

Malattia di Tarui e Malattia di McArdle: differenze nel profilo di lattato durante e dopo l'esercizio fisico

(Unique exercise Lactate profile in Muscle phosphofructokinase deficiency (Tarui disease); difference Compared with McArdle disease)

Piirilä P, Similä ME, Palmio J, Wuorimaa T, Ylikallio E, Sandell S, Haapalahti P, Uotila L, Tyynismaa H, Udd B and Auranen M.
Frontiers in Neurology, 2016 May 30;7:82

La malattia di Tarui o glicogenosi di tipo VII (GSDVII) e la malattia di McArdle o glicogenosi di tipo V (GSDV) sono caratterizzate da intolleranza all'esercizio fisico, crampi e mioglobinuria o rhabdmiolisi e da livelli ematici di lattato molto bassi durante l'esercizio fisico. La malattia di Tarui è dovuta alle mutazioni del gene PFKM, che codifica per l'isoenzima muscolare fosfofruttochinasi (PFK), un enzima chiave nella regolazione della glicolisi anaerobica. Tale difetto determina una compromissione della tappa della fosforilazione del fruttosio 6-fosfato a fruttosio 1,6-bisfosfato. Nella malattia di McArdle è presente invece un difetto più proximale nel processo della glicolisi che compromette l'attività dell'enzima glicolitico miofosforilasi.

In questo studio gli autori hanno voluto studiare i profili di lattato e ammonio in due fratelli affetti da GSDVII associati ai sintomi dei pazienti in seguito al test da sforzo spiroergometrico. Sono stati inoltre studiati due pazienti affetti da GSDV e otto soggetti sani come gruppo di controllo.

Nella malattia di Tarui, l'utilizzo del glicogeno durante l'esercizio anaerobico viene interrotto a causa della mancanza dell'enzima PFKM che porta a bassi livelli di lattato durante l'esercizio fisico. Tuttavia, nei test spiroergometrici un aumento tardivo del lattato da due a tre volte il valore basale è stato osservato negli intervalli di tempo da 10-30 minuti dopo l'esercizio. Per quanto sappiamo, questo studio dimostra per la prima volta che il profilo dei livelli di lattato durante l'esercizio fisico sia utile per distinguere la malattia di Tarui dalla malattia di McArdle. A riposo e durante un blando esercizio, le molecole di adenosina trifosfato (ATP) vengono generate mediante la fosforilazione ossidativa aerobica. L'esercizio fisico più intenso determina una richiesta energetica aumentata che può essere ottenuta sfruttando principalmente il metabolismo anaerobico a partire dai depositi di glicogeno.

Tale richiesta determina l'accumulo del lattato nel sangue e l'eliminazione di esso genera anidride carbonica (CO₂) aumentando la ventilazione e l'esalazione di CO₂ legata all'assorbimento di ossigeno (O₂). Contemporaneamente, l'attivazione della via catabolica degli acidi nucleici come fonte di energia produce ammoniaca.

Nei nostri pazienti con malattia di Tarui, una lieve attività residua della PFKM, pari al 3-4%, è stata osservata nell'analisi dell'attività enzimatica, ciò potrebbe portare ad un lieve aumento del lattato durante l'esercizio fisico.

Tuttavia, se l'attività residua della PFKM aumentasse il livello di lattato, l'aumento del lattato dovrebbe iniziare durante l'esercizio con un livello massimo di lattato 2-4 min dopo l'esercizio fisico e non dopo 10-30 minuti dallo sforzo fisico come qui riportato.

I nostri risultati suggeriscono l'attivazione di una via alternativa del metabolismo del glicogeno nei pazienti con malattia di Tarui: via dei pentosi fosfato (PPP), nella quale dal glucosio 6-fosfato si ottiene gliceraldeide 3-fosfato che può entrare nella via glicolitica portando alla produzione di lattato. Tale via non prevede l'attività della PFKM e potrebbe probabilmente spiegare l'aumento tardivo del lattato, 10-20 min dopo l'esercizio fisico, osservato nella malattia di Tarui rispetto ai controlli in cui l'aumento massimo di lattato avveniva 2-4 min dopo l'esercizio.

Durante e dopo l'esercizio sono stati osservati eccezionalmente alti livelli di ammonio che deriverebbero dall'utilizzo eccessivo di proteine a causa del ridotto metabolismo del glicogeno.

Nella malattia di McArdle, il difetto della fosforilasi muscolare compromette il metabolismo del glicogeno all'inizio del ciclo glicogeno-litico, determinando nessun aumento dei livelli di lattato nel sangue durante o dopo l'esercizio fisico.

In letteratura ci sono diverse evidenze riguardanti i livelli ematici di ammonio nei pazienti con GSDV. L'eterogeneità della malattia sarebbe alla base delle differenze osservate.

In conclusione, gli autori hanno osservato l'associazione della GSDVII con bassi livelli ematici di lattato durante l'esercizio fisico e un tardivo incremento di tali livelli in seguito al test da sforzo. Inoltre i risultati hanno mostrato eccezionalmente alti livelli di ammonio durante e dopo l'esercizio. Il profilo del lattato differenzia i pazienti affetti da GSDVII da quelli affetti da GSDV e aiuta il medico nella scelta del test genetico specifico.

In letteratura questo fenomeno non era stato osservato in precedenza e ci suggerisce la necessità di avviare nuovi studi riguardanti il metabolismo del glucosio in pazienti con rari disturbi da deposito di glicogeno.

Nell'impostazione diagnostica, si consiglia di utilizzare la spiroergometria su bicicletta con un monitoraggio sufficientemente lungo (30-40 minuti) dei livelli di lattato e ammonio successivamente l'esercizio fisico.