinekinase in combinatie met het kenmerkende klachtenpatroon deed de diagnose 'ziekte van McArdle' vermoeden, wat werd bevestigd door moleculair-genetisch onderzoek.
- CONCLUSIE** Er bestaat nog geen effectieve gentherapie; een multidisciplinaire benadering door neuroloog, kinderarts, fysiotherapeut en diëtist is gewenst.

Spierpijn op kinderleeftijd is vaak onschuldig en van voorbijgaande aard, maar kan het symptoom zijn van een erfelijke spierziekte, zoals een myofosforylasedeficiëntie. Dit is een metabole ziekte waarbij spieren snel vermoeid raken en pijnlijke spierkrampen kunnen optreden, soms met rhabdomyolyse en myoglobininurie en in ernstige gevallen acuut nierfalen als gevolg. De ziekte wordt vaak pas laat in het leven herkend, waardoor patiënten soms jaren met onbegrepen klachten of een verkeerde diagnose rondlopen. In dit artikel beschrijven we de ziektegeschiedenis van een 12-jarige jongen met deze ziekte.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Patiënt A**, een 12-jarige jongen, bezocht de poliklinieken Kindergeneeskunde en Neurologie in verband met klachten van pijn in zijn benen tijdens rennen. Vooral tijdens de warming-up van het voetbal had hij last van stijve spieren en een raar gevoel in zijn benen. Na een korte rustpauze verdwenen deze klachten en kon hij de voetbalwedstrijd zonder problemen uitspelen. Bij uitgebreidere anamnese bleek hij al langer vermoeidheidsklachten te hebben en eigenlijk ook al zijn hele leven last te hebben van spierpijn. Hij zat volgens ouders tot zijn 7e levensjaar nog vaak in de buggy omdat hij bij lopen spierpijn kreeg en ging huilen. Op 5-jarige leeftijd had hij al eens een kinderarts bezocht in verband met deze klachten. Een röntgenfoto van de heupen toonde toen geen afwijkingen.

Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, behoudens platvoeten; dit werd door de kinderarts destijds als mogelijke oorzaak voor de klachten gezien. In de jaren hierna had hij nog meermalen de huisarts bezocht, maar nooit meer met deze klachten, waar-

*Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht.*

*Afd. Kindergeneeskunde: drs. M. Koenraads,  
arts-assistent Kindergeneeskunde;*

*drs. J.A den Boer en dr. T.C.J. Sas, kinderartsen.*

*Afd. Neurologie: dr. H. Kerkhoff, neuroloog.*

*Contactpersoon: drs. M. Koenraads*

*(Koenraads.m@gmail.com).*

## UITLEG

**Rabdomyolyse** Acute stijging van de creatinekinase-activiteit in het serum van meer dan 10, vaak meer dan 50 maal de bovengrens van de referentiewaarde, gevolgd door een snelle daling van dit enzym. De aandoening gaat al dan niet gepaard met myoglobinurie. De ernst van de verschijnselen varieert van een vrijwel symptomloze manifestatie, tot ernstige spierzwakte en orgaanfalen – voornamelijk acuut nierfalen – met een mortaliteit van 10%. Men onderscheidt verworven en genetische vormen.

**Niet-ischemische onderarmtest** Test waarbij de patiënt repeterende hand-knijp oefeningen uitvoert, met gebruik van een handknijpveer gedurende 1 min, met maximale kracht (afgewisseld 1 sec contractie, 1 sec rust). Hieraan voorafgaand wordt bloed afgenomen voor een uitgangswaarde van de concentraties ammoniak en lactaat. Vervolgens vindt een tweede en een derde bloedafname plaats, 1 en 10 minuten na de inspanning, ook ter bepaling van de concentraties ammoniak en lactaat. Als er geen of een geringe verhoging (< 1,5 maal) van de concentratie lactaat is, bij een normale stijging van de concentratie ammoniak, dan is er een verdenking op een stoornis in de glycolyse of glycogenolyse.

door er daarna ook geen aandacht meer voor is geweest. Zijn ouders waren niet consanguïen en hij had een oudere broer zonder klachten.

Bij uitgebreid lichamelijk onderzoek vonden wij geen afwijkingen. Laboratoriumonderzoek liet verhoogde transaminasewaarden zien (referentiewaarden tussen haakjes): ASAT 288 U/l (< 56 U/l); ALAT 128 U/l (< 41 U/l). Ook de waarden van LDH en creatinekinase (CK) waren sterk verhoogd: LDH: 2932 U/l (< 450 U/l); CK: 22.791 U/l (< 200 U/l). Het bloedbeeld, de ureumconcentratie en de creatinineconcentratie waren normaal. Het urineonderzoek leverde geen afwijkingen op. Genetisch onderzoek toonde 2 verschillende heterozygote mutaties in het *PYGM* ('glycogen phosphorylase muscle')-gen, namelijk een stopcodon in plaats van de code voor arginine op plaats 50 in het eiwit, en een code voor glycine in plaats van serine op plaats 204 in het eiwit. Daarmee werd de diagnose 'ziekte van McArdle' gesteld, een myofosforylasedeficiëntie.

Enkele maanden later kwam patiënt naar de Spoedeisende Hulp wegens colakleurige urine. Hij had zonder warming-up een explosieve inspanning geleverd en kreeg daarna forse pijn in zijn kuitspieren, waarna hij donkere urine produceerde. Laboratoriumonderzoek toonde explosief verhoogde waarden voor CK (332.441 U/l) en LDH (30.357 U/l) en verhoogde transaminasewaarden (ASAT: 2982 U/l; ALAT: 643 U/l). In de urine werd myoglobine aangetoond. Onder de diagnose 'myoglobinurie na forse inspanning bij de ziekte van McArdle' werd hij

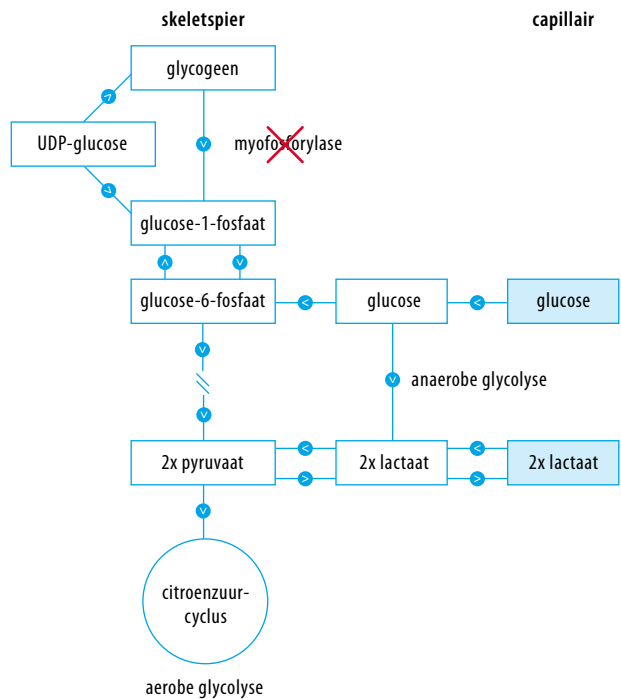
opgenomen op de kinderafdeling en behandeld met hyperhydratie. Hij kon na 4 dagen in goede conditie worden ontslagen en kreeg het advies vóór inspanning oraal sucrose in te nemen en explosieve inspanning te vermijden.

## BESCHOUWING

## PATHOFYSIOLOGIE

De ziekte van McArdle, ook wel glycogenose type V of myofosforylasedeficiëntie genoemd, behoort tot de meest voorkomende genetische myopathieën.<sup>1</sup> De ziekte heeft een geschatte prevalentie van 1:100.000,<sup>2</sup> en heeft een autosomaal recessief overervingspatroon.<sup>1</sup>

In skeletspieren van gezonde individuen zorgt het enzym myofosforylase voor de afbraak van glycogeen tot glucose-1-fosfaat. Dit wordt omgezet in glucose-6-fosfaat, dat vervolgens aerobe glycolyse kan ondergaan, een proces waarbij energie vrijkomt (figuur). Door een gebrek aan myofosforylase kunnen patiënten met de ziekte van McArdle geen energie uit de glycogeen voorraad van de spier verkrijgen. Hun spieren zijn voor de energievoorziening dus afhankelijk van glucose uit de bloedbaan.<sup>1</sup>



**FIGUUR** Schematische weergave van het glycogeenmetabolisme in skeletspieren, met daarin aangegeven welke omzetting is geblokkeerd bij de ziekte van McArdle, ook wel myofosforylasedeficiëntie of glycogenose type V genoemd (UDP = uridinedifosfaat).

**DIAGNOSE**

De ziekte kan worden herkend op basis van 4 klinische kenmerken:<sup>1,3</sup> (a) inspanningsintolerantie, met pijnlijke spierkrampen na heftige inspanning, vooral na isometrische contracties zoals bij gewichtheffen of traplopen; (b) hoge concentraties CK in het serum, ook als geen zware inspanning heeft plaatsgevonden; (c) één of meer episodes van rabdomyolyse en myoglobulinurie na heftige inspanning; (d) het 'second wind'-fenomeen, wat pathognomonisch is voor de ziekte van McArdle.<sup>1,3,4</sup> Dit laatste fenomeen houdt in dat de inspanningstolerantie 6-10 min na het begin van de inspanning plotseling sterk verbetert. Dit wordt verklaard doordat er dan meer circulerend glucose beschikbaar is voor de werkende spier en de vetzuuroxidatie is toegenomen.<sup>3,4</sup>

De diagnose wordt gesteld door een ischemische of een niet-ischemische onderarmtest (zie uitleg) en kan worden bevestigd door moleculair genetisch onderzoek naar mutaties in het *PYGM*-gen.<sup>1,5</sup> Dit gen ligt op chromosoom 11 en codeert voor myofosforylase. Patiënten met de ziekte van McArdle hebben mutaties op beide allelen van dit gen.<sup>6</sup>

De diagnose 'ziekte van McArdle' wordt meestal pas gesteld in het 2e of 3e decennium van het leven. Bij jonge kinderen (< 10 jaar) is de diagnose lastig omdat ze niet altijd de typische kenmerken vertonen. Onze patiënt ondervond ook al op zeer jonge leeftijd pijn in zijn benen tijdens lopen. Wanneer bij kinderen een verdenking bestaat op een inspanningsintolerantie moet de behandelaar dus extra aandacht besteden aan de anamnese. Initieel bloedonderzoek naar verhoogde CK-waarden kan de basis vormen voor verdere diagnostiek.<sup>3</sup>

Bij spierkramp of myoglobulinurie na inspanning moeten differentiaaldiagnostisch andere glycogenosen, stoornissen in de vetzuuroxidatie of mitochondriale aandoeningen worden overwogen.

**MULTIDISCIPLINAIRE BENADERING**

Wanneer de diagnose 'ziekte van McArdle' is gesteld, is een multidisciplinaire begeleiding door neuroloog, kinderarts, fysiotherapeut en diëtist gewenst. Het is belangrijk de patiënt goed te instrueren om in het geval van donkergekleurde urine direct medische hulp te zoeken, zodat nierschade kan worden voorkomen. Er bestaat nog geen effectieve gentherapie voor de ziekte van McArdle. De inspanningstolerantie lijkt echter te verbeteren met lage doses creatine (60 mg/kg/dag), het innemen van sucrose per os 5 min vóór de start van inspanning en een dieet dat rijk is aan koolhydraten.<sup>1,7</sup>

- **Spierpijn en een verhoogde creatinekinaseconcentratie bij kinderen kunnen het symptoom zijn van de ziekte van McArdle, een erfelijke spierziekte.**
- **Patiënten met deze ziekte krijgen acute spierkrampen na hevige inspanning of isometrische contracties, soms met spierafbraak (rabdomyolyse) en myoglobulinurie tot gevolg.**
- **Pathognomonisch voor de ziekte is het 'second wind'-fenomeen: een plotse, sterke verbetering in de inspanningstolerantie 6-10 minuten na het begin van inspanning.**
- **Er bestaat nog geen gerichte behandeling; afname van de klachten kan bereikt worden met een koolhydraatrijk dieet, het innemen van sucrose vóór inspanning en regelmatig trainen met lage intensiteit onder medische supervisie.**

Het leveren van explosieve inspanning moet worden vermeden. Regelmatig trainen met lage intensiteit onder medische supervisie is echter therapeutisch en verhoogt de inspanningscapaciteit.<sup>3,8,9</sup>

**PROGNOSE**

In principe is de ziekte van McArdle geen levensbedreigende aandoening, maar aanhoudende inspanning ondanks hevige spierpijn kan leiden tot myoglobulinurie met acuut nierfalen tot gevolg.<sup>10</sup> Een derde van de patiënten krijgt in de loop van het leven ook last van blijvende proximale spierzwakte, ten gevolge van chronische spierschade door rabdomyolyse.<sup>1,7</sup>

**CONCLUSIE**

Chronische spierpijn en vermoeidheid bij kinderen kunnen symptomen zijn van de ziekte van McArdle. Een verhoogde CK-concentratie kan de basis vormen voor verdere diagnostiek. Er bestaat nog geen gerichte behandeling. Voor de begeleiding van de patiënt is een multidisciplinaire benadering gewenst.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: T. Sas ontving financiële vergoeding voor lezingen en de ontwikkeling van educatieve presentaties op het gebied van pediatrie endocrinologie die niet gerelateerd waren aan dit artikel.

Aanvaard op 5 maart 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2668

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4:568-77. Review.
- 2 Haller RG. Treatment of McArdle disease. *Arch Neurol.* 2000;57:923-4.
- 3 Pérez M, Ruiz JR, Fernández Del Valle M, et al. The second wind phenomenon in very young McArdle's patients. *Neuromuscul Disord.* 2009;19:403-5.
- 4 Ørngreen MC, Jeppesen TD, Andersen ST, et al. Fat metabolism during exercise in patients with McArdle disease. *Neurology.* 2009;72:718-24.
- 5 Zutt R, Van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, Verschuuren JG, De Visser M. Recidiverende rabdomyolyse: zoek naar de onderliggende aandoening. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;54:A2290.
- 6 Andreu AL, Nogales-Gadea G, Cassandrini D, Arenas J, Bruno C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myol.* 2007;26:53-7.
- 7 Quinlivan R, Beynon RJ, Martinuzzi A. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD003458.
- 8 Pérez M, Foster C, González-Freire M, Arenas J, Lucia A. One-year follow-up in a child with McArdle disease: exercise is medicine. *Pediatr Neurol.* 2008;38:133-6.
- 9 Pérez M, Maté-Muñoz JL, Foster C, et al. Exercise capacity in a child with McArdle disease. *J Child Neurol.* 2007;22:880-2.
- 10 Delibaş A, Bek K, Ezgü FS, Demircin G, Oksal A, Öner A. Acute renal failure due to rhabdomyolysis in a child with McArdle disease. *Eur J Pediatr.* 2008;167:939-40.