



Caso Clínico

Artículo español

Diagnóstico del defecto de Mioadenilato Deaminasa: test de ejercicio en Isquemia, biopsia muscular y secuenciación masiva del exoma.

Mioadenilate Deaminase defect diagnosis: Ischemic exercise test, muscular biopsy and whole exome sequency.

Juan José Nava Mateos¹, Raquel Besse Díaz², Vicente Gómez del Olmo², Olivia Sánchez Sánchez², Diego Ramón Cebrián Novella², María Soledad Añón Roig¹, Marta Rosas Cancio Suárez²

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. España.

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal. España.

Resumen

El déficit de mioadenilato deaminasa (MADA) es una de las causas de miopatía metabólica más frecuentes. Los pacientes afectados por este déficit enzimático pueden permanecer asintomáticos o bien presentar diferentes grados de afectación muscular, desde la fatigabilidad precoz, hasta una miopatía grave. Para su diagnóstico es fundamental el test de ejercicio en isquemia (TEI), en el que se aprecia elevación del lactato, pero no del amonio. El defecto de MADA puede ser primario o secundario a otra enfermedad muscular. La confirmación ha de realizarse con estudio genético del gen AMPD1. Hasta la fecha, la técnica utilizada es la secuenciación de Sanger o la detección de mutaciones más prevalentes. Teniendo en cuenta la dificultad de diferenciar un defecto de MADA primario o secundario, la secuenciación completa del exoma puede ser de gran ayuda.

Como ejemplo ilustrativo presentamos el caso de un varón de 28 años con fatigabilidad y elevación de la CPK. La sospecha diagnóstica de déficit (MADA) se apoyó principalmente en el test de ejercicio en isquemia y ausencia de datos sugestivos de otras miopatías. Posteriormente se confirmó el diagnóstico con análisis genético mediante secuenciación masiva del exoma, sin necesidad de biopsia muscular.

Palabras clave

Mioadenilato deaminasa; test de ejercicio en isquemia; amonio; lactato; biopsia muscular; secuenciación masiva del axoma.

Abstract

Mioadenilate defect is a frequent cause of metabolic myopathy. We can find a variety of clinic features. Patients can be asymptomatic or they present different degrees of muscular impairment, from early fatigability to severe miophaty. Miodanilate Deaminase diagnosis requires a pathological anaerobic exercise test, with no rise of ammonium and rise of lactate. This fact should make us think about this defect. Mioadnilate Deaminase defect can be originated by other muscular diseases. Diagnosis confirmation needs genetic studies. Most often Sanger sequence and prevalent mutations are the genetic technics used. Probably, next generation sequence (NGS) could help us to discern between primary and secondary defects of enzyme.

We report the caso of 28 years-old man with early fatigability and dystrophy sign who was diagnosed of Mioadenilate Deaminase. We supported the diagnosis with anaerobic exercise test. Later, we confirmed the diagnosis with genetic analyse using next generation sequence.

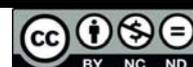
KEYWORDS

Mioadenilate deaminase; ischaemic exercise test; ammonium; lactate; muscle biopsy; whole exom sequence.

* Autor para correspondencia.

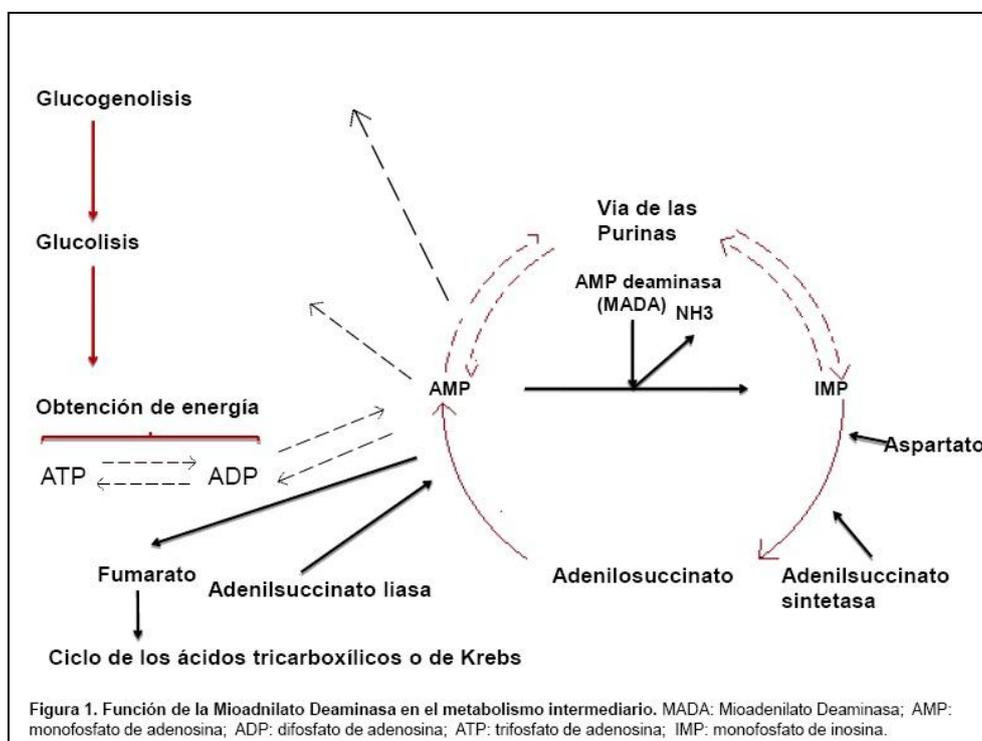
Correo electrónico: navamateos@gmail.com (Juan José Nava Mateos).

Recibido el 23 de octubre de 2016; aceptado el 31 de octubre de 2016.



Introducción:

El déficit de MADA (ORPHA 45) se estima como una de las causas más frecuentes de miopatía de origen metabólico, aunque es mucho más frecuente el defecto secundario a otra miopatía. La prevalencia se desconoce. Su herencia es autosómica recesiva. La MADA esta codificada por el gen *AMPD1* (OMIM 615511), localizado en el cromosoma Cr1p13.2. Dicha enzima cataliza^{1, 2} la formación de monofosfato de inosina (IMP) y amonio a partir de monofosfato de adenosina (AMP); esta reacción contribuye a la formación de trifosfato de adenosina (ATP) a partir de difosfato de adenosina (ADP) (Figura 1).



La generación de ATP es necesaria para la contracción muscular, por lo que un déficit de esta enzima condiciona un defecto en la generación de energía. La prevalencia es desconocida según el informe del portal orphanet de enfermedades raras.

La expresión clínica de la enfermedad es muy variable. Se estima que el 1% de la población caucásica presenta mutaciones en el gen de la MADA, sin necesariamente desarrollar una enfermedad muscular por ello. En los casos en los que el defecto de MADA es primario, la expresión fenotípica es altamente variable. Podría decirse que el hallazgo más frecuente entre aquellos que presentan miopatía es la elevación de la CPK, con un amplio intervalo de valores. En cuanto a la clínica, existen individuos que no presentan ningún tipo de manifestación y otros con diferente grado de afectación muscular, desde la fatigabilidad precoz, calambres musculares e intolerancia al ejercicio hasta debilidad muscular progresiva^{3, 4}.

En la mayor parte de pacientes el defecto de MADA es secundario a otras miopatías. Se puede deducir por tanto, que su diagnóstico es por descarte de otras miopatías y que exclusivamente con una demostración de defecto de actividad como se aprecia en el TEI, es insuficiente para aseverar que la enfermedad muscular se debe a un defecto de MADA exclusivamente^{5, 6, 7}.

En todas las miopatías la anamnesis es fundamental. Es importante valorar el tratamiento con fármacos que causan elevación de la CPK, siendo el principal protagonista las estatinas; descartar la exposición a tóxicos, interrogar sobre la presencia de síntomas constitucionales, fiebre.

De forma dirigida hay que interrogar al paciente por la tolerancia al ejercicio y el tipo de ejercicio tolerado, síntomas de inflamación muscular, coluria, mialgias tras ejercicio, antecedentes de traumatismo reciente y el patrón diario en el caso de que exista debilidad muscular. Tan importante es la anamnesis que en algunos casos puede orientarnos a patologías concretas, como es el fenómeno de segundo aliento en la Enfermedad de Mc Ardle (fatiga muscular al inicio del ejercicio que posteriormente desaparece y permite continuar con éste).

No hay que olvidar que las inyecciones intramusculares pueden elevar la CPK. Una vez realizada la historia clínica solicitaremos análisis de sangre para valorar función tiroidea, electrolitos, autoinmunidad. El electromiograma nos ayudará a confirmar la afectación muscular y descartar una causa neurógena de elevación de la CPK.

Descartados los traumatismos, el ejercicio excesivo, la exposición a tóxicos (alcohol, cocaína), el hipotiroidismo, las alteraciones electrolíticas, las enfermedades autoinmunes (polimiositis, dermatomiositis) y causas neurógenas (distrofias con miotonía, parálisis periódicas) de elevación de la CPK hemos de realizar el test de ejercicio en isquemia (TEI)^{5, 6, 7} o test de ejercicio en condiciones anaerobias. Dicho test explora el metabolismo muscular en condiciones de anaerobiosis, determinando las concentraciones de amonio y lactato previas al test y posteriormente en diferentes

tiempos (por ejemplo en el minuto 0, 1, 3, 5 y 10). El test normal presenta ascenso de lactato y de amonio tras la realización de ejercicio en anaerobiosis o isquemia; en el caso de presentar un defecto en la MADA, elevará el lactato, sin elevarse el amonio. Este hallazgo es el que sugiere un defecto de MADA^{5,7}.

Es en este momento del proceso diagnóstico cuando tendremos en cuenta que podemos encontrar defecto de la MADA secundarios a otras patologías musculares, es decir, no debido a un defecto primario de la MADA, sino debido a otra enfermedad que causa daño muscular y por tanto secundariamente a este daño pierde la función en mayor o menor medida de la MADA⁸.

En este estadio del diagnóstico adquiere importancia el análisis de acilcarnitinas (alteradas en defectos de la beta oxidación mitocondrial y transporte de la carnitina) y la realización de la biopsia muscular para valorar la presencia de lípidos, análisis de la cadena respiratoria mitocondrial y realización de técnicas inmunohistoquímicas para proteínas estructurales musculares.

Objetivos:

Plantear una alternativa de diagnóstico a la biopsia muscular en las miopatías, proponiendo como primer paso el análisis fenotípico exhaustivo, en el que se incluye como herramienta principal el test de ejercicio en isquemia. En el final del proceso, para llegar al diagnóstico definitivo, se propone el uso de la secuenciación masiva del exoma, ya que en el caso descrito y en un gran número de miopatías, existen numerosos genes que pueden ser los causantes de la miopatía.

Aumentar el índice de sospecha del defecto de MADA, siendo fundamental para ello la realización e interpretación del test de ejercicio en isquemia.

Material y métodos:

Describimos el caso de un varón de 28 años que es valorado en la consulta de Medicina Interna en relación a elevación persistente de la CPK, con dificultad para pasar de la sedestación a la bipedestación, precisando apoyo manual. No recibe tratamiento farmacológico ni refiere exposición a tóxicos. El paciente presenta cierta disminución de la capacidad de ejercicio con respecto a sujetos de su edad. No refiere cambios inflamatorios en grupos musculares ni pérdida de masa muscular. No ha presentado coluria, mialgias ni calambres musculares. No presenta síntomas constitucionales ni fiebre. No fenómeno de segundo aliento. No ha presentado dolor torácico ni disnea, así como disminución de la agudeza visual o auditiva.

En la exploración física llama la atención un temblor fino distal de reposo que desaparece con los movimientos y la necesidad de apoyarse en una superficie para pasar de la sedestación a la bipedestación. La maniobra de Gowers es positiva (apoyo de los brazos en las piernas para poder pasar de la sedestación a la bipedestación). La fuerza está conservada, así como la sensibilidad en todas sus modalidades. Los reflejos osteotendinosos son simétricos, no exaltados, no se evidencia la presencia de fasciculaciones ni clonus. No presenta signos de atrofia en la musculatura proximal ni distal. La exploración cardiopulmonar es normal, así como la abdominal.

En la bioquímica sanguínea destacaba un valor de CPK de 5257 UI/l, LDH: 434 UI/l, GOT: 90 UI/l, GPT: 90 UI/l.

El electromiograma evidenciaba un patrón miopático crónico con principal afectación en cuádriceps, sin datos de denervación ni reinervación, y una velocidad de conducción normal.

Teniendo en cuenta estos resultados se realizó un TEI^{5,6} en el que se evidenciaba ascenso de lactato, pero no de amonio.

Posteriormente se determinaron concentraciones de acilcarnitinas con objeto de descartar patología del catabolismo lipídico, con resultado normal.

Teniendo en cuenta los hallazgos anteriormente descritos, se realizó la secuenciación masiva del exoma, ya que las miopatías que se diagnostican con los métodos anteriores están descartadas y el resto son de origen genético. Se decidió no realizar biopsia muscular, ya que la secuenciación a priori revelaría el gen implicado y por tanto para el diagnóstico no hace imprescindible la biopsia.

La secuenciación del exoma se realizó en DNA extraído de leucocitos de sangre periférica (MagNa Pure, Roche), Panel Trusight NextSeq 500 de Illumina, análisis bioinformático DNAnexus y VariantStudy. Confirmación por secuenciación de Sanger (BigDye v3.1 Applied Biosystems). Análisis bioinformático de mutaciones (Alamut Visual Interactive Biosoftware Mutalyzer).

La búsqueda bibliográfica se realizó en Pubmed, embase, scielo. Se realizó una revisión de las bases de datos más relevantes, usando los términos de búsqueda más apropiados a cada una para recuperar el mayor número de artículos sobre el tema.

Resultados:

Tras este estudio se decide realizar secuenciación masiva del exoma, situándose la sospecha entre un defecto primario de MADA y un defecto de esta enzima secundario a otra patología muscular.

La secuenciación del exoma identificó dos polimorfismos funcionales del gen de la MADA (gen AMPD1), C133T (Gln454Ter) y C242T (Pro81Leu) en heterocigosis. No se identificaron polimorfismos ni mutaciones para genes implicados en distrofias musculares, metabolismo lipídico (incluyendo el gen PNPL2A relacionado con el déficit de acilglicérido lipasa), glucogenosis y otras enfermedades musculares con elevación de la CPK.

Discusión:

El defecto de MADA pertenece al grupo de errores congénitos del metabolismo que pueden causar miopatía. El espectro de afectación va desde la elevación de la CPK asintomática hasta la miopatía grave^{3, 4}. En cuanto a la sospecha de dicho defecto, esta ha de establecerse con la ausencia de elevación de los niveles de amonio en el TEI 5. Este hecho permite aseverar que existe un defecto de la MADA, sin poder decir si es primario o secundario a otra miopatía. Este hallazgo es de suma importancia puesto que el pensar que se trate de un defecto primario nos puede llevar al error de no diagnosticar la patología por la cual se produce la miopatía.

En el TEI 5, el defecto de MADA como citamos se caracteriza por ausencia de elevación del amonio tras ejercicio en anaerobiosis^{6, 7}. Es relativamente frecuente encontrar una elevación de lactato menor que en sujetos sanos. Existe la modalidad del test de ejercicio en aerobiosis^{7, 9}, pero hasta la fecha existe mayor información referente al TEI y está mejor estandarizado.

Para que el ascenso de láctico y de amonio sean representativos, el lactato ha de elevarse entre 3 y 5 veces sobre el valor basal y el amonio tras la isquemia ha de llegar a una concentración máxima entre 90-140 mmol/l.

Como hemos comentado anteriormente, no evidenciar ascenso de amonio tras ejercicio anaerobio con ascenso de lactato, ha de hacer sospechar un defecto de MADA, continuando el estudio descartando otras miopatías y en caso de resultar negativo, análisis genético con sospecha de MADA (Figura 2).

Una vez descartadas las causas más comunes de miopatía (hipotiroidismo, tóxicos, fármacos, autoinmunidad) con un TEI sin aumento del amonio y aumento de lactato (con esto descartamos las glucogenosis musculares y apoya el defecto de MADA), hay que realizar determinación de acilcarnitinas para explorar el catabolismo lipídico muscular. Valores de acilcarnitinas normales descartan defectos de beta oxidación mitocondrial y defectos del transporte de la carnitina, aunque en este caso pueden permanecer normales en periodos de reposo. En este escalón diagnóstico habría que plantearse la realización de una biopsia muscular por varios motivos: 1) Realización de técnicas inmunohistoquímicas para descartar una distrofia muscular. 2) Descartar la presencia de vacuolas lipídicas, fundamentalmente para descartar un déficit de acilglicérido lipasa, cuyo defecto no afecta a la concentración de acilcarnitinas. 3) En casos de alta sospecha clínica de enfermedad mitocondrial (sordera neurosensorial, retinosis pigmentaria, alteraciones hormonales, epilepsia, ictus, etc.) realizar estudio de la cadena respiratoria^{9, 10}.

En el caso expuesto no se realizó biopsia muscular y se realizó secuenciación masiva del genoma. Esto se debe a que llegando al punto de haber descartado las miopatías con expresión en el metabolismo, que se pueden identificar con análisis de metabolitos en plasma, las potenciales causas eran concretas. Por orden de probabilidad que se contemplaban eran en primer lugar un defecto de MADA, en segundo una distrofia muscular y en tercero un déficit de acilglicérido lipasa. El diagnóstico definitivo, con independencia del resultado de una biopsia, dependería del análisis genético posterior, con lo que para evita la secuenciación gen a gen, según las sospechas diagnósticas, se realizó directamente una secuenciación masiva del exoma, que daría información en relación a las mutaciones que presentase el paciente en las patologías mencionadas, incluso podría identificar polimorfismos o variantes que no producen enfermedad de la MADA en caso de asociarse a otra de las miopatías anteriormente mencionadas.

El resultado, como se menciona anteriormente es el hallazgo de dos polimorfismos funcionales, que sin mutaciones en otros genes de patologías que producen miopatía, se consideran como causales de enfermedad muscular en el paciente.

Actualmente no está establecido el uso de la secuenciación masiva del genoma en las miopatías, pero sin lugar a dudas y desde nuestra experiencia, una vez descartadas las causas que se pueden diagnosticar sin análisis genético, este es de gran utilidad. En el proceso diagnóstico llega un momento en el que no se puede avanzar más, adquiriendo un papel fundamental el análisis genético. El principal problema es realizar la secuenciación del gen de la enfermedad sospechada o la realización de las mutaciones más prevalentes para esa enfermedad ya que en muchas ocasiones nos lleva a resultados negativos, teniendo que elegir otro gen candidato de esta o bien de otra enfermedad (la segunda sospecha clínica), prolongándose el diagnóstico del paciente y los costes. Con la realización de la secuenciación masiva del genoma evitamos la secuenciación gen a gen, consiguiendo en gran parte de los casos un diagnóstico preciso.

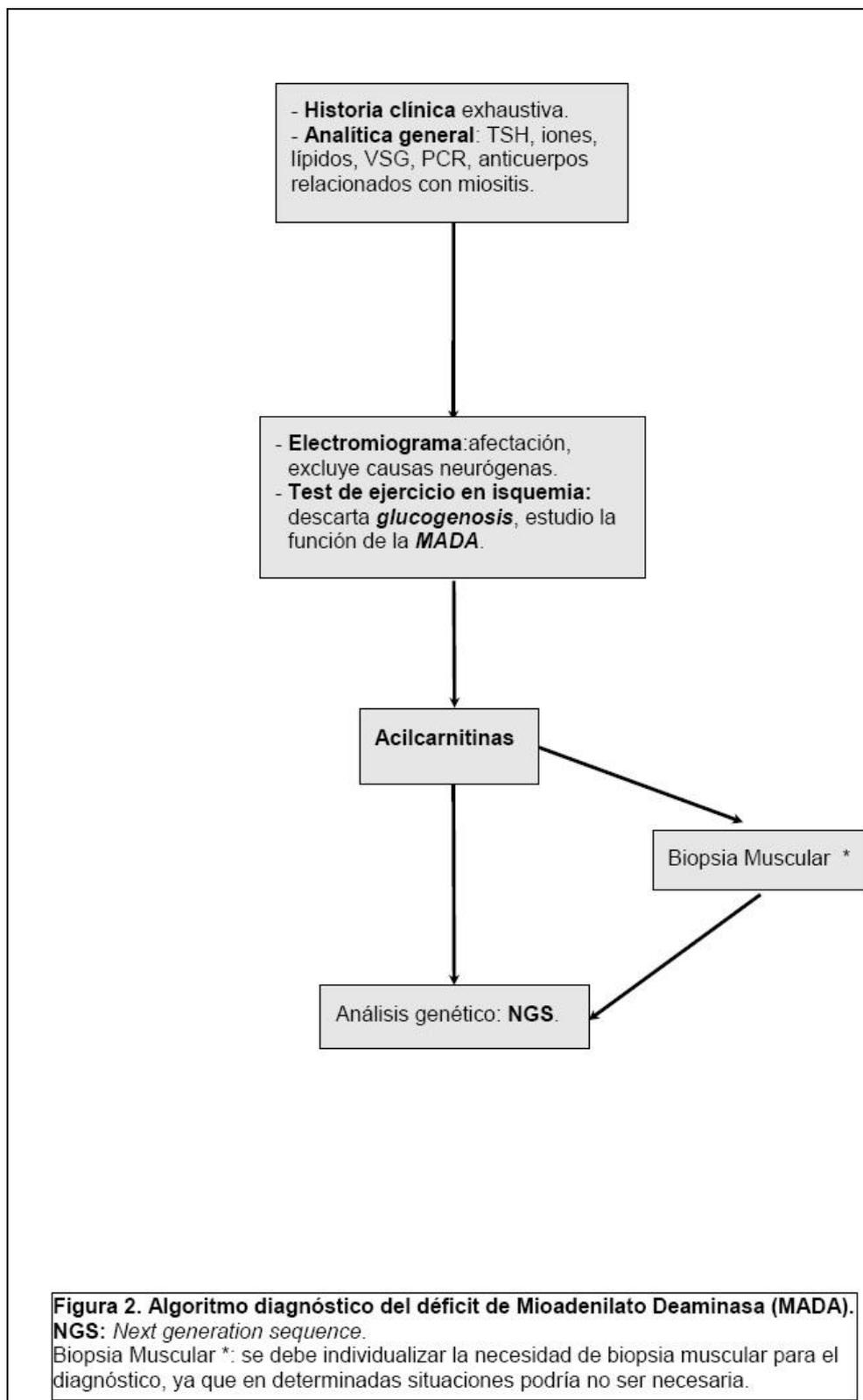
En el caso concreto del defecto de MADA, el diagnóstico prácticamente es de exclusión con otras enfermedades musculares, con lo que siempre podemos estar ante la posibilidad de un defecto secundario⁸. Si realizásemos la secuenciación del gen de la MADA, (gen AMPD1, Cr 1p13), podríamos encontrarnos con un resultado negativo y por tanto deberíamos buscar otro gen. En este segundo caso es donde podemos encontrarnos con mutaciones del gen AMPD1 que no causan la miopatía del paciente o que no es la única alteración genética responsable de la miopatía, pues como citamos anteriormente, un 1% de la población caucásica puede presentar mutaciones o polimorfismos que no tienen necesariamente que ocasionar enfermedad. En cuanto a la realización de la biopsia muscular, en el caso de sospecha de defecto de MADA la indicación es relativa, puesto que si están descartadas el resto de miopatías, la secuenciación nos informará que del defecto del gen, a priori sin necesidad de biopsia muscular.

En los casos en los que no se realice biopsia muscular hay que tener seguridad de que se trata de una miopatía de evolución no agresiva y de origen genético, puesto que en caso de que no ser así, probablemente sea necesaria la biopsia para descartar un proceso autoinmune muscular (pese a pruebas de autoinmunidad negativas).

Por otra parte, el resultado de una biopsia muscular que no oriente a una enfermedad en concreto, junto con el defecto de MADA documentado en el TEI, puede inducir a realizar el análisis del gen AMPD1.

El resultado de este análisis si no demuestra mutaciones o polimorfismos funcionales no es problemático, ya que hemos de continuar en el diagnóstico de la miopatía.

Diferente es el caso de encontrar mutaciones o polimorfismos funcionales, que siguiendo el argumento diagnóstico, establecen el diagnóstico del defecto de MADA.



Esta segunda situación puede llevar a error, puesto que hay enfermedades musculares con mínima expresión en la biopsia muscular que ocasionan un defecto secundario de MADA y que pueden tener polimorfismos o mutaciones que no necesariamente ocasionen enfermedad¹⁰.

En esta situación es donde juega un papel crucial la secuenciación masiva del exoma, puesto que permite diferenciar si el defecto es exclusivo del gen AMPD1 o bien existen mutaciones en otro gen con mayor probabilidad ocasione la miopatía.

Actualmente no existe ningún tratamiento que restaure la funcionalidad del enzima. Se ha utilizado la administración de D-Ribosa de forma continua y 30-60 minutos previamente al ejercicio. Administrándose previamente al ejercicio se consigue mejora de la tolerancia a este. El efecto de la D-Ribosa es transitorio. Los efectos secundarios que se han evidenciado en los pocos estudios realizados son diarrea (más frecuente cuando la dosis supera 200 mg/kg/h en casos de administración continua y por vía oral) e hipoglucemia leve asintomática (más frecuente en administración endovenosa), puesto que estimula la liberación de insulina. La ribosa administrada presenta una fracción que se transforma en glucosa y que es utilizada para la síntesis de purinas, siendo esta la que interesa en el defecto de MADA ^{1, 11, 12}.

Conclusiones:

El déficit de MADA es una causa frecuente de miopatía metabólica con expresión fenotípica variable. El hallazgo que nos debe sugerir este defecto en el TEI es la presencia de un ascenso de lactato discreto en muchos casos, en otros normal, y ascenso nulo del amonio. Dicho hallazgo confirma una actividad insuficiente de la MADA, pudiendo ser el origen primario o secundario. La biopsia muscular no es indispensable para el diagnóstico, se ha de individualizar su indicación. En determinados pacientes se puede realizar directamente el estudio genético.

En los casos en los que se prescindiera de biopsia, el estudio genético de elección es la secuenciación masiva del exoma, ya que si se trata de un defecto de MADA secundario demostrará el gen responsable de la miopatía. Si no se realiza biopsia muscular, es importante descartar una miopatía progresiva y/o grave, en la que la información obtenida de la biopsia muscular tendría implicaciones en el tratamiento.

Conflicto de intereses:

- Juan José Nava Mateos declara no tener conflicto de intereses.
- Raquel Besse Díaz declara no tener conflicto de intereses.
- Vicente Gómez del Olmo declara no tener conflicto de intereses.
- Olivia Sánchez Sánchez declara no tener conflicto de intereses.
- Diego Ramón Cebrián Novella declara no tener conflicto de intereses.
- María Soledad Añón Roig declara no tener conflicto de intereses.
- Marta Rosas Cancio Suárez declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Goebel HH. and Bardosi A. Myoadenylate Deaminase Deficiency. *Klin Wochenschr* 1987; 65 (21): 1023–33.
2. Morisaki T, Gross M, Morisaki H, Pongratz D, Zöllner N, Holmes EW. Molecular basis of AMP deaminase deficiency in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jul 15; 89(14):6457-61.
3. Abe M, Higuchi I, Morisaki H, Morisaki T, Osame M. Myoadenylate deaminase deficiency with progressive muscle weakness and atrophy caused by new missense mutations in AMPD1 gene: case report in a Japanese patient. *Neuromuscul Disord*. 2000 Oct;10(7):472-7.
4. Goebel HH, Bardosi A, Conrad B, Kuhlendahl HD, DiMauro S, Rumpf KW. Myoadenylate deaminase deficiency. *Klin Wochenschr*. 1986 Apr 1; 64(7):342-7.
5. Livingstone C, Chinnery PF, Turnbull DM The ischaemic lactate ammonia test. *Ann Clin Biochem*. 2001 Jul; 38(Pt 4):304-10.
6. Volpi L1, Ricci G, Orsucci D, Alessi R, Bertolucci F, Piazza S, Simoncini C, Mancuso M, Siciliano G. Metabolic myopathies: functional evaluation by different exercise testing approaches. *Musculoskelet Surg*. 2011 Aug; 95(2):59-67.
7. Tarnopolsky M. Exercise testing in metabolic myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Feb;23(1):173-86.
8. Fishbein WN. Myoadenylate Deaminase Deficiency: Inherited and acquired forms. *Biochem Med*. 1985 Apr; 33(2):158-69.
9. Y. Rannou F et al. Diagnostic Algorithm for Glycogenoses and Myoadenylate Deaminase Deficiency Based on Exercise Testing Parameters: A Prospective Study. *PLoS One*. 2015 Jul; 24;10 (7).
10. Navarro-Abia V, Aparicio-Meix JM. Confirmación genética del déficit de mioadenilato desaminasa. *Rev Neurol*. 2014; 59: 382-3. Myoadenylate deaminase deficiency: clinico-pathological and molecular study of a series of 27 Spanish cases. *Clin Neuropathol*. 2009 Mar-Apr; 28(2):136-42.
11. Wagner DR, Gresser U, Zöllner N. Effects of oral on Muscle Metabolism during Bicycle Ergometer in AMPD-Deficient Patients. *Ann Nutr Metab* 1991; 35 (5):297-302.
12. Gross M, Reiter S, Zöllner N. Metabolism of D-Ribose Administered Continuously to Healthy Persons and to Patients with Myoadenylate Deaminase Deficiency. *Klin Wochenschr*. 1989 Dec 4; 67(23):1205-13.
13. Teijeira S et al. Myoadenylate deaminase deficiency: clinicopathological and molecular study of a series of 27 Spanish cases.
14. Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009 Mar;10(3):97-121.
15. Tein I. Metabolic myopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 1996 Jun; 3(2):59-98.

16. Fiayes DJ, Summers BA, Morgan-Hughes JA (1982) Myoadenylate deaminase deficiency or not?. Observations on two brothers with exercise-induced muscle pain. *J Neurol Sci.* 1982 Jan; 53(1):125-36.
17. Conal C. Kar, PhD, Carl M. Pearson, MD. Muscle Adenylate Deaminase Deficiency. Report of six new cases. *Arch Neurol.* 1981 May; 38(5):279-81.
18. Arenas J1, Martín MA. Metabolic intolerance to exercise. *Neurologia.* 2003 Jul-Aug; 18(6):291-302.
19. Fishbein WN, Armbrustmacher VW, Griffin JL. Myoadenylate deaminase deficiency: a new disease of muscle. *Science* 1978 May;200 (4341):545-548.
20. Norman B, Glenmark B, Jansson E. Muscle AMP deaminase deficiency in 2% of a healthy population. *Muscle Nerve* 1995 Feb;18:239-241.
21. Morisaki T, Gross M, Morisaki H, Pongratz D, Zöllner N, Holmes EW. Molecular basis of AMP deaminase deficiency in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Jul 15; 89(14):6457-61.
22. Goebe! HH, Bardos: A, Conrad B, Kuhlendahl HD, Di Mauro S, Rumpf KW (1986) Myoadenylate deaminase deficiency. *Klin Wochenschr.* 1986 April; 64(7):342-7.
23. Tonin P1, Lewis P, Servidei S, DiMauro S. Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol.* 1990 Feb; 27 (2): 181-5.