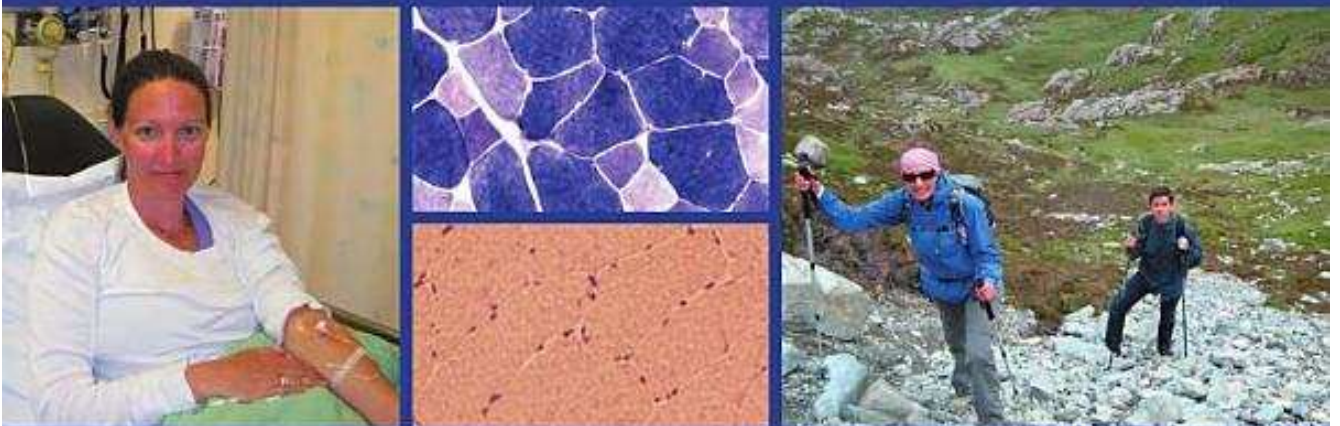


# The McArdle Disease Handbook

A guide to the scientific and medical  
research into McArdle Disease,  
explained in plain English.



Kathryn Elizabeth Birch, Ph.D.



Association for Glycogen Storage Disease (UK) Ltd  
Registered charity no. 1132271

Materiale protetto da copyright.

# Guida pratica

## alla malattia di McArdle

Guida alla ricerca medica e scientifica sulla malattia di McArdle, spiegata con un linguaggio accessibile a tutti.

Kathryn Elizabeth Birch, dottoressa ricercatrice

# Guida pratica per la malattia di McArdle

---

Una guida alla ricerca medica e scientifica  
sulla malattia di McArdle, spiegata con linguaggio  
accessibile a tutti.

Kathryn Elizabeth Birch, dottoressa ricercatrice

Pubblicata da

**Association for Glycogen Storage Disease (UK) LTD**

Versione 1.1

Prima pubblicazione: agosto 2011

Versione 1.1 : settembre 2011

Pubblicata da:

**Association for Glycogen Storage Disease (UK) LTD**

Old Hambleton Racecourse, Sheardley Lane, Droxford, Hants. SO32 3QY

Società a responsabilità limitata registrata in Inghilterra col numero 698112

Organizzazione benefica registrata numero 1132271

[www.agsd.org.uk](http://www.agsd.org.uk)

ISBN 978-0-9569658-1-3

Copyright .....

Esclusivamente per utilizzo personale. Riproduzione, distribuzione e vendita vietata sotto qualsiasi forma salvo previa autorizzazione dell'autore e dell'editore.

In caso di discrepanze tra le diverse traduzioni linguistiche del Manuale, la versione prevalente sarà la versione inglese originale.

## **Avvertenze**

Salvo diversa dichiarazione, questo Manuale esprime i punti di vista e le opinioni dell'autrice, Kathryn Birch, e non già i punti di vista e le opinioni di AGSD-UK o di Vodafone World of Difference.

Lo scopo del Manuale è di divulgare le ricerche scientifiche e le conoscenze sulla Malattia di McArdle con un linguaggio semplice, accessibile alle persone affette dalla malattia di McArdle e a tutti gli interessati. Non intende sostituirsi al parere del medico di famiglia o dello specialista. Le informazioni contenute in questo Manuale sono, per quanto consta all'autrice, corrette. Per chi avesse dubbi circa l'accuratezza delle informazioni contenute nel Manuale, si rimanda alla fonte originale (vedi Bibliografia). Laddove non esistano informazioni esaustive, l'autrice ha pensato di trarre spiegazioni logiche dalle osservazioni pratiche riportate da persone affette da McArdle. Eventuali teorie ed opinioni personali dell'autrice sono espressamente dichiarate. Per la natura stessa della ricerca, le conoscenze scientifiche e le teorie correnti sulla malattia di McArdle potrebbero mutare nel corso del tempo e di conseguenza potrebbero essere confermate o confutate. Si raccomanda di consultare frequentemente il sito web di AGSD-UK per assicurarsi di disporre della versione del Manuale più aggiornata.

## Foto di copertina

Sinistra: Le persone affette dalla malattia di McArdle possono presentare un grave deterioramento muscolare, indicato dall'aumento dei livelli di creatinichinasi. C'è il rischio di sofferenza renale per cui potrebbe rendersi necessario il ricovero in ospedale. Stacey Reason e Dan Chambers hanno entrambi riportato danni muscolari con livelli di creatinfosfochinasi superiori a 200.000 IU/L (circa mille volte il livello normale).

Destra: sforzandosi di ritrovare la forma fisica attraverso un'elevata attività aerobica e l'ausilio di tecniche come l'utilizzo di racchette da trekking (vedi foto), nell'estate 2010 Stacey Reason e Dan Chambers hanno percorso le 210 miglia della "Walk over Wales". Alcuni malati di McArdle non possono raggiungere questi risultati e permangono gravemente menomati: allo stato attuale, la ricerca sta cercando di capirne i perché. Un grazie a Stacey e a Dan per averci permesso di pubblicare le loro foto.

Centro: la malattia di McArdle è causata dall' assenza nei muscoli della glicogeno- fosforilasi. Può essere diagnosticata con biopsia muscolare. Si innesca una reazione chimica che dà una colorazione rosso-violacea in presenza dell'enzima glicogeno- fosforilasi.

Immagini di biopsia muscolare per gentile concessione della Prof.ssa Caroline Sewry, Great Ormond Street Hospital, London e RJA Orthopedic Hospital, Oswestry.

Centro in alto: muscolo normale con presenza dell' enzima glicogeno- fosforilasi.

Centro in basso: muscolo di persona affetta da malattia di McArdle,privo di enzima.

## Definizione dei termini usati nel Manuale

In questa guida, per "persona con McArdle " si intende una persona che ha ricevuto una diagnosi definitiva di malattia di McArdle (in cui l'enzima glicogeno- fosforilasi non è attivo nelle cellule scheletriche dei muscoli). Gli ammalati di McArdle hanno due copie difettose del gene *PYGM*. In un malato di McArdle entrambe le copie del gene *PYGM* presentano una mutazione che inibisce la funzionalità muscolare dell'enzima glicogeno- fosforilasi.

Per "persona non colpita da McArdle" si intende, nel Manuale, una persona "normale", che non presenta mutazioni in nessuna delle due copie del gene *PYGM*. Le persone non colpite da McArdle hanno due copie normali del gene *PYGM*. Le copie normali del *PYGM* non presentano mutazioni e sono atte ad attivare la

funzione muscolare della glicogeno- fosforilasi. Le persone non colpite da McArdle hanno livelli normali di glicogeno- fosforilasi nelle cellule muscolari.

"Portatore" è il termine usato per descrivere una persona che ha una copia normale, senza mutazioni, del gene *PYGM* e una copia difettosa dello stesso gene, con una mutazione. Un portatore presumibilmente presenterà un livello di glicogeno- fosforilasi muscolare pari a metà del normale. I portatori solitamente non manifestano sintomi della malattia di McArdle.

Ulteriori definizioni verranno fornite nel Manuale volta per volta. Esiste anche un glossario alla fine del Manuale per termini scientifici o medici usati ripetutamente nella Guida che difficilmente si trovano sui comuni dizionari di inglese.

## Ringraziamenti

Desidero ringraziare Vodafone World of Difference (UK), fondazione benefica per aver finanziato due mesi di questo progetto. Ringrazio la AGSD-UK per aver supportato la mia richiesta di fondi. Un ringraziamento speciale ad Andrew Wakelin ( Coordinatore della AGSD-UK McArdle) per i suoi commenti sulla bozza del Manuale. Il mio progetto di ricerca, varato dalla AGSD-UK e dall'Institute of Orthopaedics, presso il RJAH Orthopaedic Hospital, Oswestry, mi ha dato l'opportunità di avvicinarmi alla malattia di McArdle. Desidero ringraziare tutti i malati di McArdle che hanno condiviso con me le loro esperienze e sollevato i quesiti più interessanti e cruciali.

Grazie anche a mamma, papà e a Madelyn per il loro costante interessamento, incoraggiamento e per le loro considerazioni sul Manuale.

Sono molto grata a mio marito, James Birch, per la sua infinita pazienza e il suo sostegno.

## Finanziamenti per il progetto

Kathryn Birch (nata Wright) ha sottoposto un progetto alla fondazione benefica Vodafone World of Difference che l'ha felicemente accolto e finanziato secondo i criteri della "World of Difference UK". Tale sovvenzione ha consentito alla AGSD-UK di impiegare Kathrin Birch da gennaio a marzo 2010 per la stesura di questo Manuale. La stesura è successivamente proseguita ed è stata portata a termine dall'autore su base volontaria non retribuita. Kathrin Birch non ha intenti competitivi in ambito finanziario o accademico.

## Commenti e feedback sul Manuale

Per contattare l'autrice, visitare il sito dell'AGSD-UK : [www.agsd.org.uk](http://www.agsd.org.uk), aprire la "Contact us" page e cliccare su "McArdle Disease Handbook".

# Sommario

Capitolo.....	Pagina
1 <b>Introduzione alla malattia di McArdle.....</b>	<b>6</b>
2 <b>Sintomi e diagnosi della malattia di McArdle.....</b>	<b>12</b>
3 <b>Genetica della malattia di McArdle.....</b>	<b>30</b>
4 <b>Esercizio fisico, contrazioni muscolari e contratture (crampi muscolari).....</b>	<b>44</b>
5 <b>Il danno muscolare causa livelli di creatin chinasi e di mioglobina elevati.....</b>	<b>54</b>
6 <b>Fonti di energia nelle cellule muscolari.....</b>	<b>59</b>
7 <b>Integratori dietetici .....</b>	<b>76</b>
8 <b>Gli effetti dell'età sui sintomi della malattia di McArdle.....</b>	<b>83</b>
9 <b>Differenze nella gravità dei sintomi tra i malati di McArdle .....</b>	<b>95</b>
10 <b>Aspetti mentali ed emozionali della malattia di McArdle.....</b>	<b>104</b>
11 <b>Gli effetti della malattia di McArdle sull'attività sessuale, la gravidanza, il parto.....</b>	<b>111</b>
12 <b>Farmaci, attività ed altri fattori che costituirebbero un rischio aggravato per i malati di McArdle.....</b>	<b>118</b>
13 <b>La malattia di McArdle può aumentare il rischio di altre malattie.....</b>	<b>124</b>
14 <b>Gli specialisti di McArdle e i medici di famiglia.....</b>	<b>131</b>
15 <b>Modelli di McArdle possono essere impiegati per testare le cure.....</b>	<b>135</b>
16 <b>Potenziati terapie per la malattia di McArdle.....</b>	<b>139</b>
17 <b>Note sul Manuale e sulle informazioni in esso contenute.....</b>	<b>153</b>
18 <b>Glossario.....</b>	<b>162</b>
19 <b>Bibliografia.....</b>	<b>167</b>
20 <b>Indice analitico.....</b>	<b>185</b>

# 1 Introduzione alla malattia di McArdle

La malattia di McArdle è causata dall'assenza dell'enzima glicogeno fosforilasi muscolare nelle cellule dei muscoli. Questo enzima è una speciale proteina che gioca un ruolo fondamentale nella trasformazione del glicogeno in glucosio nelle cellule muscolari. Il glucosio può così essere utilizzato per fornire energia che permetta al muscolo di contrarsi e generare movimento. Nei malati di McArdle, la glicogenofosforilasi muscolare non funziona. Durante l'esercizio fisico, le cellule muscolari dei malati di McArdle esauriscono tutta la loro energia e non sono in grado di generarne altra. In breve tempo, la mancanza di glucosio causa stanchezza e rigidità dei muscoli durante l'attività fisica e può portare a dolore e danni muscolari.

In mancanza di glicogeno fosforilasi muscolare, il glicogeno presente nelle cellule muscolari non può trasformarsi in glucosio. Il glicogeno perciò si accumula nelle cellule dei muscoli, ragione per cui la malattia di McArdle è anche nota come "glicogenosi".

La malattia di McArdle prende il nome dal dott. Brian McArdle, che pubblicò la prima relazione medica relativa ad un suo paziente che presentava questa patologia muscolare.



## 1.1 Breve storia della malattia di McArdle

Le contrazioni muscolari servono per generare movimento. Le cellule muscolari necessitano di una fonte di energia per poter eseguire contrazioni muscolari. L'attività anaerobica scatena immediatamente uno sforzo di grande intensità, paragonabile all'accelerazione di un autobus. Durante l'attività anaerobica, il glucosio all'interno delle cellule muscolari si scinde producendo ATP. L'ATP è la fonte di energia delle cellule muscolari. La scissione del glucosio per produrre ATP si chiama "glicolisi". Tuttavia, solo una piccola quantità di glucosio è presente nelle cellule muscolari e si esaurisce entro qualche minuto di attività anaerobica.

Le cellule dei muscoli contengono anche riserve molto più grandi di glicogeno. Il glicogeno può essere convertito in glucosio con un processo chiamato "glicogenolisi". In persone non affette da malattia di McArdle, il processo per trasformare il glicogeno in glucosio richiede diversi enzimi, tra cui la "glicogeno fosforilasi muscolare".

La malattia di McArdle è causata dalla mancanza dell'enzima glicogeno fosforilasi muscolare nelle cellule dei muscoli. Nei malati di McArdle, la glicogeno fosforilasi muscolare è o assente o inattiva. Le cellule dei muscoli non sono in grado di trasformare il glicogeno immagazzinato in glucosio, perciò esauriscono il glucosio e l'energia. Il rapido esaurimento del glucosio causa affaticamento e rigidità muscolare nelle persone affette da McArdle, quando praticano attività anaerobica (Rommel et al., 2006), ma le loro condizioni migliorano quando l'attività cessa.

I malati di McArdle devono riposare finché l'energia si ripristina nelle cellule muscolari attraverso un altro processo, come l'ossidazione degli acidi grassi, o l'apporto di glucosio attraverso il sangue proveniente dal fegato. Un periodo di riposo è necessario perché questi processi alternativi producono energia più lentamente rispetto alla glicogenolisi (il metodo che normalmente sfrutta la glicogeno fosforilasi). Una volta che questi processi cominciano a ricostituire il livello di ATP nelle cellule muscolari, i malati di McArdle possono riprendere ad allenarsi. Questa fase è nota come "second wind" o "rinnovato vigore" (Amato, 2003).

Tuttavia, se i malati di McArdle continuano ad allenarsi senza riposare, le cellule muscolari esauriscono tutta l'ATP disponibile e non possono attingere a nessuna fonte di energia. Ciò può causare danni alle cellule muscolari (rhabdomiolisi) e crampi muscolari (contratture fisse): in entrambi i casi i malati di McArdle sperimenteranno dolore muscolare. In seguito a rhabdomiolisi, i componenti delle cellule muscolari distrutte vengono liberati nel sangue. Un enzima normalmente presente nelle cellule muscolari, chiamato creatin chinasi (CK) o creatin fosfochinasi (CPK), viene rilasciato nel sangue in seguito a danno muscolare. Un esame del sangue eseguito dal medico di famiglia o in laboratorio può essere utile per misurare la quantità di CK nel sangue che, a sua volta, fornisce un'indicazione dell'entità del danno subito dal muscolo. I componenti delle cellule muscolari distrutte vengono trasportati dal flusso sanguigno fino ai reni. La mioglobina è un'altra proteina liberata dalla disgregazione delle cellule muscolari. La mioglobina trasportata dal sangue arriva ai reni, dove viene espulsa dal corpo attraverso l'urina, che assume una colorazione rosso-scuro/caramello (mioglobinuria o proteinuria). Un effetto raro ma grave di estremo danno muscolare, è l'ostruzione, da parte delle cellule distrutte, del sistema di filtraggio dei reni, che ne impedisce il funzionamento causando un blocco renale (Martin et al., 2001; DiMauro et al., 2002; Quinlivan et al., 2008).

## 1.2 Qual è la causa della malattia di McArdle?

La malattia di McArdle è causata dall'assenza dell'enzima glicogeno fosforilasi (Mommaerts, 1956; Schmid et al.,1959). Un enzima è una proteina che ha la funzione specifica di trasformare o scindere un composto in un altro. La glicogeno fosforilasi muscolare scompone il glicogeno in glucosio-1-fosfato. Una mutazione del gene PYGM responsabile della glicogeno fosforilasi muscolare, impedisce la produzione di glicogeno fosforilasi muscolare attiva.

### **1.3 La malattia di McArdle fa parte della famiglia delle glicogenosi**

Molti enzimi sono coinvolti nella scomposizione del glicogeno in glucosio. Se una mutazione interviene nell'enzima e ne impedisce il funzionamento, ciò causerà la mancata scomposizione del glicogeno e dei suoi componenti in glucosio. Le malattie causate dalla mutazione di un enzima adibito alla trasformazione del glicogeno sono chiamate "glicogenosi (GSDs)". Nella tabella 1.1 sono elencate le glicogenosi attualmente conosciute. Si possono trovare altre informazioni sulle glicogenosi consultando il sito web dell'AGSD-UK ([www.agsd.org.uk](http://www.agsd.org.uk)). Il sintomo predominante in tutte le glicogenosi è un'intolleranza all'attività fisica.

L'accumulo di glicogeno è comune a tutte le glicogenosi tranne alla GSD 0. Tarnopolsky et al. (2006) ha definito la malattia di McArdle come la glicogenosi più diffusa.

La GSD VIII è causata da una mutazione della fosforilasi b chinasi. La fosforilasi b chinasi è essenziale per l'attivazione dell'enzima muscolare glicogeno fosforilasi. Tuttavia, i sintomi della GSD VIII non sono molto simili a quelli della malattia di McArdle, forse perchè in assenza di fosforilasi b chinasi intervengono meccanismi diversi per l'attivazione della glicogeno fosforilasi muscolare (Orngreen et al., 2009).

### **1.4 Perché si chiama "malattia di McArdle"?**

La malattia di McArdle prende il nome dal dott. Brian McArdle, il medico di famiglia britannico che per primo pubblicò una relazione che descriveva un paziente affetto dalla malattia. Nel 1951, il dott. McArdle descrisse un paziente maschio di 30 anni al quale una leggero sforzo fisico causava dolore ai muscoli, mentre un esercizio prolungato causava spossatezza e rigidità. Il dolore sottosforzo era percepito in tutti i muscoli del corpo, ma soprattutto alle braccia o alle gambe. Il dolore obbligava il paziente a fermarsi e riposare, ma alla relazione non emerge se dopo un periodo di riposo il paziente fosse in grado di riprendere l'esercizio fisico. Il dott. McArdle si accorse che dopo l'attività fisica il lattato (acido lattico) non aumentava come previsto, e che la glicogenolisi era incompleta. Notò inoltre che i muscoli del suo paziente erano deboli benchè voluminosi. Ecco la sua teoria, rivelatasi estremamente perspicace: "dev'essere colpa... del sistema enzimatico...sembra che il paziente abbia un problema col metabolismo dei carboidrati...durante lo sforzo dev'essersi verificato un mutamento nella chimica muscolare che ha bloccato la glicogenolisi (McArdle, 1951).

Mommaerts et al. (1956) scoprì che la malattia di McArdle era causata dalla sola perdita della glicogeno fosforilasi muscolare e non di altri enzimi correlati. Schmid et al. (1959) raccolse campioni di vari muscoli scheletrici di un malato di McArdle (muscoli situati tra schiena e spalle, centroschiena, polpaccio) e riscontrò un'assenza di glicogeno fosforilasi attiva in tutti questi muscoli. Testò quindi i diversi enzimi coinvolti nella scissione del glicogeno e identificò la causa della malattia nell'inibizione della produzione di glucosio-1-fosfato per inattività della glicogeno fosforilasi muscolare.

<b>Glicogenosi</b>	<b>Nomi alternativi</b>	<b>Enzima mancante</b>	<b>Nome del gene</b>
GSD 0		Glicogeno sintasi	<i>GYS2</i>
GSD Ia	Malattia di Von Gierke	Glucosio-6-fosfatasi	<i>G6PC</i>
GSD Ib		Glucosio-6-fosfatasi traslocasi	<i>G6PT1</i>
GSD 1c		Trasportatore inorganico di fosfato del reticolo endoplasmatico	<i>NPT-I/NPT-II/NPT-III</i> (non totalmente identificato)
GSD II	Malattia di Pompe	$\alpha$ -1, 4-glucosidasi e $\alpha$ -1, 6-glucosidasi	<i>GAA</i>
GSD III	Malattia di Cori	Enzima deramificante	<i>AGL</i>
GSD IV	Malattia di Andersen	Enzima ramificante	<i>GBE 1</i>
GSD V	Malattia di McArdle	Glicogeno-fosforilasi muscolare	<i>PYGM</i>
GSD VI (e X)	Malattia di Hers	Glicogeno-fosforilasi epatica	<i>PYGL</i>
GSD VII	Malattia di Tarui	Fosfofruttochinasi	<i>PFK</i>
GSD IX	Insufficienza di fosforilasi-b-chinasi	Fosforilasi-b-chinasi (assenza di una delle quattro sub-unità)	<i>PHKA2</i>
GSD XI	Sindrome di Fanconi-Bickel	Trasportatore di glucosio	<i>GLUT2</i>

Tabella 1.1 Lista delle glicogenosi attualmente identificate

### 1.4.1 Altri nomi della malattia di McArdle

La malattia di McArdle è anche nota come McArdle, sindrome di McArdle, insufficienza di fosforilasi muscolare, insufficienza di miofosforilasi, miopatia di McArdle, insufficienza di glicogeno fosforilasi muscolare e glicogenosi(GSD) tipo V. La denominazione "di McArdle", tuttavia, sebbene in uso appare scorretta perchè non evidenzia che il dott. Brian McArdle ne è lo scopritore. ("miopatia" è denominazione generica applicata alle malattie muscolari.)

### 1.4.2 Altri nomi e abbreviazioni della glicogeno fosforilasi muscolare

Glicogeno fosforilasi, fosforilasi, fosforilasi muscolare a e b, miofosforilasi, PYGM, GP-M, MGP, alfa-1, 4-glucano ortofosfato glicosiltransferasi, EC 2.4.1.1.

## 1.5 Come posso spiegare la mia malattia di McArdle agli amici e parenti che non ne hanno mai sentito parlare?

Questo è il mio consiglio di come descriverci la malattia ad amici e parenti che non ne hanno mai sentito parlare:

" I muscoli utilizzano glucosio come energia per muoversi. Non c'è molto glucosio nei muscoli, perciò dopo un paio di minuti di esercizio fisico (anaerobico) sostenuto, il glucosio si esaurisce. Ci sono anche riserve di glicogeno nel muscolo e c'è un enzima chiamato "glicogeno fosforilasi muscolare" che normalmente trasforma il glicogeno in glucosio e che fornisce al muscolo altra energia per continuare lo sforzo. Nei malati di McArdle, questo enzima non funziona, così il muscolo finisce l'energia e non può procurarsene altra. Se continua l'esercizio anaerobico, il muscolo praticamente "muore di fame" e può danneggiarsi. Tuttavia, se il malato di McArdle si riposa un pò, i muscoli ricevono energia dal glucosio contenuto nel sangue o da altre fonti, per esempio dal grasso corporeo. Il malato di McArdle può così continuare ad allenarsi".

## 1.6 Buone prospettive per i malati di McArdle

Il futuro è promettente per i malati di McArdle. Da quando, 60 anni fa, Brian McArdle pubblicò la prima documentazione sulla malattia, molti passi avanti sono stati fatti dalla ricerca. (come evidenziato in questa Guida). Esistono gruppi di ricercatori in tutto il mondo che si stanno occupando della malattia di McArdle, spaziando dagli studi sull'attività cerebrale( dott. Quinlivan e Edelstyn, UK), a quelli sull'attività fisica e la dieta (dott. Vissing, Danimarca e dott. Haller, USA), alle ricerche per aumentare la quantità di una forma diversa di glicogeno fosforilasi (isoforma cerebrale) sperimentando l'acido valproico sulle pecore in Australia.

Allo stato attuale, vi sono eccellenti specialisti che conoscono molto bene la malattia di McArdle e possono offrire consigli aggiornati ai malati riguardo alla dieta e all' esercizio fisico. La diffusione di Internet ha inoltre permesso ai malati di tutto il mondo di confrontarsi sui sintomi, scambiarsi consigli e trovare assistenza attraverso gruppi di sostegno online.

La ricerca è in corso per migliorare la qualità di vita quotidiana dei malati di McArdle e si sta anche indagando se altri geni (modulatori di fenotipi) possano attenuare la gravità dei sintomi. In una prospettiva più ampia, si stanno considerando vari percorsi di cura che includono la correzione della mutazione genetica che inibisce l'attivazione della glicogeno fosforilasi muscolare o la sostituzione dell'enzima con la glicogeno fosforilasi cerebrale.

Riferimenti on-line:

Informazioni sulla malattia di McArdle e sulle altre glicogenosi sul sito web dell'AGSD-UK:

[www.agsd.org.uk](http://www.agsd.org.uk)

## 2 Sintomi e diagnosi della malattia di McArdle

Il sintomo tipico della malattia di McArdle è il dolore causato dall'esercizio anaerobico ( ad es. movimenti ripetitivi, movimenti rapidi o il mantenimento di una postura). Il dolore inizia dopo qualche minuto di esercizio. Se il malato di McArdle non si ferma a riposare, l'esercizio prolungato può causare crampi dolorosi e una colorazione rosso-caramello può apparire nelle urine a distanza di qualche ora.

Se il malato interrompe l'esercizio con brevi pause di riposo può sperimentare un "second wind" (rinnovato vigore) che gli consente di continuare lo sforzo. Il "second wind" si verifica solo nella malattia di McArdle, perciò rappresenta per lo specialista un'indicazione utile per diagnosticare la malattia.

Ad oggi, la diagnosi si affida normalmente alla biopsia muscolare e/o al test del DNA. La biopsia muscolare è una procedura invasiva ma ha il vantaggio che un solo campione prelevato può essere utilizzato per diagnosticare molte forme diverse di malattie muscolari. Il test del DNA è di solito mirato ad un'area specifica del DNA, perciò è più indicato se c'è già il sospetto della malattia di McArdle.

Il test del DNA è molto attendibile ed è sempre più in uso. Il DNA normalmente si ottiene da un campione sanguigno, perciò è minimamente invasivo.

Poichè la malattia di McArdle è rara, spesso in un primo tempo viene diagnosticata in modo sbagliato e confusa con altre malattie muscolari caratterizzate da infiammazioni muscolari o fatica cronica.

## 2.1 La storia personale dei sintomi descritta da un malato tipico della malattia di McArdle

Il malato tipico di McArdle proverà dolore dopo qualche minuto di esercizio anaerobico.

Questi sintomi saranno impressi nel suo ricordo fin dall'infanzia. Spesso avrà sofferto durante le lezioni di ginnastica a scuola: il bambino McArdle ha grandi difficoltà nel praticare attività come la corsa campestre se l'insegnante non lo fa riposare permettendogli di entrare nella fase di "second wind".

Al di fuori dell'ambito scolastico, molti bambini e adulti di McArdle sviluppano modalità di adattamento che permettono loro di riposare senza che gli altri se ne accorgano: ad esempio fanno finta di allacciarsi le scarpe, si fermano davanti alle vetrine o fingono di usare il telefonino. Alcuni malati scoprono per caso il "second wind" e imparano che se si riposano quando sentono dolore muscolare, poi possono continuare l'attività fisica per un periodo di tempo molto più lungo. Altri malati che non hanno ancora sperimentato il "second wind", possono comunque imparare a riconoscerlo se viene loro insegnato (Quinlivan e Vissing, 2007). La maggior parte dei malati di McArdle sperimentano contratture fisse (muscoli rigidi, contratti, gonfi), spesso in seguito a movimenti intensi. Esempi di attività che possono facilmente causare contratture sono il correre per prendere l'autobus (sforzo intenso), masticare una gomma o pelare patate (sforzo ripetuto), stare piegati o praticare certi esercizi yoga (attività che comportano il mantenere a lungo una posizione). Alcuni malati notano una colorazione rosso-scuro/caramello nelle urine, che è molto comune in seguito a contratture muscolari e si recano al pronto soccorso. Sono comunque rari i casi in cui si riscontrano sofferenza renale e si renda necessaria la dialisi. I malati di McArdle si rendono conto che uno stile di vita molto sedentario rende ancora più difficoltoso qualsiasi sforzo e che, per contro, se si mantengono in forma, riescono a fare di più. Tuttavia, se esagerano nell'esercizio fisico, possono procurarsi dolori muscolari molto acuti che obbligano ad un riposo forzato di diversi giorni per permettere al muscolo di guarire e ristabilirsi. Trascorso questo tempo poi, potrebbero anche trovare che l'esercizio costa loro più fatica e che i muscoli appaiono più deboli di prima. Nella maggior parte dei malati di McArdle, i sintomi rimangono più o meno invariati per tutta la vita, sebbene con l'invecchiamento si possa instaurare una certa astenia.

Questa descrizione raccoglie informazioni pubblicate da Quinlivan e Vissing (2007), da Lucia et al. (2008) e informazioni ricevute da malati di McArdle attraverso gruppi di chat on-line.

### 2.1.1 Attività che i malati di McArdle hanno riscontrato causare dolore/affaticamento nei muscoli.

Ecco ora alcuni esempi di attività che i malati di McArdle hanno riscontrato causare dolore o affaticamento muscolare (informazioni tratte da pubblicazioni scritte, e-mail e conversazioni chat on-line).

<b>Movimenti ripetitivi</b>	<b>Postura prolungata</b>	<b>Movimenti rapidi</b>
Masticare (McArdle, 1951)	Stare accovacciati o rannicchiati	Correre (Lucia et al., 2008a), ad es. per prendere l'autobus
Usare l' apriscatole	Stare in piedi sulle punte	Salire le scale
Lavarsi i denti (Lucia et al., 2008a)	Sollevarre pesi, come scatole o borse (Lucia, 2008)	Camminare veloce, senza soste
Grattugiare formaggio o pelare verdure	Alcune posizioni yoga	Pedalare veloce in bicicletta

Tabella 2.1: attività che causano dolore muscolare ai malati di McArdle. Da pubblicazioni (riferimenti tra parentesi) e conversazioni personali con malati di McArdle (anonime).

## 2.2 Sintomi della malattia di McArdle

I sintomi della malattia di McArdle sono ben definiti e sono riepilogati qui di seguito. Le eccezioni comprendono alcuni casi riferiti di sintomi a tarda insorgenza, che saranno trattati più approfonditamente nel capitolo 8, 1.3

Sono state riscontrate differenze nella gravità dei sintomi: le possibili spiegazioni saranno affrontate nel capitolo 9.

### **I sintomi più comuni della malattia di McArdle (riscontrati in quasi tutti i malati di McArdle):**

- Intolleranza all'esercizio anaerobico; i muscoli si stancano molto rapidamente ed esauriscono l'energia (Lucia et al., 2008a).
- L'esercizio prolungato causa crampi dolorosi (contratture) (Lucia et al., 2008a)
- Mioglobinuria; colorazione rosso-scuro/caramello delle urine dopo esercizio intenso. Lucia et al. (2008a) dice che il colore delle urine dovuto a mioglobinuria è stato descritto dai malati di McArdle come simile a "cola, marsala o vino rosso".
- Il dolore muscolare che si avverte durante intensa attività fisica di solito si instaura fin dall'infanzia (Quinlivan e Vissing, 2007).
- I malati di McArdle sono in grado di sperimentare il "second wind" (rinnovato vigore); se svolgono un riscaldamento dolce e si riposano appena avvertono il dolore, scoprono che possono riprendere ad allenarsi per un tempo molto più lungo. Occorre sottolineare che il fenomeno del "second wind" è tipico della malattia di McArdle (Lucia et al., 2008a). (Tuttavia alcuni malati non sanno come prepararsi al "second wind" o non si accorgono di sperimentarlo se non sotto la guida del medico di famiglia o di uno specialista. (Quinlivan e Vissing, 2007).
- Livelli elevati di creatinasi (CK) nel sangue a riposo, anche quando il malato non ha svolto attività fisica intensa per ore o persino per giorni. Lucia et al. (2008a), afferma che il 100% dei malati di McArdle presenta quantità medie di CK superiori a 200 U/L, e che circa il 50% raggiunge livelli medi di CK di oltre 1000 U/L. (Vedi capitolo 5, 3.2 per ulteriori informazioni sulla creatinasi.)
- Casi sporadici di livelli molto elevati di creatinasi (CK) nel sangue. (Lucia et al., 2008a definisce come "molto elevati" valori nell'ordine di parecchie migliaia di U/L), misurabili dopo ore o giorni dall'esercizio fisico intenso.

### **Sintomi meno comuni della malattia di McArdle (riscontrati solo in alcuni malati):**

- Circa il 33% dei malati lamentano una debolezza permanente dei muscoli più prossimi al tronco ("fixed proximal weakness") (Lucia et al., 2008), quali i muscoli della spalla e della zona pelvica.

- Una caratteristica piuttosto che un sintomo vero e proprio è il fatto che alcuni malati notano che fanno meno fatica ad esercitarsi dopo aver ingerito una bevanda ricca di zucchero o di glucosio, o dopo aver mangiato carboidrati (come pasta o riso) prima dello sforzo fisico (Lucia et al., 2008a).

#### **Alcuni dei sintomi più gravi che possono portare a diagnosticare la malattia di McArdle:**

- Il blocco renale causato da rhabdmiolisi e mioglobinuria e il ricovero in ospedale con i conseguenti accertamenti possono portare alla diagnosi di malattia di McArdle (Biller, 2007).
- Dolore muscolare (mialgia), infiammazione (miosite) e danni causati dalle statine (farmaci per ridurre il colesterolo) possono talvolta portare ad accertamenti in ospedale e ad una diagnosi di malattia di McArdle (Biller, 2007).

### **2.3 Diagnosi di malattia di McArdle**

Si può ipotizzare la malattia di McArdle sulla base dei sintomi sopra descritti, o per coloro che hanno un fratello o una sorella a cui sia stata già diagnosticata la malattia.

Esistono diversi metodi di diagnosi: di ciascuno viene data una breve descrizione con valutazione dei limiti e dei pro e contro nella tabella 2.2. L'elencazione non segue un ordine particolare; per ogni metodo di diagnosi viene data anche un'indicazione di quanto, a mio parere, sia utilizzato.



<b>Tipo di test</b>	<b>Quanto è utilizzato per diagnosticare McArdle?</b>	<b>Il risultato positivo costituisce una diagnosi definitiva di McArdle?</b>	<b>Commenti</b>
Test ischemico/non ischemico dell'avambraccio	Molto utilizzato	No	Questo test fu descritto per la prima volta dal dott. Brian McArdle ed è in uso da circa 50 anni.
Test alla cyclette	Talvolta utilizzato	No	Spesso utilizzato dai ricercatori per studiare gli effetti dell'esercizio o della dieta
Test al tapis-roulant	Raramente utilizzato	No	Particolarmente utilizzato presso la UK McArdle's Clinic
Biopsia muscolare; colorazione di vetrini	Molto utilizzato	Sì	Verifica la mancanza di enzima e l'accumulo di glicogeno. Alta percentuale di successi nel raggiungimento della diagnosi definitiva. Molto invasivo.
Biopsia muscolare; test di attività enzimatica	Raramente utilizzato	Probabilmente no	Alto rischio di risultato falsato. Test invasivo, spesso utilizzato dagli scienziati in passato.
Test genetico del DNA	Recentemente divenuto uno dei metodi più utilizzati	Sì	Alta percentuale di successi nel raggiungimento della diagnosi definitiva. Molto invasivo.
Test di misurazione della creatin chinasi nel sangue	Molto utilizzato	No	I livelli di CK sono invariabilmente elevati in presenza di McArdle, perciò questo semplice esame del sangue può fornire un primo segnale da approfondire.
Elettromiografia (EMG)	Talvolta utilizzato	No	Non diagnostico
Spettrografia a risonanza magnetica (31PMRS)	Raramente utilizzata	No	Soprattutto utilizzata dai ricercatori che studiano i cambiamenti che avvengono nelle cellule muscolari in fase di esercizio. Richiede attrezzature complesse e costose.

Tabella 2.2: Metodi di diagnosi della malattia di McArdle; opinione personale sulla frequenza di utilizzo di ciascun metodo; se offre o meno una diagnosi definitiva; note di rilievo

### 2.3.1 Test sottosforzo

Esistono tre tipi di test sottosforzo: dell'avambraccio, alla cyclette e al tapis-roulant. Tutti e tre hanno lo scopo di verificare se il corpo è in grado di scomporre il glicogeno per produrre glucosio e fornire energia ai muscoli durante l'esercizio fisico.

**Che cosa si testa:** Quando il muscolo di una persona sana è sottoposto a sforzo intenso (esercizio anaerobico), il glucosio libero viene rapidamente consumato. La riserva di glicogeno, per effetto della glicogenolisi, viene decomposta per produrre energia. Durante la glicogenolisi si producono lattato e piruvato. Nelle persone sane la quantità di lattato (acido lattico) e di piruvato dovrebbe aumentare di 5-6 volte (Dubowitz et al., 2007). La glicogenolisi è responsabile della crescita dei valori di lattato e piruvato. Nei malati di McArdle, l'assenza della glicogeno fosforilasi muscolare attiva blocca la glicogenolisi, perciò non si ha il previsto aumento dei livelli di lattato e piruvato.

Nel test ischemico dell'avambraccio, viene utilizzato un manicotto per ridurre l'afflusso del sangue verso il braccio ("ischemico" significa "che riduce il flusso sanguigno".) L'effetto ischemico impedisce al sangue di convogliare verso il muscolo glucosio o acidi grassi. Ciò garantisce che si svolga un esercizio anaerobico e non aerobico. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che si possono ottenere risultati simili e con rischio inferiore di danno muscolare utilizzando un test dell'avambraccio non-ischemico (Niepel, 2004).

**Rischi di effetti collaterali per tutti i test sottosforzo:** il livello di sforzo non deve raggiungere il limite massimo, per evitare gravi complicanze quali la rhabdmiolisi e la mioglobinuria.

Dopo il test, si riscontrano spesso aumenti dei livelli di acido urico (vedi capitolo 13.1 per la relazione tra livello di acido urico e gotta) e di creatinichinasi.

**Limiti:** i test sottosforzo non danno una diagnosi certa di malattia di McArdle. La mancata crescita dei livelli di lattato e piruvato indica una disfunzione metabolica causata dal blocco della glicogenolisi. Molte altre glicogenosi inibiscono la produzione di lattato dopo l'esercizio anaerobico (Lane, 1996). Il test sottosforzo non distingue se il soggetto è affetto da McArdle o da altra malattia metabolica quale, ad esempio, un'altra glicogenosi nota col nome di malattia di Tarui o GSD VII (assenza di fosfofruttochinasi) (Abramsky, 2001). La malattia di Cori (GSD III) e la malattia di Tarui possono lasciare inalterato il livello di lattato dopo il test sottosforzo dell'avambraccio (Biller, 2007).

Se si verifica un lieve aumento di lattato (di 1.5-3 volte il livello a riposo) e un aumento molto sostenuto di ammoniaca, ciò può significare che il soggetto è affetto da una disfunzione che tollera la persistenza di una piccola quantità di enzima. Esempi di disfunzioni di questo tipo sono la fosfogliceromutasi, la fosfoglicerochinasi e le carenze di lattatodeidrogenasi (Abramsky, 2001).

Un'altra disfunzione, caratterizzata però da una riduzione nella produzione di ammoniaca è l'insufficienza di miodenilato-deaminasi (o "MADD" - vedi capitolo 9.3.2). (Lane, 1996). Se un malato di MADD si sottopone a sforzo anaerobico, il livello di lattato aumenta, mentre quello dell'ammoniaca risulta essere più basso del dovuto (Lane, 1996; Abramsky, 2001). Per questo motivo, il livello di ammoniaca nel sangue (ammoniaca plasmatica) viene solitamente misurato sia prima che dopo il test ischemico dell'avambraccio (Lane, 1996).

### **2.3.1.1 Test sottosforzo ischemico o non ischemico dell'avambraccio**

**Come si svolge il test ischemico dell'avambraccio:** Prima del test viene prelevato un campione di sangue. Un manicotto (laccio ben stretto) è avvolto intorno all'avambraccio (o, talvolta, alla coscia). L'avambraccio si contrae stringendo nella mano una pallina di gomma oppure, nel caso della la coscia, la si mantiene contratta quanto più possibile per un minuto o due, fino al dolore estremo. A questo punto, si rilascia il manicotto. Campioni di sangue vengono prelevati (ad es. 1,3,5 e 10 minuti) dopo lo sforzo. Il sangue viene analizzato per stabilire se si sia verificato il previsto aumento di lattato e piruvato.

Dopo lo sforzo, il livello di lattato nel sangue non aumenta (Cush, 2005) nei malati di McArdle, ma aumentano i valori di ammoniaca, che possono salire fino a 360-560ug/dl (Lane, 1996). E' importante che il livello dell'ammoniaca nel sangue aumenti, perchè significa che il soggetto si è esercitato con sufficiente vigore; se così non fosse, il risultato del test potrebbe non essere attendibile (Lane, 1996).

**Rischi del test ischemico dell'avambraccio.** Il test può causare danno muscolare. Crampi, dolore e contratture muscolari possono insorgere in seguito al test (Cush, 2005). C'è anche un lieve rischio di sindrome di scompartimento (vedi capitolo 12.3.2) Il rischio di sindrome di scompartimento è molto più basso se viene eseguito un test non-ischemico. C'è inoltre il rischio di gravi danni muscolari che possono portare a blocco renale ( per maggiori informazioni su rhabdomiolisi e blocco renale vedi capitolo 5). In una relazione pubblicata da Meinck et al. (1982), a un malato di McArdle di 57 anni fu chiesto di sottoporsi al test ischemico dell'avambraccio. Il muscolo dell'avambraccio testato subì un danneggiamento, evidenziato dall'insorgenza di mioglobinuria e da un innalzamento dei livelli di creatinichinasi nel sangue. Il soggetto fu posto sotto osservazione medica e gli fu prescritto di bere molto. Benchè il blocco renale fu scongiurato, gli autori (Meinck et al., 1982) avvertirono che questa eventualità poteva rappresentare un pericoloso effetto collaterale del test ischemico dell'avambraccio.

**Come si svolge il test non-ischemico dell'avambraccio:** Il test non-ischemico (simile a quello sopradescritto ma senza l'utilizzo del manicotto) è quello attualmente consigliato. Una ricerca di Kazemi et al. (2002), ha dimostrato che il test non ischemico è in grado di distinguere i malati di McArdle dai soggetti non affetti. Il test non-ischemico ha molto meno probabilità di causare danni (Niepel, 2004). Il test ischemico, inoltre, può causare molto dolore e fastidio ai malati di McArdle, mentre il test non-ischemico non causa "quasi alcun disagio" (Abramsky, 2001).

**Rischi del test non-ischemico dell'avambraccio:** ritengo che il danno muscolare potrebbe rappresentare un effetto collaterale anche del test non-ischemico se il soggetto si esercita troppo vigorosamente (come descritto da Meinck et al., 1982 per il test ischemico dell'avambraccio).

**Vantaggi di ambedue i test dell'avambraccio (ischemico e non-ischemico):** non sono molto invasivi (gli unici momenti invasivi sono i prelievi dei campioni di sangue). Richiedono un'attrezzatura relativamente semplice.

**Svantaggi di ambedue i test dell'avambraccio (ischemico e non-ischemico):** se persone non affette da McArdle in fase di svolgimento del test fossero molto deboli o non sufficientemente motivate, potrebbe non prodursi un incremento di lattato e di piruvato, il che porterebbe ad una diagnosi scorretta di malattia di McArdle (Lucia et al., 2008a).

Potrebbero produrre un risultato di positività alla malattia di McArdle in persone con altre disfunzioni simili che coinvolgono la glicogenolisi o la glicolisi (come altre glicogenosi).

Funzionano solo a partire da un'età che permetta di strizzare consapevolmente la pallina/il pallone di gomma.

Lane (1996), aveva ipotizzato che falsi risultati negativi avrebbero potuto prodursi nei rari casi di malati di McArdle con presenza seppur minima di glicogeno-fosforilasi muscolare, ma non è stato fornito nessun dato sperimentale a supporto di questa tesi.

Qualora il lattato e l'ammoniaca aumentino solo di poco, ciò può significare che, o il soggetto testato non ha messo sufficiente vigore nell'esercizio, oppure che si è utilizzata la vena sbagliata per prelevare il sangue da analizzare. La vena corretta da utilizzare si chiama "vena cubitale mediana" e un esempio di vena da non utilizzare è la vena basilica (Abramsky, 2001). I campioni di sangue devono essere analizzati velocemente, perciò è essenziale che il test si svolga in prossimità di un laboratorio biochimico (Barnes, 2003).

### **2.3.1.2 Test sottosforzo al cicloergometro (cyclette)**

Il cicloergometro è una bicicletta statica come quelle comunemente usate nelle palestre (cyclette). Pedalando si fa girare una ruota che scorre su un binario. Il binario può essere ristretto per creare più resistenza, rendendo più faticoso pedalare ed aumentando la quantità di energia che la persona necessita per muovere i pedali (l'energia si misura in Watts(W)).

**Che cosa si testa:** Il test verifica se l'esercizio causa un aumento di lattato e piruvato nel sangue. In aggiunta, viene spesso utilizzata un'apparecchiatura respiratoria per misurare la quantità di ossigeno consumata durante l'esercizio (VO<sub>2</sub> max).

**Come si svolge il test alla cyclette:** I malati di McArdle hanno una resistenza allo sforzo molto limitata, perciò la cyclette dev'essere tarata in modo da fornire un livello basso di resistenza (0-50W). La persona comincia a pedalare piano e la resistenza viene aumentata di 5-10W ogni 2 minuti. La persona sottoposta al test indossa una speciale maschera d'ossigeno: ciò permette di misurare quanto ossigeno inspira (consumo di ossigeno, VO<sub>2</sub>) e quanta anidride carbonica espira (VCO<sub>2</sub>). I due dati vengono poi combinati per fornire il rapporto VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>. Un monitor serve per misurare il battito cardiaco. Un campione di sangue viene prelevato prima e dopo lo sforzo per confrontare i livelli di lattato (Abramsky, 2001).

Se il livello di lattato non aumenta, si possono ipotizzare diagnosi di McArdle o di malattia di Tarui. Per stabilire di quale delle due malattie soffre il soggetto, gli viene richiesto di esercitarsi per breve tempo al massimo delle sue capacità (VO<sub>2</sub>max) e, successivamente, al 40% circa di VO<sub>2</sub>max (Abramsky, 2001). Nei malati di McArdle, questo livello di sforzo causa un battito cardiaco elevato e un alto grado di affaticamento percepito (pedalare sembra davvero durissimo) fino a che, dopo 8-10 minuti di esercizio, scatta il "second wind". A questo punto (8-10 minuti di allenamento), i malati di McArdle hanno una brusca caduta del battito cardiaco e fanno molto meno fatica a pedalare sebbene il ritmo della pedalata sia lo stesso di prima. Si può anche aumentare la resistenza (stringendo il binario in modo che la persona spinga ancora più forte sui pedali). Ciò fa salire i battiti cardiaci. In alcuni esperimenti, al soggetto viene iniettato glucosio intravenoso (glucosio per flebo nel braccio: 50ml di soluzione al 50%). Nei malati di McArdle, il glucosio innesca il "second wind" - il battito cardiaco rallenta e pedalare sembra di nuovo più facile.

Questi cambiamenti della frequenza cardiaca e il "second wind" sono tipici della malattia di McArdle. Nella malattia di Tarui non c'è "second Wind" e il glucosio intravena rende lo sforzo più faticoso (Abramsky, 2001).

Allo scopo di assicurarsi che la persona sottoposta al test non stia lavorando al massimo delle sue capacità, la sua frequenza cardiaca dovrebbe mantenersi al di sotto dei 150 battiti/min per gli adulti e i 150-180 battiti/min per i bambini (Fernandes, 2006)

**Vantaggi del test sottosforzo alla cyclette (non limitati alla malattia di McArdle):**

Fa sì che la persona testata non si sposti, rendendole più semplice indossare la maschera usata per monitorare la quantità di ossigeno inspirata e la quantità di anidride carbonica rilasciata. Anche i prelievi di sangue si effettuano più facilmente se la persona non deve spostarsi. La cyclette, inoltre, permette di quantificare con precisione la quantità di sforzo che il soggetto sta compiendo (da Cooper e Storer, 2001). Per questi motivi, la cyclette è spesso utilizzata dagli scienziati per studiare gli effetti della dieta o dell'esercizio anaerobico sulla resistenza allo sforzo dei malati di McArdle. Il Dott. Haller e il dott. Vissing, tra gli altri, pubblicano spesso relazioni sui test da loro effettuati con l'ausilio della cyclette (ad es., Vissing et al., 2009)

**Svantaggi del test sottosforzo alla cyclette (non limitati alla malattia di McArdle):**

se la persona non è abituata a pedalare regolarmente, l'esercizio può risultare ostico e causare affaticamento prematuro alle gambe (da Cooper e Storer, 2001). Inoltre, i bambini devono avere un'età che consenta loro di pedalare.

**2.3.1.3 Test al tapis-roulant.**

**Come funziona il test:** è simile ai test ischemico/non-ischemico dell'avambraccio e al test alla cyclette.

**Cosa si testa:** il test al tapis-roulant serve per valutare la presenza del "second wind", gli effetti dello sforzo sulla frequenza cardiaca e l'eventuale dolore muscolare causato dallo sforzo. Una maschera respiratoria misura la quantità di ossigeno inspirata e di anidride carbonica espulsa (per calcolare la VO<sub>2</sub>max) (Perez et al., 2009).

**Come si svolge il test al tapis-roulant:** Il soggetto cammina su un tapis-roulant. La velocità della pedana e il livello di inclinazione si regolano in modo che la persona cammini ad una velocità di 3-5km/h, con frequenza cardiaca di 150-180 battiti/min. Il tempo di affaticamento è indice del tipo di malattia di cui la persona soffre. Le glicogenosi fanno sì che il soggetto si stanchi più rapidamente, mentre nelle patologie causate da problemi di ossidazione degli acidi grassi l'affaticamento sopraggiunge più tardi (Fernandes, 2006).

**Vantaggi del test al tapis-roulant:** Può essere svolto anche su bambini molto piccoli (non appena sono in grado di camminare) (Fernandes, 2006; Perez et al., 2009). Tutti sono abituati a camminare, perciò utilizza una modalità molto conosciuta e spontanea (Cooper e Storer, 2001).

**Svantaggi del test al tapis-roulant:** Può risultare più complicata la misurazione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica, così come il prelievo dei campioni di sangue.

**Note:** Presso la UK McArdle Clinic il test al tapis-roulant è stato utilizzato da esperti fisioterapisti per insegnare ai malati di McArdle come ottenere il "second wind", nel caso in cui non l'avessero mai sperimentato in precedenza (osservazione diretta mia personale presso il RJA Orthopedic Hospital Oswestry, UK).

### 2.3.2 Biopsia muscolare

#### Cosa si testa:

Con la biopsia muscolare si testano due cose:

- 1) L'accumulo di glicogeno. I malati di McArdle e di altre glicogenosi (tranne la GSD 0), presentano un accumulo di glicogeno nelle cellule muscolari. Le cellule muscolari delle persone non malate hanno livelli di glicogeno molto più bassi.
- 2) L'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva nelle cellule muscolari. Le persone non malate hanno quantità elevate di glicogeno-fosforilasi muscolare nelle cellule muscolari.

**Come si svolge il test della biopsia muscolare:** al malato di McArdle viene praticata anestesia locale o generale. Il chirurgo preleva un frammento di muscolo da uno dei grandi muscoli, quali il bicipite, la coscia o il polpaccio. Il tessuto prelevato è inviato al reparto istologico che lo testa e, se necessario, lo conserva. Il campione di tessuto muscolare viene messo a confronto con quello di qualcuno che per certo non sia affetto da nessuna malattia muscolare (controllo negativo). I risultati del test istologico vengono poi comunicati al medico di famiglia o allo specialista.

Va fatto notare che le biopsie muscolari possono essere effettuate con ago aspirato (con un ago cavo si siringa e si aspira un campione di muscolo), o con biopsia esposta (il chirurgo taglia e asporta un frammento di muscolo). La biopsia con ago aspirato è generalmente più circoscritta della biopsia esposta, causa meno danno al muscolo e guarisce più in fretta. La biopsia con ago aspirato è consigliata da Dubowitz e Sewry (Heckmatt et al., 1984; Dubowitz et al., 2007).

Alcuni manuali consigliano di effettuare la biopsia muscolare nelle zone più sintomatiche (Cush, 2005). In teoria, comunque, penso che la scelta del muscolo non abbia importanza perchè nei malati di McArdle la glicogeno-fosforilasi muscolare è assente/non attiva in tutti i muscoli scheletrici del corpo. I chirurghi normalmente scelgono la coscia, il polpaccio o il bicipite perchè sono muscoli grandi e risulta quindi più facile eseguire una biopsia minuscola senza danneggiare i tessuti limitrofi.

**Svantaggi del test della biopsia muscolare:** L'ipertermia maligna è una forma ereditaria per la quale alcuni anestetici causano reazioni avverse, tra cui un fortissimo rialzo della temperatura corporea (vedi paragrafo 12.3.1. I malati di McArdle presentano un rischio elevato di reazione pericolosa all'anestesia generale, con manifestazioni simili all'ipertermia maligna). È importante ricordare a/informare il proprio chirurgo di questo rischio prima dell'intervento. Dubowitz e Sewry (2007) consigliano di eseguire la biopsia muscolare con anestesia locale, che riduce il rischio di effetti collaterali quali l'ipertermia maligna.

**Limiti:** Il risultato può essere falsato se la biopsia muscolare viene eseguita a breve distanza da rhabdomiolisi e da danno muscolare. Se il danno muscolare è avvenuto prima della biopsia, si possono osservare minuscole fibre muscolari (immature/in riformazione) che al test per la fosforilasi si colorano positivamente per l'azione di altri isomeri dell'enzima glicogeno-fosforilasi (Lane, 1996). (Spiegazioni sugli altri isomeri della glicogeno-fosforilasi al capitolo 6.5). Frammenti seriali (frammenti di tessuto muscolare isolati dallo stesso campione sottoposto a biopsia) possono colorarsi per effetto degli anticorpi ad altre proteine immature, come la miosina, il che dimostra che queste fibre sono immature (Dubowitz et al., 2007). Non è possibile distinguere i diversi isomeri dell'enzima glicogeno-fosforilasi col test del colorante per la fosforilasi. Analizzare una biopsia muscolare poco dopo il verificarsi di rhabdomiolisi può facilmente produrre un falso risultato negativo: una persona effettivamente malata di McArdle potrebbe sentirsi dire che va tutto bene.

**Note:** E' opportuno chiarire che la malattia di McArdle non si può diagnosticare con biopsia cutanea, perchè colpisce unicamente le cellule dei muscoli scheletrici. Le cellule cutanee hanno una forma diversa di glicogeno-fosforilasi.

Sarebbe bene chiedere/esigere che la biopsia muscolare sia conservata dal laboratorio incaricato dei test (in azoto liquido o in un congelatore a -80C°) fino alla conferma della diagnosi. In caso di dubbio o incertezza sulla diagnosi, la biopsia muscolare conservata può così essere utilizzata per eseguire ulteriori analisi. Ciò eviterebbe di dover praticare una nuova biopsia.

### **2.3.2.1 colorazione di sezioni di muscolo inserite tra due vetrini**

**Che cosa si testa:** Eseguita la biopsia muscolare, sottili frammenti di muscolo vengono inseriti tra due vetrini. Le fibre muscolari vengono colorate per misurare la quantità di glicogeno presente. Un colorante speciale chiamato PAS (periodic acid-Schiff stain) (DiMauro et al., 2002; Dubowitz et al., 2007) è impiegato per colorare il glicogeno.

Si avvia una reazione chimica per stabilire se nelle fibre muscolari esiste glicogeno-fosforilasi muscolare attiva (Amato, 2003). La glicogeno-fosforilasi muscolare genera un composto che, a contatto con il colorante, diventa bruno-violaceo. Se la glicogeno-fosforilasi muscolare non è attiva, non produce questo composto e quindi non si colora.

Dopo la colorazione, i vetrini con i frammenti di muscolo vengono esaminate al microscopio. E' importante che il laboratorio incaricato esegua gli stessi test contemporaneamente anche sulla biopsia di una persona non affetta (controllo negativo). Ciò esclude la possibilità di falso test negativo se dovesse prodursi un errore nel corso del test.

**Vantaggi del test della colorazione di frammenti di muscolo in vetrini:** Se la colorazione della fosforilasi viene eseguita correttamente, fornirà una diagnosi specifica e accurata di malattia di McArdle. L'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare è indice di malattia di McArdle. Il test la identificherà sia in presenza di una mutazione conosciuta, sia di una mutazione completamente nuova, non ancora identificata. Una stessa biopsia muscolare può essere usata anche per diagnosticare (ed escludere) molte altre affezioni muscolari.

**Svantaggi del test della colorazione di frammenti di muscolo in vetrini:** Occorre notare che un accumulo di glicogeno è comune a quasi tutte le glicogenosi e quindi non è indice di malattia di McArdle. la zona sottoposta a biopsia può continuare a dolere finchè non si rimargina e può lasciare cicatrici. E' il test più invasivo tra quelli descritti.

### **2.3.2.2 Test di funzionalità enzimatica**

**Come si svolge il test di funzionalità enzimatica:** E' possibile utilizzare la biopsia muscolare anche per testare in un altro modo la quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. Prelevato un campione da biopsia, anzichè ridotto in lamine sottili viene omogeneizzato (schiacciato) e si avvia una reazione chimica per verificare la presenza e, nel caso, la quantità, di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. Questa tecnica non è di uso molto comune.

**Vantaggi del test di funzionalità enzimatica:** Potrebbe essere utilizzato in fase di diagnosi. Potrebbe risultare più semplice quantificare un livello seppur minimo di glicogeno-fosforilasi attiva, ma con i limiti sottodescritti.

**Svantaggi del test di funzionalità enzimatica:** Un limite di questa tecnica è rappresentato dal fatto che evidenzia anche altri isomeri della glicogeno-fosforilasi (che si trova nei vasi sanguigni del muscolo). Questi isomeri potrebbero portare ad un falso risultato positivo.

Ritengo che il test di funzionalità enzimatica non offra alcun vantaggio rispetto alla consueta colorazione dei frammenti di biopsia muscolare in lastre.

### 2.3.3 Test del DNA

**Come avviene il test del DNA per la malattia di McArdle:** Il DNA può essere testato in vari modi, o ricercando mutazioni specifiche all'interno di un gene con un test basato sulla reazione a catena della polimerasi (PCR), oppure per mezzo del sequenziamento genetico per studiare l'intero genoma alla ricerca di mutazioni.

La PCR è una tecnica di laboratorio con la quale una piccola porzione di DNA viene amplificata e ingrandita. Dopo che il campione di DNA è stato amplificato con PCR, viene sezionato per azione di speciali proteine chiamate "enzimi di riduzione". Ogni enzima taglia solo una particolare sequenza di DNA, per esempio la sequenza con la mutazione ma non la sequenza normale. Il campione viene poi analizzato: se l'enzima ha tagliato il DNA, significa che questo contiene la mutazione.

Il sequenziamento genetico del DNA è una modifica del test PCR e può essere utilizzata per stabilire l'esatta sequenza genetica di un gene. Questa sequenza viene poi confrontata con una sequenza normale di riferimento ed analizzata per individuare mutazioni.

**Come avviene il test del DNA:** Viene prelevato un campione di sangue e dalle cellule sanguigne viene isolato il DNA (Tsujino et al., 1993). Il DNA viene analizzato in laboratorio utilizzando il test PCR o il sequenziamento genetico.

**Vantaggi di entrambi i tipi di test del DNA:** Si tratta di test molto accurati, che causano dolore minimo prima e durante l'esecuzione. Sono minimamente invasivi.

**Vantaggi del test PCR:** E' relativamente poco costoso una volta che il laboratorio si è impraticato della tecnica. E' sufficiente un'attrezzatura di laboratorio standard.

**Svantaggi del test PCR:** Il test PCR identifica unicamente mutazioni comuni. Pertanto, la sua utilità è limitata alle aree geografiche caratterizzate da alcuni tipi di mutazioni come, ad es., il Regno Unito e il Nord America, dove è molto diffusa la mutazione R50X. Non individua mutazioni rare o mutazioni che non sono ancora mai state scoperte o descritte. Inoltre, in alcuni Paesi, potrebbe non essere disponibile.

**Vantaggi del sequenziamento genetico:** E' in grado di identificare qualunque/tutte le mutazioni, anche rare o sconosciute. Ultimamente, il sequenziamento genetico è diventato molto meno costoso e sta per diventare un metodo diagnostico praticabile. Un gene è costituito da sequenze codificanti (esoni) e non-codificanti (introni), inframmezzate da sequenze di giuntura ("splicing sequence"). Anche le sequenze di giuntura dovrebbero essere testate poiché un numero crescente di mutazioni viene individuato proprio in questo tipo di sequenze (ulteriori spiegazioni al capitolo 3.2.4).

**Svantaggi del sequenziamento genetico:** Attualmente è costoso e può non essere disponibile in alcuni Paesi.

### 2.3.4 Test della creatin chinasi nel sangue

**Cosa si testa:** La creatin chinasi (CK) (nota anche come creatinfosfochinasi (CPK)), è un enzima (un particolare tipo di proteina) che si trova normalmente nelle cellule muscolari. Se le cellule muscolari sono danneggiate, la creatin chinasi viene liberata nel sangue.



**Come si svolge il test della creatinichinasi nel sangue:** Un campione di sangue viene prelevato dal paziente ed inviato in un laboratorio ospedaliero. Il sangue viene separato in siero (che contiene la creatinichinasi) e cellule sanguigne. Viene attivata una reazione chimica per misurare la quantità di creatinichinasi presente nel siero. Il livello di creatinichinasi nei campioni di sangue è espressa in unità per litro di sangue (U/L) o in unità internazionali per litro (IU/L).

I diversi laboratori ospedalieri possono differire leggermente nello svolgimento del test della creatinichinasi. Per ogni singolo test della creatinichinasi è utile confrontare il risultato con un relativo livello di riferimento. Il livello di riferimento è la quantità di creatinichinasi che ci si aspetterebbe di trovare in una persona non affetta da McArdle che non abbia subito alcun danno muscolare recente. I livelli di riferimento possono variare a seconda dell'età, il sesso, la razza e la massa muscolare della persona. A grandi linee, le persone non affette da McArdle hanno livelli di CK inferiori a 190IU/L (Quinlivan et al, 2010) o 220U/L (Miteff et al., 2011). A riposo, i malati di McArdle presentano sempre livelli di CK più alti, tra 200U/L e 1000U/L (Lucia et al., 2008a). Se un malato di McArdle svolge un esercizio anaerobico intenso, con conseguente rhabdomiolisi (danno muscolare), i livelli di CK possono raggiungere "parecchie migliaia di U/L" (Lucia et al., 2008a). In casi estremi di rhabdomiolisi, sono stati riportati livelli di CK di centinaia di migliaia di U/L.

**Vantaggi del test della creatinichinasi nel sangue:** Causa dolore minimo durante e dopo il test. È minimamente invasivo. Una creatinichinasi elevata indica che si è verificato un danno muscolare: ciò può suggerire una diagnosi di malattia muscolare.

**Svantaggi del test della creatinichinasi nel sangue:** Livelli elevati di creatinichinasi sono sintomatici di molte malattie muscolari (tra cui infiammazioni e distrofie varie), perciò non può offrire una diagnosi certa di malattia di McArdle. Quantità elevate di creatinichinasi si osservano anche in individui che non soffrono di disfunzioni muscolari ma che si sono recentemente sottoposti ad allenamento intenso o hanno subito ferite ai muscoli, per esempio in seguito ad incidenti d'auto. La tabella 5.1, al capitolo 5, elenca altre cause di rhabdomiolisi (danno muscolare) che possono far aumentare i livelli di creatinichinasi in persone non affette da McArdle.

**Note:** Nei malati di McArdle, la creatinichinasi è rilasciata dai muscoli scheletrici (come i muscoli delle braccia e delle gambe). Tuttavia, una causa alternativa di innalzamento di creatinichinasi può essere l'attacco cardiaco. Il cuore è un tipo diverso di muscolo, ma può anch'esso liberare creatinichinasi se danneggiato. Se il muscolo cardiaco è danneggiato da un attacco (detto anche infarto miocardico), ciò può causare un aumento dei livelli di creatinichinasi. Nella maggioranza dei casi, il malato di McArdle sa che a un tasso elevato di creatinichinasi corrisponde con tutta probabilità un danno dei muscoli scheletrici. In caso di sospetto fondato di attacco cardiaco, comunque, lo staff medico sarà in grado di effettuare ulteriori accertamenti specifici.

Di rhabdomiolisi e di creatinichinasi si tratterà più diffusamente al capitolo 5.

### 2.3.5 Elettromiografia (EMG)

**Che cosa si testa:** Una contrazione muscolare si verifica quando un impulso/segnale elettrico passa da un nervo ad una fibra muscolare o ad un fascio di fibre muscolari. Un andamento standard di attività elettrica si osserva quando una persona non affetta da McArdle contrae e rilassa i muscoli, ma anche quando è a riposo. Alcune malattie muscolari modificano questo andamento producendo attività elettrica nei muscoli a riposo, o riducendo la quantità di impulsi elettrici percepiti (Lane, 1996)

**Come si svolge il test dell'EMG:** L'elettromiografia misura l'attività elettrica all'interno dei muscoli. Un elettrodo viene posizionato sulla pelle a contatto con il muscolo da testare oppure (elettrodo ad ago), viene infilato nel muscolo. L'elettrodo è collegato a un'apparecchiatura che misura gli impulsi elettrici nel muscolo.

Braakhekke et al (1986) svolse il test su malati di McArdle nel mod), 1o seguente: effettuò un EMG di superficie sul muscolo quadricipite (coscia). Due elettrodi furono posizionati a distanza di 5cm l'uno dall'altro. Il segnale elettrico fu registrato in fase di sforzo. Un computer fu utilizzato per cogliere la successione di impulsi elettrici.

Il test stabilisce se le onde elettriche hanno un andamento che corrisponde a quello normale previsto. Nei malati di McArdle, l'attività elettrica cresce durante i primi 6/7 minuti di esercizio, per poi stabilizzarsi. L'attività elettrica non cresce nei soggetti non affetti (Braakhekke et al., 1986). Un aumento di attività elettrica si è osservata anche nei muscoli bicipiti di malati di McArdle durante il test ischemico dell'avambraccio (Linssen et al., 1990). Si è ipotizzato che, poichè alcune fibre muscolari esauriscono l'energia e perdono la capacità di contrarsi, i segnali elettrici aumentano per stimolare altre fibre muscolari ad aiutare il muscolo del malato a muoversi/contrarsi (Braakhekke et al., 1986). Andamenti anomali di attività elettrica sono stati registrati in quasi la metà (49%) dei malati di McArdle testati (Darras e Friedman, 2000).

**Vantaggi del test dell' EMG:** Se si usano elettrodi di superficie, non è invasivo.

**Svantaggi del test dell' EMG:** Pare che sia un test fastidioso e che crei disagio. Non fornisce una diagnosi certa, ma solo un'ipotesi di malattia di McArdle. Basandosi sui dati forniti da Darras e Friedman (2000), il 51% dei malati di McArdle hanno un EMG normale. Se il test dell'EMG fosse utilizzato per diagnosticare questa malattia, metà delle persone testate riceverebbero una falsa diagnosi negativa.

Risultati diversi si ottengono a seconda della zona del muscolo dove vengono posizionati gli elettrodi, o di quale muscolo si testa. Muscoli diversi presentano combinazioni diverse di fibre di tipo I e tipo II, il che può influenzare la misurazione dell'EMG.

### 2.3.6 Spettrografia a risonanza magnetica 31P (31P MRS)

Si tratta di una tecnica non praticata abitualmente, ma esistono alcuni casi documentati di utilizzo della 31PMRS per la diagnosi della malattia di McArdle. Greutter et al. (1990), descrive l'uso della 31P MRS su bambini con entrambi i genitori malati di McArdle. Anche Ross et al. (1982) ne ha fatto uso per diagnosticare la malattia di McArdle e alcuni scienziati (come Martinuzzi, 2007 e Vorgerd et al, 2000) l'hanno utilizzata per studiare gli effetti sui malati di McArdle, delle terapie ad essi applicate.

**Che cosa si testa:** La 31P MRS fu impiegata da Greutter et al. (1990) per studiare il pH (acidità) delle cellule muscolari durante lo sforzo fisico. Nelle persone non affette, l'esercizio fisico stimola la produzione di acido lattico nei muscoli, causando l'abbassamento del pH e il contemporaneo aumento di acidità nelle cellule muscolari. Nei malati di McArdle, il pH non diminuisce durante l'esercizio anaerobico (anzi, potrebbe leggermente aumentare, diventando più alcalino).

**Come si svolge:** La persona da testare viene posizionata, sdraiata sulla schiena, con la parte più spessa del polpaccio o con l'avambraccio inserito nella macchina per l' MRS (de Kerviler et al., 1991). La macchina per l'MRS effettua una lettura prima dello sforzo. Alla persona viene poi detto di muovere sempre più forte il piede in su e in giù o di contrarre la mano /il braccio facendo forza su delle maniglie. La macchina per l'MRS effettua quindi una seconda lettura.

**Vantaggi:** Questa tecnica non è invasiva (Boesch, 2007). La 31P MRS può essere utilizzata per diagnosticare malati di McArdle asintomatici (Greutter et al., 1990)

**Svantaggi:** La 31P MRS non distingue la malattia di McArdle da altri tipi di glicogenosi, ad es. la malattia di Tarui (GSD VII) (de Kerviler et al., 1991). In molti casi si associa a test ischemico, cioè si utilizza un laccio per ridurre il flusso di sangue nell'arto: ciò può provocare danno muscolare così come descritto per il test ischemico dell'avambraccio (capitolo 2.3.1.1). La 31P MRS è lenta e costosa (Lane, 1996), inoltre necessita l'accesso ad un'attrezzatura altamente specialistica e personale addestrato. La macchina e l'attrezzatura per l' MRS, inoltre, si trovano solo in ospedale e non in tutti gli ospedali (Boesch, 2007).

## **2.4 Cause di sintomi simili a quelli di McArdle (in persone non affette)**

Dolore muscolare e affaticamento possono essere causati da molte altre disfunzioni, alcune delle quali sono elencate più sotto (capitolo 2.5.2).

Il danno muscolare e la rhabdomiolisi (danno muscolare grave) possono verificarsi anche in persone non affette da McArdle e possono essere causati da vari fattori (elencati in dettaglio al capitolo 5), incluso l'eccessivo sforzo o come effetto collaterale dell'uso di statine (farmaci per ridurre il colesterolo).

Il sangue nelle urine potrebbe essere imputato ad infezioni delle vie urinarie (per es. cistiti). Anche il mestruo (ciclo femminile) può determinare presenza di sangue nelle urine.

Alcuni cibi come la barbabietola, il rabarbaro e i mirtilli, possono colorare le urine di rosso. Il colore rosso nelle urine può anche essere causato da alcuni farmaci, come il warfarin o i lassativi a base di sena.

## **2.5 Altre disfunzioni simili alla malattia di McArdle**

A molti malati di McArdle viene diagnosticata un'altra malattia prima di arrivare ad una diagnosi esatta. Pavic et al. hanno effettuato una ricerca sui malati di McArdle diagnosticati tra il 1962 e il 2000, scoprendo che un terzo di essi era stato sottoposto ad almeno tre biopsie muscolari prima che gli fosse comunicata la diagnosi corretta. Gli autori hanno spiegato alcuni dei motivi per cui i medici di famiglia fanno fatica a diagnosticare questa malattia. Una delle spiegazioni è che il danno alle cellule muscolari dovuto alla malattia di McArdle può manifestarsi come un' infiammazione e perciò la biopsia muscolare può sembrare uguale a quelle di altre malattie infiammatorie dei muscoli (per es. la polimiosite). O anche, se il danno muscolare ha causato la morte delle cellule muscolari (la morte delle cellule dovuta a danno irreversibile si chiama "necrosi"), potrebbe non essere possibile verificare se vi è stato accumulo di glicogeno.

A molti malati di McArdle, la malattia viene diagnosticata solo in età adulta, sebbene la maggior parte di essi ne abbia sperimentato i sintomi fin dall'infanzia (Quinlivan et al. 2007; Quinlivan et al. 2010). Appare più difficile diagnosticare la malattia di McArdle nei bambini, anche perché il dolore muscolare causato dallo sforzo fisico può essere scambiato per "dolore dovuto alla crescita". La diagnosi della malattia di McArdle nei bambini verrà ulteriormente discussa al capitolo 8.2.2.1

### **2.5.1 Alcune delle malattie erroneamente diagnosticate ai malati di McArdle prima della diagnosi corretta di McArdle.**

Esistono alcuni casi documentati di malati di McArdle a cui era stata inizialmente diagnosticata un'altra malattia. E' probabile che molti altri casi non siano stati pubblicati perchè le diagnosi errate non sono considerate di interesse per la comunità medica!

### **2.5.1.1 Poliomiosite**

O'Brien et al. (1998) riferiscono di due casi di uomini malati di McArdle a cui era stata erroneamente diagnosticata una miopatia infiammatoria o, più precisamente, una poliomiosite idiopatica (infiammazione muscolare senza causa nota). Questi uomini, rispettivamente di 50 e 52 anni, non avevano denunciato la sintomatologia classica della malattia di McArdle, affermando che i sintomi erano comparsi solo di recente. Furono loro prescritti immunosoppressivi, cioè una cura per la poliomiosite idiopatica. In un secondo tempo, dalle loro biopsie muscolari risultò che non avevano glicogeno-fosforilasi attiva. Paradas et al. (2005) riferiscono di una donna malata di McArdle a cui fu diagnosticata una poliomiosite, curata con steroidi fino al raggiungimento della diagnosi corretta di McArdle.

### **2.5.1.2 Dermatomiosite refrattaria**

Gómez-Cerezo et al. (2008) riferiscono del caso di una donna di 25 anni a cui fu erroneamente diagnosticata una dermatomiosite refrattaria (infiammazione dei muscoli e della pelle che non risponde alle cure). Oltre ai sintomi di McArdle (debolezza muscolare e alti livelli di CK), presentava lesioni cutanee su entrambe le braccia, che indusse tre diversi medici di famiglia a diagnosticarle una dermatite. Le fu prescritto prednisolone (uno steroide), 60mg/g di prednisone, 150mg/g di azatioprina e 7,5mg/sett di metotressato per abbassare il livello di CK. In un secondo tempo, la biopsia rivelò l'assenza di glicogeno-fosforilasi, confermata dall'identificazione genetica della mutazione nel gene PYGM.

### **2.5.2 Altre malattie muscolari con sintomi simili a quelli di McArdle**

A volte si sospetta la malattia di McArdle, ma la persona è affetta da un'altra disfunzione simile. Nella tabella 2.3 sono elencate, molto brevemente, alcune delle malattie caratterizzate da sintomi simili a quelli di McArdle

## **2.6 Possibile diagnosi di McArdle per un paziente con dolori cronici, nella serie televisiva "House"**

La difficoltà di diagnosticare correttamente la malattia di McArdle è menzionata nella serie televisiva "House". ("House" è una serie prodotta e distribuita dalla Universal Playback.) Gli episodi di "House" sono ambientati in un ospedale e il dott. Gregory House, interpretato dall'attore Hugh Laurie, è un medico consulente specializzato nel diagnosticare casi che nessun altro specialista è stato in grado di riconoscere. Nella 5ª serie, l'episodio intitolato "Painless" ("Senza dolore"), è incentrato sulla diagnosi di un paziente con dolori cronici. Una delle ipotesi avanzate dal team medico che collabora con House è che il paziente sia affetto da malattia di McArdle.

In questo episodio, la malattia di McArdle è descritta molto accuratamente. I medici sospettano che i dolori del paziente siano causati da McArdle, che correttamente descrivono come un tipo di glicogenosi. Il paziente ha dolori in tutto il corpo (dolore cronico/permanente è riferito da alcuni malati di McArdle: vedi capitolo 9.4). Nel programma, si dice che ci sono delle cellule muscolari nelle pareti dell'intestino, che potrebbero causare dolore (non sono certa che questa affermazione sia corretta: l'intestino è fatto di muscolo liscio, non attaccabile da McArdle e quindi nondovrebbe dolere. Tuttavia, è possibile che un muscolo scheletrico appoggiato sull'intestino sia affetto dalla malattia e provochi dolore.) A questo punto, l'equipe di medici suggerisce opportunamente di sottoporre il paziente a test ischemico dell'avambraccio (un metodo comunemente usato per la diagnosi di McArdle, descritto al capitolo 2.3.1.1). Prelevano sangue dal paziente durante il test e misurano il livello di lattato nel sangue. Il team riferisce alla moglie del paziente che la malattia di McArdle si può curare con una terapia di sostituzione genetica e cambiando lo stile di vita. (Attualmente, la terapia di sostituzione del gene per la cura del McArdle non è disponibile, sebbene gli scienziati la stiano studiando come metodo potenziale di cura. Vedi capitolo 16.

Cambiamenti dello stile di vita, come lo svolgere regolarmente un leggero allenamento aerobico, sono invece altamente raccomandati : vedi capitolo 4.2.2). Perciò, nel complesso, la maggior parte delle informazioni sulla malattia di McArdle contenute nell'episodio, sono corrette o quasi corrette. Grazie alla popolarità di questa serie televisiva, molta più gente sarà venuta a conoscenza della malattia di McArdle e avrà imparato qualcosa a riguardo.

<b>Nome generico del gruppo di malattie</b>	<b>Breve descrizione</b>	<b>Esempi specifici di malattie per ciascun gruppo</b>
Glicogenosi	Caratterizzate da accumulo di glicogeno (tranne la GSD 0)	Malattia di Tarui, Malattia di Pompe
Malattie da accumulo lipidico	Disfunzioni metaboliche ereditarie in cui quantità eccessive di sostanze grasse chiamate lipidi si accumulano in alcune cellule e tessuti del corpo.	Malattia di Gaucher, Malattia di Fabry
Distrofie muscolari	Malattie muscolari (solitamente ereditarie) che causano debolezza muscolare in svariati muscoli del corpo.	Distrofia muscolare di Duchenne, Distrofia muscolare dei cingoli degli arti
Miositi	Termine generico per infiammazioni muscolari. Molte miositi si ritengono causate da condizioni autoimmuni e vengono curate con farmaci immunodepressivi. In molti casi non si tratta di malattie ereditarie.	Polimiosite
Miopatie mitocondriali/Disfunzioni del metabolismo degli acidi grassi	Malattie muscolari causate da difetti nei mitocondri. I mitocondri sono parti delle cellule che hanno un ruolo importante nella produzione di energia. Si tratta di malattie ereditarie causate dall'inattività di un enzima responsabile della trasformazione degli acidi grassi in energia per le cellule muscolari.	Carnitine palmitoyltransferase I deficiency (CPT I), Carnitine palmitoyltransferase II deficiency (CPT II), Medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency (MCAD), Short chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency (SCAD)
Sindrome da fatica cronica	I sintomi primari sono spossatezza ed astenia. Può comportare anche dolore muscolare e malessere post-esercizio. La causa è ignota, sebbene a volte insorga in seguito ad infezioni virali. Si ritiene che non sia una forma ereditaria.	Sindrome da fatica cronica/ME/Sindrome da fatica post-virale

Tavola 2.3: altre malattie muscolari con sintomi simili alla malattia di McArdle

Documentazione on line e letture consigliate:

Informazioni sulla malattia di McArdle e sulle altre glicogenosi sono disponibili sul sito web dell' *AGSD-UK*:  
[www.agsd.org.uk](http://www.agsd.org.uk)

Informazioni sulla malattia di McArdle ed altre disfunzioni muscolari, tra cui le distrofie muscolari, sul sito web del *Muscular Dystrophy Campaign* (MDC):  
[www.muscular-dystrophy.org/about\\_muscular\\_dystrophy/conditions](http://www.muscular-dystrophy.org/about_muscular_dystrophy/conditions)

Malattie metaboliche congenite: diagnosi e cure, a cura di John Fernandes, Jean-Marie Saudubray, Georges Van Den Berghe; John H. Walter (per una breve descrizione di ogni disfunzione: Google free books)

### 3 Genetica della malattia di McArdle

La malattia di McArdle è causata dalla mancanza di attività dell'enzima glicogeno-fosforilasi muscolare. Gli enzimi sono tipi speciali di proteine. Un gene è il pezzetto di DNA che impartisce alla cellula le istruzioni per produrre una proteina. Ogni gene ha un nome proprio e il gene incaricato della glicogeno-fosforilasi muscolare si chiama "PYGM". La malattia di McArdle è causata da mutazioni nel gene *PYGM*. Mutazioni diverse in questo gene possono portare a conseguenze diverse, tra cui la creazione di una versione ridotta dell'enzima, o di una versione rimescolata con i componenti sbagliati. In quasi tutti i casi, si ha una completa assenza di attività della glicogeno-fosforilasi muscolare.

Le mutazioni specifiche riguardanti un individuo specifico, sono di solito determinate dall'appartenenza etnica (per es., una mutazione riscontrata tra i giapponesi, non si osserva nella popolazione britannica).

La malattia di McArdle è di tipo ereditario-recessivo. Ciò significa che entrambi i genitori devono essere portatori di una coppia difettosa del gene *PYGM*, affinché il figlio/a erediti due copie difettose del gene. I genitori portatori di una coppia difettosa del gene *PYGM* non presentano sintomi della malattia di McArdle e probabilmente non sanno di essere portatori. C'è il 25% di probabilità che il bambino sia ammalato di McArdle se entrambi i genitori sono portatori. In pratica, ciò significa che quando nasce un bambino malato di McArdle, questi è la prima persona della famiglia ad essere colpita. L'ereditarietà del McArdle non dipende dall'identità sessuale; perciò uomini e donne hanno la stessa probabilità di ereditare la malattia. Nei casi in cui uno dei genitori è affetto da McArdle e l'altro no, tutti i figli saranno portatori della malattia. Il tema dell'ereditarietà della malattia di McArdle verrà ulteriormente approfondito nel prosieguo di questo capitolo.

## 3.1 Geni, RNA messaggero e proteine

### 3.1.1 I geni servono a creare l'RNA messaggero che, a sua volta, serve a creare le proteine

Sebbene possa sembrare complicato, una conoscenza minima dei geni, dell'RNA messaggero (mRNA) e delle proteine è importante per capire come le mutazioni nel gene *PYGM* portino alla malattia di McArdle.

Il ruolo delle proteine è fondamentale per il corpo umano. Aiutano a formarne la struttura e controllano la maggior parte dei processi che in esso avvengono. Il corpo è in grado di utilizzare le informazioni genetiche per produrre quasi tutte le proteine che gli necessitano. Ogni gene contiene le informazioni genetiche (codice genetico) che il corpo può utilizzare per produrre una particolare proteina. Il gene *PYGM* contiene le informazioni genetiche che permettono alle cellule di produrre la glicogeno-fosforilasi muscolare. La glicogeno-fosforilasi muscolare è un enzima. L'enzima è un tipo speciale di proteina che è in grado di trasformare una cosa in un'altra. La glicogeno-fosforilasi muscolare, per esempio, trasforma il glicogeno in glucosio-1-fosfato. Il glucosio-1-fosfato viene poi scomposto da molti altri enzimi, per trasformarsi alla fine in glucosio.

I geni sono costituiti da sequenze di DNA. Il DNA è costituito da composti chimici detti "nucleotidi". Ci sono quattro nucleotidi nel DNA: la *citosina* (C), la *timina* (T), la *guanina* (G) e la *adenina* (A). Ogni gene ha un ordine o sequenza sua propria di nucleotidi. È possibile, tramite tecniche e macchinari speciali, stabilire la sequenza dei nucleotidi/DNA (il processo si chiama "sequenziamento genetico"). Nel gene *PYGM*, le informazioni genetiche che codificano la glicogeno-fosforilasi muscolare, sono costituite da 2.523 nucleotidi (Burke et al., 1987; Kubisch et al., 1998; Di Mauro et al., 2002). Il sequenziamento genetico del gene *PYGM*, fu pubblicato per la prima volta da Burke et al. nel 1987.

Le informazioni genetiche sono contenute nei cromosomi. I cromosomi sono sostanzialmente una fila di geni. Gli esseri umani hanno 23 coppie di cromosomi. Dei 23 cromosomi che formano le coppie, 22 non riguardano il genere e sono chiamati "autosomi". I cromosomi X e Y sono i "cromosomi del sesso", che determinano l'identità sessuale della persona. Gli uomini hanno 1 cromosoma X e 1 cromosoma Y, mentre le donne hanno 2 cromosomi X. Il gene *PYGM* che codifica la glicogeno-fosforilasi muscolare, si trova sul cromosoma 11. Il cromosoma 11 è un autosoma (il che spiega perché la malattia di McArdle non è correlata al genere e sia gli uomini che le donne possono esserne affetti). I cromosomi sono localizzati all'interno del nucleo delle cellule (in uno speciale scomparto).

Le proteine vengono prodotte in un'altra zona della cellula, chiamata *reticolo endoplasmatico* (ER) che è, in pratica, la fabbrica delle proteine. La fabbrica delle proteine (ER) è in una zona della cellula diversa dal nucleo. Come accennato più sopra, il gene possiede le informazioni che la cellula deve trasformare in proteine, tuttavia ogni gene è contenuto in un cromosoma (che è relativamente grande), cosicché non può uscire dal nucleo per raggiungere la ER. Per risolvere questo problema, viene creata una copia temporanea del gene. Questa copia si chiama mRNA (che sta per "RNA messaggero"). L'mRNA è una copia della sequenza di DNA del gene, che viene fatta nel nucleo. L'mRNA è molto piccola e può traslarsi dal nucleo alla ER. L'mRNA viene poi utilizzata per produrre la proteina.

È come, per fare un'analogia molto semplice, se si volesse cucinare una torta. Il cromosoma è come un libro di cucina, con una ricetta su ogni pagina. Il gene è una ricetta. Dovete avere la ricetta in casa, per poter cucinare la torta nella vostra cucina, ma la ricetta non può essere portata fuori dalla biblioteca (un gene non può lasciare il nucleo). Se fate una fotocopia della pagina con la ricetta, questa è come l'mRNA. Così, potete portare la ricetta a casa e metterla in cucina (l'mRNA può essere portato dal nucleo alla ER). La ricetta serve per fare una torta nella vostra cucina (l'mRNA serve per fare una proteina nella ER). La fotocopia però, si distrugge facilmente (come l'mRNA, che non dura a lungo nelle cellule).



Nella ER, l'mRNA viene decodificato per produrre la proteina. Componenti della fabbrica di proteine (ER), chiamati *ribosomi*, creano la proteina collegando gli aminoacidi in una lunga catena. Gli aminoacidi sono i mattoni delle proteine. I ribosomi utilizzano il codice dell'mRNA per stabilire in che ordine disporre gli aminoacidi. L'mRNA viene convertito in "triplette": tre nucleotidi vengono decodificati per identificare un aminoacido. Queste triplette si chiamano "codoni". Nella glicogeno-fosforilasi muscolare per esempio, i primi tre nucleotidi (ATG) identificano un aminoacido chiamato metionina (designato con la lettera "M"). (La situazione, in realtà, è un po' più complessa in quanto il primo aminoacido viene eliminato dalla proteina glicogeno-fosforilasi muscolare durante il processo di attivazione. Di questo argomento si tratterà più diffusamente al capitolo 17.5.1.7).

Esistono 20 aminoacidi, ciascuno dei quali è designato da una lettera dell'alfabeto. Ogni aminoacido ha struttura chimica differente. All'interno della proteina, gli aminoacidi possono interagire fra loro per creare strutture complesse necessarie alla proteina per funzionare come enzima. In alcune proteine (tra cui la glicogeno-fosforilasi muscolare), l'ordine degli aminoacidi è molto importante affinché la proteina funzioni correttamente. L'ordine degli aminoacidi è detto "sequenza proteica" o "sequenza degli aminoacidi". La sequenza proteica della glicogeno-fosforilasi muscolare comincia con: "MSRPLSDQEKRKQISVRGLAGVENVTE...". La glicogeno-fosforilasi muscolare è lunga 842 aminoacidi (Kubisch et al., 1998).

### **3.2 Mutazioni nel gene PYGM inibiscono la produzione dell'enzima glicogeno-fosforilasi muscolare attivo e causano la malattia di McArdle.**

La malattia di McArdle è causata dall'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva nelle cellule dei muscoli. Quasi tutte le mutazioni conosciute causano una totale mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. E' possibile che alcune mutazioni non inibiscano la produzione di glicogeno-fosforilasi muscolare, ma questa non si ripiega nella configurazione corretta o non è in grado di funzionare come enzima e quindi non riesce a scomporre il glicogeno in glucosio-1-fosfato.

I diversi tipi di mutazioni nel gene *PYGM* che inibiscono la produzione di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva sono illustrati nella tabella 3.2 e spiegati più diffusamente di seguito.

Tipo di mutazione		Esempio di come ogni mutazione influisce sulla trasformazione dell'mRNA in proteina (La frase rappresenta l'mRNA <i>PYGM</i> )	Effetto sulla produzione della proteina
mRNA <i>PYGM</i> corretto, senza mutazioni	La frase può essere letta correttamente	"The cat saw the rat."	La proteina viene prodotta regolarmente
	Il codone stop prematuro causa il decadimento mediato da nonsense dell'mRNA (la frase è cancellata)		La proteina non viene prodotta
	Codone stop prematuro (un punto fermo viene introdotto fra la "s" e la "a")	"The cat s."	Viene prodotta una proteina accorciata
	Mutazione missenso (la "s" viene cambiata in "p")	"The cat paw the rat."	La proteina presenta una sequenza scorretta
	Frameshift (la "s" viene rimossa)	"The cat aw the rat"	La proteina presenta una sequenza scorretta
	Mutazione nei punti di giuntura (splice site) (lo spazio prima della "s" viene rimosso)	"The catsaw the rat"	La proteina presenta una sequenza scorretta

Tabella 3.1 Un esempio di come diversi tipi di mutazioni sconvolgono la struttura della frase "The cat saw the rat" ("Il gatto vede il topo"), che rappresenta l'mRNA del gene *PYGM*, ordinato in codoni/ triplette. La persona che legge la frase (tu!) rappresenta il ribosoma che deve decodificare l'mRNA. Nell'ultima colonna a destra sono annotati gli effetti della mutazione sulla produzione della proteina

### 3.2.1 Codoni stop

I codoni "stop" si trovano, appunto, in coda al gene e, nella decodificazione dell'mRNA, segnalano al ribosoma che è giunto alla fine delle istruzioni per produrre quella particolare proteina. Tuttavia, le mutazioni che inseriscono i codoni "stop" al posto sbagliato, per esempio in mezzo al gene, interrompono le istruzioni. Le mutazioni che si comportano in questo modo sono chiamate "codoni stop prematuri", "codoni di terminazione prematura", "mutazioni nonsense", o "codoni nonsense". In una sequenza proteica i codoni "stop" sono indicati con la lettera X. Un esempio di come si scriverebbero all'interno di una sequenza proteica potrebbe essere "R50X". "50" sta ad indicare che si tratta dell'aminoacido n°50 nella sequenza proteica; la lettera "R" è il nome in codice dell'aminoacido originale, l'*arginina*, che è stato rimpiazzato da un "codone stop prematuro (la lettera "X"). Le mutazioni che introducono codoni stop prematuri possono causare il decadimento dell'mRNA mediato da nonsense o la produzione di una proteina non funzionale.

#### 3.2.1.1 Il degrado mediato da nonsense distrugge l'mRNA contenente codoni stop prematuri

Alcuni codoni stop prematuri rendono l'mRNA altamente a rischio di essere distrutto prima di arrivare a produrre una proteina. L'mRNA con un codone stop prematuro potrebbe causare la produzione di una proteina troppo corta. Il corpo possiede un sistema di allarme in grado di identificare l'mRNA con mutazioni. Gli mRNA contenenti particolari tipi di codoni stop prematuri sono identificati e distrutti attraverso un processo chiamato "degrado mediato da nonsense". È stata avanzata l'ipotesi che lo scopo del degrado mediato da nonsense sia di impedire la produzione di proteine che potrebbero arrecare danni alle cellule per le mutazioni che contengono (Frischmeyer e Dietz, 1999). (Per esempio, proteine con sequenze errate o troppo corte potrebbero, anziché ripiegarsi correttamente, ammassarsi una sull'altra e impedire alla cellula di funzionare correttamente.)

Nei malati di McArdle, sono parecchie le mutazioni da stop prematuri che causano decadimento mediato da nonsense nell'mRNA contenente le informazioni per la glicogeno-fosforilasi muscolare. A livello sperimentale, se il decadimento mediato da nonsense è in corso, è possibile osservare una mutazione da stop prematuro nel DNA del gene o nel genoma, ma non la presenza dell'mRNA. Ad oggi (agosto 2011), è stato osservato decadimento mediato da nonsense dell'mRNA del gene *PYGM* con mutazioni da codoni stop prematuri R50X, L5VfsX4, Q73HfsX7, E125X, N134KfsX161, W388\_V390delinsSfsX33, R491AfsX7 e D534VfsX4 (Bartram et al., 1993; Nogales-Gadea et al., 2008; Sohn et al., 2008). Ognuna di queste mutazioni causa la mancata produzione della glicogeno-fosforilasi muscolare. Confido che, in futuro, sarà possibile identificare altre mutazioni da codoni stop prematuri e conseguente degrado mediato da nonsense.

#### 3.2.1.2 Può essere prodotta una proteina non funzionale

Non tutto l'mRNA con mutazioni viene distrutto da degrado mediato da nonsense. Il corpo non sempre è in grado di riconoscere le mutazioni. Se il corpo non identifica le mutazioni, l'mRNA che contiene una mutazione viene prodotto nel nucleo e da qui trasferito alla ER dove viene usato per fare una proteina. Tuttavia, la proteina non avrà una sequenza corretta perché conterrà la mutazione. Se la mutazione è un codone stop, la proteina sarà troppo corta. Entrambe le estremità della sequenza di aminoacidi della proteina glicogeno-fosforilasi muscolare sono molto importanti perché la glicogeno-fosforilasi assuma la forma corretta e si attivi. Se la proteina è troppo corta a causa di un codone stop prematuro, non si attiverà. Immaginiamo, per esempio, che il codone stop prematuro più vicino alla fine del gene *PYGM* sia C784X (Rubio et al., 2007). La glicogeno-fosforilasi muscolare è lunga 842 aminoacidi, perciò la mutazione C784X

risulterà in una proteina più corta di 58 aminoacidi. La mancanza di questo numero di aminoacidi blocca la funzionalità della glicogeno-fosforilasi muscolare.

### **Mutazioni missenso (Missense mutations)**

Le mutazioni missenso cambiano il codice del gene, cosicché il codice per un aminoacido viene sostituito dal codice per un aminoacido diverso. Il ribosoma non sa che nell'mRNA è presente una mutazione missenso ed include l'aminoacido sbagliato nella proteina. Alcune proteine funzionano nonostante la presenza di un aminoacido sbagliato, ma altre non sono in grado di attivarsi. Le mutazioni missenso (che causano la presenza nella proteina di un aminoacido sbagliato) fanno sì che la proteina assuma una configurazione errata (ripiegatura errata). In taluni casi, la cellula si accorge che la proteina ha la forma sbagliata e la distrugge. I dati raccolti fino all'agosto 2011, parlano di 61 mutazioni missenso identificate, che impediscono la funzionalità della glicogeno-fosforilasi muscolare.

Un esempio di come una mutazione missenso si scriverebbe all'interno di una sequenza proteica potrebbe essere: G205S, dove "205" sta per aminoacido n° 205 della sequenza (che parte da 1); "G" sta per *glicina* (codice a lettera singola per l'aminoacido originale), ed "S" (codice a lettera singola per *serina*) indica che la mutazione missenso ha cambiato la sequenza del DNA in modo da codificare la *serina* al posto della *glicina*.

### **3.2.3 Mutazioni del modulo di lettura (Frameshift mutations)**

Le mutazioni del modulo di lettura avvengono quando nucleotidi vengono aggiunti o cancellati dal gene, causando la lettura sbagliata da parte del ribosoma della sequenza di aminoacidi codificata nell'mRNA. La lettura sbagliata della sequenza di aminoacidi causa la produzione di una proteina che ha una sequenza sbagliata di aminoacidi e perciò non è in grado di funzionare correttamente. Le mutazioni del modulo di lettura cambiano il modo in cui il ribosoma legge la sequenza degli aminoacidi e ciò si traduce spesso in un codone stop prematuro. Un esempio, all'interno di una sequenza proteica, potrebbe essere: L5VfsX22. Ciò significa che l'aminoacido n°5, in origine era L (codice a lettera singola per *leucina*) ma che poi è intervenuta una mutazione del modulo di lettura ("frameshift" mutation), "fs" appunto. "22" significa che dopo la lettura scorretta di 22 aminoacidi, è stato introdotto un codone stop prematuro ("X").

### **3.2.4 Mutazioni nel punto di giuntura (Splice site mutations)**

I geni sono un pò più complessi di come sono stati fin qui descritti. Fondamentalmente, i geni si compongono di zone codificanti (*esoni*) che vengono utilizzate per formare l'mRNA e per codificare la sequenza della proteina e di zone non-codificanti (*introni*), che non servono per creare proteine. Il processo di formazione dell'mRNA, all'inizio include sia esoni che introni. Poi ha luogo lo "splicing" (ripartizione genetica), durante il quale gli introni vengono rimossi dall'mRNA e gli esoni sono saldati gli uni agli altri nei cosiddetti "splice sites" (punti di giuntura). E' possibile che una mutazione avvenga negli splice sites: in questo caso, si può bloccare la rimozione degli introni o la saldatura degli esoni e la sequenza non risulterà più corretta. Non sarà quindi possibile utilizzare questo mRNA per la produzione di una proteina funzionale.

Le mutazioni nei punti di giuntura possono causare la malattia di McArdle. Fernandez-Cadenas et al. (2003), ha descritto un malato di McArdle con "splice site mutation" (K608K) nel gene della glicogeno-fosforilasi muscolare. Studiando approfonditamente l'mRNA del soggetto, si è scoperto che questa mutazione aveva causato grandi cambiamenti nel modo in cui l'mRNA era stato ripartito e poi letto dal ribosoma. Garcia-Consuegra et al. (2009) ha identificato un cambio di nucleotidi c.529-8g>a nella fase di rimozione dell'introne 4, che ha causato la conservazione di 6 nucleotidi nella zona di codificazione e la conseguente lettura errata di due aminoacidi da parte del ribosoma. Per completezza, va detto che in

rarissimi casi, le "splice site mutations" possono comunque dar luogo a piccolissime quantità di enzima funzionale (vedi capitolo 9.1.3).

### 3.2.5 Ipotesi su possibili conseguenze di varie mutazioni

Non esistono ancora dati pubblicati riguardo alla relazione tra mutazioni specifiche e decodificazione dell'mRNA / presenza o meno di glicogeno-fosforilasi muscolare. Quantità diverse di mRNA per la glicogeno-fosforilasi muscolare e della relativa proteina sono state riscontrate dai ricercatori, ma in molti casi la mutazione specifica non era nota. Il diagramma di flusso nella figura 3.1 sintetizza la mia personale teoria su quale può essere la causa della discrepanza tra quantità di mRNA e di proteina prodotta che è stata riportata nei casi documentati.

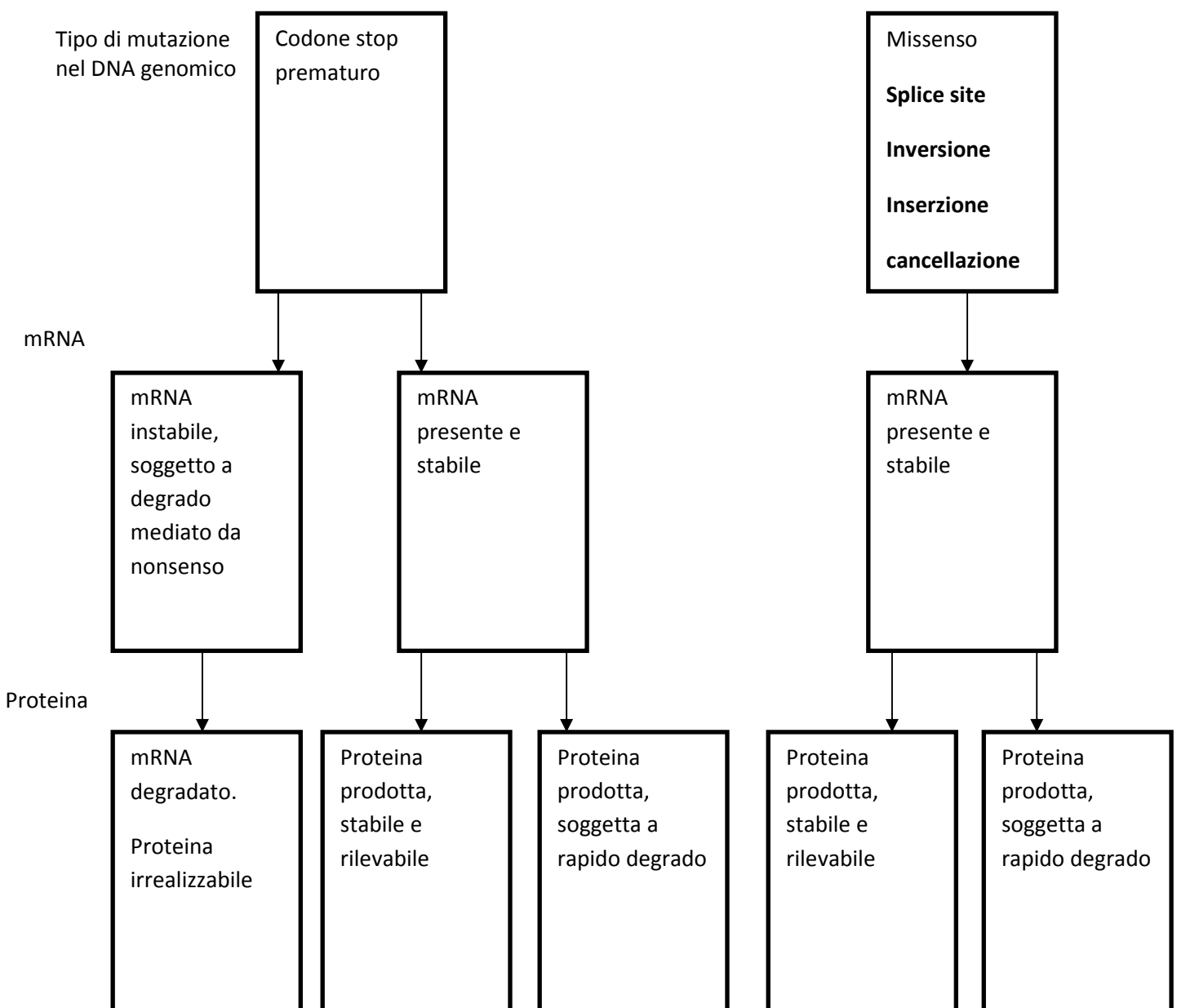


Figura 3.1 Diagramma di flusso che illustra la spiegazione teorica dei probabili effetti delle diverse mutazioni nel gene *PYGM* sulla stabilità dell'mRNA e sulla produzione della proteina (Wright, 2009).

L'mRNA del gene *PYGM* contenente un codone stop prematuro può essere soggetto a decadimento mediato da nonsense e quindi a distruzione, bloccando la decodificazione della sequenza di aminoacidi. Se l'mRNA con un codone stop prematuro non subisce decadimento mediato da nonsense, la proteina potrebbe risultare stabile e decifrabile, oppure instabile e destinata a rapida distruzione da parte della cellula. Altre mutazioni, come le missenso, le splice site, le mutazioni da aggiunta, inversione o cancellazione, probabilmente risultano in mRNA stabile e leggibile, a meno che sia introdotto un codone stop prematuro che provoca decadimento mediato da nonsense. Questi mRNA possono portare, o alla produzione di proteine stabili e decifrabili, oppure instabili e rapidamente distrutte dalla cellula. I processi che isolano e distruggono le proteine sbagliate sono noti come "pathways" di distruzione proteica. I diversi esiti illustrati nella figura 3.1 sono avvalorati da ricerche sulla glicogeno-fosforilasi muscolare condotte su malati di Mc Ardle: nei soggetti esaminati si sono riscontrati livelli normali, ridotti o completamente nulli di glicogeno-fosforilasi muscolare, sebbene in nessun caso la proteina risultasse attiva.

### 3.2.6 Quante di queste mutazioni sono state fin qui riscontrate nel gene *PYGM*?

Attualmente, si conoscono 137 mutazioni nel gene *PYGM*, che causano la malattia di McArdle (recensite da Wright, 2009). Le mutazioni scoperte nel gene *PYGM* includono missense, codoni stop prematuri, splice site, aggiunte, inversioni e cancellazioni (riassunte nella Tabella 3.2). Queste mutazioni sono localizzate lungo tutta la sequenza di aminoacidi della glicogeno-fosforilasi muscolare anzichè solo in particolari aree del gene.

#### 3.2.6.1 La maggior parte delle mutazioni è caratteristica di gruppi etnici particolari

L'ubicazione delle mutazioni all'interno del gene *PYGM* dipende dalle origini etniche della persona. La mutazione più diffusa tra i caucasici in Europa e Nord America è la mutazione R50X nell'esone 1 (DiMauro et al., 2002): un'arginina (CGA) viene mutata in codone stop prematuro (TGA). La mutazione R50X è la causa della malattia di McArdle nell'81% dei malati britannici, tra il 63% (DiMauro et al., 2002) e il 75% (Tsuji et al., 1995) dei malati statunitensi, nel 56% dei malati tedeschi e nel 32% dei malati italiani e spagnoli (DiMauro et al., 2002; Quintans et al., 2004).

Tipo di mutazione	Numero di zone geografiche finora identificate per le mutazioni nel gene <i>PYGM</i>
Perdita del punto d'inizio	2
Codone stop prematuro (di cui: soggetto a degrado mediato da nonsense)	15 (2)
Missenso	61
Rimozione di uno o più aminoacidi (di cui: rimozione di un solo aminoacido)	6 (5)
Mutazioni introniche o splice site	20
Polimorfismo silente	3
Inserzione/rimozione	3
Frameshift Di cui: (risultante in codone stop prematuro) (soggetto a degrado mediato da nonsense)	(13) (6)
<b>Numero totale di mutazioni identificate a tutt'oggi</b>	<b>137</b>

Tabella 3.2 Riepilogo delle mutazioni nella sequenza codificante e negli splice sites del gene *PYGM* umano, note come causa certa della malattia di McArdle (aggiornato all'agosto 2001)

Anche altre mutazioni sembrano riguardare soltanto certi gruppi etnici. Per esempio, la cancellazione del codone singolo 708/709 si è riscontrata solo in Giappone, mentre le mutazioni R270X e R602Q sono state scoperte in due famiglie yemenite di religione ebraica, non imparentate tra loro (Hadjigeorgiou et al., 2002).

Solo da poco si è cominciato a collegare la malattia di McArdle con il gruppo etnico di appartenenza del malato. Quinlivan et al. (2010) hanno recentemente descritto un malato di McArdle pakistano con entrambe le copie del gene *PYGM* che presentavano una cancellazione della coppia di basi singole nell'esone 1 (c.14delT), risultante in un codone stop prematuro (pL5RfsX20). Sohn et al. (2008), descrive un paziente coreano con la cancellazione di un codone singolo (p779delE), più la mutazione R50X. Sono inoltre stati descritti numerosi casi di McArdle in cui la malattia era causata dalla mutazione V456M nell'esone 11 di entrambe le copie del gene *PYGM*. Questa mutazione si è riscontrata in un neonato marocchino (Mancuso et al., 2003), in una persona latino-americana nata in Ecuador (Fernandez-Cadenas et al., 2007) e in soggetti originari della Tunisia e dell'Algeria (Aquaron et al., 2007).

### **3.2.7 Che cosa ha causato la prima mutazione nel gene *PYGM*?**

Non si sa che cosa abbia causato la prima mutazione nel gene *PYGM*. Il corpo deve copiare l'intero DNA (incluso il gene *PYGM*) per produrre cellule uovo e spermatozoi. Se questo processo di copiatura introduce un errore nel gene *PYGM* della cellula uovo o dello spermatozoo che poi verranno utilizzati per concepire un bambino, quest'ultimo erediterà anche la mutazione nel gene *PYGM*. Nel genoma umano, le mutazioni avvengono con una certa frequenza, ma spesso con conseguenze scarse o nulle. In generale, la selezione naturale elimina le mutazioni con effetto letale, tuttavia le mutazioni recessive mantengono una frequenza sporadica tra le popolazioni. E' molto probabile che le mutazioni nel gene *PYGM* e la malattia di McArdle esistano da migliaia di anni, da molto prima del 1951, anno in cui il Dott. Brian McArdle pubblicò il suo scritto con la descrizione della malattia.

## **3.3 Come si eredita la malattia di McArdle?**

### **3.3.1 Una copia di ciascun gene si eredita da ciascun genitore**

All'atto del concepimento, ogni persona eredita un corredo di cromosomi dalla madre e un corredo di cromosomi dal padre. Eredita perciò una copia del gene *PYGM* da ciascuno dei due genitori: possiederà quindi un totale di due copie del gene *PYGM*.

Per proseguire l'analogia con la ricetta della torta presa dal libro di cucina (vedi capitolo 3.1.1), ogni persona riceverà una serie di libri dalla madre e una serie di libri dal padre. Sia il cromosoma (libro) della madre che il cromosoma (libro) del padre conterranno un gene (ad es. il gene *PYGM* - la ricetta) per ogni proteina (ad es. la glicogeno-fosforilasi muscolare). Così ogni persona avrà due copie del gene (*PYGM*) che contiene le informazioni genetiche per la glicogeno-fosforilasi muscolare.

### **3.3.2 Quali sono le combinazioni possibili di copie normali e difettose del gene *PYGM* ?**

Le persone non affette da McArdle possiedono due copie normali del gene *PYGM*. La copia normale del gene *PYGM* viene usata per produrre la glicogeno-fosforilasi muscolare attiva, che funziona normalmente nei muscoli.

I portatori hanno una copia normale e una copia difettosa del gene *PYGM*. Solitamente non presentano i sintomi della malattia di McArdle (vedi capitolo 9.1.1). La copia difettosa del gene *PYGM* non è in grado di produrre glicogeno-fosforilasi muscolare attiva, ma la copia normale la produce. I portatori hanno

approssimativamente metà quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva rispetto alle persone non affette da McArdle (vedi capitolo 9.1.1), cioè sufficiente enzima per permettere al muscolo di funzionare normalmente.

I malati di McArdle presentano mutazioni in entrambe le copie del gene *PYGM*. Le mutazioni possono essere diverse in ciascuna copia del gene *PYGM*. Nessuna delle copie mutanti del gene *PYGM* possono essere utilizzate per produrre glicogeno-fosforilasi muscolare attiva (per rare eccezioni vedi capitolo 9.1.3). Le persone malate di McArdle non hanno glicogeno-fosforilasi muscolare attiva nei muscoli - e questa è la causa della loro malattia.

### **3.3.3 Modalità di trasmissione genetica**

#### **3.3.3.1 Malattia recessiva contro malattia dominante**

La malattia di McArdle è una malattia recessiva, il che significa che una persona deve ereditare due copie difettose del gene *PYGM* per esserne affetta. Nelle malattie recessive, i portatori sono asintomatici poiché hanno una copia normale e una difettosa del gene.

Nelle malattie dominanti, i portatori presentano i sintomi. Anche solo una copia difettosa del gene è sufficiente per presentare tutti i sintomi della malattia, anche se il portatore possiede una copia normale del gene. Un esempio di malattia dominante è l'ipertermia maligna (che sarà trattata ulteriormente al capitolo 12.3.1).

Sebbene in almeno un rapporto scritto si sia ipotizzato che la malattia di McArdle fosse stata trasmessa in modo dominante o pseudo-dominante, si trattava di un equivoco dovuto alla combinazione di un genitore -portatore asintomatico con un genitore malato di McArdle che aveva la mutazione R50X più una mutazione sconosciuta, scoperta solo in seguito. (Tsuji et al., 1993; Isackson et al., 2005).

#### **3.3.3.2 Malattia autosomica contro malattia collegata all'identità sessuale**

La malattia di McArdle è una malattia autosomica. Ciò significa che non è collegata al genere, e che uomini e donne hanno le stesse probabilità di ereditarla.

Le malattie ereditarie collegate al genere di solito sono dovute a una mutazione in un gene localizzato sul cromosoma X. Se la malattia è legata al sesso ed è recessiva, la donna ha molto meno probabilità di avere la malattia, poiché ha due cromosomi X. Anche se la copia difettosa del gene si trova in uno dei suoi cromosomi X, è probabile che abbia una copia normale del gene sull'altro cromosoma X. L'uomo ha solo un cromosoma X, perciò se presenta una mutazione in un gene su quel cromosoma, non ha una copia di riserva del gene nel secondo cromosoma. Gli uomini hanno molte più probabilità di ereditare malattie legate al sesso, rispetto alle donne. L'emofilia è un esempio di malattia recessiva collegata al genere e gli uomini ne sono affetti molto più frequentemente che le donne.

#### **3.3.3.3 Nomenclatura genetica**

Negli esempi che seguono, la lettera "M" maiuscola rappresenta la copia normale del gene *PYGM* per la glicogeno-fosforilasi muscolare, mentre la "m" minuscola rappresenta la copia difettosa dello stesso gene. Non esiste un codice standard a lettera singola che rappresenti il gene *PYGM*, perciò ho scelto di utilizzare la lettera "m". Ad ogni modo, l'uso della maiuscola e della minuscola come descritto sopra, è consuetudine in genetica.

Le informazioni riguardo al genotipo di una persona (informazioni su che copie del gene *PYGM* possiede) possono perciò essere scritte come segue:



Una persona malata di McArdle: "mm"

Un portatore: "Mn"

Una persona non affetta da McArdle: "MM"

Gli esseri umani hanno due copie del gene *PYGM*. Un neonato erediterà una copia dalla madre e una copia dal padre. Ciò accade perché durante la produzione di uova e sperma (gameti) nei genitori, solo una delle due copie del gene *PYGM* viene selezionata. (In realtà, il processo di produzione dell'uovo e dello sperma è un po' più complicato di così e comporta alcune fasi preliminari, ma questa è la fase che più conta ed è sufficiente per comprendere l'ereditarietà.) Se il genitore non è affetto da McArdle (MM), i gameti saranno "M" o "M", cosicché il figlio può ereditare solo "M". Se il genitore è portatore (Mm), il figlio può ereditare "M" o "m". Se il genitore è malato di McArdle (mm), il figlio può ereditare solo "m". Al momento del concepimento, i possibili effetti possono essere illustrati in un diagramma, noto come "Punnett square" ("schema di Punnett", dal nome del suo inventore, il sig. Punnett). Le probabilità per ogni figlio successivo sono esattamente le stesse e non sono alterate dal fatto che fratelli o una sorelle più grandi siano malati, portatori, o non ammalati di McArdle.

### 3.3.4 Quante sono le persone affette da McArdle o portatrici di una mutazione nel gene *PYGM*?

La malattia di McArdle è una malattia rara. Si stima che i malati di McArdle siano approssimativamente 1 su 100.000 (Applegarth et al., 2000; Haller, 2000; Tarnopolsky, 2006; Beynon et al., 2002). Anche il numero dei portatori è basso: la loro frequenza si aggira tra 1 su 66 (Tarnopolsky, 2006) e 1 su 158 (Isackson et al., 2005). Esempi di come la malattia si eredita sono riportati più sotto. Poiché la malattia di McArdle è molto rara, un malato o un portatore di McArdle ha altissime probabilità di incontrare un partner sano. Per completezza, riportiamo vari tipi di situazioni che si possono presentare.

### 3.3.5 Esempi di come si eredita la malattia di McArdle .

Poiché la malattia di McArdle si eredita in modo autosomico, le possibili risultanze non dipendono dal fatto che il genitore malato sia il padre o la madre. Nei prossimi esempi, partiamo dal presupposto che i genitori non abbiano tra loro rapporti di parentela. Se i genitori fossero strettamente imparentati tra loro, l'ereditarietà seguirebbe uno schema diverso, come verrà spiegato più diffusamente al capitolo 3.3.6.

Gli esempi mostrano le probabilità di avere un figlio malato di McArdle, ipotizzando che i genitori siano non-affetti, portatori o malati di McArdle essi stessi. Per la coppia di genitori, le probabilità di avere un bambino malato di McArdle sono le stesse per ogni figlio successivo, che per il primogenito. Per esempio, nel caso in cui entrambi i genitori fossero portatori, come illustrato nella Tabella 3.1, il primo figlio avrebbe il 25% di probabilità di avere la malattia. Se i suoi genitori avessero un secondo figlio, questi avrebbe anch'egli il 25% di probabilità di essere ammalato di McArdle. Tutti i figli successivi avrebbero ciascuno il 25% delle probabilità di essere affetti da McArdle. Alcune famiglie potrebbero avere nessun figlio malato di McArdle, altre potrebbero avere dei figli malati e dei figli non malati e altre ancora potrebbero avere tutti i figli malati di McArdle - ma in ciascun caso le probabilità di rischio erano le stesse.

**N.B.:** le seguenti informazioni si basano su modelli teorici di ereditarietà, perciò non intendono sostituirsi al consiglio/ consulenza del medico o dello specialista di genetica, che devono essere consultati se si desidera discutere o approfondire ulteriormente il modo in cui si trasmette la malattia di McArdle o le probabilità di avere un figlio malato di McArdle.

#### 3.3.5.1 Nessuno dei miei genitori ha i sintomi di McArdle, ma io sono malata di McArdle

Probabilmente entrambi i genitori erano portatori (ciascun genitore aveva una copia normale e una difettosa del gene *PYGM*). I portatori della copia difettosa del gene *PYGM* solitamente non presentano i sintomi della malattia di McArdle. Perché il figlio sia ammalato di McArdle, deve aver ereditato una copia

difettosa del gene *PYGM* da ciascun genitore - deve cioè possedere due copie difettose del gene *PYGM* e nessuna copia normale.

### Genitore portatore (Mm) più genitore portatore (Mm):

Se entrambi i genitori sono portatori, c'è il 25% (1 su 4) di probabilità che il figlio non sia malato, il 50% (2 su 4) di probabilità che il figlio sia portatore e il 25% (1 su 4) di probabilità che il figlio sia malato di McArdle.

		Padre (Mm, portatore) Le cellule spermatiche hanno:	
		M	m
Madre (Mm, portatrice) Le cellule uovo hanno:	M	MM (non affetto)	Mm (portatore)
	m	Mm (portatore)	mm (McArdle)

**Figura 3.2** Schema di Punnet che illustra gli esiti possibili dei casi in cui un padre portatore (Mm) abbia un bambino con una madre anch'essa portatrice (Mm). C'è il 25% (1 su 4) di probabilità che il bambino nasca non malato (MM), il 50% (2 su 4) che sia portatore (Mm) e il 25% (1 su 4) che nasca malato di McArdle (mm).

### 3.3.5.2 Io ho la malattia di McArdle ma il mio partner no; i miei figli avranno la malattia?

Il genitore malato di McArdle sarà omozigote per la mutazione; avrà cioè due copie difettose del gene *PYGM*.

Il partner si può trovare in una di queste due situazioni : potrebbe essere non-affetto (avere due copie normali del gene *PYGM*), o portatore.

### Genitore con McArdle (mm) più genitore non-affetto (MM):

L'unica risultante possibile è che il figlio sia portatore (Mm). C'è il 100% (4 su 4) di probabilità che il figlio sia portatore. Questa è la situazione che si verifica più di frequente, con un figlio portatore di McArdle che non presenta i sintomi della malattia.

		Padre (mm, affetto da McArdle) Le cellule spermatiche hanno:	
		m	m
Madre (MM, non affetta, ha due copie normali del gene <i>PYGM</i> ) Le cellule uovo hanno:	M	Mm (portatore)	Mm (portatore)
	M	Mm (portatore)	Mm (portatore)

**Figura 3.3** Schema di Punnet che illustra gli esiti possibili nei casi in cui un padre con McArdle (mm) abbia un figlio con una madre non-affetta (MM). L'unico esito possibile è che il figlio sia portatore (Mm). C'è il 100% (4 su 4) di probabilità che il figlio sia portatore.

### Genitore malato di McArdle (mm) più genitore portatore (Mm):

C'è il 50% (2 su 4) di probabilità che il figlio sia portatore e il 50% (2 su 4) di probabilità che sia ammalato. In nessun caso potrebbe evitare di ricevere almeno una copia difettosa del gene *PYGM*. C'è il 50% di probabilità che sia genitore (in questo esempio il padre) che il figlio siano malati di McArdle. E' questa la situazione che si verifica quando la malattia di McArdle sembra seguire la famiglia e passare di generazione in generazione. Ciò non accade molto spesso perchè la malattia di McArdle è abbastanza rara.

		Padre (mm, affetto da McArdle) Le cellule spermatiche hanno:	
		m	m
Madre (Mm, portatrice) Le cellule uovo hanno:	M	Mm (portatore)	Mm (portatore)
	m	Mm (McArdle)	Mm (McArdle)

**Figura 3.4** Schema di Punnet che illustra gli esiti dei casi in cui un padre malato di McArdle (mm) concepisce un bambino con una madre portatrice (Mm). C'è il 50% (2 su 4) di probabilità che il figlio sia portatore (Mm) e il 50% (2 su 4) di probabilità che sia malato di McArdle (mm).

### 3.3.5.3 Io e il mio partner siamo entrambi malati di McArdle

Si tratta di un caso molto raro, ma va citato per completezza. Se entrambi i genitori hanno la malattia di McArdle, devono essere entrambi monozigoti per la mutazione; devono, cioè, possedere due copie difettose del gene *PYGM*.

### Genitore con McArdle (mm) più genitore con McArdle (mm):

C'è il 100% (4 su 4) di probabilità che il figlio risulti ammalato di McArdle.

		Padre (mm, McArdle) Le cellule spermatiche hanno:	
		m	m
Madre (mm, McArdle) Le cellule uovo hanno:	m	mm (McArdle)	mm (McArdle)
	m	mm (McArdle)	mm (McArdle)

**Figura 3.5** Schema di Punnet che illustra gli esiti possibili nel caso in cui un padre con McArdle (mm) abbia un figlio con una madre anch'essa malata di McArdle (mm). C'è il 100% (4 su 4) di probabilità che il figlio sia malato di McArdle (mm).

### 3.3.5.4 Io sono portatore di McArdle. I miei figli avranno la malattia?

Dipende se il tuo partner ha o non ha delle copie difettose del gene *PYGM*. Un portatore potrebbe avere un partner che:

- ha la malattia di McArdle (Figura 3.4),
- è portatore (Figura 3.2),
- non è affetto - vedi sotto.

### Genitore portatore (Mm) più genitore non-afetto (MM):

C'è il 50% (2 su 4) di probabilità che il figlio sia non-afetto e il 50% (2 su 4) di probabilità che sia portatore.

		Padre (MM, non affetto) Le cellule spermatiche hanno:	
		M	M
Madre (Mm, portatrice) Le cellule uovo hanno:	M	MM (non affetto)	MM (non affetto)
	m	Mm (portatore)	Mm (portatore)

Figura 3.6 Schema di Punnet che illustra gli esiti possibili nel caso in cui un padre non-afetto (MM) abbia un figlio con una madre portatrice (Mm). C'è il 50% (2 su 4) di probabilità che il bambino sia non-afetto (MM) e il 50% (2 su 4) di probabilità che sia portatore (Mm).

#### 3.3.5.5 Mia nonna/nonno/zia/zio ha la malattia di McArdle

Il fatto di avere uno dei nonni o uno degli zii con la malattia di McArdle, potrebbe far pensare che potreste essere portatori. Non sarà possibile accertarlo senza un test genetico (o una biopsia muscolare per misurare con esattezza il livello di glicogeno-fosforilasi muscolare, giacché i portatori hanno approssimativamente metà quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare rispetto ai non-afetti). A meno che membri della famiglia abbiano avuto figli da partners appartenenti alla stessa famiglia, le probabilità che un portatore abbia un partner portatore sono piuttosto basse. Pertanto è improbabile che vostro figlio abbia la malattia. Per questo motivo ritengo che difficilmente il vostro medico di famiglia riterrebbe opportuno effettuare dei test per verificare se siete portatori.

#### 3.3.6 Genitori consanguinei; perchè hanno più probabilità di avere figli con una malattia ereditaria?

"Consanguinei" significa che i genitori sono strettamente imparentati fra loro, per esempio sono fratelli o primi cugini. Esistono molte malattie recessive che un genitore può avere, ma se l'altro genitore non è consanguineo, è difficile che entrambi siano portatori di una copia difettosa di uno stesso gene. Se il figlio eredita solo una copia difettosa di un gene sarà portatore e, solitamente, non avrà nessun sintomo. Per contro, fratelli o cugini hanno più probabilità di essere portatori di una copia difettosa del gene responsabile della stessa malattia recessiva, o anche di essere portatori di più copie di geni difettosi per più malattie recessive. Ciò significa che se avessero un figlio, questi potrebbe essere affetto da una o più malattie ereditarie.

Lecture consigliate:

Basic Genetics: Textbook and Activities By Ahmed Abouelmagd, Hussein M. Ageely (*Google free books*).  
(per informazioni generali sull'ereditarietà. Vi sono molti altri modelli complessi di ereditarietà, perciò concentratevi su "ereditarietà autosomica recessiva".)

## 4 Sforzo, contrazioni muscolari e contratture (crampi muscolari)

L'esercizio anaerobico è quando si effettua uno sforzo di breve durata ma molto intenso, come correre dietro all'autobus. Ai malati di McArdle, più di qualche secondo di questo tipo di sforzo intenso, può arrecare danno muscolare e crampi (contratture). Per la persona con McArdle non vale il detto "Nessun dolore, nessun risultato": se avverte dolore, deve smettere di fare sforzi e riposare. Ciò innesca il "second wind" che gli permette di continuare lo sforzo. Siccome spostare un corpo pesante richiede più sforzo, ai malati di McArdle si raccomanda di mantenere il peso-forma e di evitare i chili di troppo.

Le contratture muscolari altro non sono che crampi dolorosi, che possono durare parecchie ore o persino giorni. Attualmente, non si conosce la causa scientifica di questo dolore. L'unica cura consigliata per le contratture è il riposo. Persone affette da McArdle hanno raccontato di seguire i seguenti "rimedi della nonna": impacchi freddi/ghiacciati, impacchi caldi, forti antidolorifici, massaggi. Non esistono pubblicazioni scientifiche sull'efficacia di questi rimedi casalinghi e, anzi, alcuni di questi (come i massaggi) potrebbero causare ulteriori danni ai muscoli. Il dolore serve da campanello d'allarme per proteggere i muscoli da danni più gravi, pertanto bisognerebbe mettere in guardia i malati di McArdle dall'uso di forti antidolorifici che potrebbero calmare il dolore e indurli ad usare il muscolo provocando ulteriori danni.

### 4.1 Tipi di attività fisica

L'attività fisica è fondamentalmente di due tipi: aerobica e anaerobica.

#### 4.1.1 Attività anaerobica

L'attività anaerobica avviene quando l'energia viene prodotta nelle cellule muscolari senza usare l'ossigeno. Ciò accade quando il sangue non riesce a fornire alle cellule dei muscoli ossigeno sufficiente perché si verifichi attività aerobica (Sleamaker e Browning, 1996). L'attività anaerobica si ha quando si effettua uno sforzo molto intenso ed improvviso, per esempio un rapido scatto, come correre per raggiungere un autobus. Di solito, l'esercizio fisico consiste in una combinazione di attività aerobica e anaerobica; tuttavia, per i primi 10/30 secondi si ha esclusivamente attività anaerobica (Sleamaker e Browning, 1996).

Inizialmente, l'energia per il movimento viene fornita dal glucosio libero nei muscoli. Tuttavia, questo si esaurisce dopo i primi minuti di esercizio. Nelle persone non-afette da McArdle, l'energia viene quindi prodotta per glicogenosi, la reazione chimica che scompone le riserve di glicogeno e le trasforma in glucosio, che a sua volta serve a generare adenosina trifosfato (ATP). La glicogeno-fosforilasi muscolare è essenziale affinché si compia questa reazione chimica nelle cellule muscolari. Poiché nelle persone affette da McArdle la glicogeno-fosforilasi muscolare non è attiva, esse non possono sfruttare questa fonte di energia.

#### 4.1.2 Attività aerobica

L'attività aerobica avviene quando l'ossigeno viene fornito ai muscoli attraverso il flusso sanguigno. Inspirando, si immette aria nei polmoni. I polmoni sono costituiti da moltissimi alveoli che sono delle minuscole sacche. La superficie degli alveoli è ricoperta da vasi sanguigni. L'ossigeno dell'aria si lega con l'emoglobina all'interno dei globuli rossi. L'emoglobina, legata all'ossigeno, viene pompata in tutto il corpo e anche nei muscoli. Nei muscoli, l'ossigeno viene prelevato dall'emoglobina e, attraverso i vasi sanguigni, arriva alle cellule muscolari. Qui l'ossigeno si combina con altre fonti di energia come gli acidi grassi, attraverso delle reazioni chimiche che generano ATP (energia). L'esercizio, per essere aerobico, deve durare almeno dieci minuti (Sleamaker, 1996). Un esempio di esercizio aerobico è camminare per strada o su un tapis-roulant per 20 minuti.

#### 4.2 Consigli pratici ai malati di McArdle riguardo all'attività fisica

##### 4.2.1 L'esercizio anaerobico e le contrazioni muscolari statiche sono da evitare

Gli sforzi intensi sono da evitare perché potrebbero causare danno muscolare, distruzione delle cellule muscolari e persino blocco renale. Lucia et al.(2008a) raccomandano ai malati di McArdle di evitare sforzi che provocano forte dolore e, in particolare, di evitare le contrazioni muscolari statiche. Le contrazioni muscolari statiche (chiamate anche *contrazioni isometriche*), sono quelle che comportano il tenere qualcosa in una certa posizione per lungo tempo, per esempio rimanere a lungo col corpo in posizione flessa (squatting), reggere una borsa o portare un peso per lungo tempo.

Andrew Wakelin, coordinatore McArdle per la AGSD-UK, propone la "regola dei sei secondi" (vedi casella 4.1). Questo suggerimento si basa sull'esperienza di alcuni malati di McArdle, ma non è avvalorato da prove scientifiche.

##### Regola dei sei secondi:

"Per scongiurare danni quando fate qualcosa che implica uno sforzo estremo, contate 6 secondi dicendo "One thousand, two thousand..." fino a "six thousand". Se a questo punto non avete finito quello che stavate facendo, smettete. Fate una pausa, lasciate ai muscoli il tempo di recuperare e riprovate più tardi."

**Casella 4.1** la "regola dei sei secondi" suggerita da Andrew Wakelin . (Scaricata da [www.agsd.org.uk](http://www.agsd.org.uk))

##### 4.2.2 Una moderata attività aerobica e l'allenamento migliorano i sintomi di McArdle.

La scomposizione degli acidi grassi e degli aminoacidi e il rilascio di glucosio dal fegato, forniscono l'energia per il "second wind". Nel "second wind", l'energia viene dall'ossigeno ottenuto per fosforilazione ossidativa ed è pertanto aerobica. I malati di McArdle sono in grado di proseguire l'esercizio aerobico per un lungo periodo di tempo utilizzando l'ossidazione degli acidi grassi per produrre energia (Quinlivan e Vissing, 2007).

Muoversi regolarmente (ma con moderazione) migliora l'allenamento aerobico. L'allenamento aerobico è la capacità dei polmoni di assorbire più ossigeno e la capacità del cuore di pompare sangue in tutto il corpo. L'allenamento aerobico aumenta l'apporto di glucosio, acidi grassi e ossigeno ai muscoli attraverso la circolazione del sangue e al tempo stesso migliora la capacità dei mitocondri di sfruttare le fonti di energia (Vissing et Haller, 2003; Quinlivan e Vissing, 2007; Quinlivan et al., 2008). Il riscaldamento prima

dell'esercizio migliorerà l'afflusso di sangue ai muscoli, favorendo il passaggio al "second wind" (Haller, 2000).

Un leggero riscaldamento (Amato, 2003) seguito da una moderata ma regolare attività aerobica, possono velocizzare l'atteso passaggio al "second wind", dall'ossidazione anaerobica all'ossidazione da acidi grassi nei malati di McArdle (Quinlivan et al, 2008). Perez et al (2008) ha descritto un bambino di 9 anni malato di McArdle che presentava una grave mialgia (dolore muscolare), debolezza muscolare, mioglobinuria e tassi elevati di creatinichinasi in seguito ad attività fisica. Gli fu raccomandato di consumare 20gr. di carboidrati prima dell'attività fisica e di praticare un allenamento adeguato all'età. Un anno dopo, la sua forma era migliorata, era in grado di sostenere una normale attività fisica e presentava livelli di creatinichinasi quasi normali. Non si sono inoltre più manifestati episodi clinici acuti (come mioglobinuria).

Haller et al, 2006, hanno svolto degli studi sull'allenamento aerobico (regolare attività aerobica) domandandosi se potesse migliorare la capacità dei malati di McArdle di svolgere attività fisica. Otto malati furono sottoposti al seguente programma di allenamento: 30-40 minuti di cyclette, quattro giorni alla settimana, per 14 settimane. Lo sforzo era di intensità media, non ai limiti delle loro forze. Gli autori osservarono che dopo questo periodo di allenamento, i partecipanti erano in grado di prolungare l'esercizio, di immagazzinare più ossigeno (necessario per produrre energia durante il "second wind") e che il cuore pompava il sangue con più efficacia. Notarono inoltre che il livello di alcuni degli enzimi coinvolti nella produzione di energia (chiamati "*citrato sintasi*" e "*beta-idrossiacil coenzima A deidrogenasi*") erano aumentati. I partecipanti non accusavano dolori né crampi e il livello di creatinichinasi nel sangue non aumentava durante l'esercizio - il che stava ad indicare che non c'era danno muscolare in atto. I partecipanti, inoltre, erano in grado di raggiungere il "second wind" come prima che iniziasse il programma di allenamento. Gli autori arrivarono alla conclusione che un moderato esercizio aerobico serviva ad aumentare la capacità di movimento dei malati di McArdle e migliorava l'efficienza del cuore nel pompare sangue nel corpo, aumentando così la quantità di energia convogliata nei muscoli attraverso il sangue.

Anche altri ricercatori hanno descritto gli effetti positivi dell'allenamento aerobico sui malati di McArdle. Quinlivan e Vissing (2007) descrivono così uno studio non pubblicato di Portero et al.: Portero et al., effettuarono un test in cui quattro persone malate di McArdle dovevano eseguire un'allenamento aerobico per 30-45 minuti tre volte alla settimana per otto settimane. Gli autori riferirono che i risultati mostravano un aumento della quantità di ossigeno introdotto nel corpo, un aumento della quantità di glucosio trasportato dal sangue nelle cellule muscolari, un aumento della resistenza allo sforzo e della durata dell'esercizio e, infine, una diminuzione dei livelli di creatinichinasi nel sangue. Quinlivan e Vissing (2007) descrivono anche uno studio non pubblicato di Zange et al., che si riferiva a due malati di McArdle i quali mostrarono, anch'essi, "un aumento delle forze senza significative conseguenze avverse: non ci furono episodi di dolore o crampi".

#### **4.2.3 Il sovrappeso può rendere più difficile muoversi per i malati di McArdle**

Un gran numero di malati di McArdle è sovrappeso. Quinlivan et al. (2010) riferiscono che il 71% (32 su 45) dei pazienti di McArdle visitati all'UK McArdle Clinic erano clinicamente sovrappeso, con un indice di massa corporea (BMI) superiore a 26. Ciò non sorprende se si pensa che, in passato, ai malati di McArdle veniva consigliato di evitare gli sforzi o che, sempre in passato, veniva loro suggerito di bere una bevanda zuccherata prima di compiere sforzi. Se ad uno stile di vita sedentario si associa il consumo di alti quantitativi di zucchero, è probabile che si abbia un aumento di peso. I consigli ai malati di McArdle ora sono cambiati: si raccomanda moderata attività fisica (vedi capitolo 4.2.2) e sebbene una bevanda zuccherata può essere utile in certe circostanze, bisogna ovviamente ricorrervi con moderazione (vedi capitolo 7.1.6.2). Gli esperti di McArdle tengono molto a che i malati di McArdle siano consapevoli dei rischi che comportano le bevande zuccherate. "Quando parlano al paziente di questa terapia (bevande

zuccherate prima dello sforzo), il medico di famiglia dovrebbe sottolineare l'importanza di limitarne l'uso per evitare un aumento di peso indesiderato" (Vissing e Haller, 2003).

Per le persone non-afette da Mcardle, i modi per mantenere un peso sano includono una dieta equilibrata e regolare attività fisica.. Per i malati di McArdle esistono controversie su quale debba essere il giusto apporto di carboidrati e proteine nelle diete (vedi capitolo 6.6), ma rimane il fatto che se si assumono più calorie (più cibo o energia) di quante se ne spendono, ciò causerà un aumento di peso. L'energia immagazzinata col cibo viene consumata nella vita quotidiana muovendosi per casa e svolgendo le faccende domestiche oltre che compiendo attività fisica vera e propria.

Per tutti (malati di McArdle e non-malati), essere sovrappeso comporta un aumento di rischio per altri gravi problemi di salute, quali cardiopatie, cancro della mammella, del colon e della prostata (fonte: [www.nhs.uk/Livewell/loseweight/Pages/Whyyourweightmatters.aspx](http://www.nhs.uk/Livewell/loseweight/Pages/Whyyourweightmatters.aspx)). Oltre ai rischi, uno svantaggio dell'essere sovrappeso per una persona malata di McArdle è che potrebbe fare più fatica a muoversi (Amato, 2003). Un corpo più pesante comporta un maggior lavoro che i muscoli devono compiere per mantenerlo in posizione eretta o per spostarlo. Ciò aumenta la probabilità di danni muscolari (rabdomiolisi e dolori muscolari) se i muscoli sono fiacchi o mancano di allenamento.

### 4.3 Contrazione muscolare e rilassamento

Una descrizione molto semplificata di una cellula muscolare è che sembra una sacca piena di liquido. Il liquido è chiamato *citoplasma* o *sarcoplasma*. All'interno della sacca vi sono piccoli scomparti, uno dei quali è il *reticolo sarcoplasmico* (RS). Il sarcoplasma ha una concentrazione molto elevata di potassio e l'RS ha un'alta concentrazione di sodio. Il sodio ha un ruolo molto importante perchè serve a trasmettere gli stimoli nervosi che inducono il muscolo a contrarsi.

Le contrazioni muscolari sono stimulate dalle cellule nervose. La zona in cui un nervo incontra un muscolo si chiama "*giunzione neuromuscolare*". Perchè un muscolo si contragga, dal nervo viene rilasciata una sostanza chiamata "*acetilcolina*". Questa attraversa la giunzione neuromuscolare e si lega all'estremità del muscolo. Quando l'acetilcolina si lega al muscolo, apre degli speciali canali che lasciano passare il sodio dall'RS al sarcoplasma mentre convogliano il potassio in direzione opposta. Mentre il livello di sodio comincia a salire nel sarcoplasma, i canali adiacenti cominciano ad aprirsi causando un effetto-inondazione lungo tutta l'estensione della cellula muscolare.

Il livello di sodio nel sarcoplasma aumenta rapidamente. Ciò innesca, da parte di appositi canali, il passaggio di calcio dall'RS al sarcoplasma, dove il calcio si lega alla *troponina* (una componente del muscolo). La presenza del calcio legato alla troponina stimola la *miosina* e la *actina* (due importanti proteine nei muscoli) a spingersi l'una contro l'altra, causando la contrazione muscolare. Affinchè miosina ed actina provochino una contrazione muscolare, occorre anche dell'energia (sottoforma di ATP).

Perchè si verifichi una contrazione muscolare, dev'esserci un'alta concentrazione di sodio nel sarcoplasma e un'alta concentrazione di potassio nella RS. Se il nervo rilasciasse altra acetilcolina, non ci sarebbe più sodio da trasferire al sarcoplasma attraverso gli speciali canali; non ci sarebbe rilascio di calcio e il muscolo non potrebbe contrarsi.

Per preparare il muscolo a contrarsi di nuovo, il sodio deve ritornare all'RS e il potassio al sarcoplasma. Nella cellula muscolare c'è una pompa sodio-potassio e una pompa per il calcio. La pompa sodio-potassio ATPase usa l'ATP come energia per trasferire il sodio al reticolo sarcoplasmico e il potassio al sarcoplasma. Oltre ad abilitare la trasmissione di impulsi nervosi, la pompa sodio-potassio ATPase fa sì che permanga un'alta concentrazione di sodio nell'RS e il giusto quantitativo di acqua all'interno della cellula. Se si smettesse di pompare fuori il sodio, l'acqua entrerebbe nella cellula per "*osmosi*", causandone il rigonfiamento.



Dopo ogni contrazione muscolare, le pompe ATPase per il calcio usano l'ATP come energia per pompare il calcio dal sarcoplasma all'RS. In questo modo il calcio si stacca dalla troponina, provocando il rilassamento del muscolo (Martonosi, 2000). In persone non affette da McArdle il calcio viene interamente ripompato nel reticolo sarcoplasmico entro 30 millisecondi, causando il rilassamento del muscolo (Alberts et al., 1994).

#### 4.3.1 I muscoli necessitano energia (ATP) per contrarsi e rilassarsi durante il movimento

Le contrazioni muscolari richiedono energia. Il cibo è la fonte primaria di energia. Esso viene digerito nell'apparato digerente e poi trasportato dal sangue nelle cellule muscolari dove viene ulteriormente processato per produrre energia (sottoforma di ATP). Le cellule muscolari necessitano ATP per contrarsi. Le contrazioni muscolari servono per effettuare qualsiasi tipo di movimento. tuttavia, nei malati di McArdle, la mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare impedisce ai muscoli di utilizzare l'ATP derivante dalla scomposizione del glicogeno in glucosio.

All'interno delle cellule muscolari (e di altre cellule del corpo), l'energia è immagazzinata nei legami adenosina-fosfati. All'adenosina si possono legare fino a tre fosfati e i nomi dei composti cambiano di conseguenza (Tabella 4.1). Quando il legame tra un fosfato e l'adenosina si spezza, l'energia viene liberata. Per esempio, l'adenosina trifosfato (ATP) si trasforma in fosfato (detto "Pi") e adenosina difosfato (ADP), liberando energia. L'energia rilasciata può essere utilizzata per molti scopi, anche per azionare una pompa del calcio come descritto nel capitolo 4.4.1.

Numero difosfati legati all'adenosina	Nome della struttura
1	Adenosina monofosfato (AMP)
2	Adenosina difosfato (ADP)
3	Adenosina trifosfato (ATP)

**Tavola 4.1 Il nome delle strutture dipende dal numero dei fosfati legati all'adenosina**

Per funzionare, le pompe del calcio e le pompe sodio-potassio hanno bisogno di ATP. Il glucosio all'interno delle cellule muscolari serve a produrre ATP. Le cellule muscolari contengono piccole quantità di glucosio, che viene rapidamente bruciato durante uno sforzo intenso. La glicolisi è il processo con cui la glicogeno-fosforilasi muscolare ed altri enzimi trasformano il glicogeno conservato nelle cellule muscolari in glucosio, a sua volta utilizzato per produrre ATP. Si stima che, nelle persone non affette da McArdle, circa il 20% dell'ATP utilizzata da una cellula muscolare in fase di sforzo, sia prodotta per glicolisi (Conley et al., 2001). Nelle persone affette da McArdle, Questa ATP non può essere prodotta e di conseguenza le cellule si troverebbero temporaneamente sprovviste di ATP durante il movimento. Una volta che sopraggiunge il "second wind", le cellule muscolari iniziano a ricevere glucosio dal fegato e dai grassi attraverso il sangue e lo utilizzano per produrre nuova ATP.

#### 4.4 Nei malati di McArdle l'esercizio anaerobico può causare dolore muscolare

Non si sa quale sia la ragione per cui uno sforzo intenso provoca dolore nei malati di McArdle. Per le persone non affette, una teoria è che a causare dolore sia l'acido lattico (lattato) che si forma

nelle cellule muscolari durante il movimento. L'acido lattico è un prodotto della glicolisi (il processo che utilizza il glicogeno per produrre glucosio e quindi energia). L'acido lattico fa sì che le cellule diventino più acide, stimolino i nervi e suscitino sensazioni di dolore. I malati di McArdle non sono in grado di produrre energia per glicolisi e quindi non formano acido lattico. Una ricerca di Malucelli et al. (2005) ha mostrato che nei malati di McArdle il pH non diventa più acido (al contrario, può diventare leggermente più alcalino) durante un'attività fisica intensa. Ciò significa che il dolore muscolare nella malattia di McArdle non è causato dall'acido lattico. Poiché i malati di McArdle sentono dolore dopo uno sforzo intenso, alcuni scienziati sostengono che ciò smentisce la teoria secondo cui l'acido lattico sia causa di dolore muscolare, ma allo stato attuale ancora non sappiamo se la causa del dolore nei malati di McArdle sia la stessa che nelle persone non affette.

#### **4.4.1 Il detto "Senza fatica non si ottiene nulla" non vale per i malati di McArdle**

Nei malati di McArdle, il dolore si avverte nei muscoli quando le cellule muscolari esauriscono l'energia. Questo è la modalità usata dal corpo per avvertire che bisogna interrompere lo sforzo e riposarsi. Dopo una pausa, il "second wind" dovrebbe intervenire apportando nuova energia e dovrebbe quindi essere possibile riprendere l'esercizio fisico e prolungarlo. Continuare lo sforzo quando si avverte dolore potrebbe portare a danno muscolare. Lucia et al (2008a) descrivono il forte dolore provato durante l'esercizio come un "meccanismo di auto-difesa" e affermano che se il malato di McArdle continua l'esercizio ignorando il dolore, ciò potrebbe aumentare i rischi di danno muscolare, mioglobinuria e blocco renale. Perciò, ai malati di McArdle, il detto "Senza fatica non si ottiene nulla", non calza per niente e, anzi, potrebbe addirittura avere conseguenze gravi!

## **4.5 Contratture muscolari (crampi) possono verificarsi se i malati di McArdle continuano l'esercizio anaerobico dopo che il dolore si è manifestato**

### **4.5.1 La contrattura è un crampo muscolare senza impulsi elettrici dai nervi**

Le contratture muscolari (crampi) in seguito a sforzo intenso, sono un fenomeno ben noto ai malati di McArdle (Rommel et al., 2006; Lucia et al., 2008a e molte altre pubblicazioni). Le contratture fanno irrigidire e gonfiare i muscoli, cosicché diventa molto difficile muoverli o rilassarli. Le contratture si verificano quando i muscoli sono sottoposti a sforzi intensi e la persona continua nello sforzo anche dopo aver sentito dolore.

Da un punto di vista medico, la contrattura è un tipo particolare di crampo muscolare che si manifesta in assenza di segnali elettrici nervosi (che risulterebbero da EMG). Le contratture fisiologiche nei malati di McArdle non vanno confuse con le "contratture" di tutt'altra natura che si verificano quando un tessuto connettivo, come capsule articolari o legamenti, gradatamente si modificano, accorciandosi. La rigidità data dalle contratture tipiche dei malati di McArdle, è fisiologicamente diversa dalla rigidità causata dall'artrite reumatica o dall'età avanzata.

### **4.5.2 Qual è la causa delle contratture muscolari?**

La biochimica alla base delle contratture non è ancora completamente nota (Lucia et al., 2008a). Allo stato attuale, la teoria più accreditata è che si verificano quando una o entrambe le pompe sodio-potassio ATPase e/o calcio ATPase smettono di funzionare. Swift e Brown (1978) condussero una ricerca su due malati di McArdle, utilizzando la radioattività per studiare le reazioni di ossa e muscoli durante una contrattura. I risultati furono sorprendenti, perché i muscoli apparvero marchiati in modo tale da suggerire che il calcio fosse coinvolto nelle contratture. Gli autori ipotizzarono che, o lo sforzo aveva causato danno muscolare che, a sua volta, aveva causato un accumulo di calcio nei muscoli (durante la

contrattura), o che certe minuscole capsule all'interno delle cellule muscolari (chiamate reticolo sarcoplasmico) non riuscivano a ripompare indietro il calcio dopo l'esercizio fisico, cosicché questo si accumulava nella zona principale della cellula (citoplasma /sarcoplasma). E' questa ricerca, probabilmente, ad aver spinto Quinlivan e Vissing (2007) ad affermare che le contratture sono causate da "inibizione della calcio ATPase".

Se il sodio smettesse di essere pompato fuori, l'acqua si diffonderebbe nella cellula per un processo chiamato osmosi, e ciò ne causerebbe l'ingrossamento. Mi domando se questa è la causa del rigonfiamento dei muscoli osservato dai malati di McArdle durante una contrattura, ma non ho trovato nessuna conferma scritta a questa teoria.

Le pompe ATPase hanno bisogno di energia sottoforma di ATP. Se l'ATP è insufficiente, le pompe non possono funzionare. Le pompe possono anche essere bloccate da un accumulo di sostanze di scarto, come l'ADP. Queste teorie sono spiegate più dettagliatamente qui sotto:

#### **4.5.2.1 Teoria uno: La mancanza di ATP impedisce alle pompe ATPase di funzionare**

Durante l'esercizio anaerobico, l'ATP all'interno delle cellule muscolari viene rapidamente bruciata. Nelle persone non affette da McArdle, la glicogeno-fosforilasi muscolare trasforma il glicogeno in glucosio, che poi serve per produrre ATP. Nei malati di McArdle, le cellule muscolari non sono in grado di trasformare il glicogeno in glucosio e produrre ATP. Nella persona affetta da McArdle, durante l'esercizio, il calcio fluisce dall'RS al sarcoplasma della cellula muscolare, stimolando una contrazione del muscolo. A questo punto, normalmente, l'ATP nella cellula muscolare dovrebbe essere utilizzata per alimentare la pompa calcioATPase che dovrebbe riportare il calcio dal sarcoplasma nell'RS. Una volta che il calcio fosse rientrato nell'RS, la cellula muscolare sarebbe pronta a ricevere un impulso dal nervo e a generare una nuova contrazione. Tuttavia, nei malati di McArdle, siccome la glicogeno-fosforilasi muscolare non funziona, il glicogeno non può essere trasformato in glucosio. Ciò crea mancanza di ATP. Senza ATP, la pompa ATPase non funziona. Nel frattempo, si è creata un'alta concentrazione di sodio nel sarcoplasma e un'alta concentrazione di potassio nell'RS. Se il nervo rilasciasse altra acetilcolina, non ci sarebbe più sodio da far passare attraverso gli appositi canali nel sarcoplasma, il calcio non potrebbe essere rilasciato e il muscolo non sarebbe in grado di contrarsi. E' probabile che l'assenza di ATP impedirebbe sia alla pompa sodio-potassio ATPase che alla pompa calcioATPase di funzionare.

Già nel 1968, un gruppo di ricercatori tra cui il Dott. Brian McArdle, avevano avanzato l'ipotesi che poteva essere l'"esaurimento di ATP a provocare una contrattura simile al rigor mortis" (Gruener et al., 1968). Gruener et al, in una successiva ricerca stabilirono che "la riduzione di ATP nel muscolo contratto era minima o nulla", conclusione che fu poi confermata da Lewis et al (1985), Lewis e Haller (1986) e Lofberg et al. (2001). Questi studi hanno mostrato che il livello di ATP nei muscoli dei malati di McArdle diminuisce solo di poco durante l'esercizio (la diminuzione è simile a quella che si riscontra in persone non affette dalla malattia), dal che si deduce che le contratture non avvengono allo stesso modo del rigor mortis.

#### **4.5.2.2 Teoria due: Le pompe ATPase sono inibite da ADP e Pi**

Un'ipotesi alternativa è che le sostanze prodotte dall'utilizzo dell'ATP come energia potrebbero bloccare le pompe ATPase. Quando l'ATP è usata per produrre energia che permettere al muscolo di contrarsi, viene scomposta in Pi e ADP. Lewis e Haller (1986) sostennero che lo sforzo intenso avrebbe portato ad un aumento di Pi e ADP nelle cellule muscolari e che, come è noto, l'accumulo di Pi e ADP inibiscono la sodio-potassio ATPase e la calcio ATPase.

#### **4.5.3 I malati di McArdle hanno meno pompe sodio-potassio**

Haller et al (1998) scoprirono che i malati di McArdle hanno meno pompe sodio-potassio delle persone non affette. In uno studio condotto su sei malati di McArdle, Haller et al. trovarono che i malati di McArdle

avevano circa un terzo di pompe sodio-potassio in meno. Come sopra descritto, le pompe sodio-potassio giocano un ruolo fondamentale nel rientro del sodio all'RS, così da permettere al muscolo di contrarsi di nuovo non appena è stimolato da un nervo. E' probabile che se si effettua un esercizio dolce, le pompe sodio-potassio dei malati di McArdle riescano a funzionare abbastanza da consentire al muscolo di contrarsi. Per contro, se si effettua un esercizio intenso, le pompe potrebbero non funzionare abbastanza velocemente e il muscolo potrebbe non riuscire a contrarsi in risposta ad un impulso nervoso. Anche se le pompe sodio-potassio riuscissero a funzionare a velocità normale, il loro numero ridotto aumenterebbe il tempo impiegato dal muscolo per restituire il sodio all'RS e il potassio al sarcoplasma. Il muscolo impiegherebbe quindi più tempo per prepararsi a rispondere con una nuova contrazione ad un segnale proveniente dal nervo.

Haller et al. (1998) osservò anche che, dopo lo sforzo, la concentrazione di potassio nel sangue di persone malate di McArdle cresceva molto di più che nelle persone non affette. Ciò lo spinse ad ipotizzare che il corpo rilasciasse più potassio nel sangue nel tentativo di compensare la lentezza delle pompe sodio-potassio che non riuscivano ad attivarsi con sufficiente rapidità.

Le informazioni raccolte da ricerche effettuate su persone non affette da McArdle dicono che i livelli di potassio nel sangue crescono proporzionalmente alla quantità di esercizio svolto (Medbo e SeJested, 1990).

Sembra che l'allenamento regolare aumenti il numero totale di pompe sodio-potassio presenti nelle cellule muscolari. E' plausibile che, dopo l'esercizio, le pompe sodio-potassio prelevino il potassio dal sangue e dalla zona intorno alle cellule per restituirlo al sarcoplasma. Si è riscontrato che una regolare attività aerobica aumenta la resistenza allo sforzo dei malati di McArdle (vedi capitolo 4.2.2). Se è vero che l'allenamento aerobico porta ad un aumento del numero di pompe sodio-potassio, ciò potrebbe contribuire a rendere ancora più benefico per i malati l'effetto dell'esercizio aerobico.

#### **4.5.4 Terapie per le contratture**

Le contratture si verificano se il malato di McArdle continua ad esercitarsi o ad usare un muscolo dopo che ha avvertito dolore. Esercizi che possono causare contratture sono esercizi di movimento (come la corsa), o statici (come lo squatting). Una lista dei tipi di esercizi che possono causare dolore muscolare e contratture è proposta alla Tavola 2.1. Se possibile, le contratture sono sempre da evitare.

Non si sa perchè le contratture causino dolore. Il muscolo, per esempio un muscolo della gamba, si compone di molte cellule, che si raggruppano l'una con l'altra per formare le fibre muscolari. Se alcune fibre muscolari subiscono un crampo e si accorciano, potrebbero premere contro altre fibre muscolari che non presentano crampi. Mense et al. ha ipotizzato che le fibre con crampi, nel ritirarsi dalle fibre senza crampi, potrebbero stimolare i nervi ad emettere segnali di dolore.

Pochissime informazioni sono state pubblicate su come curare le contratture una volta che queste si producono. Mense et al. (2001) dice che le contratture si "attenuano col riposo". Alcuni malati di McArdle ci hanno riferito i seguenti rimedi casalinghi: impacchi freddi/ghiacciati, impacchi caldi, forti antidolorifici, massaggio dolce. Nessuno di questi rimedi è supportato da dati scientifici e alcuni di essi (come i massaggi) potrebbero causare al muscolo danno ulteriore. Il dolore funge da campanello d'allarme per proteggere il muscolo da danni più gravi e l'utilizzo di forti antidolorifici potrebbe indurre a continuare il movimento, peggiorando la situazione.

**IMPORTANTE:** Le contratture potrebbero essere accompagnate da rabdomiolisi (necrosi muscolare) che può portare ad un aumento del livello di creatinichinasi e a mioglobinuria. Tra le conseguenze estreme del danno muscolare c'è il blocco renale, che può risultare fatale. (vedi capitolo 5 per ulteriori informazioni). In caso di danno muscolare grave, è necessario ricorrere all'intervento medico.

Lettere consigliate:

Serious training for endurance athletes by Rob Sleamaker, Ray Browning, 1996 (Informazioni su diversi tipi di esercizi).

Biology: Concepts and Applications Without Physiology by Cecie Starr, Christine A. Evers, Lisa Starr (spiegazione facile del ruolo delle pompe calcio e sodio-potassio - vedi pag.85)

Essential medical physiology by Leonard R. Johnson, John H. Byrne (spiegazione più complicata del ruolo delle pompe calcio e sodio-potassio).

Muscle pain: understanding its nature, diagnosis, and treatment by Siegfried Mense, David G. Simons, I. Jon Russel, 2001.

# 5 Il danno muscolare causa innalzamento dei livelli di creatinichinasi e mioglobinuria

La maggior parte dei malati di McArdle sperimenta dolore muscolare dopo qualche minuto di intenso esercizio e dovrebbe fermarsi a riposare finché il dolore non scompare. Se però continua nello sforzo dopo che il dolore si è manifestato, ciò può causare danno muscolare. Si ha "*Rabdomiolisi*" quando il danno muscolare porta alla necrosi delle cellule muscolari scheletriche. Ci sono molte proteine e sostanze speciali nelle cellule muscolari, tra cui la creatinichinasi (CK) e la mioglobina, che vengono liberate nel sangue quando si verifica un danno muscolare.

La quantità di CK nel sangue è indice del danno muscolare subito: più è alto il valore di CK misurato su un campione di sangue, più è grave il danno muscolare. Tuttavia, i malati di McArdle presentano valori di CK più alti delle persone non affette anche se non sono reduci da sforzo fisico intenso, perciò è importante conoscere qual è il livello normale per ogni singolo malato in modo da poter riconoscere di quanto questo livello viene superato.

Le parti decomposte delle cellule muscolari (CK, mioglobina e altre sostanze), sono convogliate dal sangue nei reni, che fungono da setacci e, dopo un danno muscolare, filtrano la mioglobina che esce dal corpo con l'urina. La mioglobina conferisce all'urina una colorazione rosso/caramello. Per alcune persone, il cambiamento nel colore dell'urina è il primo segnale che si è verificato un danno muscolare. I malati di McArdle che sono abituati ad avere a che fare con i loro sintomi, curano una leggera colorazione dell'urina bevendo molti liquidi. Se è la prima volta che il malato nota questa colorazione o se è più scura del solito, occorre rivolgersi al medico perché ci potrebbe essere il rischio di blocco renale: se il danno muscolare è grave, infatti, le parti decomposte delle cellule potrebbero ostruire i reni e causarne il blocco. L'intervento medico urgente diventa necessario se non si riesce ad urinare, possibile segnale di blocco renale. Il blocco renale può essere fatale, ma un soccorso tempestivo generalmente permette di ripristinare la funzionalità dei reni.

## 5.1 Rabdomiolisi e insufficienza renale acuta

La rabdomiolisi si verifica quando un danno muscolare causa la necrosi delle cellule muscolari scheletriche. Le cellule muscolari sono come un pallone riempito d'acqua e da una quantità di sostanze, tra cui la creatinichinasi e la mioglobina. Quando si verifica un danno muscolare, le sostanze vengono liberate. Le parti decomposte delle cellule muscolari mischiate alle altre sostanze vengono trasportate dal sangue attraverso i reni. Questi fungono da setaccio e filtrano le parti decomposte separandole dal sangue. I residui più piccoli, come la mioglobina, passano nelle urine e vengono espulsi - conferendo all'urina una colorazione rosso scura chiamata mioglobinuria (o anche proteinuria). Se il danno muscolare è grave, i residui della cellula potrebbero intasare i reni. Il blocco renale si ha quando i reni si ostruiscono e non sono più in grado di funzionare.

I reni, inoltre, giocano un ruolo importante nel mantenere la corretta concentrazione di varie sostanze tra cui potassio, sodio e calcio (chiamati "elettroliti") nel sangue. In caso di blocco renale, i reni non riescono più ad assicurare la giusta concentrazione di elettroliti.

Se la rabdomiolisi è di lieve entità, la persona può sentirsi bene, ma i suoi livelli di CK aumentano. Più facilmente, si avvertirà debolezza e dolore nel muscolo/i interessato/i e si osserverà una colorazione scura

nelle urine. Se la rabdomiolisi è estesa, il livello di CK nel sangue potrebbe salire vertiginosamente, accompagnato da sbalzi degli elettroliti, insufficienza renale acuta e formazione di coaguli ematici nei vasi sanguigni (Huerta-Alardìn, 2005).

## **5.2 Cause della rabdomiolisi**

### **5.2.1 Cause della rabdomiolisi in persone non affette da McArdle**

Le cause della rabdomiolisi nelle persone non affette da McArdle possono essere molteplici e sono riportate nella Tabella 5.1. E' probabile che esse possano anche aumentare le probabilità di rabdomiolisi nei malati di McArdle, per cui sono assolutamente da evitare.

### **5.2.2 Cause della rabdomiolisi nei malati di McArdle**

Nelle persone affette da McArdle, la rabdomiolisi è quasi sempre causata da un eccessivo sforzo fisico che si verifica quando si continua nel movimento anche dopo aver accusato dolore.

Nelle persone non affette, la rabdomiolisi può anche essere un effetto collaterale di alcuni farmaci e, recentemente, si è scoperto che alcuni di essi, come ad esempio le statine che servono per abbassare il colesterolo, aumentano il rischio di rabdomiolisi anche nelle persone malate di McArdle. Al capitolo 12.1 troverete una lista dei farmaci che potrebbero causare rabdomiolisi nei malati di McArdle.

Voduc et al. (2004) suggerisce che ai malati di McArdle sia raccomandato di evitare la disidratazione (per disidratazione si intende mancanza di acqua e di sali indispensabili come il potassio) e di consultare il medico se notano urine scure.

<b>Cause della rabdomiolisi nelle persone non affette da malattia di McArdle</b>
Immobilità: se una persona giace immobile per un lungo periodo di tempo, ciò può comprimere e danneggiare il muscolo (ad es. una persona anziana che subisce una caduta o un infarto e rimane a lungo ferma in una posizione, o una persona ubriaca e giace inconscia per molto tempo).
Intervento chirurgico: se un intervento chirurgico obbliga il corpo ad una posizione innaturale o un laccio emostatico viene tenuto stretto a lungo.
Sforzo fisico eccessivo, specialmente in condizioni di temperatura elevata e di umidità.
Ipokalemia (livelli di potassio nel sangue inferiori alla norma): aumenta il rischio di rabdomiolisi durante uno sforzo intenso. I diuretici sono farmaci che aumentano la produzione di urina e possono causare esaurimento di elettroliti, quali il potassio. L'abuso di diuretici può abbassare il livello di potassio, aumentando negli atleti il rischio di rabdomiolisi in fase di allenamento intenso.
Qualsiasi condizione che comporti grosse perdite di elettroliti e disidratazione (come diarrea grave, vomito o bulimia) potrebbe causare rabdomiolisi.
Shock elettrici e fulminazioni.
Ipertermia e ipertermia maligna (ulteriori informazioni sull'ipertermia maligna al capitolo 12.3.1): un sintomo di ipertermia maligna è un fortissimo innalzamento della temperatura corporea, con eccessiva sudorazione, che riduce i livelli di potassio. La sindrome maligna da neurolettici è una reazione a farmaci antipsicotici come il butirrofenone, la fenotiazina e il thioxanthene e può portare a ipertermia, rigidità muscolare e rabdomiolisi.
Colpo di calore: quando la temperatura corporea supera i 40,5 C°.
Ipotermia (freddo intenso o congelamento) può ridurre il flusso sanguigno ai muscoli e quindi la quantità di glucosio e di energia disponibile per il movimento. Il congelamento delle cellule muscolari può danneggiare le cellule e distruggerle.
Droghe come cocaina e LSD (acido D-lisergico dietilamide): La cocaina può causare rabdomiolisi per l'effetto tossico che esercita sulle cellule muscolari; un uso prolungato può limitare il flusso di sangue ai muscoli, inducendo coma e immobilità prolungati.
Prescrizioni di farmaci. Le statine sono tra i farmaci più prescritti negli USA. Si sa per certo che esse hanno la rabdomiolisi come possibile effetto collaterale. La rabdomiolisi può scatenarsi dopo un breve periodo di assunzione del farmaco, o a distanza di molti anni. Le statine possono anche causare infiammazioni muscolari (miosite) accompagnate da dolore e astenia.
Abuso di alcool, da sbornia o alcoolismo: può provocare dolore e ingrossamento dei muscoli.
Troppa liquirizia (presente in svariati dolciumi), che contiene una sostanza capace di ridurre i livelli di potassio nei reni.
Infezioni come l'influenza, il virus di Epstein-Barr, l'herpes simplex, l'HIV, la sepsi, la legionella, la piomiosite batterica (infezione batterica dei muscoli scheletrici).
Malattie metaboliche tra cui la malattia di McArdle, di Tarui, carenza di fosfoglicerato- mutasi e di palmitil-trasferasi

**Tabella 5.1 Cause di rabdomiolisi in persone non affette da McArdle (estratto da Huerta-Alardín, 2005)**



## 5.3 Sintomi di rabdomiolisi

### 5.3.1 Sintomatologia generale

Sintomi generali sono: malessere, febbre, ritmo cardiaco accelerato (tachicardia), nausea e vomito. Le prime complicanze comprendono: aumento dei livelli di potassio nel sangue (iperkalemia), livelli molto bassi di calcio nel sangue (ipocalcemia), enzimi elevati nel fegato, aritmia cardiaca e arresto cardiaco. Le complicanze tardive comprendono : insufficienza renale acuta e formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni ("coagulazione intravascolare disseminata").

### 5.3.2 Aumento dei livelli di creatinichinasi nel sangue

La creatinichinasi è nota anche col nome di creatinfosfochinasi (CPK). I livelli di CK nel sangue sono indice di danno muscolare perchè la quantità di CK liberata nel sangue è all'incirca proporzionale all'entità del danno muscolare: più alto è il numero delle cellule muscolari danneggiate durante lo sforzo, più alta è la quantità di CK che queste rilasciano nel flusso sanguigno. I valori normali di CK negli uomini non affetti da McArdle sono 50-500 U/l, mentre nelle donne sono spesso del 25% più bassi (Cush, 2005). Nelle persone non affette, valori di CK superiori a 5000 U/l indicano grave danno muscolare e un rischio elevato di blocco renale (Huerta-Alardín, 2005). L'aumento di CK causato da rabdomiolisi si verifica entro 12 ore dall'insorgenza del danno muscolare. I livelli di CK raggiungono il picco dopo 1-3 giorni e cominciano a decrescere nei successivi 3-5 giorni. Il picco nell'aumento di CK può indicare un probabile blocco renale (Huerta-Alardín, 2005). Nei malati di McArdle, i valori di CK possono raggiungere "parecchie migliaia di U/l, indice di forte rabdomiolisi risultante da esercizio intenso" (Lucia et al., 2008a). (Questa condizione è nota come "iper-CK-emia")

Nelle persone non affette da McArdle, se si verifica un danno muscolare durante il movimento, il CK aumenta ma senza raggiungere livelli così alti. Garret e Kirkendall (2000), dicono che, nelle persone non affette, il picco massimo di CK solitamente si registra 2-4 giorni dopo lo sforzo anche se, a tipi diversi di esercizio, corrispondono tempi diversi per il raggiungimento del picco. Secondo gli autori, infatti, nelle persone non affette "la camminata in discesa comporta il raggiungimento del picco di CK dopo 24 ore mentre dopo esercizi di resistenza per braccia o gambe possono trascorrere anche 3- 4 giorni". I livelli di CK a riposo, nelle persone non affette, variano a seconda del genere, dell'età, dell'etnia, della massa muscolare e delle condizioni fisiche (Brancaccio et al., 2007) e immagino che simili varianti si applichino anche alle persone malate di McArdle.

Sebbene in molti rapporti scientifici si riportino i livelli di CK di persone malate di McArdle a riposo e subito dopo un esercizio fisico intenso, non sono riuscita a trovare nessun documento che registrasse le variazioni del CK nelle ore e nei giorni successivi all'esercizio; tuttavia, attraverso uno scambio di osservazioni, è emerso che in una persona malata di McArdle il picco di CK avviene circa 24 ore dopo l'instaurarsi del danno muscolare per poi ridursi del 30-50% per ogni giorno successivo.

#### 5.3.2.1 I malati di McArdle hanno sempre, anche a riposo, valori elevati di CK

Le persone malate di McArdle hanno sempre valori di CK elevati, anche a riposo. Tutti (100%) i malati di McArdle presentano livelli di CK a riposo, superiori a 200 U/l (Lucia et al., 2008a). Lucia et al. osserva che circa la metà (50%) delle persone con McArdle, hanno livelli di CK a riposo superiori a 1000 U/l. In uno studio condotto da Quinlivan et al. (2010) su 45 soggetti malati di McArdle, il valore medio di CK è stato 2.471U/l. Secondo quanto mi è stato riferito, il valore di CK a riposo "normale" per un malato di McArdle varierebbe da persona a persona. Se vi sottoponete ad un test del CK e siete affetti da McArdle, è bene

comunicarlo al vostro medico di famiglia o allo specialista, che deve essere informato anche su quale sia il vostro Ck "normale"

### 5.3.3 Mioglobinuria (sangue nelle urine)

Può essere utile misurare la quantità di mioglobina nel sangue e nelle urine per verificare l'entità del danno muscolare che si è instaurato. Benchè i livelli di mioglobina nel sangue si possano misurare, i valori di CK rimangono elevati molto più a lungo della mioglobina (la vita media della cheratinasi è di 1,5 giorni).

La mioglobinuria (sangue nelle urine) può conferire alle urine una colorazione che va dal rosa-tenuo al caramello, al nero "cupo" (Huerta-Alardìn, 2005). Il color caramello solitamente compare quando la concentrazione di mioglobina nelle urine supera 300mg/l. Per testare la mioglobinuria si può utilizzare uno stick reattivo per le urine. Gli stick reattivi servono per individuare l'emoglobina (a concentrazioni di 0,3mg/l), ma possono essere utilizzati anche per rilevare concentrazioni simili di mioglobina (Huerta - Alardìn, 2005).

**IMPORTANTE:** l'intervento medico urgente è necessario se non riuscite ad urinare, poichè potrebbe trattarsi di blocco renale (Greenberg, 2005).

### 5.3.4 Cure per la rabdomiolisi:

Allo scopo di proteggere i reni, bisogna effettuare una forte idratazione (Huerta-Alardìn, 2005). La miglior cura è di ripristinare tempestivamente i fluidi con fleboclisi di soluzioni saline (sali disciolti in acqua). Si tiene inoltre sotto controllo l'urina depositata per misurare quanto fluido sta passando attraverso i reni: ciò si consegue con l'aiuto di un catetere inserito nell'uretra o chiedendo al paziente di urinare in una padella da letto o in altri contenitori graduati. Più velocemente si effettua la reidratazione, più basso è il rischio di blocco renale.

Spesso, dopo la soluzione salina, si somministrano mannitolo e bicarbonato. Il mannitolo servirebbe per ridurre l'entità del danno cellulare e la quantità di eme (una componente dell'emoglobina) che si è depositata nei tubi dei reni (i depositi di eme sono dannosi per i reni), aiutando a mantenerli aperti (è un vasodilatatore renale). Talvolta si prescrivono altri diuretici, come il furosemide, per cercare di agevolare il passaggio di liquidi attraverso i reni. In seguito a rabdomiolisi, una grande quantità di urine acide può passare attraverso i reni, danneggiandoli. Il bicarbonato aiuterebbe a neutralizzare le urine acide e a contenere il danno. Va detto, comunque, che non vi sono molte prove cliniche a sostegno dell'uso del bicarbonato o del mannitolo e sembra che gli stessi risultati si possano ottenere con il solo impiego della soluzione salina (Huerta-Alardìn, 2005).

Anche se viene praticato un soccorso immediato, in qualche paziente si può verificare blocco renale (insufficienza renale acuta). La cura per insufficienza renale acuta consiste in fleboclisi che permettano di reintegrare i fluidi, di correggere l'acidità e di fornire gli elettroliti necessari (come potassio o calcio). La dialisi potrebbe rendersi necessaria per rimuovere l'urea e il potassio, liberati in seguito a danno muscolare. E' molto importante correggere la concentrazione di potassio nel sangue, poichè l'iperkalemia può portare ad arresto cardiaco (il cuore si ferma).

In casi estremi, potrebbe essere necessario ricorrere al supporto vitale avanzato (cannula tracheale, respirazione e circolazione extracorporea).

**IMPORTANTE:** il blocco renale può essere fatale, ma un soccorso tempestivo in genere permette di ripristinare la funzionalità dei reni. La Campagna contro la Distrofia Muscolare raccomanda di cercare assistenza medica immediata se compare qualcuno dei sintomi legati ad insufficienza renale, come

mioglobinuria, muscoli gonfi e molli, o sintomi di tipo influenzale (fonte: [www.muscular-dystrophy.org/about\\_muscular\\_dystrophy/conditions/124\\_mcardles\\_disease](http://www.muscular-dystrophy.org/about_muscular_dystrophy/conditions/124_mcardles_disease)).

### **5.3.5 I malati di McArdle corrono maggior rischio di rabdomiolisi, creatinichinasi elevata e insufficienza renale acuta.**

Le persone malate di McArdle sono a rischio accresciuto di danno muscolare (rabdomiolisi) quando si sottopongono a sforzi. Hanno inoltre valori elevati di creatinichinasi anche stando a riposo, il che fa supporre che anche una quantità minima di movimento produca una quantità minima di danno muscolare. I malati di McArdle dovrebbero sospendere il movimento quando avvertono dolore muscolare. Continuare ad esercitarsi dopo che si è avvertito forte dolore potrebbe causare danno muscolare e potenziale blocco renale. Lucia et al. (2008a) riferisce che quando persone affette da McArdle continuavano ad esercitarsi nonostante avvertissero dolore intenso, si verificava mioglobinuria in circa metà (50%) dei casi di cui, un quarto (25%) sviluppava insufficienza renale con conseguente ospedalizzazione.

#### **Lecture consigliate:**

Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians by Ana L Huerta-Alardín, Joseph Varon and Paul E Marik Crit Care. 2005, 9(2): 158-169. (Questo documento è la fonte della maggior parte delle informazioni che vi ho trasmesso riguardo alla rabdomiolisi in persone affette da McArdle.)

McArdle disease: what do neurologists need to know? Alejandro Lucia, Gisela Nogales-Gadea, Margarita Pérez, Miguel A Martín, Antoni L Andreu and Joaquín Arenas. (Per le informazioni sui livelli di CK che sono normali nei malati di McArdle e sulla rabdomiolisi nei malati di McArdle.)

## 6 Fonti di energia nelle cellule muscolari

L'energia che permette ai muscoli di contrarsi proviene, prima di tutto, dal cibo. Durante la digestione nello stomaco e nell'intestino, il cibo viene ridotto ad unità più piccole: i carboidrati, per esempio, vengono scomposti in sostanze più semplici, tra cui il glucosio. Il glucosio liberato durante la digestione viene fatto circolare nel corpo dal flusso sanguigno. Le cellule muscolari prelevano il glucosio dal sangue e, all'interno della cellula muscolare, la maggior parte del glucosio prelevato si lega per formare un composto chiamato glicogeno. Nelle cellule muscolari, i carboidrati sono conservati principalmente sotto forma di glicogeno.

Durante il movimento, tutto il glucosio libero nelle cellule muscolari viene rapidamente bruciato. Nelle persone non affette da McArdle, la glicogeno-fosforilasi muscolare comincia a slegare il glicogeno immagazzinato, liberando glucosio che può essere impiegato per fornire energia utile per il movimento. Nei malati di McArdle, questo enzima non è attivo per cui, una volta che le cellule muscolari esauriscono rapidamente tutto il glucosio libero al loro interno, rimangono senza energia. La mancanza di energia impedisce il movimento e causa dolore e danno muscolare. I malati di McArdle dovrebbero riposarsi quando avvertono dolore. Una pausa di riposo consente al corpo di procurarsi energia da altre fonti: grassi e proteine derivanti dalla digestione possono essere scomposti e trasformati in energia oppure il glucosio prodotto nel fegato può essere convogliato dal sangue verso le cellule muscolari. Queste fonti di energia non richiedono la glicogeno-fosforilasi muscolare, quindi possono essere usate per fornire energia alle cellule muscolari delle persone affette da McArdle. Entrambi i sistemi alternativi, però, forniscono energia più lentamente della glicogeno-fosforilasi muscolare: ecco perché i malati di McArdle devono riposarsi prima di riprendere l'esercizio. L'energia fornita da queste fonti produce il "second wind" che permette alle persone con McArdle di continuare nel movimento.

Sono stati effettuati molti studi per stabilire quale sia la dieta più adatta per i malati di McArdle, ma allo stato attuale non esiste concordanza di opinioni. È probabile che proteine, carboidrati e grassi siano ugualmente indispensabili per le persone con McArdle. Le proteine probabilmente sono necessarie per ricostruire i muscoli danneggiati, oltre che come fonte di energia. I carboidrati costituiscono la fonte primaria di energia per le cellule muscolari. I carboidrati semplici, come lo zucchero, vengono digeriti in fretta e cominciano a rifornire le cellule muscolari di energia, mentre i carboidrati complessi forniscono un apporto di energia più lento. I grassi, come fonte di energia, rendono possibile il "second wind", ma aumentare artificialmente il livello dei grassi nel corpo non sembra aumentare la resistenza allo sforzo.

Assumere una bevanda zuccherata prima dell'esercizio può apportare glucosio alle cellule muscolari attraverso la circolazione sanguigna e alleggerire lo sforzo fisico; tuttavia, la persona malata di McArdle deve stare attenta a non bere troppe bevande zuccherate per evitare di diventare sovrappeso.

### 6.1 Sistemi per produrre energia nelle cellule muscolari delle persone non affette da McArdle

Le cellule muscolari necessitano ATP (una forma di energia) per contrarsi e rilassarsi, come descritto nel capitolo 4.3. L'energia in origine proviene dal cibo. Proteine, carboidrati e grassi vengono ingeriti come parte della dieta. Durante la digestione vengono disgregati, ciascuno in unità più piccole: i grassi vengono scomposti in acidi grassi e glicerolo, le proteine in aminoacidi e i carboidrati in zuccheri.

### **6.1.1 Conservazione, rilascio e trasformazione dei carboidrati per produrre energia**

I carboidrati sono spesso immagazzinati nel corpo sotto forma di glicogeno e circa il 75% del glicogeno totale del corpo è conservato nei muscoli. A riposo, il glucosio che entra nel muscolo attraverso il sangue viene trasformato in glicogeno e pochissimo viene usato per produrre ATP. La fonte primaria di ATP a riposo è l'ossidazione degli acidi grassi (descritta più sotto). L'ossidazione degli acidi grassi è un processo aerobico che provvede all'85% del fabbisogno di energia (Berg et al., 2008).

Quando inizia il movimento, le cellule muscolari hanno bisogno di energia per contrarsi e rilassarsi. Durante i primi momenti di esercizio intenso, l'energia è fornita dal glucosio libero nel muscolo. Subito dopo, nelle persone non affette da Mcardle, interviene la glicogenolisi, cioè la trasformazione delle riserve di glicogeno in glucosio. La glicogeno-fosforilasi muscolare è l'enzima che controlla questo processo.

Il glucosio prodotto dalla glicogenolisi è poi utilizzato per la glicolisi. La glicolisi avviene nel citoplasma/sarcoplasma. Durante la glicolisi, il glucosio viene trasformato in piruvato. La glicolisi è in grado di produrre ATP senza bisogno di ossigeno (è anaerobica). Durante la glicolisi vengono prodotti ATP, NADH e piruvato.

Il piruvato viene poi trasferito dal citoplasma al mitocondrio e trasformato in acetil-CoA. L'acetil-CoA viene poi ulteriormente decomposto dal ciclo dell'acido citrico.

### **6.1.2 Conservazione, rilascio e trasformazione dei grassi per produrre energia**

I grassi alimentari vengono digeriti nell'intestino per poi essere fatti circolare nel corpo e arrivare quindi anche nei muscoli. Nei muscoli vengono trasformati in acidi grassi liberi, mentre il resto viene immagazzinato in speciali cellule del corpo chiamate tessuto adiposo. Quando occorre energia, gli acidi grassi possono essere rilasciati dal tessuto adiposo. Alti valori di glucagone (vedi capitolo 6.2.3) sono uno dei tanti segnali alle cellule adipose perché rilascino gli acidi grassi, ma l'insulina può inibire tale rilascio. Gli acidi grassi liberi rilasciati dal tessuto adiposo possono essere trasportati dal sangue fino alle cellule muscolari.

Gli acidi grassi vengono trasformati nel mitocondrio attraverso un processo chiamato "ossidazione degli acidi grassi o ossidazione beta". L'ossidazione degli acidi grassi produce NADH, FADH<sub>2</sub> e Acetil-CoA. L'Acetil-CoA viene ulteriormente processato nel ciclo dell'acido citrico per produrre altro NADH, FADH<sub>2</sub> e ATP. L'NADH e il FADH<sub>2</sub> vengono poi nuovamente decomposti per produrre altra energia.

A un'elevata ossidazione degli acidi grassi (specialmente nel fegato), corrisponderà una forte produzione di Acetil-CoA, (chetogenesi) che porterà, a sua volta, alla produzione di corpi chetonici. Se i grassi sono la principale o la sola fonte di energia, il muscolo userà questi corpi chetonici per produrre energia, lasciando il glucosio al sangue che lo trasporterà nel cervello, dove sarà utilizzato. Questi grassi possono essere ulteriormente trasformati nel ciclo dell'acido citrico.

### **6.1.3 Trasformazione delle proteine per produrre energia**

Le proteine servono di più come mattoncini per costruire, rinforzare e riparare il corpo che come fonte di energia. Tuttavia, alcuni aminoacidi rilasciati dalle proteine durante la digestione possono arrivare alle cellule muscolari attraverso il flusso sanguigno. Questi aminoacidi possono essere trasformati nel ciclo dell'acido citrico.

#### **6.1.4 L'Acetil-CoA derivato dai carboidrati, dai grassi e dalle proteine può essere trasformato nel ciclo dell'acido citrico.**

Il ciclo dell'acido citrico è anche noto come ciclo dell'acido tricarbossilico (TCA) o ciclo di Krebs. L'Acetil-CoA è generato dalla scomposizione dei carboidrati, dei grassi e delle proteine come sopra descritto. Nel ciclo dell'acido citrico, l'Acetil-CoA viene trasformato per produrre NADH, FADH<sub>2</sub> e anidride carbonica. NADH e FADH<sub>2</sub> sono quindi utilizzati per produrre ATP attraverso fosforilazione ossidativa.

#### **6.1.5 NADH e FADH<sub>2</sub> ottenuti dalla scomposizione dei carboidrati, dei grassi e delle proteine, servono per produrre ATP attraverso fosforilazione ossidativa**

Il NADH si ottiene dalla scomposizione dei carboidrati, dei grassi e degli aminoacidi. Il FADH<sub>2</sub> si ottiene anch'esso dalla scomposizione dei grassi e degli aminoacidi. La trasformazione del NADH e del FADH<sub>2</sub> è un processo chiamato *fosforilazione ossidativa*. ("ossidativa" perchè richiede ossigeno e perciò è un processo aerobico.) Sia NADH che FADH<sub>2</sub> sono "super-caricati" di idrogeno, che serve per alimentare un processo chiamato "*catena di trasporto di elettroni*", che produce moltissima ATP.

## **6.2 Il glucosio dal sangue è un'importante fonte di energia per le cellule muscolari**

Le cellule muscolari necessitano energia (ATP) per contrarsi e rilassarsi. Il glucosio è utilizzato come fonte di energia ed è processato dalle cellule muscolari affinché rilasci ATP

La GLUT-4 è una speciale proteina (chiamata "*transporter*") che preleva il glucosio dal sangue quando arriva nelle cellule muscolari. A riposo, l'insulina può legarsi con la GLUT-4 rendendola *transporter*, cioè in grado di prelevare il glucosio dal sangue nelle cellule muscolari. Durante il movimento, la GLUT-4 è stimolata in modo diverso, probabilmente dal calcio e dal Pi (il ruolo del calcio e del Pi nel muscolo in movimento è trattato più diffusamente nel capitolo 4.3)

#### **6.2.2 Il glucosio in eccesso è conservato sottoforma di glicogeno**

Se nel sangue c'è glucosio in eccesso (più di quanto serve), può essere prelevato dalle cellule muscolari e trasformato in glicogeno con un processo chiamato "*sintesi del glicogeno*". In questo modo il glicogeno può essere conservato nelle cellule muscolari fino a che si ripropone il bisogno di energia (per es., durante il movimento). Nelle persone non affette da McArdle, quando insorge il bisogno di energia, un gruppo di enzimi tra cui la glicogeno-fosforilasi muscolare, entrano in gioco per convertire il glicogeno in glucosio e produrre energia. I malati di McArdle non hanno problemi a conservare il glucosio come glicogeno, ma non riescono a riconvertire il glicogeno in glucosio. Ciò causa un accumulo delle riserve di glicogeno nelle cellule muscolari; ecco perchè la malattia di McArdle fa parte del gruppo delle "Glicogenosi" (GSD).

#### **6.2.3 L'insulina e il glucagone sono due ormoni che mantengono il giusto livello di glucosio nel sangue**

Il corpo umano necessita una quantità costante di glucosio nel sangue. Ciò si ottiene grazie agli ormoni insulina e glucagone, entrambi prodotti dal pancreas. L'insulina e il glucagone funzionano in senso inverso, rispettivamente abbassando ed aumentando i valori di glucosio nel sangue.

Se i livelli di glucosio nel sangue sono alti, delle cellule insulari all'interno del pancreas si attivano rilasciando insulina. L'insulina, trasportata dal sangue, ha effetto su diverse cellule, tra cui le cellule muscolari, i globuli rossi e le cellule adipose. Queste cellule reagiscono all'insulina e aspirano il glucosio dal sangue, riportandolo ai valori normali. A mano a mano che il glucosio nel sangue diminuisce, diminuisce anche l'emissione di insulina.

L'insulina può stimolare la GLUT-4 a prelevare il glucosio dal sangue, trasferirlo nelle cellule muscolari e innescare la sintesi del glicogeno. L'insulina serve anche a stimolare il corpo affinché il glucosio in eccesso sia convertito in grassi di riserva.

Nella situazione opposta, se il glucosio nel sangue è scarso (per esempio tra un pasto e l'altro o durante l'attività fisica), il pancreas produce più glucagone, che va a influire su molte cellule, specialmente del fegato. Il glucosio in eccesso è conservato sotto forma di glicogeno nel fegato (e nei muscoli) e il glucagone stimola la glicogeno-fosforilasi del fegato a convertire il glicogeno in glucosio, che viene rilasciato nel flusso sanguigno (Biesalski, 2005).

Il diabete è l'incapacità di controllare il livello di glucosio nel sangue. La relazione diabete/malattia di McArdle verrà approfondita al capitolo 13.4.

### **6.3 Nelle persone non affette da McArdle, l'attività enzimatica della glicogeno-fosforilasi muscolare è controllata per mantenere i corretti valori di glucosio all'interno delle cellule**

Nelle persone non affette da McArdle, l'attività enzimatica della glicogeno-fosforilasi muscolare è strettamente controllata al fine di mantenere la quantità corretta di glucosio all'interno delle cellule. La funzione della glicogeno-fosforilasi muscolare è di favorire la scomposizione del glicogeno in glucosio per fornire energia per le contrazioni muscolari. Tuttavia, è anche importante che la glicogeno-fosforilasi muscolare si disattivi sospendendo questo processo quando i muscoli sono a riposo, altrimenti si avrebbe un accumulo di glucosio all'interno delle cellule. La glicogeno-fosforilasi muscolare può attivarsi e disattivarsi un infinito numero di volte. (In parole povere, si potrebbe dire che questo processo può essere acceso e spento come una lampadina.) Esistono diversi gradi di controllo dell'attività della glicogeno-fosforilasi muscolare, che riguardano, oltre la struttura fisica dell'enzima, anche la presenza di leganti e coenzimi. Si tratta di meccanismi molto complicati a cui è fatto, di seguito, solo un breve accenno.

#### **6.3.1 La glicogeno-fosforilasi muscolare è costituita da varie sub-unità identiche che richiedono la presenza di fosfato**

Come descritto al capitolo 3.1, i ribosomi utilizzano l'mRNA del gene *PYGM* come modello per assemblare gli aminoacidi in una catena (detta anche *catena di polipeptidi*). Inizialmente, due di queste catene si legano, formando un "*dimero*" (Figura 6.1). Il dimero è comunemente noto come "*fosforilasi b*". Il dimero non ha la forma corretta per l'attività enzimatica, per questo occorrono passi successivi. Parecchi composti (tra cui l'ATP) si legano alle catene del dimero e ne scaturisce un altro enzima chiamato "*fosforilasi b chinasi*", che aggiunge un fosfato a ciascuna catena del dimero. La presenza di questi fosfati stimola le catene di polipeptidi del dimero a cambiare forma e a legarsi con un altro dimero. Insieme, le quattro catene di polipeptidi formano un "*tetramero*". Il tetramero è comunemente noto come "*fosforilasi a*" (Barford and Johnson, 1992). Il tetramero ora è pronto per essere attivato.

La proteina fosfatasi 1 agisce in senso inverso alla fosforilasi b chinasi e serve per rimuovere il fosfato. Ciò causa la scomposizione del tetramero nei dimeri di partenza. Il processo di rimozione del fosfato da parte della proteina fosfatasi 1 è innescato dall'insulina (Johnson, 1992).

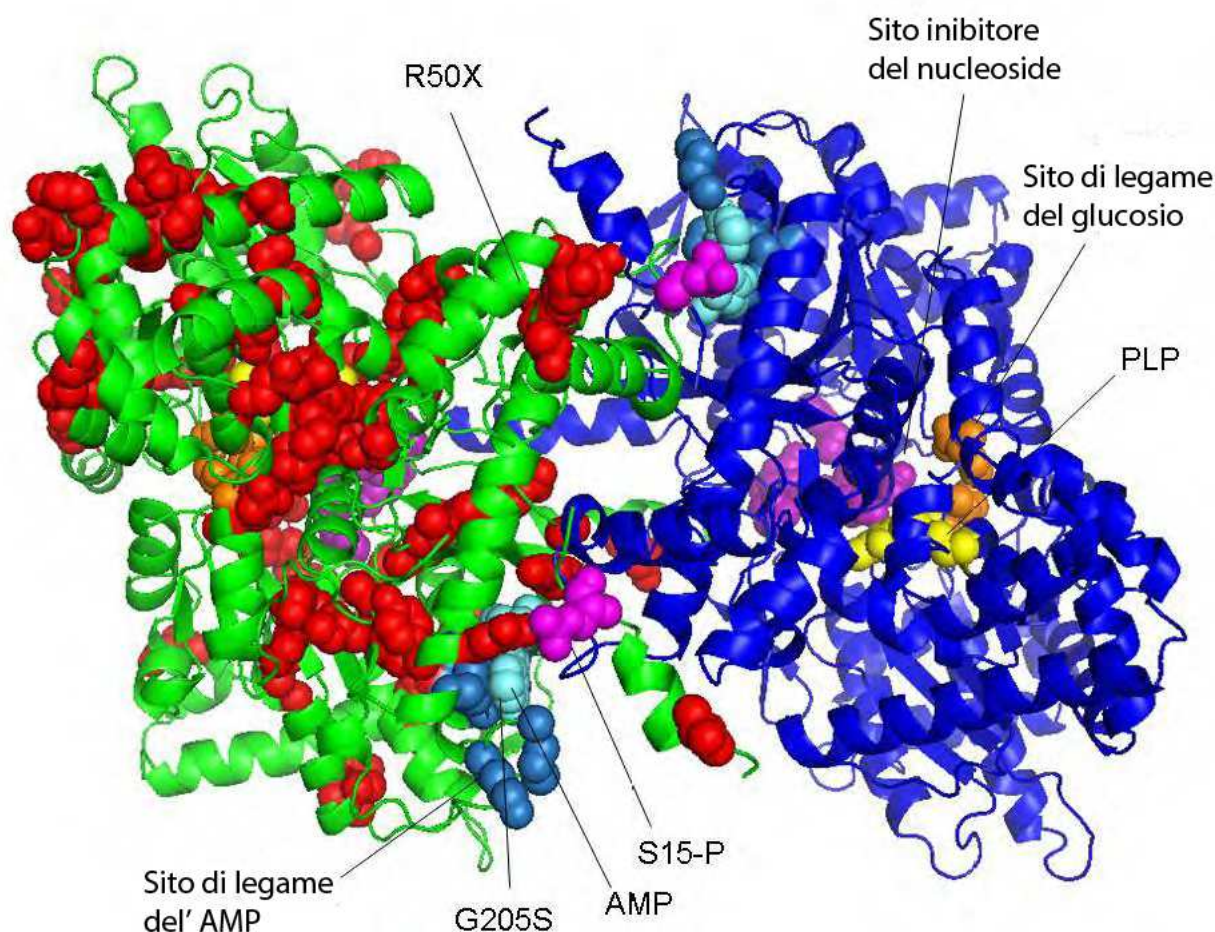


Figura 6.1 Modello in 3D della glicogeno-fosforilasi muscolare a umana, consistente in un dimero di una catena di polipeptidi (colore verde e blu). I siti importanti e gli atomi delle catene limitrofe sono contrassegnati da sfere di diverso colore. L'AMP è color acquamarina e il suo sito di legame è color blu-cielo. La serina-15 è rosso magenta, il nucleoside inibitore è viola, il sito di legame del glucosio è arancio e il sito di legame del PLP è giallo. Le mutazioni note sono rosse nella catena di polipeptidi verde, più la R50X e la G205S (non visibili), indicate con una freccia. Figura realizzata col programma PyMol con l'utilizzo del file 1z8d del sito web EBI (PDB ID 1z8d; Lukacs et al., 2006).

### 6.3.2 L'attività della glicogeno-fosforilasi muscolare è controllata da leganti e coenzimi

La glicogeno-fosforilasi muscolare non deve restare sempre attiva: essa è necessaria soprattutto durante il movimento, quando c'è bisogno di energia. La funzionalità della glicogeno-fosforilasi muscolare è tenuta sotto stretto controllo (Mutalik and Venkatesh, 2005). Speciali sostanze dette *leganti* si legano nei siti di legame sparsi lungo l'enzima. I leganti servono a controllare la velocità con cui la glicogeno-fosforilasi muscolare scompone il glicogeno (Johnson, 1992). I siti di legame hanno nomi come "*sito catalitico*", "*sito attivo*" e "*sito inibitore nucleoside/AMP*". Quando il glicogeno si lega al sito attivo, si scompone in glucosio-1-fosfato (che viene poi trasformato in glucosio da altri enzimi). La glicogeno-fosforilasi muscolare ha anche un coenzima che serve per attivarla. Il coenzima si chiama *piridossal-1-fosfato (PLP)* e deriva dalla vitamina B6. Il PLP si lega con la glicogeno-fosforilasi muscolare in prossimità del sito catalitico (Johnson, 1992; Klinov and Kurganov, 2001).

### 6.3.3 Il livello di glicogeno può influire sull'attività della glicogeno-fosforilasi muscolare

In fase di attivazione, la presenza in sito di glicogeno aumenta la funzionalità della glicogeno-fosforilasi muscolare, che tuttavia diminuisce se i valori di glicogeno sono troppo elevati. Schliselfeld et al. (2002) ha confrontato la quantità di glicogeno e l'attività della fosforilasi in topi normali e in topi geneticamente modificati con livelli più alti di glicogeno nei muscoli. È risultata una relazione inversa tra l'attività della glicogeno-fosforilasi muscolare e la quantità di glicogeno presente nei muscoli. I topi non modificati



presentavano il 52% di funzionalità della glicogeno-fosforilasi muscolare in più dei topi geneticamente modificati. Se ciò valesse anche per l'uomo, significherebbe che in una persona malata di McArdle, una funzionalità molto bassa dell'enzima glicogeno-fosforilasi muscolare potrebbe essere dovuta alla presenza di livelli elevati di glicogeno nelle cellule muscolari (vedi capitolo 9.1.4).

## 6.4 Come viene prodotta l'energia nei muscoli dei malati di McArdle?

### 6.4.1 Il glicogeno non si può trasformare in glucosio per fornire energia utile al movimento

Nei malati di McArdle, a riposo, i carboidrati vengono conservati come glicogeno nelle cellule muscolari. Sempre a riposo, l'energia è fornita alle cellule muscolari soprattutto attraverso l'ossidazione degli acidi grassi (capitolo 6.1.2).

Durante l'attività fisica, il glucosio libero nelle cellule muscolari viene bruciato entro pochi minuti. Normalmente, il glicogeno di riserva viene quindi trasformato in glucosio per fornire energia alle cellule muscolari. Tuttavia, nei malati di McArdle, a causa della mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva, ciò non può avvenire. Le cellule muscolari dei malati di McArdle non sono in grado di scomporre il glicogeno in glucosio.

Se la persona con McArdle continua nello sforzo, sentirà dolore muscolare e spossatezza man mano che le cellule muscolari esauriscono l'energia. Questo è il segnale che deve fermarsi: se continua nel movimento potranno verificarsi rhabdmiolisi (danno muscolare) e contratture (vedi capitolo 4.3).

Tuttavia, dopo circa 10 minuti di riposo, il dolore e la stanchezza tenderanno a scomparire e la persona con McArdle potrà continuare l'esercizio con dolore minimo o nullo per un tempo prolungato. È il fenomeno noto come "*second wind*". Il *second wind* accade perché i muscoli cominciano a ricevere energia da altre fonti: glucosio dal fegato e acidi grassi liberi dal tessuto adiposo (Vissing and Haller, 2003).

### 6.4.2 Altri processi forniscono l'energia per il "second wind"

Se i malati di McArdle si riposano per alcuni minuti, le cellule muscolari cominciano a produrre energia scomponendo gli acidi grassi e gli aminoacidi. Gli acidi grassi vengono rilasciati dal magazzino del corpo, il tessuto adiposo, nel flusso sanguigno che li trasporta nei muscoli. I grassi vengono trasformati attraverso l'ossidazione degli acidi grassi, il ciclo dell'acido citrico e la fosforilazione ossidativa. Questi processi generano ATP (energia). Anche gli aminoacidi vengono trasformati dal ciclo dell'acido citrico e dalla fosforilazione ossidativa per produrre ATP. Poiché questi processi richiedono ossigeno, i malati di McArdle cominciano a respirare più affannosamente, aumentando l'apporto di ossigeno nel sangue, ossigeno che viene destinato alle cellule muscolari (Hilton-Jones, 2001).

In aggiunta, il glucosio viene anche rilasciato dal fegato e trasportato dal sangue nelle cellule muscolari. Questo glucosio viene poi processato dalla glicolisi per generare piruvato e NADH. Il piruvato viene ulteriormente decomposto nel ciclo dell'acido citrico per produrre NADH e FADH<sub>2</sub>. NADH e FADH<sub>2</sub> servono entrambi per produrre energia per fosforilazione ossidativa.

Benché alcuni malati di McArdle sostengano di non aver mai sperimentato il "*second wind*", gli specialisti concordano sul fatto che tutti i malati di McArdle ne sono capaci. (Quinlivan and Vissing, 2007).

Nel corso del test ischemico dell'avambraccio (vedi capitolo 2.3.1.1), un manico viene stretto attorno al braccio o alla gamba per ridurre il flusso sanguigno. Un flusso sanguigno ridotto si chiama "*ischemia*".

Ciò riduce la quantità di glucosio e di acidi grassi in grado di fluire nel muscolo sottosforzo e impedisce al muscolo stesso di sperimentare il "second wind".

### **6.4.3 La produzione di energia da altre fonti è meno efficiente nei malati di McArdle**

Normalmente, la scomposizione del glucosio (da glicogeno), genera piruvato. I malati di McArdle producono meno piruvato delle persone non affette e ciò riduce la capacità di queste persone di produrre energia tramite fosforilazione ossidativa. La conseguenza di una scarsa fosforilazione ossidativa è che la quantità di ossigeno consumato (usato per produrre energia) è più bassa nelle persone affette da McArdle (Haller et al., 2006).

### **6.4.4 Come il corpo di un malato di McArdle reagisce al movimento**

In fase di sforzo, il cuore aumenta il numero di contrazioni al minuto; aumentano quindi le pulsazioni e il ritmo cardiaco. Porte et al. (1966) sono stati i primi a studiare l'impatto dell'esercizio fisico sul sistema cardiopolmonare e a scoprire che l'effetto comunemente riscontrato è un'accelerazione cardiaca. In fase di sforzo, il ritmo cardiaco dei malati di McArdle aumenta molto più sensibilmente che nelle persone non affette, forse perchè così il sangue riesce a pompare più ossigeno dai polmoni ai muscoli e a trasferire più glucosio dal fegato ai muscoli.

Durante l'esercizio, i muscoli elaborano le fonti di energia (comei carboidrati e grassi) e generano prodotti di scarto (come potassio, fosfato, lattato e anidride carbonica) (descritti in dettaglio al capitolo 5). L'accumulo di questi prodotti di scarto, stimola i nervi dei muscoli in movimento. Questi nervi sono collegati ad altri nervi che corrono in tutto il corpo ( e che formano il sistema nervoso simpatico). La stimolazione dei nervi nel muscolo in esercizio causa, a sua volta, la stimolazione di tutto il sistema simpatico. I nervi simpatici fanno battere il cuore più velocemente aumentando il ritmo cardiaco. (Anche il dolore muscolare può stimolare il sistema nervoso simpatico.) (Informazioni tratte da Voduc et al., 2004; and Khan, 2005).

I malati di McArdle respirano anche più affannosamente in fase di sforzo. Se si inspira ed espira più del normale, si ha "*iperventilazione*". Tuttavia, nelle persone con McArdle, a ciò non corrisponde un maggior utilizzo di ossigeno, misurato in  $VO_2$  max.

#### **6.4.4.1 $VO_2$ max / $VO_2$ piccolo**

Sembra che la malattia di McArdle influisca sulla frequenza della respirazione causando iperventilazione (respiri più rapidi o più profondi del solito) e sulla quantità di ossigeno utilizzata dal corpo.

L'aria che passa nei polmoni attraverso la respirazione contiene diversi tipi di gas, tra cui ossigeno e anidride carbonica. L'aria inspirata contiene più ossigeno e meno anidride carbonica. Nei polmoni, gran parte dell'ossigeno viaggia in minuscoli vasi sanguigni legandosi ai globuli rossi. Quest'ossigeno circola per il corpo raggiungendo molti siti, tra cui i muscoli e si combina, attraverso delle reazioni chimiche, con alcune fonti di energia come grassi o carboidrati. Queste reazioni chimiche producono energia e, come prodotto di scarto, anidride carbonica. L'anidride carbonica è riportata dal sangue ai polmoni. L'aria espirata contiene più anidride carbonica e meno ossigeno. E' possibile misurare con precisione le quantità di anidride e di ossigeno ispirati ed espirati e ciò può fornire un'indicazione di quanto ossigeno sia stato impiegato per le reazioni chimiche all'interno dei muscoli.

Allo scopo di determinare il  $VO_2$  max, la persona che si sottopone al test indossa una speciale maschera di ossigeno sul volto che permette di misurare la quantità di ossigeno inspirata (consumo di ossigeno o  $VO_2$ ) e la quantità di anidride carbonica espirata ( $VCO_2$ ). I due valori possono essere messi a confronto nella proporzione  $VCO_2/VO_2$ . La situazione in cui la persona effettua attività aerobica al massimo delle sue

capacità e col massimo apporto di ossigeno è detta VO<sub>2</sub> max. Il VO<sub>2</sub> max è determinato dalla capacità di cuore, polmoni e sangue di trasferire ossigeno ai muscoli e dall'utilizzo di quest'ossigeno da parte dei muscoli in fase di sforzo (Heyward, 2006).

Nel test sottosforzo, al malato di McArdle può essere chiesto di esercitarsi a circa il 40% del suo VO<sub>2</sub> max: questo grado di allenamento gli causerà frequenza cardiaca elevata e un forte senso di spossatezza (pedalare gli risulterà davvero faticoso) per 8-10 minuti, finché non sopraggiungerà il "second wind" (Abramsky, 2001).

Il VO<sub>2</sub> assoluto è la quantità effettiva di ossigeno utilizzata per il test delle gambe o delle braccia alla cyclette. Il VO<sub>2</sub> max relativo definisce la capacità cardio-respiratoria (di cuore, polmoni e sangue) mostrata dal soggetto sottoposto al test (Heyward, 2006)

Molti studi riferiscono che la quantità di ossigeno consumata è inferiore nei malati di McArdle che nelle persone non affette. Hagberg et al (1982), hanno evidenziato che i malati di McArdle presentavano iperventilazione in risposta all'esercizio, ma usavano meno ossigeno rispetto alle attese. (L'ossigeno serve per produrre energia nelle cellule muscolari, ma se parte dell'ossigeno viene espirato, ne viene utilizzato meno del dovuto.) Da alcune ricerche si deduce che, per effetto di una diminuita fosforilazione ossidativa, la quantità di ossigeno consumato (VO<sub>2</sub> max - la quantità di ossigeno destinato a produrre energia) nei malati di McArdle è meno della metà rispetto alle persone non affette. Il VO<sub>2</sub> max era in media 14ml x kg<sup>-1</sup> x min<sup>-1</sup> nei malati di McArdle e di 37,7ml x kg<sup>-1</sup> nelle persone non affette (Haller et al, 1985).

Sebbene sia emerso che la quantità di ossigeno (VO<sub>2</sub>) consumato dai malati di McArdle sia meno di quella consumata dalle persone non affette, la misurazione deve aver presentato delle difficoltà dovute alle grosse differenze tra la quantità di esercizio che un malato di McArdle può sostenere rispetto alle persone che non soffrono di questa malattia (Dochartaigh, 2004). Dochartaigh et al. hanno ipotizzato che se la quantità di esercizio fosse la stessa, il VO<sub>2</sub> sarebbe più alto nei malati di McArdle che nei non affetti. Inoltre, la quantità di ossigeno inspirata (VO<sub>2</sub>) e la quantità di anidride carbonica espirata (VCO<sub>2</sub>) erano entrambe più alte nei malati di McArdle. Secondo gli autori, le persone con McArdle potrebbero usare più ossigeno perché più ossigeno è necessario per produrre energia dai grassi che dai carboidrati. Riley et al. (1993), hanno riscontrato, durante l'esercizio, un aumento nel sangue degli acidi grassi, suggerendo che l'utilizzo dei grassi per produrre energia poteva spiegare lo strano ritmo di respirazione (iperventilazione) osservato nei malati di McArdle.

#### **6.4.5 Come può una bevanda zuccherata bevuta prima dell'esercizio aumentare la quantità di energia a disposizione dei muscoli, nei malati di McArdle?**

La bevanda zuccherata (saccarosio disciolto in acqua) viene digerita (trasformata in glucosio e fruttosio) velocemente, per poi passare nel flusso sanguigno. Il glucosio è trasportato nelle cellule muscolari per poi essere utilizzato per produrre piruvato attraverso il processo della glicolisi. Il piruvato, a sua volta, viene utilizzato per produrre energia. Assumere una bevanda zuccherata un paio di minuti prima di iniziare l'esercizio sembra che consenta al sangue di assorbire il glucosio più velocemente che attraverso il fegato. Nel fegato infatti, il glicogeno immagazzinato deve essere prima trasformato in glucosio (attraverso la glicogeno-fosforilasi del fegato) per poi passare nel sangue.

##### **6.4.5.1 La bevanda zuccherata potrebbe inibire il "second wind"**

Ci sono dati secondo cui un alto livello di glucosio nel sangue potrebbe inibire il passaggio al "second wind". L'assunzione di una bevanda zuccherata (o un'infusione di glucosio per via endovenosa) ha come effetto un forte aumento del livello di glucosio nel sangue. Vissing et al. (1992) hanno osservato gli effetti di un'infusione di glucosio sui malati di McArdle e hanno constatato un aumento dei livelli di glucosio (iperglicemia) e di insulina (iperinsulinemia) nel sangue. Inoltre, l'infusione di glucosio limitava il normale apporto di glucosio dal fegato e la quantità di acidi grassi rilasciati nel sangue. Anche il battito cardiaco

risultava meno accelerato di quanto normalmente avviene nei malati di Mcardle in fase di sforzo. Ciò starebbe ad indicare che una bevanda zuccherata è molto utile in caso di sforzi di breve durata, ma non in caso di esercizio prolungato.

#### **6.4.6 La presenza di altri enzimi può essere più alta nelle cellule muscolari dei malati di McArdle per compensare l'assenza della glicogeno-fosforilasi muscolare.**

Si è riscontrato che il livello di alcune proteine è più alto nei malati di McArdle, forse per compensare e supplire all'assenza della glicogeno-fosforilasi muscolare. Robertshaw et al. (2008) hanno trovato che le persone con McArdle avevano più enzima fosfofruttochinasi (PFK) di quelle non affette. Vi sono molti enzimi coinvolti nelle molte tappe della glicolisi (il processo di scomposizione del glucosio per rilasciare energia sotto forma di ATP) e il PFK è uno di questi.

Robertshaw et al. (2008) hanno anche osservato livelli più alti della proteina trasportatrice di glucosio 4 (GLUT-4). La GLUT-4 serve per trasferire il glucosio dal sangue alle cellule muscolari (della GLUT-4 si è trattato più diffusamente al capitolo 6.2.1). Gli autori ipotizzano che questi cambiamenti avvengono nelle cellule dei malati di Mcardle per aumentare l'apporto di glucosio ai muscoli attraverso il sangue, il che spiegherebbe perché l'assunzione di saccarosio per via orale riesce ad alleviare i sintomi durante l'esercizio.

L'alfa2AMPK muscolare è un enzima coinvolto nella produzione di energia in molti modi distinti. Quando le cellule muscolari sottoposte a sforzo e cominciano a risentire della mancanza di energia, l'AMPK diventa più attivo e contribuisce ad aumentare l'apporto di energia alle cellule muscolari favorendo l'assorbimento del glucosio muscolare e stimolando l'ossidazione degli acidi grassi. Nielsen et al. (2002b) riferiscono di aver riscontrato, durante l'esercizio, un aumento dell'alfa2AMPK muscolare nei pazienti con Mcardle ma non in soggetti non affetti. Ciò può significare che il corpo di una persona con McArdle cerca di ovviare alla mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare aumentando l'attività di un altro enzima.

Se si ha un eccesso di glucosio nel corpo, per esempio quando la digestione di un pasto porta al rilascio di molto glucosio, questo viene trasformato in glicogeno da conservare in caso di bisogno. La glicogenosintetasi è un enzima che favorisce la conversione del glucosio in glicogeno. (Producendo glicogeno, la glicogenosintetasi funziona all'inverso della glicogeno-fosforilasi.) Durante l'esercizio, l'attività della glicogenosintetasi diminuisce nei malati di McArdle mentre aumenta nelle persone non affette. L'attività della glicogenosintetasi sembra aumentare con la scomposizione del glicogeno e diminuire per l'attivazione dell'AMPK Nielsen et al., 2002b).

### **6.5 Isoforme non muscolari della glicogeno-fosforilasi trasformano il glicogeno in glucosio-1-fosfato in altre aree del corpo**

I mammiferi hanno, all'interno del corpo, tre forme molto simili di glicogeno-fosforilasi. La sequenza del DNA e gli aminoacidi che costituiscono questi enzimi sono molto simili, ragione per cui essi sono detti "isoforme". Ciascun'isoforma si attiva, principalmente, nel relativo tessuto: cervello, muscoli o fegato (Newgard et al., 1988). Le isoforme del cervello e dei muscoli presentano fra loro più affinità che l'isoforma del fegato (Hudson et al., 1993). L'isoforma cerebrale umana è leggermente più lunga, essendo formata da 862 aminoacidi, contro gli 846 dell'isoforma del fegato e gli 841 dell'isoforma muscolare. Ogni gene è posizionato su un diverso cromosoma: il gene *PYGB* per l'isoforma cerebrale è sul cromosoma 20, il gene *PYGP* per l'isoforma epatica è sul cromosoma 14 e il gene *PYGM* per l'isoforma muscolare è sul cromosoma 11 (Newgard et al., 1998; Glaser et al., 1989). Vi sono aree di controllo posizionate accanto ad ogni gene per verificare il sito nel corpo in cui ogni isoforma viene prodotta. Tutte e tre le isoforme (del cervello, dei muscoli e del fegato) scompongono il glicogeno in glucosio-1-fosfato.

### **6.5.1 La glicogeno-fosforilasi muscolare**

La glicogeno-fosforilasi muscolare è l'unica glicogeno-fosforilasi prodotta dai muscoli scheletrici (vedi capitolo 6.5.4). Nelle persone non affette da McArdle, la glicogeno-fosforilasi muscolare è in grado di trasformare il glicogeno in glucosio-1-fosfato per fornire una fonte di energia per la contrazione dei muscoli. Nei muscoli scheletrici dei malati di McArdle, la glicogeno-fosforilasi muscolare è molto scarsa o nulla, il che rappresenta la causa della malattia. Nei muscoli scheletrici di persone adulte non si è trovata traccia di glicogeno-fosforilasi cerebrale, né di glicogeno-fosforilasi epatica, come risulta dalla biopsia muscolare di malati di McArdle (capitolo 2.3.2). I muscoli scheletrici adulti contengono i geni per la glicogeno-fosforilasi cerebrale ed epatica, ma sono "spenti", cosicché non vengono utilizzati per produrre l'enzima. Si è ipotizzato che una potenziale cura per la malattia di McArdle potrebbe consistere nell'utilizzo di farmaci per "accendere" questi geni, stimolandoli a produrre glicogeno-fosforilasi nei muscoli scheletrici (vedi capitolo 16.3.1).

### **6.5.2 La glicogeno-fosforilasi cerebrale**

La glicogeno-fosforilasi cerebrale è una forma di glicogeno-fosforilasi che si trova nei muscoli lisci (come le pareti dello stomaco, dell'intestino, della vescica e, probabilmente, dell'utero). La glicogeno-fosforilasi cerebrale si trova inoltre nel cervello e nel cuore.

#### **6.5.2.1 L'isoforma cerebrale è anche nota come "isoforma fetale"**

Storicamente, si era sempre pensato che l'isoforma cerebrale fosse l'unica isoforma di glicogeno-fosforilasi presente nel feto (nome dato al nascituro nell'utero, prima della nascita). Tuttavia, questa teoria non è condivisa da alcuni ricercatori. Newgard et al. (1991) osservarono che l'mRNA del *PYGM* era l'mRNA prevalente nei muscoli fetali del coniglio, mentre l'mRNA del *PYGB* era quasi del tutto assente. "Perciò, i nostri studi sull'mRNA della fosforilasi nel coniglio non forniscono prove a sostegno della prevalenza dell'isoforma cerebrale nei tessuti fetali, o del passaggio dall'isoforma cerebrale all'isoforma epatica o muscolare durante lo sviluppo fetale, come suggerito da altri" (Newgard et al., 1991). Walker (2006) osservò una graduale diminuzione dell'isoforma cerebrale e un contemporaneo graduale aumento dell'isoforma muscolare nel corso della formazione dei muscoli scheletrici della pecora, dalla fase fetale alla fase neonatale.

#### **6.5.2.2 Non sono state documentate mutazioni nella glicogeno-fosforilasi cerebrale**

Non esistono casi riportati di umani con mutazioni nel gene *PYGB*, che codifica la glicogeno-fosforilasi cerebrale. Se l'isoforma cerebrale è anche l'isoforma predominante nel feto, mutazioni nel gene *PYGB* potrebbero rivelarsi letali ed impedire lo sviluppo e la sopravvivenza del feto.

### **6.5.3 La glicogeno-fosforilasi epatica**

La glicogeno-fosforilasi è una forma di glicogeno-fosforilasi attiva nei muscoli lisci e in molte zone del corpo dove è anche presente la glicogeno-fosforilasi cerebrale: è stata individuata nel fegato, nell'intestino e nella vescica.

#### **6.5.3.1 Le mutazioni nella glicogeno-fosforilasi epatica causano la malattia di Hers**

La malattia di Hers (o Glicogenosi V) I è causata da mutazioni nel gene *PYGL* (Burwinkel et al., 1998).

### **6.5.4 Dopo un danno muscolare le cellule "rigeneranti" o "immature" producono isoforme cerebrali e/o epatiche**

Le cellule mature dei muscoli scheletrici producono soltanto glicogeno-fosforilasi muscolare. Tuttavia, in seguito a danno muscolare, le cellule muscolari si dividono creando nuove cellule che sostituiscono quelle danneggiate. Queste nuove cellule sono dette "rigeneranti" o "immature". Le cellule immature producono altre forme di glicogeno-fosforilasi, diverse dall'isoforma muscolare. Allo stato attuale, non si sa con certezza se si tratti dell'isoforma cerebrale soltanto, dell'isoforma epatica soltanto, o di entrambe le isoforme.

### 6.5.5 Breve discussione sulle tre isoforme di glicogeno-fosforilasi

Non è stato possibile stabilire con certezza quali isoforme di glicogeno-fosforilasi si trovino in quale tessuto. In taluni casi, la letteratura in proposito è contraddittoria. Ciò può dipendere dal fatto che strumenti diversi di ricerca hanno gradi diversi di sensibilità, ovvero che alcuni riescono ad individuare una certa forma dell'enzima meglio di altri (per esempio, i metodi che studiano l'mRNA potrebbero riuscire ad individuare quantità di mRNA molto più piccole dei metodi che ricercano le proteine). Occorre anche considerare che molte di queste informazioni non provengono da ricerche su esseri umani, bensì su altri mammiferi come topi, conigli e pecore.

Per riassumere i dati a disposizione, direi che sulle isoforme della glicogeno-fosforilasi si possano fare due asserzioni, di carattere generale:

Le glicogeno-fosforilasi del cervello e del fegato si trovano spesso negli stessi siti, in particolare nei muscoli lisci come la vescica e l'intestino.

Le glicogeno-fosforilasi cerebrale ed epatica non si trovano negli stessi siti della glicogeno-fosforilasi muscolare. La glicogeno-fosforilasi muscolare non è stata individuata nella vescica o nell'intestino. Le glicogeno-fosforilasi cerebrale ed epatica non si trovano nei muscoli scheletrici.

### 6.5.6 Le isoforme non-muscolari della glicogeno-fosforilasi salvaguardano i tessuti lisci e gli organi del corpo dai sintomi della malattia di McArdle

Solo ricerche limitate sono state eseguite su malati di McArdle per scoprire quali isoforme della glicogeno-fosforilasi fossero attive in quali tessuti. Le mie opinioni sulla presenza delle diverse isoforme nel corpo dei malati di McArdle sono riportate nella Tabella 6.1.

Parti del corpo della persona con McArdle	Commenti relativi alla malattia di McArdle
Cervello	La glicogeno-fosforilasi nel cervello di una persona non affetta da McArdle è costituita per il 50% da glicogeno-fosforilasi cerebrale e per l'altro 50% da glicogeno-fosforilasi muscolare. Nei malati di McArdle è presente solo la glicogeno-fosforilasi cerebrale. Ciò non sembra causare effetti rilevanti sul funzionamento del cervello. È stato ipotizzato che l'attività cerebrale potrebbe in qualche modo risentirne ma ulteriori studi sono necessari per avvalorare questa tesi (vedi capitolo 10.2).
Epidermide	Ritengo che le cellule dell'epidermide esprimano glicogeno-fosforilasi cerebrale e/o epatica. Esse non risentono della mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare della malattia di McArdle.
Cuore	La glicogeno-fosforilasi nel cuore di una persona non affetta da McArdle è per circa il 50% cerebrale e per circa il 50% muscolare. Nei malati di McArdle è presente soltanto la glicogeno-fosforilasi cerebrale. Ciò non sembra influire sul funzionamento del muscolo cardiaco (vedi capitolo 13.5).

<b>Parti del corpo della persona con McArdle</b>	<b>Commenti relativi alla malattia di McArdle</b>
Polmoni	Sono formati da muscolo liscio ed esprimono glicogeno-fosforilasi cerebrale e/o epatica. Non sono influenzati dalla mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare della malattia di McArdle.
Apparato digerente: intestino, canale alimentare, vescica, fegato, reni	Sono composti da muscoli lisci ed esprimono glicogeno-fosforilasi cerebrale e/o epatica. Glicogeno-fosforilasi muscolare è stata trovata nei reni di topi non affetti da malattia di McArdle. Questi organi non sembrano risentire dell'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare della malattia di McArdle.
Apparato riproduttivo: utero, testicoli, forse ovaie	Sono composti da muscoli lisci ed esprimono glicogeno-fosforilasi cerebrale e/o epatica. Glicogeno-fosforilasi cerebrale è stata trovata nei testicoli. Questi organi non risentono della mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare della malattia di McArdle.
Muscoli scheletrici di tutto il corpo: bicipiti, quadricipiti, polpacci e molti altri	Sono composti da muscoli scheletrici. Nelle persone non affette da McArdle esprimono glicogeno-fosforilasi muscolare. Nei malati di McArdle non è presente la glicogeno-fosforilasi con conseguenti sintomi di malattia di McArdle.
Sistema nervoso: midollo spinale e nervi	Esprimono glicogeno-fosforilasi cerebrale e/o muscolare. Non si hanno informazioni su possibili conseguenze della mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare sul sistema nervoso dei malati di McArdle.

Tabella 6.1: le espressioni delle diverse isoforme di glicogeno-fosforilasi nel corpo di un malato di McArdle e gli effetti sui sintomi della malattia. Commenti basati su pubblicazioni limitate (estratti da informazioni rivisitate da Wright, 2009) e sulla mia personale opinione.

## 6.6 L'equilibrio delle proteine, dei carboidrati e dei grassi nella dieta

Nel tentativo di scoprire una cura efficace per la malattia di McArdle, molti studiosi si sono concentrati sulla dieta. Un approccio facile ed economico per incrementare la quantità di energia destinata ai muscoli consiste nel variare l'equilibrio tra proteine, carboidrati e grassi nella dieta. A questo proposito, gli specialisti, in mancanza di unanimità, hanno proposto diverse teorie. Più sotto, per ogni dieta sono esposte le ragioni per le quali è giudicata idonea per i malati di McArdle. Sono già stati effettuati alcuni test clinici per comprovare le diverse teorie e altri, probabilmente, si effettueranno in futuro.

Esiste già un grosso bagaglio di informazioni sulla dieta bilanciata e sul mangiar sano riferite alla popolazione in generale come, ad esempio, quelle consultabili sul sito web della NHS. Questo capitolo si propone di cercare di capire se la dieta può contribuire ad aumentare l'apporto di energia ai muscoli e, contemporaneamente, a ridurre i sintomi della malattia di McArdle.

### 6.6.1 Il ruolo delle proteine, dei carboidrati e dei grassi nei malati di McArdle

Le proteine sono le sostanze responsabili della formazione e della manutenzione delle cellule del corpo. Si è ipotizzato che i malati di McArdle avessero bisogno di una quantità maggiore di proteine per riparare le cellule muscolari in seguito a ripetuti danni muscolari (Quinlivan et al., 2008). Il corpo è anche in grado di scomporre le proteine in aminoacidi, che possono essere usati come fonte di energia (vedi capitolo 6.1.3), anche se si tratta di energia a lento rilascio.

I grassi sono una fonte di energia. Gli acidi grassi liberi forniscono energia durante il "second wind". In teoria, una dieta ricca di grassi potrebbe aumentare la quantità di acidi grassi disponibili.



## 6.6.2 L'equilibrio tra proteine, carboidrati e grassi nella dieta influisce sulla malattia di McArdle?

Slonim e Groans (1985) sostenevano che una dieta ricca di proteine e col giusto apporto di carboidrati rispondesse all'accresciuto bisogno di proteine dovuto al verificarsi di danni muscolari e al conseguente ripristino dei muscoli, tipici di questa condizione. Essi studiarono quindi il comportamento di un malato di McArdle a cui fu somministrato glucosio, proteine (bollito di manzo), o fruttosio per via endovenosa. Il soggetto fu sottoposto a sforzo fino al passaggio nel "second wind" e poi fu testato per vedere quanto potesse continuare prima di sentirsi esausto. Il soggetto resistette più a lungo dopo il pasto a base di proteine che dopo la somministrazione di glucosio o fruttosio. Kushner (1990) e Maclean (1998) provarono entrambi a somministrare a malati di McArdle supplementi di proteine (aminoacidi a catena ramificata), ma senza che questi mostrassero alcun beneficio (vedi capitolo 7.1.1.2).

Jensen et al. (1990) hanno messo a confronto due diete: un malato di McArdle è stato prima nutrito con il 15% di proteine, il 42% di grassi e il 43% di carboidrati, poi con una dieta iperproteica composta per il 28% di proteine, il 29% di grassi e il 43% di carboidrati. Il soggetto è stato in grado di esercitarsi più a lungo seguendo la dieta iperproteica. Gli autori hanno inoltre testato il soggetto dopo una fleboclisi di aminoacidi (proteine) ed hanno constatato che la somministrazione di proteine per via endovenosa non migliorava la capacità del malato ad esercitarsi.

Sono state rivolte parecchie critiche alle ricerche di Slonim et al. (1985) e di Jensen et al. (1990). La prima è che si trattava di studi a soggetto unico - riguardanti una sola persona. La seconda critica è che non erano condotte alla cieca - i soggetti potevano vedere cosa stavano mangiando; infine, non prevedevano un placebo. Studi molto più ampi, allargati a molti più malati sarebbero auspicabili per produrre risultati scientificamente validi (per maggiori dettagli su come vengono effettuati i migliori test clinici, rimandiamo al capitolo 17.6). Come evidenziano Quinlivan et al. (2008), un altro problema legato alla dieta iperproteica è che non esistono pubblicazioni di studi randomizzati controllati.

Andersen e Vissing (2008) hanno effettuato un esperimento incrociato aperto su sette malati di McArdle, che sono stati sottoposti ad una dieta ricca di carboidrati o di proteine per la durata di tre giorni. La tolleranza allo sforzo e l'entità dello sforzo da sostenere sono stati messi a confronto prima e dopo la dieta. Ogni soggetto è stato testato dopo ciascun tipo di dieta. I risultati hanno mostrato che con la dieta di carboidrati, la frequenza cardiaca del partecipante era più bassa e gli sembrava meno faticoso esercitarsi che con la dieta a base di proteine. I partecipanti avevano inoltre il 25% in più di capacità di funzione ossidativa massima con la dieta di carboidrati rispetto alla dieta proteica". La conclusione degli autori è stata che "la dieta di carboidrati non solo aumenta la tolleranza alle attività quotidiane, ma probabilmente aiuta anche a prevenire episodi di danno muscolare da sforzo nella malattia di McArdle".

Vorgerd e Zange (2007) hanno testato una dieta chetogenetica, cioè una dieta ricca di grassi e povera di carboidrati (80% di grassi, 14% di proteine e approssimativamente 6% di carboidrati). Gli autori hanno preso in considerazione un solo malato di McArdle - un uomo di 55 anni - e l'hanno sottoposto a questa dieta chetogenetica per un anno. Alla fine, il partecipante aveva migliorato i sintomi muscolari e la sua capacità di esercitarsi era aumentata da tre a dieci volte rispetto a prima del test. Tuttavia, la 31P MRS non ha evidenziato, nelle cellule del partecipante, alcun cambiamento nel metabolismo dell'energia muscolare (vedi capitolo 2.2.6 per spiegazioni sulla 31P MRS).

Orngreen et al. (2009) hanno investigato per capire se il corpo dei malati di McArdle compensi l'incapacità di processare il glicogeno con un maggior utilizzo dei grassi come fonte di energia. Gli autori hanno preso in esame 11 malati di McArdle ed hanno riscontrato che i grassi totali e gli acidi grassi liberi vengono utilizzati più dei carboidrati per fornire energia durante l'esercizio. Inoltre, i grassi aiutano ad innescare il "second wind" ma poi, ad un ulteriore aumento degli acidi grassi liberi, non corrisponde un aumento della capacità dei partecipanti a protrarre l'esercizio ancora più a lungo. Orngreen et al. concludono che i risultati

ottenuti suggeriscono che il corpo dei malati di Mcardle utilizza effettivamente i grassi come fonte di energia durante l'esercizio prolungato di lieve intensità e ciò compensa, in parte, l'incapacità di produrre glucosio dal glicogeno nelle cellule muscolari. Evidenziano inoltre che i grassi potrebbero avere un ruolo importante nel generare l'energia per il "second wind", ma che ci potrebbe essere un limite al loro utilizzo in quanto, ad un certo punto, ad un aumento della quantità di grassi non corrisponde più un aumento della quantità di energia

Andersen et al. (2009) hanno anch'essi studiato il ruolo dei grassi nel fornire energia ai malati di McArdle durante l'esercizio fisico. Sono stati testati dieci malati di McArdle ed è stata confrontata la quantità di esercizio che sono stati in grado di effettuare dopo che era stato loro somministrato, o acido nicotinico (che inibisce la scomposizione dei grassi per produrre energia), o un'infusione "intralipid" al 20% (acidi grassi liberi). Hanno poi confrontato questi dati con un placebo (soluzione fisiologica di cloruro di sodio - in pratica una soluzione salina con concentrazione uguale a quella corporea - e con il glucosio. Ogni trattamento è stato somministrato con iniezione endovenosa. Gli autori hanno anche confrontato gli effetti sulla frequenza cardiaca durante l'esercizio. Come previsto, hanno potuto constatare che l'iniezione di intralipid aumentava i livelli di acidi grassi nel sangue mentre l'acido nicotinico riduceva i livelli di acidi grassi di circa la metà. "Il ritmo cardiaco sottosforzo era sensibilmente più alto nei soggetti testati con infusione di intralipid e con acido nicotinico rispetto ai soggetti trattati con placebo e glucosio, sia prima che dopo l'avvento del "second wind." Hanno pertanto concluso che, sebbene gli acidi grassi liberi sono una fonte importante di energia per i muscoli dei malati di McArdle durante l'esercizio, aumentare artificialmente i livelli di acidi grassi oltre alla quantità normalmente presente, non comporta una miglior capacità di esercitarsi. Essi ipotizzano inoltre che l'assenza del processo di trasformazione del glicogeno in glucosio (dovuta alla mancanza della glicogeno-fosforilasi muscolare nei malati di McArdle) potrebbe avere un effetto a catena che ridurrebbe la quantità di energia ottenibile dagli acidi grassi liberi. I grassi si trasformano in energia attraverso una serie di reazioni chiamate "*ciclo dell'acido tricarbossilico*", ed Anderson et al. suggeriscono che sarà necessario elaborare dei metodi per migliorare queste reazioni se si vuole sviluppare una terapia per la malattia di Mcardle che comporti un maggior sfruttamento dei grassi per produrre energia.

### 6.6.3 Commenti su queste sperimentazioni

Le ricerche finora pubblicate (descritte sopra), suggeriscono che le proteine, i carboidrati ed i grassi sono tutti necessari ai malati di McArdle. E' probabile che alcune proteine siano richieste per ricostruire i muscoli che vengono danneggiati, oltre che come fonte di energia, ma gli studi condotti da Andersen e Vissing (2008), suggeriscono che una dieta ricca di carboidrati permette ai malati di esercitarsi più facilmente che una dieta iperproteica. Sebbene gli acidi grassi liberi servano per produrre energia attraverso fosforilazione ossidativa, cioè per innescare il "second wind", ricerche effettuate da Orngreen et al. (2009) e Andersen et al. (2009) suggeriscono che il fatto di avere un alto livello di acidi grassi liberi nel sangue non permette alla fosforilazione ossidativa di produrre più energia del solito. Questo dato potrebbe significare che una dieta ricca di grassi non sarebbe d'aiuto ai malati di Mcardle e che sarebbe loro sufficiente una dieta equilibrata con un apporto normale di grassi.

Una delle critiche mosse alle sperimentazioni delle diverse diete è che non erano in cieco: i partecipanti sapevano che dieta veniva loro somministrata e avrebbero potuto capire se si trattava della dieta a base di grassi, di carboidrati o di proteine. Inoltre, i partecipanti avrebbero potuto nutrire aspettative circa una dieta piuttosto che un'altra, e ciò potrebbe aver avuto un effetto a livello inconscio. Tuttavia, tale effetto diminuisce con l'aumentare del numero di partecipanti, poichè è difficile che tutti abbiano avuto le stesse aspettative.

**IMPORTANTE:** E' importante richiedere il parere del medico prima di iniziare una dieta insolita come quelle sopra descritte. Senza un parere competente infatti, c'è il rischio di non assumere tutte le sostanze nutritive essenziali, creando insufficienze che potrebbero ripercuotersi negativamente sul corpo. Vogerd e

Zange (2007) dicono a proposito della dieta chetogenetica, che "un calcolo molto attento delle componenti nutritive deve essere accompagnato da una supervisione medica e nutrizionale molto rigida e vincolante".

#### **6.6.3.1 L'importanza di non abusare del cibo**

Proteine, grassi, carboidrati, tutti contengono calorie. Le calorie sono un'unità di misura dell'energia, necessaria per molti processi corporei, incluso il movimento. Le calorie vengono bruciate con l'esercizio, ma anche nelle attività quotidiane. Se si assumono più calorie di quante ne vengono bruciate dal corpo, si ha un aumento del peso. E' importante che i malati di McArdle evitino di diventare sovrappeso (vedi capitolo 4.2.3).

Lecture consigliate:

*La maggior parte delle informazioni sulla produzione di energia nelle cellule muscolari di persone non affette da McArdle si basa sul testo Molecular Biology of the Cell by Alberts et al., 2007. Si tratta di un testo universitario per laureandi ed è perciò piuttosto complicato. Il testo può essere letto online gratuitamente: [www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mboc4](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mboc4)*

*Una buona fonte di informazioni attendibili sul mangiar sano e una dieta bilanciata (non specifico per i malati di McArdle) è il sito web dell'NHS: [www.nhs.uk/Livewell/Goodfood/Pages/Goodfoodhome.aspx](http://www.nhs.uk/Livewell/Goodfood/Pages/Goodfoodhome.aspx)*

# 7 Integrazioni alimentari specifiche per i malati di McArdle

Malati, specialisti e scienziati, tutti hanno ipotizzato che assumere integratori potrebbe teoricamente migliorare i sintomi della malattia di McArdle fornendo alle cellule muscolari una fonte di energia alternativa, o anche, semplicemente, aiutando il corpo a funzionare in modo più efficace.

Per "*integratori*" si intende alimenti, vitamine o minerali da mangiare, bere, o iniettare in aggiunta alla propria dieta abituale. Sono stati effettuati degli esperimenti per verificare se l'assunzione di certi integratori permettesse ai malati di McArdle di esercitarsi più facilmente. Tuttavia, molti di questi studi sono stati criticati, come vedremo più avanti in questo capitolo. Si raccomanda sempre di consultare il medico prima di iniziare l'uso di qualsiasi tipo di integratore.

Esistono un paio di integratori che secondo gli studi effettuati migliorano veramente la capacità di esercitarsi dei malati di McArdle, ma possono anche comportare dei problemi. Le bevande zuccherate prima del movimento, migliorano la capacità dei malati di esercitarsi, ma possono temporaneamente inibire il "second wind", causare aumento di peso e non essere adatte ai malati di McArdle che soffrono di diabete. Alcune ricerche hanno dimostrato che integrare la dieta con una piccola quantità di creatina può aumentare l'apporto di energia alle cellule muscolari e quindi aiutare i malati a muoversi più facilmente; tuttavia, dosi troppo alte di creatina possono accrescere il dolore muscolare durante l'esercizio.

A quanto risulta dalle ricerche, gli integratori che non migliorerebbero la capacità dei malati di McArdle di esercitarsi sono: gli aminoacidi, gli aminoacidi ramificati, la vitamina B6, il dantrolene di sodio e il ribosio. Una ricerca volta a scoprire perché il verapamil fosse d'aiuto ai malati in fase di esercizio, si è rivelata inconcludente.

Aneddoticamente, alcune persone con McArdle hanno provato ad assumere integratori diversi, come altre vitamine e altri aminoacidi. Tuttavia, questi integratori non sono stati testati clinicamente e non ci sono prove scientifiche che potrebbero curare la malattia di McArdle.

Di seguito, troverete una descrizione degli integratori che potrebbero essere d'aiuto ai malati di McArdle. Vi prego di notare che la presenza di un certo integratore nella lista NON VUOLE essere un invito ad utilizzarlo come cura per la malattia di McArdle ! Allo scopo di fornire al lettore una panoramica completa, il capitolo seguente contiene informazioni su integratori che si sono dimostrati efficaci, inefficaci, o dannosi e su quelli per i quali esistono scarse informazioni. Per ogni integratore verrà fornito anche un breve commento di natura medico/cscientifica. Troverete inoltre riportati i risultati di ogni sperimentazione.

## 7.1 Integratori che sono stati testati come possibili cure per i malati di McArdle

### 7.1.1 Aminoacidi

#### 7.1.1.1 Aminoacidi per via endovenosa

**Cosa sono:** Gli aminoacidi sono i mattoncini delle proteine

**Modalità di somministrazione:** endovenosa (soluzione iniettata in vena)

**Perché potrebbero giovare ai malati di McArdle:** Gli aminoacidi servono per costruire le proteine per la crescita e per il mantenimento del corpo. Possono inoltre servire come fonte di energia per il movimento. L'esercizio fisico può causare rhabdomiolisi (danno muscolare) ai malati di McArdle, perciò gli aminoacidi possono rivelarsi estremamente utili per ricostruire e riparare le cellule muscolari danneggiate.

**Risultati delle sperimentazioni cliniche:** Jensen et al. (1990) hanno osservato le reazioni di un uomo malato di McArdle alla somministrazione per via endovenosa di un'infusione di aminoacidi (proteine). E' risultato che la somministrazione di proteine per via endovenosa non migliorava la capacità del soggetto ad esercitarsi. Critiche a questi studi al capitolo 6.6.2.

#### **7.1.1.2 Aminoacidi a catena ramificata (BCAAs)**

**Cosa sono:** I BCAAs sono costituiti da catene ramificate di aminoacidi, una forma di proteine medio-complesse.

**Perché potrebbero giovare ai malati di McArdle:** Le proteine vengono trasformate dal ciclo dell'acido citrico ed utilizzate per produrre energia per fosforilazione ossidativa (vedi capitolo 6.1). I BCAAs potrebbero fornire "una fonte alternativa di energia per i muscoli in esercizio" (Kushner e Berman, 1990), e quindi aiutare i malati di McArdle ad esercitarsi con minor fatica.

**Forma dell'integrazione:** per bocca come aggiunta alla dieta abituale

**Risultati delle sperimentazioni cliniche:** Kushner (1990) ha esaminato tre malati di McArdle prima dell'esperimento. Si è proceduto, dapprima, ad un trattamento a breve termine, per verificare se 300mg di BCAAs per Kg di peso corporeo, consumati 45/60 minuti prima dell'esercizio, producessero qualche effetto. Successivamente, i tre partecipanti sono stati sottoposti ad un trattamento a lungo termine: uno o due mesi di integrazione giornaliera di 300mg di BCAAs per kg. di peso corporeo. Si sono misurate la forza muscolare e la resistenza allo sforzo: nè il trattamento a breve termine nè quello a lungo termine hanno prodotto effetti positivi.

Anche Maclean (1998) ha testato i BCAAs, scoprendo che la capacità di esercitarsi peggiorava con l'assunzione dell'integratore.

#### **7.1.2 La vitamina B6**

**Che cos'è:** B6 è una vitamina.

**Forma dell'integrazione:** solubile, in bustine, da sciogliere in acqua come bevanda (utilizzata da Beynon et al come documentato da Quinlivan et al, 2008). La vitamina B6 è disponibile anche in compresse.

**Perché potrebbe giovare ai malati di McArdle:** La B6 serve a produrre PLP. Il PLP si lega soprattutto alla glicogeno-fosforilasi muscolare. Beynon et al. (1996) hanno ipotizzato che nelle persone non affette da McArdle, il PLP legato alla glicogeno-fosforilasi muscolare potrebbe servire per proteggere il corpo se la quantità di vitamina B6 ottenuta dalla dieta varia di giorno in giorno. Nei malati di McArdle, la mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare può ridurre la quantità di PLP disponibile. Secondo gli autori quindi, i malati di McArdle potrebbero risentire negativamente di una carenza di vitamina B6, se questa non viene introdotta in quantità sufficiente attraverso la dieta.

**Risultati delle sperimentazioni cliniche:** Pheonix (1998) ha studiato un malato di McArdle al quale sono stati somministrati giornalmente 50mg di vitamina B6 per due anni. Sono stati messi a confronto gli effetti

della vitamina e di un placebo, senza che il partecipante sapesse quale dei due riceveva. Il risultato è stato che si sentiva meno bene quando gli veniva somministrato il placebo, sebbene la forza muscolare risultasse invariata.

Quinlivan et al. (2008) hanno descritto una sperimentazione di vitamina B6 non pubblicata, condotta da Beyon et al. Fu misurata la forza muscolare e la quantità di B6 presente nel corpo. Non si rilevò nessuna differenza significativa tra l'integrazione con la vitamina B6 e l'assunzione di un placebo. Va sottolineato che i dati di Beyon et al. non sono ufficiali e pertanto non sono stati sottoposti a valutazione inter pares né autorizzati alla pubblicazione da altri professionisti nel settore.

Izumi et al. (2010) descrissero una donna con McArdle sottoposta ad integrazione di vitamina B6 (90mg al giorno) per due mesi. Rispetto a prima del trattamento, i livelli di CK erano diminuiti, il test ischemico dell'avambraccio mostrava un rialzo dei livelli di lattato e la partecipante sentiva che i muscoli si stancavano meno rapidamente. Tuttavia, ho il sospetto che questa donna non soffrisse della tipica malattia di McArdle: gli autori riferiscono che la partecipante aveva attività enzimatica scarsa, ma non furono eseguiti test genetici. A mio avviso, è possibile che questa donna avesse una mutazione insolita che consentiva la presenza di una piccola quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. Alcune ricerche ipotizzano che persino quantità minime di enzima attivo possono fare una grande differenza riguardo alla gravità dei sintomi della malattia di McArdle (vedi capitolo 9.1.3). In ogni caso, ulteriori indagini condotte su persone con i sintomi tipici della malattia (come la completa assenza della glicogeno-fosforilasi muscolare) sarebbero auspicabili per stabilire gli effetti dell'integrazione alimentare con la vitamina B6.

### 7.1.3 Creatina

**Che cos'è:** La creatina è una sostanza che si trova fundamentalmente nelle cellule muscolari. Può essere prodotta dal corpo a partire dagli aminoacidi L-arginina, glicina e L-metionina.

**Forma dell'integrazione:** capsule/compresse

**Perché potrebbe giovare ai malati di McArdle:** Le cellule muscolari contengono sia creatina che fosfocreatina e l'equilibrio delle due serve a controllare i livelli di ADP e ATP all'interno delle cellule muscolari. Esse contribuiscono al mantenimento di una riserva di ATP per la produzione di energia e controllano i livelli di ADP, che influisce sulla velocità di alcuni processi corporei di produzione di energia. Di integrazioni a base di creatina si è già trattato in precedenza, a proposito della loro efficacia nel migliorare la resistenza all'esercizio intenso nelle persone non affette da McArdle e in coloro che soffrono di miopatie mitocondriali (vedi capitolo 2.5.2).

**Risultati delle sperimentazioni cliniche:** Vogerd (2000) è l'autore di un test crossover, in doppio cieco, in cui a pazienti con McArdle è stata somministrata, o una piccola dose di creatina (150mg di creatina per kg di peso corporeo, per una settimana, seguita da 60mg per kg per quattro settimane), o un placebo. I risultati hanno mostrato che i partecipanti riuscivano ad esercitarsi più facilmente dopo la somministrazione di creatina. In un secondo tempo, Vogerd et al. (2002) hanno confrontato un dosaggio elevato (150mg di creatina per kg di peso corporeo) con un dosaggio basso (60mg per kg): i partecipanti hanno riferito che dopo il dosaggio elevato, avvertivano più frequentemente dolore muscolare durante l'esercizio e che il dolore era più acuto.

Per contro, il dosaggio basso di creatina, è parso aiutare i malati di McArdle ad esercitarsi più facilmente. Vogerd (2002) ha concluso che "Un dosaggio efficace (di creatina) senza effetti negativi potrebbe essere tra 60 e 150mg/kg al giorno", ma che servivano ulteriori sperimentazioni.

Non è stato possibile capire in che modo la creatina migliorasse la capacità all'esercizio, dato che il trattamento non causava un aumento di creatina nei muscoli. E' possibile quindi che la creatina avesse un effetto diverso, sia pur positivo, sul corpo in generale. (Vorgerd e Zange, 2007).

#### **7.1.4 Amido di mais (disponibile in commercio come "Glycosade")**

**Che cos'è:** L'amido di mais è una fonte di carboidrati.

**Forma dell'integrazione:** polvere da diluire in bevanda per uso orale.

**Perchè potrebbe giovare ai malati di McArdle:** E' improbabile che l'amido di mais possa essere d'aiuto ai malati di McArdle. E' utilizzato per curare parecchi altri tipi di glicogenosi (GSDs), in cui il problema principale riguarda, o la conservazione del glicogeno nel fegato, o il rilascio del glicogeno dal fegato nel sangue - in questi casi è molto importante in quanto aiuta il corpo a mantenere il giusto livello di zuccheri nel sangue tra un pasto e l'altro. Nei malati di McArdle, la forma epatica dell'enzima della glicogeno-fosforilasi funziona perfettamente, così da permettere al corpo di conservare gli zuccheri in eccesso come glicogeno nel fegato, per poi riconvertirli in glucosio, da liberare nel sangue quando serve.

Sebbene esistano una o due pubblicazioni da parte di medici di famiglia che ipotizzano che l'amido di mais possa essere d'aiuto ai malati di McArdle (all'incirca allo stesso modo di una bevanda zuccherata), gli esperti sembrano concordare che l'amido di mais NON dovrebbe servire. Una bevanda zuccherata, invece, può aiutare, poichè lo zucchero passa rapidamente dallo stomaco all'intestino al sangue, che lo trasporta velocemente alle cellule muscolari che lo richiedono (per "velocemente" si intende, in questo caso, da 5 minuti a 2 ore). L'amido di mais, al contrario, impiega molto più tempo per essere assimilato e trasformato dal corpo in zucchero (Sweetman, 2009).

I malati di McArdle non necessitano amido di mais come fonte di energia, perchè se la procurano dal cibo che mangiano abitualmente. Se provassero a bere/mangiare amido di mais appena prima di esercitarsi, gli zuccheri derivati dall'amido non verrebbero liberati fino a molto tempo dopo aver concluso l'attività fisica e non potrebbero fornire energia ai muscoli durante l'esercizio. Perciò, per i malati di McArdle, integrare la dieta con amido di mais significherebbe semplicemente mangiare più del solito, con il rischio di diventare sovrappeso, cosa decisamente da evitare per chi soffre di questa malattia.

**Risultati delle sperimentazioni cliniche:** Esiste la pubblicazione di uno studio di Sugie et al. (2003) su un trattamento con amido di mais e vitamina B6 ma, purtroppo, non sono riuscita a leggerlo perchè era in giapponese! L'abstract diceva che si trattava di un test aperto - in cui cioè i partecipanti erano a conoscenza di che cosa veniva loro somministrato - il che è molto meno utile da un punto di vista medico/scientifico. Inoltre, sempre nell'abstract, si anticipava che ai malati di McArdle era stato somministrato amido di mais arricchito con vitamina B6 - il che non permette di stabilire se e, nel caso, quale delle due integrazioni stesse producendo effetti positivi.

Può darsi che non siano state eseguite altre sperimentazioni sull'amido di mais perchè gli scienziati, basandosi sulle loro conoscenze, hanno deciso che non sarebbe servito e che quindi non valesse la pena di testarlo.

#### **7.1.5 Dantrolene di sodio**

**Che cos'è:** Il dantrolene di sodio è una sostanza chimica.

**Forma dell'integrazione:** per bocca (come nel test di Poels et al., 1990) o in vena con iniezione endovenosa. Nel test di Poels et al., ai partecipanti furono somministrati in tutto 150mg (suddivisi in tre dosi da 50mg) di dantrolene di sodio.

Nota: l'iniezione endovenosa di dantrolene di sodio è una cura per l'ipertermia maligna (Sweetman, 2009) (vedi capitolo 12.3.1).

**Perchè potrebbe giovare ai malati di McArdle:** Il dantrolene di sodio è un rilassante muscolare che agisce direttamente sui muscoli scheletrici (Sweetman, 2009). Si è ipotizzato che potesse innescare o migliorare il "second wind" (Poels et al., 1990). E' stato anche pubblicato un caso in cui il dantrolene di sodio ha risolto la raddomiolisi da sforzo fisico, in una persona che presentava raddomiolisi e i cui muscoli si affaticavano rapidamente durante l'esercizio (Haverkort-Poels et al., 1987). Tuttavia, a questa persona non era stata diagnosticata la malattia di McArdle; i ricercatori forse speravano che il dantrolene di sodio avesse un effetto positivo simile anche sui malati di McArdle.

**Risultati delle sperimentazioni cliniche:** Poels et al. (1990) effettuarono uno studio in doppio cieco e con placebo di confronto. Dosi elevate causarono, come effetti collaterali, spossatezza, vertigine e debolezza muscolare. L'EMG di superficie mostrò che, in seguito al trattamento, i muscoli dei malati di McArdle reagivano diversamente man mano che accumulavano stanchezza durante l'esercizio. Comunque, tutto sommato, gli autori conclusero che "Nessuno dei pazienti aveva tratto benefici dal trattamento con il dantrolene di sodio" (Poels et al., 1990).

## 7.1.6 Zuccheri

### 7.1.6.1 Ribosio

**Che cos'è:** Il ribosio è uno zucchero semplice, che esiste sotto due forme, una delle quali è il D-ribosio.

**Forma di integrazione:** D-ribosio disciolto in acqua come bevanda

**Perchè potrebbe giovare ai malati di McArdle:** Il ribosio svolge diverse funzioni nel corpo. E' un componente della riboflavina che, a sua volta, è parte costituente di due sostanze coinvolte nel metabolismo dell'energia aerobica. Il ribosio serve anche a formare l'ATP, la fonte di energia per le contrazioni muscolari. Il ribosio normalmente si ricava dalla dieta o dalla trasformazione del glucosio (Kreider, 2009).

Si è ipotizzato che integrazioni di ribosio in persone non affette da McArdle (specialmente negli atleti) potesse servire ad aumentare la quantità di ATP nelle cellule muscolari. Inizialmente, le ricerche sembrarono confermare che integrazioni a base di ribosio giovassero a pazienti affetti da mancanza di mioadenilato-deaminasi (vedi capitolo 2.3.1) o da malattie coronariche (Kreider, 2009). Steele et al. (1996) pensavano che il D-ribosio potesse essere utilizzato dal corpo per produrre ATP nei malati di McArdle.

### 7.1.6.2 Saccarosio (glucosio)

**Che cos'è:** Il saccarosio è un tipo di zucchero.

**Perchè potrebbe giovare ai malati di McArdle:** Il saccarosio si scompone rapidamente in glucosio e fruttosio nelle cellule muscolari. Questo processo non richiede la glicogeno-fosforilasi muscolare. Glucosio e fruttosio possono servire durante la glicolisi per fornire energia (Fernandes, 2006). Ciò riduce la necessità di trasformare glicogeno in glucosio - processo che richiede la glicogeno-fosforilasi muscolare e che non avviene nei malati di McArdle (Fernandes, 2009). Assumere una bevanda zuccherata prima dell'attività fisica può aumentare i livelli di glucosio nel sangue. Il glucosio può essere trasportato dal sangue nelle cellule muscolari dove può essere utilizzato per produrre energia destinata al movimento. In tal modo si eviterebbe che le cellule muscolari rimangano senza glucosio e si ridurrebbero i sintomi della malattia di McArdle legati allo sforzo fisico, come crampi e dolori muscolari.



**Forma dell'integrazione :** saccarosio in polvere disciolto in acqua come bevanda.

**Risultati delle sperimentazioni cliniche:** Vissing ed Haller (2003), somministrarono a pazienti con McArdle 660ml di bevanda contenente 75 gr di saccarosio o dolcificante artificiale (come placebo). Il saccarosio aumentò i livelli di glucosio nel sangue, alleviando lo sforzo ai malati di McArdle. I pazienti a cui venne somministrato glucosio avevano frequenza cardiaca più bassa e trovavano che l'esercizio fisico era meno faticoso rispetto a quando venivano trattati col placebo. Il test sottosforzo fu eseguito 30-40 minuti dopo aver bevuto il saccarosio e consistette nel pedalare per 15 minuti alla cyclette.

Andersen, Haller e Vissing proseguirono su questa strada e nel 2008 effettuarono il seguente esperimento: a dei malati di McArdle furono somministrati 75gr di saccarosio o un placebo 40 minuti prima di iniziare l'esercizio, oppure 37gr di saccarosio o un placebo 5 minuti prima dell'esercizio. I partecipanti furono testati con ciascuna integrazione in giorni diversi, senza sapere cosa veniva loro somministrato ogni giorno. I risultati mostrarono che l'integrazione con i 75gr o i 37 gr di saccarosio rendevano meno faticoso l'esercizio fisico per i malati di McArdle. Tuttavia, il saccarosio aveva un effetto positivo più duraturo se bevuto 5 minuti anziché 40 minuti prima di iniziare lo sforzo. Gli autori conclusero che "Questo studio mostra che 37gr di saccarosio ingeriti poco prima dell'esercizio hanno un effetto marcato e prolungato sulla resistenza allo sforzo in pazienti malati di McArdle. Questa cura è più pratica e permette di risparmiare più calorie del trattamento a base di saccarosio tradizionalmente consigliato."

#### **7.1.6.3 I pro e i contro del bere una bevanda zuccherata prima dell'attività fisica**

**Pro:** 37gr di saccarosio disciolti in una bevanda, 5 minuti prima dell'esercizio, hanno avuto come effetto di far fare meno fatica ai malati di McArdle ( Andersen et al., 2008). Si tratta di una cura rapida, semplice ed economica.

**Contro:** Ingerire una bevanda zuccherata prima dell'esercizio è una cura a breve termine e può portare ad aumento di peso (Amato, 2003; Quinlivan et al., 2008). (Dell'aumento di peso nella malattia di McArdle si è trattato più diffusamente ai capitoli 4.2.3 e 6.6.3.1) Inoltre non può essere praticata se lo sforzo non è programmato (Quinlivan et al., 2008) (ad es. se improvvisamente dovete correre per prendere l'autobus) ed è inadatta per chi soffre di diabete (Quinlivan et al., 2008).

Infine, si teme che il saccarosio possa inibire o ritardare il "second wind": alti livelli di saccarosio potrebbero impedire l'utilizzo degli acidi grassi come fonte di energia per l'esercizio prolungato (Amato, 2003).

#### **7.1.7 Verapamil**

**Che cos'è:** Il verapamil è una sostanza chimica.

**Forma dell'integrazione:** per bocca come compressa o con iniezione endovenosa.

**Perché potrebbe giovare ai malati di McArdle:** Il verapamil è un bloccante dei canali del calcio. Rallenta la frequenza cardiaca e serve per curare l'angina. Penso che il trattamento a base di verapamil sia stato ideato come modo per ridurre l'aumento dei battiti cardiaci che solitamente caratterizza i malati di McArdle quando compiono attività fisica. (Non sono certa che gli autori sapessero perché avrebbe dovuto funzionare, dal momento che essi stessi scrivono "le modalità di attivazione del farmaco in casi del genere non sono chiare")

**Risultati delle sperimentazioni cliniche:** Ai partecipanti fu chiesto di esercitarsi in casa e di tenere un diario della quantità di dolore sperimentato, allo scopo di testare l'efficacia del trattamento sottosforzo. Nessuno

dei partecipanti registrò informazioni sufficienti . "Nessuno dei pazienti con McArdle ha reagito al verapamil" (Lane et al., 1984).

## 7.2 Integratori la cui efficacia per i malati di McArdle non è stata testata

Esistono diversi integratori di cui si parla nei gruppi chat on-line tra malati di McArdle. Questi integratori non sono stati sperimentati clinicamente e non ci sono prove scientifiche che possano servire a curare la malattia di McArdle.

Molti di questi integratori hanno un ruolo nel processo di trasformazione degli acidi grassi. Gli acidi grassi si possono scomporre per produrre energia atta ad innescare il fenomeno del "second wind". Si tratta del metodo di produzione di energia alternativo alla glicolisi (la scomposizione del glicogeno in glucosio). Immagino che la gente sia attratta da questi integratori nella speranza di potenziare il "second wind". Tuttavia, non ci sono dati scientifici a sostegno della loro efficacia.

Tra questi integratori vi sono:

### 7.2.1 Vitamine

(Nota: per la vitamina B6 vedi capitolo 7.1.2).

**B12** : La vitamina B12 è una vitamina solubile in acqua, essenziale per il cervello e per il sistema nervoso, nonché per la formazione del sangue. Serve anche per la produzione di acidi grassi ed energia.

**Biotina**: E' una vitamina solubile appartenente alle vitamine del complesso B. La biotina contribuisce alla trasformazione degli acidi grassi e dell'aminoacido leucina. E' anche coinvolta nella gluconeogenesi.

**Vitamina D**: E' una vitamina grassa solubile. Serve soprattutto per l'accrescimento osseo e per salvaguardare l'integrità dello scheletro.

### 7.2.2 Aminoacidi

(Nota: per gli aminoacidi a catena ramificata vedi capitolo 7.1.1.2).

**L-Alanina**: un aminoacido

**L-Carnatina**: derivata da un composto costituito da numerosi aminoacidi, la carnatina partecipa alla trasformazione degli acidi grassi per la produzione di energia.

### 7.2.3 Coenzima Q-10 (CoQ<sub>10</sub>; noto anche come *ubichinone* o *ubidecarenone*)

Il CoQ<sub>10</sub>, è una sostanza esistente in natura, che contribuisce a generare energia (ATP) durante la respirazione aerobica (Sweetman, 2009). Il coenzima Q-10 (CoQ<sub>10</sub>) è anche conosciuto come *ubichinone* o *ubidecarenone*. Non esistono ipotesi scritte o dati pubblicati secondo cui integrazioni di CoQ<sub>10</sub> possano in alcun modo giovare ai malati di McArdle . L'unico riferimento significativo al CoQ<sub>10</sub>, è stato fatto a proposito del trattamento con statine (vedi capitolo 12.1.1 per approfondimenti sulle statine). Le statine possono ridurre i valori del CoQ<sub>10</sub> nel sangue (Sweetman, 2009). Fu ipotizzato che il coenzima Q-10, somministrato insieme alle statine, avrebbe potuto proteggere i muscoli dai danni causati dalle statine. Tuttavia, le ricerche fin qui condotte, non hanno fornito risultati conclusivi. Molyneaux et al. (2008), descrivono così un

test da loro effettuato: pazienti non affetti da McArdle assunsero una statina (chiamata *simvastatin*) con o senza CoQ<sub>10</sub>, ma non si osservarono differenze significative nell'entità del danno muscolare in un gruppo rispetto all'altro.

L'integrazione di CoQ<sub>10</sub> è menzionata per inciso in una relazione di Konoet al. (1984). Gli autori stavano testando gli effetti del glucagone su una donna di 26 anni, malata di McArdle. La paziente aveva assunto integratori di CoQ<sub>10</sub> per un anno ed aveva accusato un miglioramento dei propri sintomi). Non fu però testato se il CoQ<sub>10</sub> potesse effettivamente migliorare i sintomi della malattia di McArdle.

Non sono stati eseguite sperimentazioni cliniche di integrazioni di CoQ<sub>10</sub> come possibile cura della malattia di McArdle.

#### **7.2.4 Prima di iniziare ad usare un integratore occorre consultare il medico**

**IMPORTANTE:** L'utilizzo di qualsiasi integratore dovrebbe essere previamente valutato insieme al proprio medico di famiglia.

E' importante rivolgersi al medico prima di iniziare un integratore, e ciò per molteragioni. Dosi eccessive di un integratore potrebbero ridurre l'assorbimento di altre sostanze nutritive o di vitamine, causando insufficienze. Alcuni integratori possono interagire con medicinali a base di erbe o con altri farmaci. C'è anche il rischio di eccedere con il dosaggio, specialmente con gli integratori di grassi solubili, e ciò può comportare rischi per la salute.

#### **Lecture consigliate:**

Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V)  
Quinlivan r, Martinuzzi a, Schoser b. (2010). Cochrane Database of Systematic Reviews (è consigliabile controllare su internet se esiste una versione aggiornata).

Exercise & Sport Nutrition: Principles, Promises, Science, & Recommendations, 2009, di Richard b. Kreider, Brian C. Leutholtz, Frank I Katch, Victor L. Katch (Utili informazioni di carattere generale su molti integratori sopradescritti.) (Google free books)

## 8 Gli effetti dell'invecchiamento sui sintomi della malattia di McArdle

I sintomi della malattia di McArdle di solito non sono visibili nei neonati, sebbene sia stato riportato il caso di un bambino intorno all'anno. I bambini con McArdle al di sotto dei 5 anni di età spesso non presentano i classici sintomi della malattia e molti non hanno difficoltà a muoversi. Ciò nonostante i bambini piccoli malati di McArdle spesso hanno già valori elevati di creatinichinasi (CK) nel sangue. In bambini che accusano dolori muscolari o difficoltà di movimento, la persistenza di valori elevati di CK nel sangue può essere il primo segnale di una possibile diagnosi di malattia di McArdle. Intorno ai 5 anni di età e a seguire, i bambini con McArdle cominciano a sperimentare i classici sintomi della malattia: dolore muscolare, crampi, mioglobinuria e difficoltà nell'attività fisica. Questi sintomi li accompagneranno lungo tutta l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta.

Alcune vecchie pubblicazioni riferiscono di rare forme di malattia di McArdle, tra cui una rara forma infantile mortale e una forma a tarda insorgenza. Questi documenti risalgono a molti anni fa, prima che le moderne tecniche di indagine fossero disponibili ed è perciò impossibile verificare se questi casi hanno una spiegazione scientifica come, per esempio, l'insorgenza di una seconda malattia fatale. Studi recenti su un numero elevato di malati di McArdle hanno descritto solo la forma classica della malattia e io ritengo che sia la sola forma esistente di malattia di McArdle.

### 8.1 Esistono diverse forme di McArdle?

Storicamente, si è ipotizzato che potessero esserci diverse forme di malattia di McArdle, che ho sintetizzato nelle quattro sotto riportate. Le forme da 1 a 3 sono state osservate da Roubertie et al. (1998); la 3 e la 4 da Papadimitriou et al. (1990):

1. una rara forma infantile mortale
2. una forma più lieve con ritardo nello sviluppo motorio, debolezza dei muscoli degli arti e CK elevata
- 3 una forma classica che appare nell'infanzia, con sintomi di difficoltà nell'attività motoria e valori di CK normali alternati a crisi di intolleranza allo sforzo.
- 4 una forma a tarda insorgenza che si manifesta in età adulta e porta ad un progressivo indebolimento dei muscoli

Ciascuna di queste forme sarà discussa nei dettagli al prossimo paragrafo. Personalmente sono convinta che solo la forma classica sia l'autentica malattia di McArdle. Occorre notare che nessun caso di rara forma infantile mortale o di forma più lieve è stato riportato negli ultimi dieci anni. Una critica alle relazioni che hanno descritto queste due forme è che sono state realizzate prima che i test genetici per diagnosticare la

malattia di McArdle fossero attuabili. Queste pubblicazioni, inoltre, non chiariscono se la possibilità di una seconda malattia sia stata testata od esclusa. Un'altro grave limite è che è difficile rintracciare campioni appartenenti ai soggetti dei casi descritti, su cui effettuare ulteriori analisi per stabilire se la loro diagnosi fosse errata.

Se solo la forma classica è la vera malattia di McArdle, c'è il rischio che le altre forme siano riproposte su pubblicazioni che ripetono vecchie teorie fino a farle sembrare certezze. Ragionevolmente, penso che i medici moderni e gli specialisti della malattia di McArdle siano concordi con me nel ritenere che solo la forma classica sia effettivamente la malattia di McArdle: infatti non si fa menzione di nessuna delle altre forme nei documenti recentemente pubblicati sulla malattia (per es., nei rapporti di Quinlivan e Vissing, 2007 e di Lucia et al., 2008a). A mio parere, se si censissero tutte le persone malate di McArdle, il 98% di esse risulterebbe affetto dalla forma classica. Una possibile spiegazione per il restante 2% sarebbe, o che soffre contemporaneamente di due malattie (vedi capitolo 9.6.1) o che è stato diagnosticato in modo errato ed in realtà soffre di un'altra, seppur simile, patologia muscolare (vedi capitolo 2.5).

### 8.1.1 Una rara forma infantile mortale

Sono stati riportati solo tre casi (Roubertie et al., 1998). Due morirono, rispettivamente, a 13 settimane e a 16 giorni dalla nascita. Tutti e tre i casi soffrivano di insufficienza respiratoria (cioè non erano in grado di respirare). Ma c'erano altri fattori insoliti: uno dei bambini presentava debolezza generale, un altro era tetraplegico (impossibilitato a muovere gli arti) e l'ultimo era figlio di genitori consanguinei (consanguineo significa che i genitori erano parenti stretti fra loro, per es. fratello e sorella, o primi cugini. Vedi capitolo 3.3.6.) Una possibile spiegazione per questi strani casi di mortalità infantile è che il bambino abbia ereditato, insieme alla malattia di McArdle, anche una seconda malattia recessiva (questa situazione è definita "*problema doppio*" - vedi capitolo 9.6) ed è stata la seconda malattia a risultare fatale.

E' ben noto che i genitori consanguinei hanno maggiore probabilità di far nascere un bambino con una malattia recessiva. Esiste un rapporto su una neonata deceduta a 5 mesi di vita: aveva mutazioni in entrambe le copie del gene *PYGM* ed anche in entrambe le copie del gene deossiguanosinchinasi (*dGK*) (Mancuso et al., 2003). I suoi genitori marocchini erano imparentati fra loro (erano primi cugini). La deossiguanosinchinasi è un enzima coinvolto nella produzione di energia nei mitocondri, le cui informazioni genetiche provengono dagli stessi mitocondri. La sindrome da esaurimento di DNA mitocondriale (causata dalla mancanza di deossiguanosinchinasi), è solitamente fatale. Questa bambina soffriva di insufficienza epatica, che non è presente nella malattia di McArdle, ma che è comunemente associata alla sindrome da esaurimento di DNA mitocondriale. La mutazione nel gene deossiguanosinchinasi (*dGK*) era una rimozione 4bp di GATT al 763. E' importante notare che Salviati et al. (2002) hanno riferito di un neonato con questa mutazione, non affetto da McArdle, che cominciò ad accusare i sintomi all'età di 2 mesi e morì a 5 mesi. E' un peccato che Mancuso et al. (2003) non abbiano menzionato tutto ciò nel loro studio e, anzi, abbiano ipotizzato che la bambina di 5 mesi potesse essere deceduta a causa della forma infantile mortale della malattia di McArdle. Secondo me è molto probabile che ad aver causato la morte sia stata la mutazione del gene deossiguanosinchinasi (*dGK*).

E' anche possibile che un neonato con malattia di McArdle muoia per una causa completamente diversa, che potrebbe non essere ereditaria. E' il caso di una bambina di 3 mesi malata di McArdle che morì di sindrome di morte improvvisa (SIDS) (el-Schahawi et al., 1997). A differenza degli altri bambini sopra citati, che morirono poco dopo la nascita, i suoi genitori non evidenziarono alcun sintomo di debolezza muscolare. La SIDS colpisce adulti e bambini non affetti da McArdle e la causa di questa sindrome è tuttora sconosciuta (Shaffer, 2009). El-Schahawi et al. (1997) ipotizza che la malattia di McArdle potrebbe essere un fattore di predisposizione per la SIDS. Io comunque non sono d'accordo poichè un unico caso di bambino con McArdle morto di SIDS non autorizza a presupporre l'esistenza di un collegamento fra SIDS e malattia di McArdle.

### **8.1.2 Una forma più lieve con ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio, debolezza dei muscoli degli arti e CK elevata**

Sono stati pubblicati solo due rapporti su questa forma (Roubertie et al., 1998). Un bambino presentava ritardo nello sviluppo motorio (ha impiegato più a lungo per gattonare/ stare seduto/ camminare della maggior parte dei suoi coetanei), debolezza dei muscoli degli arti ed alti valori di CK. Il fatto che sia menzionato in solo due pubblicazioni, lascia intendere che il ritardo motorio non è tra i sintomi tipici della malattia di McArdle. Perciò, una spiegazione plausibile è che il bambino non avesse la malattia di McArdle e che sia stato mal diagnosticato. Tutti questi sintomi sono caratteristici di altre malattie muscolari, come la miopatia congenita con predominanza della fibra di tipo 1 (CMT1P) (Na et al., 2006) o la distrofia muscolare di Duchenne (Dubowitz e Sewry, 2007).

### **8.1.3 Una forma a tarda insorgenza che si manifesta in età adulta e porta ad un progressivo indebolimento dei musco**

Ci sono molteplici spiegazioni per questa forma. Una è che si osserva in portatori di McArdle che soffrono di una seconda malattia muscolare: se quest'ultima indebolisce la muscolatura, può scatenare i sintomi di McArdle. Un caso del genere potrebbe essere quello descritto da Papadimitriou et al. (1990), di un uomo che sviluppò i sintomi di McArdle all'età di 30 anni e che era portatore della malattia (aveva il 25% di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva). (Per altri dettagli su questo caso, vedi capitolo 9.7).

Una seconda spiegazione è che una persona malata di McArdle riesca a condurre uno stile di vita consono alla malattia evitando i sintomi senza nemmeno sapere di essere affetta da McArdle. Per esempio, un impiegato non sentirebbe la necessità di praticare ogni giorno attività fisica intensa; potrebbe non accorgersi dei sintomi di McArdle finché i muscoli cominciano ad indebolirsi come parte del processo di invecchiamento. Tunzun et al. (2002) affermarono che "Molti malati di McArdle da tutta la vita, vengono diagnosticati solo intorno ai 50-60anni. E' ormai appurato che molti casi possono passare inosservati." Makary et al. (2008) riferirono di un uomo a cui fu diagnosticata la malattia di McArdle all'età di 65 anni. I suoi sintomi sembravano essere leggermente peggiorati con l'età, ma pare che non avesse mai sperimentato contratture o disturbi gravi. Non fu diagnosticato finché non fu trattato con Lipidor (una statina) che parve scatenare i sintomi di McArdle. Harris et al. (1985) riferiscono di una donna a cui fu diagnosticata la malattia all'età di 71 anni: soffriva di mioglobinuria e subiva danno muscolare al minimo sforzo. Aveva inoltre livelli di CK elevati (Harris e Dowben, 1985). Aveva condotto una vita molto sedentaria. Non presentava alcuna attività dell'enzima glicogeno-fosforilasi nei muscoli. I suoi genitori erano primi cugini (genitori consanguinei vedi capitolo 3.3.6). Sua madre aveva forti crampi muscolari quando si muoveva e sua sorella aveva Ck elevatissima e crampi muscolari in seguito a sforzo intenso. (Harris e Dowben, 1985). e' insolito vedere tanti membri della stessa famiglia (madre, figlia e zia) con gli stessi sintomi di Ck elevata e crampi muscolari. Wolfe et al. (2000), descrissero un uomo a cui fu diagnosticata la malattia di McArdle a 73 anni. Non aveva una storia di attività fisica accompagnata da crampi muscolari, dolore muscolare o mioglobinuria. Aveva però valori di CK elevati, l'acido lattico non cresceva al test ischemico dell'avambraccio e presentava miopatia vacuolare con assenza di glicogeno-fosforilasi attiva.

Una terza spiegazione potrebbe essere che i sintomi fossero presenti, ma che la persona con McArdle non li abbia comunicati al medico di famiglia o che il medico non li abbia riconosciuti. Data la relativa rarità della malattia di McArdle, alcuni medici di famiglia potrebbero non accorgersi che il paziente è affetto da McArdle. Le difficoltà che i malati di McArdle spesso incontrano per ottenere una diagnosi verranno ulteriormente discusse al capitolo 10.3.2.

A prescindere dalle ipotesi summenzionate, mi risulta difficile spiegare come possano verificarsi casi di tarda-insorgenza, dato che nei malati di McArdle la glicogeno-fosforilasi muscolare è assente fin dalla nascita e quindi mi aspetterei che i sintomi della malattia siano manifesti fin dall'infanzia.

## 8.2 La forma classica

Nella forma classica di McArdle, i sintomi principali sono difficoltà ad affrontare lo sforzo fisico e livelli di CK relativamente normali a cui si alternano episodi acuti di intolleranza all'attività fisica.

### 8.2.1 La forma classica di McArdle dalla nascita ai primi passi

Ito et al. (2003) sostennero di aver trovato la paziente più giovane con diagnosi di McArdle, confermata da biopsia muscolare, in una bambina di 14 mesi. Questa bambina fu ricoverata in seguito a ripetuti picchi dei valori di CK (5.340U/L, 17.700U/L e 10.017U/L) e a febbre alta (piressia). Le fu diagnosticata la malattia di McArdle dopo che una biopsia muscolare mostrò l'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare, sebbene non si fosse evidenziato un accumulo di glicogeno nelle cellule muscolari. Si esclusero, infine, altre patologie muscolari. Questa piccola malata di McArdle offrì una rara opportunità per acquisire un quadro recente della malattia nella prima infanzia e gli autori fornirono molti utili dettagli sulla bambina e la sua crescita. La bambina nacque "a termine dopo una gravidanza normale". "Era in grado di seguire con gli occhi e di sorridere a tono a 2 mesi dalla nascita, a 4 mesi sosteneva il capo, a 6 mesi stava seduta senza aiuto, a 6-7 mesi si girava, a 12 mesi camminava con sostegno e a 13 mesi muoveva i primi passi autonomamente." Cominciò a parlare a 14 mesi: lo sviluppo psico-fisico era adeguato all'età. Questa bambina con McArdle non mostrava assolutamente il ritardo nelle tappe di sviluppo motorio descritto nella forma infantile più lieve (capitolo 8.1.2).

### 8.2.2 La forma classica di McArdle nell'infanzia

Un riepilogo dei rapporti pubblicati sui bambini di McArdle è fornito nella Tabella 8.1. Molte critiche possono essere mosse alle informazioni presentate in questo capitolo. Vi è mancanza di dati recenti e pochissimi sono stati gli studi realizzati su bambini malati di McArdle. Occorrono ulteriori indagini per determinare se i casi presi in esame sono rappresentativi della forma infantile della malattia di McArdle. Poiché alcune di queste pubblicazioni sono vecchie di 30 anni, in alcuni dei casi citati non sono state isolate le mutazioni e certamente non si è potuto beneficiare delle conoscenze sulla malattia acquisite da allora in avanti.

Supponendo che le informazioni della Tabella 8.1 siano affidabili, è possibile trarre delle conclusioni sui bambini malati di McArdle. Dai pochissimi dati disponibili, sembrerebbe che fino all'età di 5-6 anni i bambini non presentino sintomi evidenti di McArdle. Tuttavia, Perez et al. (2009) scoprì che un bambino di 4 anni aveva valori elevati di CK a riposo (2.656U/L) pur essendo asintomatico. Poiché i bambini fino a 5 anni non sempre sono in grado di esprimersi chiaramente o non possiedono un ampio vocabolario, una spiegazione può essere che al di sotto dei 6 anni, pur sperimentando i sintomi, non sono capaci di comunicarli a parole. È possibile che i bambini più piccoli abbiano un metabolismo leggermente diverso (per esempio i neonati hanno grasso bruno come fonte di energia) e ciò spiega perché in alcuni di essi i sintomi di McArdle non sono apparenti. Perez et al. arrivano ad ipotizzare che i bambini potrebbero procurarsi energia attraverso processi diversi dalla glicogenosi.

#### **Sintomi tipici della forma classica di McArdle nei bambini dalla nascita a 5-6 anni di età ed oltre (estratto dalla tabella 8.1):**

- Possono essere completamente asintomatici, senza segnali fisici della malattia di McArdle
- Non presentano ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio
- A riposo, possono avere valori di CK elevati

**Sintomi tipici della forma classica di McArdle nei bambini dai 5-6 anni a seguire, fino all'età adulta (estratto dalla Tabella 8.1):**

- Difficoltà nell'attività fisica
- Non presentano ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio
- A riposo, possono avere valori di CK elevati
- Crampi muscolari
- Dolore muscolare
- Mioglobinuria
- Sforzi estremi (tagliare la legna o nuotare) possono causare mialgia (dolore muscolare), mioglobinuria e, potenzialmente, blocco renale.

Questi sintomi, elencati nella Tabella 8.1 e i racconti fatti dagli adulti di episodi della loro infanzia, suggeriscono fortemente che la forma classica sia la forma più diffusa e "normale" di malattia di McArdle nell'età infantile.

Tuttavia, a volte i bambini con McArdle non hanno gli stessi sintomi degli adulti. Ad esempio, il "second wind" può essere meno evidente o addirittura assente (Perez et al., 2009) e alcuni bambini con McArdle sono in grado di compiere scatti. Perez et al. (2009), riferiscono che il bambino "C" era pienamente consapevole del fenomeno del "second wind", ma che gli altri tre ("A", "B" e "D") lo avvertivano molto meno che i pazienti adulti. Gli stessi autori (2008) riferiscono che il bambino "H" (dell'età di 8-9 anni) non sperimentava il "second wind" - non avvertiva la subitanea stanchezza, il battito accelerato o la mancanza di respiro che i malati adulti di McArdle provano e che precedono il "second wind". Perez et al. (2009) ipotizzano che il fenomeno del "second wind" avrebbe potuto passare inosservato se ai bambini non fosse stato chiesto, in fase di test, di esercitarsi abbastanza duramente da provocarlo. Evidenziano inoltre che la frequenza cardiaca sottosforzo del bambino più piccolo ("A") era meno alta del previsto, il che fa supporre che il bambino non stesse faticando abbastanza da innescare l'azione del "second wind". Williams et al. (1985) fecero la sorprendente osservazione che due bambini con McArdle ("J" e "K"), "erano in grado di compiere brevi scatti senza fatica", ma sfortunatamente gli autori non hanno fornito misurazioni delle distanze percorse.



### 8.2.2.1 Diagnosi dei bambini con McArdle

Basandosi sulle informazioni disponibili, si deduce che livelli elevati di CK in bambini sotto i 6 anni (anche in assenza di altri sintomi di McArdle) possono essere indicativi della malattia di McArdle.

Nei bambini sopra i 6 anni, la maggior parte dei sintomi sono simili a quelli dei malati adulti

Poichè i bambini malati di McArdle non sembrano avere tutti i sintomi classici osservati negli adulti, si raccomanda di considerare valori elevati di CK a riposo come primo indizio di diagnosi di malattia di McArdle, a cui far seguire, possibilmente, accertamenti con test genetici (piuttosto che con biopsia muscolare). (Perez et al., 2009).

Bambino	Età	Genere	Metodo di diagnosi/mutazioni del <i>PYGM</i>	Sintomi	Pubblicazione
A	4	Maschio	R50X omozigotico	Non accusava nessun sintomo di McArdle, ma aveva valori elevati di CK a riposo (2.656U/L). Era in grado di correre e competere con i suoi compagni nelle ore di educazione fisica e la quantità di ossigeno consumata durante l'esercizio (il picco di VO <sub>2</sub> ) era adeguato all'età e al genere. (A e B erano fratello e sorella.)	(Perez et al., 2009)
B	12	Femmina	R50X omozigotica	Problemi con l'attività fisica dai 6 anni in poi. CK a riposo: 99U/L. (A e B erano fratello e sorella)	(Perez et al., 2009)
Non affetto	6	Femmina	Portatrice di McArdle (La copia difettosa del gene <i>PYGM</i> aveva la mutazione R50X).	CK a riposo: 99U/L. (sorella non malata di A e B.)	(Perez et al., 2009)
C	14	Maschio	Assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare alla biopsia muscolare. Mutazioni non pervenute	Problemi con l'attività fisica dai 6 anni in poi. CK a riposo: 2.855U/l	(Perez et al., 2009)
D	17	Femmina	R50X omozigotica	Problemi con l'attività fisica dai 6 anni in su. Ck a riposo: 1.500U/L.	(Perez et al., 2009)

Bambino	Età	Genere	Metodo di diagnosi/mutazioni del <i>PYGM</i>	Sintomi	Pubblicazione
E	5	Non specificato	Diagnostico con 31p MRS – il pH sottosforzo nelle cellule muscolari, non scendeva al di sotto di 6,94	Non accusava sintomi. (N.B.: la mancanza di sintomi potrebbe essere dipesa dal fatto che E era troppo piccolo per descrivere i sintomi di dolore muscolare oppure, se i genitori fossero stati diagnosticati erroneamente, potrebbe essere stato, in realtà, solo portatore.) (Entrambi i genitori erano malati di McArdle. E e F erano fratelli/sorelle.)	(Gruetter et al., 1990)
F	9	Non specificato	Assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare alla biopsia muscolare	E' stato riferito che soffriva di crampi muscolari dall'età di 5 anni. (Entrambi i genitori erano malati di McArdle. E ed F erano fratelli/sorelle.)	(Gruetter et al., 1990)
G	8	Maschio	Livelli ridotti di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva.	Stava compiendo uno sforzo estremo (tagliando legna). Ricoverato in ospedale con mioglobinuria e dolore muscolare. La mioglobinuria aveva causato blocco renale. Valori di CK di 33.766U/L. Necessaria dialisi per curare l'insufficienza renale.	(Delibas et al., 2008)
H	8	Maschio	Assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva alla biopsia muscolare. R50X omozigotico	Dall'età di 5 anni il bambino soffriva di dolore muscolare diffuso, astenia muscolare e fatica nell'affrontare l'attività fisica. Ospedalizzato a 8 anni per dolori muscolari acuti (mialgia), astenia, mioglobinuria, ipertermia e CK elevata (4.270U/L) dopo aver nuotato.	(Perez et al., 2008)
I	8	Femmina	Assenza di glicogeno-fosforilasi alla biopsia muscolare	Sintomi di intolleranza all'attività fisica dall'età di 4 anni (difficoltà a camminare in salita). CK: 1.500IU/L e 3.234IU/L in seguito a contrazione delle dita.	(Williams e Hosking, 1985)

Bambino	Età	Genere	Metodo di diagnosi/mutazioni del <i>PYGM</i>	Sintomi	Pubblicazione
J	10	Femmina	Assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare alla biopsia muscolare	Passo lento (soprattutto in salita), che causava crampi alle gambe. CK a riposo: 7.548 IU/L. Nessun rialzo di lattato al test ischemico dell'avambraccio.	(Williams e Hosking, 1985)
K	10	Femmina	Assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare alla biopsia muscolare	Difficoltà a camminare, necessitava di soste frequenti. Nessun rialzo del lattato al test ischemico dell'avambraccio. CK: 6.501U/L	Williams e Hosking, 1985)
L	12	Maschio	Assenza di glicogeno-fosforilasi alla biopsia muscolare	Descritto come caso atipico. La CK variava da 127U/L a 11.520 U/L (normale: fino a 70 U/L). I sintomi non sono cambiati tra i 12 e i 15 anni di età. "Pigro fin dalla prima infanzia. Leggera e persistente astenia muscolare. Mai avuti crampi o dolori muscolari."	(Chiado-Piat et al., 1993)
M	12	Maschio	Assenza di glicogeno-fosforilasi alla biopsia muscolare e presenza ridotta di fosforilasi al test di attività enzimatica. L'attività enzimatica era 0,32 U/gr (normale: 25,1-37,0 U/gr).	La camminata rapida causava affaticamento muscolare fin dall'età di 6 anni. Comunque, in grado di innescare il "second wind". Due episodi di mioglobinuria. Il pedalare causava dolori muscolari. Il test ischemico dell'avambraccio ha causato una contrattura. Comunque, si è riscontrato un leggero rialzo del lattato, da 0,86 a 1,07mmol/l	(Sengers et al., 1980)
N	8	Maschio	R50X omozigotico	Lo sforzo causava mioglobinuria	(Kristjansson et al., 1994)
O	12	Maschio	Diagnosticato con analisi genetica	Dolore muscolare sottosforzo che scompariva dopo una pausa di riposo. Livelli di CK elevati	(Koenraads et al., 2011)

Bambino	Età	Genere	Metodo di diagnosi/mutazioni del <i>PYGM</i>	Sintomi	Pubblicazione
P	14	Femmina	R50X e G205S	Sintomi dall'età di 5 anni. Rigidità muscolare o "blocco improvviso" dopo una camminata rapida per più di 300 metri o camminata in salita. Valori di CK non misurati.	(Miteff et al., 2011)

Tabella 8.1 Caratteristiche cliniche di bambini con la malattia di McArdle, informazioni tratte da documenti pubblicati. (R50X omozigotico significa che in una persona, entrambe le copie del gene *PYGM* hanno la mutazione R50X.)

### 8.2.3 La malattia di McArdle in età adulta/matura

La maggior parte dei malati di McArdle sperimenta i sintomi della malattia dall'infanzia. Quinlivan et al. (2007; 2010) riferiscono che l'84% di 45 pazienti di McArdle facevano risalire i sintomi a prima dei 10 anni di età, benché molti fossero stati diagnosticati da adulti. Di questi, il 51% fu diagnosticato entro i 30 anni, mentre il restante 49% fu diagnosticato in età più avanzata. Molti dei sintomi classici della malattia di McArdle sono discussi in dettaglio in altri capitoli della Guida, inclusi i sintomi tipici elencati qui sotto.

#### Sintomatologia e caratteristiche tipiche della forma classica della malattia di McArdle in età adulta/matura:

- Dolore muscolare sottosforzo
- Contratture
- CK elevata
- "Second wind"

### 8.2.4 La malattia di McArdle in età avanzata

Come riportato da Perez et al. (2008), tradizionalmente ai malati di McArdle veniva consigliato di condurre uno stile di vita sedentario per evitare il rischio che l'attività fisica causasse rhabdomiolisi. Probabilmente i malati di McArdle più avanti con gli anni avranno ricevuto questo consiglio e avranno condotto vita sedentaria fin dall'infanzia o comunque dal momento della diagnosi. A proposito di stili di vita, Perez et al. affermano che è risaputo che se i bambini prendono l'abitudine di esercitarsi fin da piccoli, hanno più probabilità di poter continuare a farlo da grandi. Viceversa, se ai malati di McArdle molti anni addietro è stato consigliato di astenersi dall'esercizio fisico, probabilmente avranno vissuto fin qui seguendo quell'indicazione. Occorre notare che le raccomandazioni per i malati sono cambiate e che ora si consiglia una pratica costante di attività fisica moderata (vedi capitolo 4.2.2).

Perez et al. (2006) riferiscono il caso di un paziente di McArdle di 78 anni che al primo test ebbe grandi difficoltà a muoversi, il che egli stesso ipotizzò essere il risultato di una vita molto sedentaria. Al tempo in cui fu scritto quel rapporto, ancora non erano stati fatti degli studi per stabilire la quantità di esercizio fisico adeguata alle persone anziane malate di McArdle. Gli autori spiegano che uno dei motivi per cui questi studi non venivano fatti era per evitare "il rischio di dolore e rhabdomiolisi". Essi somministrarono quindi all'uomo 660ml di soluzione contenente 75gr di saccarosio. Gli concedettero 10

minuti di riscaldamento prima di misurare la sua resistenza allo sforzo al test della cyclette (vedi capitolo 2.3.1.2). Misurarono anche la quantità di ossigeno inspirata (chiamata picco di VO<sub>2</sub>). Basandosi su questo singolo caso, che aveva condotto uno stile di vita molto sedentario, gli autori suggeriscono che i malati anziani di McArdle probabilmente hanno un picco di VO<sub>2</sub> più basso. Affermano inoltre che la ricerca sulle persone anziane in generale (per lo più non affette), suggerisce che questa fascia di età è in grado di imparare, in tutta sicurezza, come esercitarsi e come aumentare la propria resistenza allo sforzo fisico. Sebbene questo rapporto sia interessante, va sottolineato che lo studio di un singolo caso non può costituire un fondamento sufficiente per consigli di ordine medico. Lo studio stesso sarebbe stato molto più valido se gli autori avessero messo a punto un programma di allenamento-base per il paziente e lo avessero testato nuovamente un anno dopo per verificare se fosse più in forma e più capace di resistere allo sforzo.

#### **8.2.4.1 Atrofia muscolare e astenia sono sintomi di McArdle che possono insorgere o peggiorare in età avanzata**

Ci sono pervenuti parecchi studi su casi di persone anziane con McArdle. Lucia et al. (2008) descrivono una persona anziana di 81anni – la stessa descritta da Perez et al. (2006) quando di anni ne aveva 78 - . Questa persona aveva condotto vita sedentaria dall'infanzia. In età più avanzata, presentava una grave intolleranza allo sforzo, oltre ad "atrofia muscolare prossimale" e "debolezza cronica". Pourmound et al. (1983) descrissero un uomo malato di McArdle di 76 anni i cui sintomi si manifestarono all'età di 74 anni con l'instaurarsi improvviso di astenia muscolare prossimale e spossatezza. L'elettromiografia mostrò attività nervosa e le cellule muscolari apparivano come se fosse in corso una malattia infiammatoria dei muscoli. Si arrivò alla diagnosi di malattia di McArdle eseguendo dei test sulla biopsia muscolare, con un test ischemico del lattato e riscontrando l'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva.

Atrofia muscolare ed astenia sembrano aumentare con l'età nei malati di McArdle (Amato, 2003; Nadaj-Pakleza et al., 2009). Quinlivan et al. (2010) riferiscono che il 24% di 45 pazienti di McArdle mostravano ipertrofia (aumento del volume muscolare) e il 16% (tutti al di sopra dei 40 anni) accusava leggera astenia degli arti superiori e del tronco. Nadaj-Pakleza et al. (2009) osservano che il 10% di 80 malati di McArdle, tutti oltre i 40 anni di età, mostrava astenia muscolare cronica prossimale e che il 37,5% dei malati oltre i 40 anni soffriva di astenia muscolare.

Sono molte le spiegazioni possibili per l'astenia muscolare. Non è chiaro se l'aver praticato attività fisica da giovani influisca sull'evoluzione di atrofia ed astenia muscolari, ma è possibile che una vita sedentaria o inattiva si traduca in un mancato uso dei muscoli che perciò diventano deboli e deperiscono.

La possibilità opposta è che un'eccessiva attività fisica da giovani causi ripetuti danni, cosicché alla fine i muscoli non riescono più ad auto-ripararsi, causando astenia e deperimento. Voduc (2004) ipotizzò che l'astenia muscolare cronica poteva essere causata da ripetuti danni muscolari e perdita di fibre dei muscoli scheletrici dovuta a rhabdomiolisi.

Schotland et al. (1965) studiarono le biopsie muscolari di due malati di McArdle ed ipotizzarono che l'accumulo di glicogeno potrebbe danneggiare la struttura del muscolo e questa potrebbe essere una delle cause dell'astenia permanente osservata negli anziani affetti da McArdle.

Un'altra possibilità è che la debolezza muscolare sia almeno parzialmente dovuta al grasso che si sostituisce al muscolo danneggiato (De Kerviler et al., 1996). Nadaj-Pakleza et al. (2009) effettuarono una scansione che ha mostrato "infiltrazioni di grasso nei muscoli della spalla e della cintura pelvica".

Una possibilità alternativa è che un gene diverso (un fenotipo modulatore) possa modificare la forza muscolare e ciò spiegherebbe perché alcuni (ma non la totalità) dei malati di McArdle sviluppano astenia in

età avanzata. Il gene in questione potrebbe non essere stato identificato. I fenotipi modulatori ed altri fattori che influiscono sulla gravità dei sintomi di McArdle saranno discussi al capitolo 9.

Occorre comunque tenere presente che atrofia ed astenia muscolari in tarda età non sono sintomi specifici della malattia di McArdle, ma sono comuni a tutta la popolazione anziana.

### **8.2.5 Finirò su una sedia a rotelle?**

La prima risposta è no, la maggior parte dei malati di McArdle non ha bisogno di una sedia a rotelle. “In letteratura, esistono solo alcuni casi pubblicati di pazienti di McArdle gravemente menomati e con dolore generalizzato al minimo sforzo” (Rommel et al., 2006).

I malati di McArdle che fanno uso della sedia a rotelle potrebbero essere affetti anche da una seconda malattia muscolare (vedi capitolo 9.6 sul doppio problema) oppure non essere affetti da McArdle (potrebbero essere stati diagnosticati erroneamente e avere, in realtà, un'altra patologia). Potrebbero infine essere persone i cui muscoli si sono talmente indeboliti per mancanza di esercizio, che una tardiva ripresa dell'attività fisica causa grave danno muscolare ed astenia, in pratica una spirale negativa di crescente debolezza muscolare (esperienziata).

Alcune persone non affette da McArdle richiedono l'uso della sedia a rotelle in età avanzata per altri motivi. Se un malato di McArdle ha bisogno della sedia a rotelle è probabile che sia per motivi indipendenti dalla sua malattia.

### **8.2.6 La malattia di McArdle influisce sulla speranza di vita?**

Non esistono dati pubblicati in risposta a questo quesito. Ci sono tuttavia parecchie relazioni scritte su pazienti di McArdle anziani, tra cui un uomo di 76 anni (Pourmand et al., 1983), un uomo di 78 (Perez et al., 2006) e una persona di 81 anni (Lucia et al., 2008°). Il fatto che ci siano molti casi documentati di pazienti anziani di McArdle, suggerisce che questa malattia non influisce sulla durata della vita.

Sebbene in generale la malattia di McArdle non sembra in alcun modo influire sull'aspettativa di vita, esistono rare pubblicazioni su persone decedute tra le cui cause di morte la malattia di McArdle può aver rappresentato un fattore. Sono stati riportati casi di malati di McArdle che svolgevano attività come il nuoto o l'arrampicata, dove la debolezza muscolare è stata causa di incidenti fatali (fonte: [www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Service\\_Specification\\_McArdles\\_Disease.pdf](http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Service_Specification_McArdles_Disease.pdf)). Esiste anche un comunicato stampa su una morte causata da esercizio intenso con conseguente blocco renale ed arresto cardiaco (infarto) Fonte: [www.leadertelegram.com/people/obituaries/article\\_3cf469d9-93ad-b0ad-5783477c2eb9.html](http://www.leadertelegram.com/people/obituaries/article_3cf469d9-93ad-b0ad-5783477c2eb9.html)). Questi rapporti evidenziano l'importanza di richiedere assistenza medica qualora si verifici rhabdomiolisi (danno muscolare) e di evitare situazioni estreme come l'arrampicata o il nuoto dove la debolezza muscolare o l'affaticamento potrebbero risultare pericolosi.

# 9 Differenze nella gravità dei sintomi tra malati di McArdle

La spiegazione più ovvia delle differenze nella gravità dei sintomi sta nella quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare presente in ciascun malato. In generale, più è alta la quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva, più la persona è in grado di compiere esercizio fisico. Le persone non affette (che hanno livelli normali di glicogeno-fosforilasi muscolare) non hanno difficoltà ad esercitarsi. I portatori (che hanno, approssimativamente, quantità dimezzate di glicogeno-fosforilasi muscolare), sono anch'essi in grado di svolgere attività fisica senza problemi e non hanno i sintomi della malattia. In casi molto rari, i malati di McArdle possono avere una mutazione che permette all'enzima di attivarsi in parte: i malati di McArdle con una quantità seppur minima di glicogeno-fosforilasi attiva sono in grado di esercitarsi più facilmente dei malati standard.

Quasi tutte le mutazioni nel gene *PYGM* danno luogo ad una mancanza completa di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva, perciò quasi tutti i malati di McArdle sono totalmente privi di questo enzima. Ci si aspetterebbe quindi che tutti i malati di McArdle abbiano sintomi simili. Ma non è così: alcuni malati riportano sintomi molto più accentuati di altri.

Altre proteine del corpo, estranee alla glicogeno-fosforilasi muscolare, potrebbero influire sui sintomi, per esempio le proteine che favoriscono l'assorbimento o la produzione di energia nelle cellule muscolari. Il grado di funzionalità di queste proteine può variare da persona a persona; è interessante notare che alcune di queste proteine agiscono sui sintomi delle donne e non degli uomini.

I sintomi di McArdle, inoltre, possono risultare più gravi se la persona malata soffre di una seconda malattia muscolare, o di una patologia che comprometta la sua capacità di esercitarsi o di ottenere energia attraverso il cibo. I portatori di McArdle di norma sono asintomatici ma, in rari casi, una seconda malattia che colpisce i muscoli può far sì che il portatore mostri i sintomi di McArdle.

Uno studio condotto su donne malate di McArdle, rivelò che esistono due diversi tipi di dolore: il dolore causato da sforzo e il dolore cronico. Le donne il cui dolore era causato da sforzo lo superavano concentrandosi su altro da fare, mentre le donne con dolore permanente vedevano la loro vita quotidiana, lavorativa e sociale, gravemente compromessa.

## 9.1 La quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva è un fattore importante nel determinare la gravità dei sintomi

### 9.1.1 La quantità di enzima attivo determina se i portatori della mutazione *PYGM* abbiano o meno i sintomi della malattia di McArdle

I portatori di McArdle normalmente non presentano i sintomi della malattia poiché hanno una certa percentuale di glicogeno-fosforilasi attiva. Andersen et al. (2006) confrontarono malati di McArdle, portatori e persone non affette in fase di esercizio fisico. I portatori avevano capacità ossidativa normale e livelli di lattato identici ai controlli. Erano perciò in grado di esercitarsi normalmente e non presentavano sintomi di McArdle, come già constatato in precedenza da altri medici che avevano in cura malati di McArdle (Quinlivan e Vissing, 2007). (Un'eccezione, rappresentata da un portatore con sintomi di McArdle

sarà discussa al capitolo 9.7) I portatori della mutazione nel gene *PYGM* hanno livelli intermedi (circa la metà) di attività dell'enzima glicogeno-fosforilasi rispetto alle persone non affette. La quantità di enzima attivo nei portatori è stimata tra il 25/35% (Bogusky et al., 1986) e il 30/45% (Manfredi et al., 1993) di quella dei non affetti. È probabile che tali quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva siano sufficienti da permettere ai portatori di esercitarsi allo stesso modo delle persone non affette.

### **9.1.2 Mutazioni diverse non implicano differenze nella gravità dei sintomi**

La spiegazione più ovvia delle differenze tra malati di McArdle potrebbe essere che a mutazioni diverse nel gene *PYGM* corrispondano differenze nella gravità dei sintomi. Tuttavia, da un punto di vista biochimico, questa tesi non è sostenibile poiché la maggior parte delle mutazioni portano all'assenza totale di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. (fa eccezione un piccolo numero di malati di McArdle con un bassissimo livello "residuo" di attività enzimatica. Questi casi verranno discussi in dettaglio al paragrafo 9.1.4.) Se differenze nella mutazione (il "genotipo") influissero sugli effetti che quei geni hanno a livello corporeo (inclusa la gravità dei sintomi) (il "fenotipo"), si potrebbe parlare di una relazione "genotipo-fenotipo". Tuttavia non è stata osservata nessuna evidente relazione genotipo-fenotipo nei numerosi studi condotti su persone affette da McArdle. (Martin et al., 2001; DiMauro et al., 2002; Deschauer et al., 2007; Delmont et al., 2008).

### **9.1.3 Raramente, alcuni malati di McArdle hanno livelli, seppur minimi, di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva**

Sono stati anche riportati rari casi di malati di McArdle con glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. Una persona aveva il 13% di attività enzimatica rispetto alla norma ed altre tre il 3% sempre rispetto al livello normale (Martinuzzi et al., 1996). Un malato con il 2% di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva è stato descritto da Andersen et al. (2006). Delibas et al. (2008) e Delmont et al. (2008) hanno riferito ciascuno di un malato di McArdle con attività enzimatica appena percettibile. Informazioni sulle mutazioni di queste persone affette da McArdle, con livelli minimi di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva, sarebbero certo molto rivelatrici.

### **9.1.4 Anche solo una piccolissima quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva migliora la capacità dei malati di McArdle a compiere attività fisica**

Quinlivan e Vissing (2007) riportano una ricerca di Haller da cui è emerso che i malati di McArdle con anche solo un livello minimo di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva (1-2,5%) avevano una "capacità ossidativa" molto più alta (erano in grado di ottenere più energia dal cibo e si esercitavano con minor fatica). Vissing et al. (2009) riferiscono di due pazienti con McArdle la cui resistenza allo sforzo era eccezionalmente alta. I due soggetti avevano R50X o G205S su una copia del gene *PYGM* e mutazioni nei punti di giuntura agli introni 3 [IVS3-26°>G(c.425-26°>G)] e 5 [IVS5-601G>A(c.856-601G>A)]. (per ulteriori informazioni sui diversi tipi di mutazioni vedi capitolo 3.2.4.) Sembra che queste mutazioni nei punti di giuntura non inibiscano la produzione di un po' di glicogeno-fosforilasi muscolare nei muscoli di questi malati, così da consentir loro di esercitarsi con meno difficoltà dei malati di McArdle standard. Questi malati atipici erano in grado di raggiungere un picco di lavoro due volte più alto dei malati standard e il consumo di ossigeno era più vicino ai livelli normali. Gli autori sostengono che i risultati di questo studio sono la prima prova documentata dell'esistenza di una relazione tra mutazione e resistenza allo sforzo nei malati di McArdle (relazione "genotipo-fenotipo"). Da ciò si deduce che anche livelli minimi di glicogeno-fosforilasi muscolare possono migliorare la capacità dei malati di McArdle ad esercitarsi.



## 19.2 Livelli elevati di citochine possono causare lievi infiammazioni nei malati di McArdle

Le citochine sono piccole proteine prodotte da quasi tutte le cellule del corpo. Le cellule usano le citochine per comunicare, sia con le cellule vicine, che con il resto del corpo (se le citochine vengono trasportate dal sangue). Le chemochine sono un sottogruppo delle citochine e sono anch'esse piccole proteine prodotte dalle cellule. Alcune chemochine sono utilizzate dalle cellule per attivare risposte immunitarie o infiammatorie: in caso di infezioni batteriche o virali, le cellule rilasciano le chemochine, che attirano in loco le cellule del sistema immunitario per contrastare la causa dell'infezione. (Informazioni su citochine e chemochine tratte da Janeway, 2001).

Lucia et al. (2008b) studiarono i livelli di molte citochine e chemochine sia in persone malate di McArdle che in persone non affette, prima e dopo lo sforzo. Nelle persone malate, gli autori osservarono livelli elevati di parecchie citochine: "fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ), interleuchina (IL)-1ra, IL-10, IL-12 e IL17". Costatarono inoltre che i malati di McArdle avevano quantità più alte di neutrofili. I neutrofili sono cellule che fanno parte del sistema immunitario. I neutrofili sono tra le prime cellule ad essere attratte dal rilascio di citochine durante un'infezione. I livelli della citochina IL-6 (che secondo gli autori ha un effetto antinfiammatorio), aumentavano dopo lo sforzo, sia nei malati che nei non-malati. Le conclusioni di Lucia et al. sono che "I nostri risultati suggeriscono che la malattia di McArdle è associata a lievi infiammazioni sistemiche, mentre una corretta attività fisica induce... un significativo incremento della citochina antinfiammatoria IL-6." Secondo gli autori, l'azione antinfiammatoria della citochina IL-6 spiegherebbe perché un'attività fisica frequente e moderata può migliorare i sintomi dei malati di McArdle.

Lo studio condotto da Lucia et al. (2008b) danno adito a molte critiche. C'è il fatto, ad esempio, che prima dello sforzo fu somministrato saccarosio ai partecipanti malati di McArdle ma non ai controlli non affetti. Ciò significa che non si può essere sicuri che le differenze nei livelli di citochina fossero dovuti alla malattia piuttosto che al saccarosio. Infatti, potrebbe darsi che il saccarosio causi un aumento dei valori di citochina indipendentemente dall'essere o meno affetti da McArdle. Nonostante le critiche, Lucia et al. osservarono che i livelli di molte citochine erano più alti nelle persone con McArdle. Si trattò effettivamente di una nuova scoperta e l'ideale sarebbe che si ripettesse e fosse confermata da altri ricercatori.

Gli autori di questo studio ipotizzarono che, poiché l'esercizio potrebbe causare danno muscolare ai malati di McArdle, il loro corpo aumenterebbe la quantità di IL-6 per assicurarsi un intervento antinfiammatorio. Io avrei una spiegazione alternativa (una teoria non provata) del perché la IL-6 potrebbe aumentare nei malati di McArdle sottosforzo. Potrebbe esserci un collegamento tra la quantità di glicogeno nelle cellule muscolari in fase di sforzo e la produzione di IL-6. L'esercizio fisico aumenta i livelli di IL-6 anche negli atleti sani, dunque non affetti da McArdle (Cannon et al., 1999; Robson-Ansley et al., 2007). Sembra che la IL-6 venga liberata nel sangue dai muscoli in esercizio per stimolare il fegato a scomporre il glicogeno di riserva, rilasciando energia attraverso il sangue (Pedersen, 2001; Steensburg, 2001). L'innalzamento dei valori di IL-6 nei malati di McArdle testati da Lucia et al., potrebbe attribuirsi alla scarsità di glucosio libero nelle cellule muscolari. Pedersen (2001) descrisse un aumento della produzione di IL-6 da parte delle cellule muscolari dovuto a mancanza di glicogeno in soggetti non affetti. Tuttavia, lo stesso varrebbe per i malati di McArdle, nei quali il glicogeno non può essere utilizzato e convertito in glucosio per fornire energia. Nei malati di McArdle, la IL-6 potrebbe essere liberata dalle cellule dei muscoli nel tentativo di aumentare la produzione di glucosio proveniente dal fegato.

Livelli elevati di citochina nei malati di McArdle possono avere varie implicazioni:

- 1) Molti malati di McArdle ricevono erroneamente una diagnosi di malattia infiammatoria muscolare (ad es. polimiosite, spesso curata con steroidi per ridurre l'infiammazione – vedi capitolo 2.5.1). Se

la malattia di McArdle è anch'essa una patologia infiammatoria dei muscoli, è facile comprendere come si possa cadere in errore.

- 2) Sembra che ci sia un collegamento tra la malattia di McArdle e il diabete di tipo II (caratterizzato da resistenza all'insulina) Esistono sospetti fondati che la citochina TNF- $\alpha$  (e forse la citochina IL-6) possano indurre resistenza all'insulina (vedi capitolo 13.4.1.2).
- 3) Alcuni studi evidenziano che circa un terzo delle persone con McArdle sperimentano ansietà o depressione ad un certo punto della vita (Rommel et al., 2006; Quinlivan et al., 2010). De Ridder et al. (2008) affermano che livelli elevati di alcune citochine possono causare sensazioni di affaticamento, irritabilità, demoralizzazione e finanche depressione. E' possibile che il senso di abbattimento sperimentato da alcuni malati di McArdle possa essere correlato a livelli elevati di alcune citochine.

Allo stato attuale, nessuna di queste possibili implicazioni è stata studiata o provata in modo esaustivo, perciò rimangono a livello di ipotesi.

### **9.3 I modulatori di fenotipo (geni diversi dal *PYGM*) possono influire sulla gravità dei sintomi di McArdle.**

La combinazione di geni propria di ogni persona è chiamata "genotipo"; l'effetto fisico prodotto dai quei geni sul corpo (tra cui la gravità dei sintomi) si chiama "fenotipo". Un "modulatore di fenotipo" è un secondo gene che agisce sul fenotipo del primo gene. Nei malati di McArdle, il primo gene è il *PYGM*: chi è omozigotico per le mutazioni nel gene *PYGM* ha la malattia di McArdle. E' possibile che ci siano uno o più geni secondari che influiscono sulla gravità dei sintomi di McArdle. Questo secondo gene non è relazionato con il gene *PYGM*. A seconda della forma che il secondo gene assume in ciascun malato di McArdle, i sintomi della malattia possono variare. I modulatori di fenotipo sono una possibile spiegazione del perché malati di McArdle diversi possono presentare sintomi diversi. Studi recenti hanno isolato vari geni che sembrano essere modulatori di fenotipo. E' logico che proteine codificate da altri geni, per esempio proteine che aiutano le cellule muscolari a raccogliere glucosio o a produrre energia in modo più efficace, potrebbero influire sulla gravità dei sintomi di McArdle. Vari ricercatori si sono dedicati allo studio di probabili geni modulatori di fenotipo. Rubio et al. (2007), Rubio et al. (2008) e Martinuzzi et al. (2003) osservarono un gran numero di pazienti di McArdle nella speranza di scoprire quali (o se almeno uno) di questi geni modulatori di fenotipo potessero avere effetti sulla gravità della malattia.

#### **9.3.1 Inibitori dell'enzima ACE**

Nei muscoli scheletrici, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è coinvolto nella produzione di energia in fase di esercizio. L'enzima ACE è codificato dal gene ACE. Ci sono due versioni del gene ACE, ciascuna delle quali ha sequenze genetiche lievemente diverse e produce forme lievemente diverse dell'enzima. Le due versioni sono note come "I" e "D". Ogni persona eredita due copie del gene ACE, una da ciascun genitore. La persona può ereditare due copie della versione "D" del gene ACE (DD), due copie della versione "I" del gene ACE (II), o una copia di ciascuna versione (DI).

Negli esseri umani, la versione "D" ha la maggior funzionalità dell'enzima ACE, mentre la versione "I" ha la funzionalità minore. Le persone non affette da McArdle che hanno la versione "I" pare siano in grado di trasferire più glucosio dal sangue ai muscoli e di rispondere meglio all'esercizio fisico aerobico. Gli scienziati

perciò ipotizzano che i malati di McArdle con la versione “I” dell’enzima ACE potrebbero esercitarsi più facilmente ed avere meno sintomi. Due studi recenti hanno rivelato che malati di McArdle con due copie della versione “D” dell’enzima ACE presentavano sintomi più gravi, malati con una copia della versione “D” sintomi intermedi e malati con due copie della versione “I” dell’enzima ACE sintomi più lievi (Martinuzzi et al., 2003; Rubio et al., 2007).

Questi risultati hanno spinto Martinuzzi et al (2008) a compiere un ulteriore studio per testare se un trattamento con l’ACE- inibitore Ramipril potesse migliorare i sintomi di McArdle. Un peptide (piccola proteina) chiamato “*bradichinina*” causa dilatazione dei vasi sanguigni e conseguente abbassamento della pressione sanguigna. L’enzima ACE è uno degli enzimi che scompongono la bradichinina. Se viene somministrato un ACE-inibitore (come il Ramipril), meno bradichinina verrà distrutta e ci sarà un aumento del peptide. Come effetto, si avrà una dilatazione dei vasi sanguigni, il pompaggio di più sangue ai muscoli e un maggior apporto di glucosio e di acidi grassi alle cellule muscolari. Dopo il trattamento con Ramipril, si è riscontrato un piccolissimo miglioramento nella resistenza allo sforzo nei malati di McArdle con due copie della versione “D” dell’enzima ACE, ma nessun miglioramento nei malati che avevano una copia della versione “D” e una della versione “I” dell’enzima.

### 9.3.2 Adenosin-monofosfato deaminasi muscolare

Nelle cellule dei muscoli scheletrici l’AMP deaminasi è un enzima che converte una molecola chiamata *adenosin-monofosfato* in un’altra molecola chiamata *inosina monofosfato* (IMP) come parte di un processo chiamato “catabolismo della purina”, che produce energia all’interno delle cellule muscolari. L’enzima AMP deaminasi è codificato dal gene *AMPD1*. L’insufficienza di adenosin-monofosfato deaminasi (AMDD) è causata da mutazioni del gene *AMPD1*. La maggior parte dei casi di AMDD sono dovuti a mutazione per codone stop prematuro (Q12X). In questa mutazione, un’unica mutazione nel codice genetico cambia il codice da “c” a “t”: così l’aminoacido *glicina* è sostituito da un codone stop prematuro. Il risultato è la produzione di un enzima anormalmente corto che non è funzionale. Le mutazioni nel gene *AMPD1* sono molto comuni, e l’AMDD viene identificata in circa il 2% di tutti i campioni da biopsia muscolare testati nei laboratori di ricerca (Gross, 1997). In molti casi, le persone con la mutazione Q12X sono asintomatiche; laddove i sintomi di AMDD sussistono, questi sono rappresentati da astenia muscolare, dolore muscolare e crampi muscolari in seguito a sforzo. L’AMDD di solito si eredita in modo autosomico recessivo, per cui i sintomi appaiono solo se la persona ha due copie del gene *AMPD1*, entrambe con mutazione. Normalmente non si hanno sintomi di AMDD se si è portatori della mutazione Q12X; tuttavia, Rubio et al. (2008) si sono chiesti se i malati di McArdle avrebbero più problemi con l’esercizio fisico se fossero portatori della mutazione Q12X anziché avere due copie normali del gene *AMPD1* (senza mutazioni in entrambe le copie del gene). Presero dunque in esame 44 soggetti caucasici malati di McArdle (23 maschi e 21 femmine) che avevano due copie normali del gene *AMPD1* o che erano portatori della mutazione Q12X e confrontarono la loro resistenza allo sforzo con il test alla cyclette. Non si osservarono differenze tra i malati di McArdle uomini ma tra le donne, le portatrici della mutazione Q12X del gene *AMPD1*, mostrarono un peggioramento della capacità aerobica.

### 9.3.3 Miostatina

La miostatina è una proteina che regola e controlla la crescita dei muscoli scheletrici e che probabilmente favorisce anche la riparazione dei muscoli. La miostatina è anche chiamata *fattore 8 di differenziazione di crescita* ed è codificata dal gene *GDF-8*. Potrebbe quindi agire sulla forza e la capacità del muscolo di autoripararsi in seguito a danno. Normalmente, la miostatina ha un effetto negativo sulla crescita dei muscoli scheletrici. Una mutazione (come la mutazione missenso K153R) può bloccare la funzionalità di questa proteina. Al momento, non si conoscono gli effetti della mutazione K153R, ma esiste la possibilità che possa aumentare la crescita muscolare e, con essa, la forza muscolare. Tra le donne non affette da McArdle, quelle con la mutazione K153R hanno meno forza muscolare di quelle senza la mutazione. Gonzalez-Freire

et al. (2009) osservò che le donne con McArdle con la mutazione K153R nel gene della miostatina, soffrivano di sintomi peggiori delle donne con McArdle che non avevano la mutazione.

#### 9.3.4 Alfa-actinina-3

L'alfa-actinina-3 è una proteina ed è la principale componente dei muscoli scheletrici. Contribuisce a generare le contrazioni muscolari. È codificata dal gene ACTN3. La mutazione R577X introduce un codone stop prematuro che inibisce la produzione di alfa-actina-3. Nelle persone non affette da McArdle, l'aver il gene ACTN3 normale, può permettere loro di esercitarsi più a lungo e infatti, gli atleti, di solito hanno due copie normali del gene ACTN3. Tuttavia, i risultati degli studi in merito non sono chiari, dato che avere la mutazione R577X non sembra creare disagio alla maggior parte della popolazione. Lucia et al. (2007a), scoprirono che le donne con la mutazione R577X erano in grado di esercitarsi più facilmente (al test della cyclette) di quelle con copie normali del gene ACTN3, mentre la presenza o l'assenza della mutazione non ha avuto effetti significativi sugli uomini affetti da McArdle. Rubio et al (2007) indagarono anch'essi sui possibili effetti delle mutazioni nel gene ACTN3 sulla gravità dei sintomi di McArdle. Lo studio diede esito negativo, ma gli autori non distinsero i risultati degli uomini da quelli delle donne.

#### 9.3.5 Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ coactivator 1 $\alpha$

La peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1  $\alpha$ , è una proteina codificata dal gene *PPARGC1A*. Questa proteina è coinvolta nel processo di espressione/produzione delle proteine che si occupano di generare energia all'interno delle cellule. Poiché si è visto che una mutazione missenso (G482S) ha migliorato la capacità aerobica di persone non affette da McArdle, Rubio et al. (2007) hanno investigato circa la possibilità che questo gene possa modificare i sintomi di McArdle. I risultati diedero esito negativo ma va detto che gli autori non avevano distinto fra uomini e donne.

### 9.4 C'è differenza di entità e tipo di dolore tra i malati di McArdle.

Alcuni malati di McArdle soffrono di dolore cronico. Altri, avvertono dolore solo dopo uno sforzo o, se in seguito a sforzo, si verifica un danno muscolare. Rommel et al. (2006) studiarono 24 persone affette da McArdle. Fecero loro molte domande per stabilire se il dolore che avvertivano fosse causato esclusivamente dall'attività fisica, o se soffrissero di dolore cronico. Riscoprirono che i partecipanti che avevano dolore cronico erano per la maggior parte donne: su 8 casi che accusavano dolore permanente, 7 erano donne. Ci fu solo un uomo con dolore cronico, perciò utilizzarono solo donne per confrontare quelle con dolore permanente e quelle con dolore da esercizio. Per le donne con dolore permanente, il dolore interferiva pesantemente con la routine quotidiana, il lavoro e le attività sociali. Per le donne con dolore indotto da sforzo fisico, invece, i sintomi avevano un impatto molto minore sulla vita, il lavoro, il sociale. Gli autori notarono che le donne con dolore cronico si sentivano più spossate e facevano di tutto per non sentir male. Tuttavia, "non si evidenziarono differenze significative riguardo a stati depressivi o di sconforto e impotenza legati al dolore".

Le differenze riguardo al tipo e al livello del dolore percepito non erano collegate alla forma di mutazione nel gene *PYGM*, o alla versione del gene *ACE* delle persone malate di McArdle. (Rommel, 2006).

Rommel et al (2006) osservarono che le donne con dolore da esercizio sembravano ignorare la sofferenza cercando di resistere, di portare a termine il compito iniziato e, nonostante il dolore, di riposare il meno possibile. Cercavano di ignorare e minimizzare il dolore che sperimentavano. Viceversa, le donne con

dolore cronico sembravano percepirlo in modo esagerato e se ne preoccupavano. Cercavano di evitare qualsiasi attività che potesse procurare dolore. Non è così scontato domandarsi se all'origine delle differenze fra i due gruppi di donne ci fosse una causa concreta o se le differenze derivassero da un modo diverso di porsi di fronte al dolore e di affrontarlo. Personalmente, deduco dal rapporto degli autori che le donne con dolore da esercizio non ritenessero il loro stile di vita compromesso tanto quanto le donne con dolore cronico. In particolare, le donne con dolore permanente trovavano che questo aveva un impatto maggiore sulla loro attività in generale, causando anche insonnia e spossatezza. Gli autori suggeriscono che una regolare attività fisica moderata potrebbe aiutare ad affrontare il dolore meglio, che cercare di evitare di muoversi. Sono inoltre consapevoli che lo studio in questione ha dei limiti dovuti allo scarso numero di partecipanti (24 malati di McArdle) e che una ricerca su scala più ampia genererebbe più informazioni utili. Rommel et al. auspicano che "I prossimi studi indaghino anche l'eventualità che questi sottogruppi (persone con dolore permanente contro persone con dolore indotto da sforzo) rispondano in maniera diversa a strategie terapeutiche come sostituti del glucosio, antidolorifici e regolare attività aerobica moderata".

## **9.5 Il genere influenza i modulatori di fenotipo e la gravità dei sintomi di McArdle**

Secondo alcuni studi, le donne malate di McArdle sperimenterebbero sintomi più gravi rispetto alla loro controparte maschile. "Tra i pazienti in età matura che hanno partecipato al nostro studio, deperimento muscolare prossimale e spossatezza erano più frequenti nelle donne che negli uomini; in alcuni casi la gravità dei sintomi era tale che i pazienti erano costretti ad usare uno spazzolino da denti elettrico perché lavarsi i denti manualmente costava loro troppa fatica. Inoltre, i pochi pazienti adulti con problemi ai muscoli respiratori erano esclusivamente donne (Lucia et al., 2008°). Come descritto più sopra, Rommel et al. (2006) studiarono 24 pazienti di McArdle: 12 uomini e 12 donne. Risultò che 8 donne su 12 soffrivano di dolore cronico, contro 1 uomo su 12.

Come accennato in precedenza, i ricercatori hanno scoperto che in taluni casi gli effetti dei modulatori di fenotipo variano a seconda del genere. Nelle donne con McArdle (ma non negli uomini) una mutazione nel gene della miostatina portò ad un peggioramento dei sintomi (Gonzalez-Freire et al., 2009). Lucia et al. (2007b) riscontrarono che la versione R577X del gene ACTN3 era associata ad un miglioramento della capacità di esercizio (alla cyclette) nelle donne con McArdle rispetto alla versione R577R dello stesso gene, ma che non aveva effetti rilevanti sugli uomini. Non è chiaro perché l'effetto dei modulatori di fenotipo possa variare col genere, ma ciò spiegherebbe, almeno in parte, i risultati di numerosi studi che attestano che le donne con McArdle sperimentano sintomi più acuti rispetto ai malati uomini.

## **9.6 I sintomi di McArdle potrebbero essere più acuti se abbinati ad un'altra malattia**

### **9.6.1 I sintomi di McArdle potrebbero risultare più gravi se abbinati ad un'altra malattia muscolare, dando luogo ad un "problema doppio"**

A volte, seppur raramente, due malattie muscolari possono colpire la stessa persona causando un "problema doppio". Vladuitu et al. (2000) testarono nove malati di McArdle per altre malattie muscolari (miopatie). Due dei partecipanti risultarono affetti da una seconda malattia muscolare: uno aveva una mutazione Q12X da codone stop prematuro, con conseguente insufficienza di mioadenilato-deaminasi (AMPD), e l'altro aveva una mutazione S113L missenso che causava insufficienza di carnitina palmitoiltrasferasi II (CPTII). Secondo gli autori, la prima malattia muscolare abbassava la soglia della percezione dei sintomi. Aguilera et al (2001) riferirono di una persona risultata positiva al test biochimico della malattia di McArdle (era eterozigote per la mutazione R50X) e con anche una mutazione puntiforme

nel DNA mitocondriale nella subunità 1 del citocromo c ossidasi del gene *COI*. Vockley et al. (2000) descrivono una persona diagnosticata di McArdle perché aveva solo lo 0,04% di funzionalità della glicogeno-fosforilasi muscolare e che era anche eterozigote per la mutazione S113L nel gene *CPTII*. Lucia et al. (2007b) riferiscono di una donna di 29 anni con McArdle abbinato a miastenia grave, per la quale l'allenamento aerobico aumentava significativamente la resistenza allo sforzo.

La gravità dei sintomi dipende da quali sono le due malattie di cui la persona soffre. Un documento attesta di una neonata figlia di genitori marocchini consanguinei, che morì a 5 mesi dalla nascita. Aveva mutazioni omozigotiche sia nel gene *PYGM* che nel gene deossiguanosin-chinasi (*GK*) (Mancuso et al., 2003) (vedi capitolo 8.1.1). Pulur et al. (2009) riferiscono di un uomo che cominciò a mostrare difficoltà di movimento, come camminare in salita, all'età di 14 anni. (Anch'egli aveva genitori consanguinei.) L'astenia muscolare che lo affliggeva era molto più grave di quella normalmente osservata nei malati di McArdle e infatti, in seguito, gli furono diagnosticate calpainopatia e malattia di McArdle. La calpainopatia è una distrofia autosomica recessiva della fascia muscolare degli arti (LGMD2A) causata da mutazioni del gene codificante calpaina-3. Gli autori evidenziano che quanto osservato, "suggerisce la necessità di indagare sulla presenza di altre malattie qualora si manifestino sintomi inconsueti." (per esempio, se un malato di McArdle presenta sintomi anormalmente gravi, si potrebbero eseguire ulteriori test per escludere la presenza di una seconda malattia che li giustifichi.)

## **9.6.2 Una seconda malattia (non muscolare) potrebbe esacerbare i sintomi della malattia di McArdle**

### **9.6.2.1 Bulimia e anemia falciforme possono peggiorare i sintomi di McArdle**

E' stato ipotizzato che disturbi alimentari come la bulimia potrebbero aggravare i sintomi della malattia di McArdle. Pillarisetti e Ahmed (2007) descrissero una persona affetta da bulimia e portatrice di anemia falciforme. Secondo gli autori la bulimia potrebbe modificare gli elettroliti del corpo, causando ipocalemia e ipofosfatemia, che favorirebbero la rabdomiolisi; sia la bulimia che l'essere portatori di anemia falciforme, infatti, espongono le persone (non affette da McArdle) ad un rischio maggiore di rabdomiolisi.

### **9.6.2.2 Le crisi epilettiche possono peggiorare i sintomi di McArdle**

Un esempio di seconda malattia che peggiora i sintomi di McArdle fu descritto da Ford et al. (1973), che osservarono un malato di McArdle affetto anche da epilessia. Le crisi epilettiche causavano crampi, spasmi e, infine, rabdomiolisi. Salmon e Turner (1965) riferirono anch'essi di un ragazzo di 16 anni affetto da McArdle a cui fu diagnosticata la malattia dopo che una convulsione epilettica aveva causato rabdomiolisi.

## **9.7 Una seconda malattia può favorire l'insorgere dei sintomi nei portatori della malattia di McArdle**

Normalmente, i portatori di McArdle non presentano i sintomi della malattia (Quinlivan e Vissing, 2007 e molte altre pubblicazioni). Una persona che è portatrice per due malattie simili che colpiscono il metabolismo dell'energia può (eccezionalmente) avere i sintomi di una o entrambe le malattie. Vockley et al. (2000) chiamarono questo fenomeno "eterozigosità sinergica". Essi riferiscono di un portatore di McArdle (col 29% della quantità normale di glicogeno-fosforilasi muscolare) che era anche portatore di insufficienza di fosforilasi b chinasi (un sottotipo della GSD VI) (37% del normale) e di insufficienza di CPT II (50% del normale; portatore della mutazione Q12X nel gene *AMPD1*). Questa ricerca suggerisce che una seconda malattia può essere responsabile dell'insorgenza dei sintomi nei portatori della malattia di McArdle.

Papadimitriou et al. (1990) descrissero un uomo che aveva sviluppato i sintomi di McArdle all'età di 30 anni. L'astenia muscolare peggiorò con l'avanzare degli anni. A 40 Anni ebbe due episodi di mioglobinuria in seguito a forte sforzo muscolare, ma non soffriva di crampi o contratture. Sottoposto al test ischemico dell'avambraccio, il livello di lattato aumentò, il che portò a scartare una diagnosi di McArdle. Tuttavia, aveva livelli elevati di creatinichinasi (1.040 IU contro valori normali di 20-93 IU). Si scoprì che l'uomo era portatore di McArdle e che aveva il 25% di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. La possibile spiegazione del perché questa persona aveva sviluppato sintomi di McArdle stava forse nel fatto che quando era più giovane aveva condotto una vita molto "fisica" (aveva anche svolto servizio nell'esercito). In alternativa, potrebbe essere stato affetto da una seconda malattia muscolare (non diagnosticata) che, nel tempo, avrebbe portato a degenerazione muscolare e scatenato i sintomi di McArdle. Non sappiamo se gli autori indagarono sull'eventuale presenza di altre malattie simili.

Lecture consigliate:

"Muscle pain in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): The role of gender, genotype, and pain-related coping" di Oliver Romme, Rudolf A. Kley, Gabriele Dekomien, Jorg T: Epplen, Matthias Vorgerd e Monika Hasenbring

# 10 Aspetti mentali ed emotivi della malattia di McArdle

Non ci sono dati pubblicati sugli effetti psicologici della malattia di McArdle.

A volte i bambini affetti da McArdle scoprono che i loro genitori e gli insegnanti non credono che l'esercizio fisico provochi loro dolore muscolare. Agli adulti, capita di sentirsi dire dal medico curante che si tratta di sintomi immaginari, che vogliono darsi per malati o che i sintomi dipendono dal fatto di essere sovrappeso. Molti malati di McArdle passano anni passando da un dottore all'altro prima di ottenere una diagnosi corretta.

Per molti, il fatto di ricevere la diagnosi di McArdle è positivo, perché prova che i sintomi sono causati da una malattia specifica e ciò permette loro di cominciare ad informarsi e a saperne di più sulla malattia di cui soffrono. Tuttavia, alcune persone possono abbattersi sapendo di essere in una condizione che li accompagnerà tutta la vita. Ci sono molti modi per affrontare questi stati emotivi, per esempio parlarne con gli amici, i familiari, il medico curante. Il modo in cui i malati di McArdle percepiscono i sintomi della malattia, può tradursi in una maggiore o minore difficoltà nell'affrontare i sintomi nel corso della loro vita quotidiana.

Tuttavia, i sintomi non sono necessariamente solo di natura emotiva. Uno studio rivela che alcuni malati di McArdle accusano una sorta di fatica cronica e vi sono dati secondo cui i malati di McArdle si dimostrerebbero meno abili delle persone non affette in alcuni test sull'efficienza dell'attività cerebrale. Purtroppo, la ricerca in questi settori è ancora molto limitata e molto resta ancora da fare.

Poiché i malati di McArdle non sono su una sedia a rotelle e non usano il bastone per camminare, a volte incorrono in commenti negativi da parte di chi non capisce perché debbano parcheggiare negli spazi per disabili o perché camminino con lentezza. Persino con amici e parenti, molti malati di McArdle adottano modalità di comportamento che permettono loro di riposare senza che gli altri se ne accorgano: queste tecniche consistono, ad esempio, nel far finta di allacciarsi frequentemente le scarpe, nel fermarsi per guardare le vetrine o per usare il cellulare.

Molti malati di McArdle traggono beneficio dal consultare uno specialista che conosca bene la malattia e che possa fornir loro informazioni aggiornate sulle più avanzate teorie e modalità di cura. I malati, inoltre, hanno l'opportunità di incontrarsi in occasione delle conferenze annuali dell'AGSD-UK. Esistono poi numerosi gruppi di chat online che consentono ai malati di McArdle di entrare in contatto fra loro, cosa particolarmente apprezzata, data la rarità della malattia. Ad ogni modo, si raccomanda di consultare uno specialista di McArdle o il proprio medico di fiducia prima di seguire qualsiasi consiglio o terapia suggerito on-line.



## 10.1 Molti malati di McArdle presentano sintomi simili alla sindrome da fatica cronica

Quasi la metà (40% o 18 su 45) dei pazienti di McArdle presso la UK McArdle Clinic, hanno riferito sintomi come da fatica cronica (Quinlivan et al., 2010). Quinlivan et al. (2007) ipotizzano che il fatto che i malati di McArdle spesso impieghino molti anni ad essere diagnosticati potrebbe giustificare i sintomi di fatica, depressione e ansietà che molti di loro accusano. E' una reazione comprensibile, dopo essersi domandati per molti anni "Cos'ho che non va?" La sindrome da fatica cronica (CFS) causa stanchezza permanente (spossatezza) che compromette la routine quotidiana e non passa col sonno o il riposo. La CFS è anche nota come ME, che sta per *encefalomielite mialgica*. *Mialgia* significa *dolore muscolare*, ed *encephalomyelitis* significa *infiammazione del cervello e del midollo spinale*.

Le cause dei sintomi come da fatica cronica nei malati di McArdle possono differire dalle cause degli stessi sintomi in persone non affette da McArdle e perciò alcune cure possono risultare inadatte. Una cura chiamata "pacing", tende ad uniformare la quantità di cose che una persona svolge giornalmente. Ciò permette di evitare l'alternanza di giorni "buoni" a giorni "cattivi": giorni "buoni" in cui la persona si sente bene e svolge molte attività, ma poi si stanca a tal punto che il giorno dopo è un giorno "cattivo", da dedicare interamente al riposo forzato. Il "pacing" è una tecnica per ridurre la quantità di attività svolta in un giorno "buono" in modo che ci si senta meno stanchi il giorno successivo e si eviti così di passare un giorno "cattivo". E' possibile che, per i malati di McArdle che hanno sintomi come di fatica cronica, il "pacing" sia d'aiuto per affrontare meglio quei sintomi e migliorare, in generale, la qualità di vita. E' importante ribadire che le cause dei sintomi come di fatica cronica nei malati di McArdle possono essere diverse che nelle persone non affette e che pertanto alcune terapie possono rivelarsi inadatte. Non esistono pubblicazioni che attestino che una qualsiasi cura per la fatica cronica sia stata testata su malati di McArdle.

## 10.2 la mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare può compromettere la funzionalità cerebrale dei malati di McArdle

Edelstyn e Quinlivan (2007) descrissero uno studio-pilota di prestazione neuropsicologica (funzionalità cerebrale) sui malati di McArdle. Dieci persone malate di McArdle furono messe a confronto con dieci persone non affette e si constatò che se la cavavano decisamente peggio delle persone non affette nei test di scioltezza verbale e memoria verbale e un po' meno bene in altri test cognitivi. Ciò sembra suggerire che l'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare possa influenzare negativamente anche la funzionalità cerebrale dei malati di McArdle. Ci sono diverse spiegazioni possibili per questa ipotesi.

Nelle persone non affette da McArdle, il cervello contiene la glicogeno-fosforilasi muscolare, la glicogeno-fosforilasi cerebrale ed un dimero (paio) costituito dalla forma cerebrale più la forma muscolare. Nel cervello delle persone non affette, la glicogeno-fosforilasi muscolare fornisce il 25% del totale di glicogeno-fosforilasi attiva (Bresolin et al., 1983). Nei malati di McArdle, la glicogeno-fosforilasi muscolare è assente perciò la quantità totale di glicogeno-fosforilasi presente nel cervello dovrebbe essere inferiore. Il cervello consuma circa il 60% del glucosio utilizzato dall'intero corpo a riposo (Berg et al., 2008). L'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva può ripercuotersi negativamente sulla funzionalità cerebrale dei malati di McArdle riducendo la quantità di glucosio disponibile per il cervello.

L'80% della vitamina B6 presente nel corpo dipende dalla glicogeno-fosforilasi muscolare (Beynon et al., 1995). Il piridossal-5'-fosfato (PLP) è la forma metabolicamente attiva della vitamina B6. Molte reazioni del metabolismo degli aminoacidi richiedono la presenza di PLP, come le decarbossilasi che servono per la sintesi dei neurotrasmettitori. Una riserva adeguata di PLP nel tessuto cerebrale è quindi essenziale per il

normale funzionamento del cervello (Williams, 2003). Se la glicogeno-fosforilasi è assente, la quantità di PLP diminuisce, sia nel cervello che nel resto del corpo (Beynon et al., 1995).

E' stato dimostrato che le forme cerebrale e muscolare della glicogeno-fosforilasi possono legarsi (Wright, 2009). Se in un numero limitato di malati di McArdle la glicogeno-fosforilasi muscolare è presente ma non è attiva, questa potrebbe legarsi con la glicogeno-fosforilasi cerebrale, bloccandone la funzionalità.

Un accumulo eccessivo di glicogeno nel cervello potrebbe essere dannoso. Edelstyn e Quinlivan (2007), citano un rapporto su una persona malata di McArdle in cui la risonanza magnetica aveva evidenziato un accumulo abnorme di glicogeno nel cervello. Gli autori sospettano anche che l'eccessivo rialzo dei livelli di ammoniaca in tutto il corpo che si verifica nei malati di McArdle in fase di esercizio, potrebbe alterare l'attività psicologica.

Va detto che, a tutt'oggi, è stato realizzato un solo studio sulla funzionalità psicologica (da parte di Edelstyn e Quinlivan), e che sono necessari altri accertamenti per confermare i risultati.

### 10.3 Problemi psicologici

Non esistono dati pubblicati sugli effetti psicologici della malattia di McArdle. Aneddoticamente, i malati riferiscono di traumi infantili, disagio quotidiano, depressione, paura e, in taluni casi, persino isteria o ipersensibilità (ipocondria). Queste esperienze sono probabilmente analoghe a quelle di altre persone affette da malattie rare. Tranne quando viene citata la fonte, le informazioni fornite nei prossimi paragrafi sono aneddotiche.

#### 10.3.1 Prima della diagnosi

##### 10.3.1.1 *Psicologia del malato di McArdle non diagnosticato*

La maggior parte dei malati di McArdle non sono stati diagnosticati fino all'età adulta e perciò hanno trascorrono l'infanzia lottando per riuscire a correre ed allenarsi, incerti dell'esistenza di un problema reale (come la malattia di McArdle). Alcuni bambini con McArdle non sono stati creduti dai genitori quando dicevano che lo sforzo causava loro dolore e potrebbero esser stati vittime di episodi di scherno o bullismo perché non erano capaci di fare giochi di movimento o di partecipare attivamente alle lezioni di educazione fisica.

##### 10.3.1.2 *L'importanza di una diagnosi tempestiva, in età infantile*

Se la persona ottiene una diagnosi tempestiva, possibilmente nell'infanzia, è meno probabile che sviluppi problemi psicologici. Una diagnosi precoce, infatti, consentirebbe al bambino di crescere secondo le moderne linee guida (per es. attività fisica frequente e moderata), evitando sforzi intensi che potrebbero causare danno muscolare. Una diagnosi rapida, inoltre, permetterebbe ai genitori di informare gli insegnanti di ginnastica della malattia del figlio, assicurandosi che questi non venga forzato a spingersi oltre i propri limiti. Una diagnosi in età infantile, infine, consentirebbe al bambino di rendere noto il suo stato a parenti ed amici, in modo da non dover provare imbarazzo nel fermarsi per riposare.

##### 10.3.1.3 *Psicologia di un malato di McArdle adulto non diagnosticato*

Un malato adulto di McArdle che non è ancora stato diagnosticato correttamente può trarre la conclusione che il suo medico di famiglia non crede alla veridicità dei suoi sintomi e che anzi lo considera un ipocondriaco o uno che finge di essere malato. Può anche convincersi che nemmeno i propri famigliari e gli amici credono che i suoi sintomi siano reali. Può trovare tutto questo molto deprimente e frustrante,

poiché sa che qualcosa in lui non va, ma nessuno ha capito di cosa si tratta. I familiari e gli amici potrebbero non mostrarsi molto comprensivi, dato che non hanno la prova che davvero qualcosa non va. L'adulto con McArdle non diagnosticato, quindi, potrebbe nutrire sentimenti di rabbia nei confronti di parenti/amici/dottore che non credono che lui abbia un problema. Prima di essere diagnosticati, i malati di McArdle possono sentirsi isolati perché nessun altro ha sintomi simili ai suoi.

### **10.3.2 La ricerca della diagnosi**

#### ***10.3.2.1 Può passare molto tempo prima che i malati di McArdle vengano diagnosticati correttamente***

Molti malati di McArdle devono aspettare parecchi anni prima di ottenere una diagnosi corretta e spesso sono costretti a consultare un gran numero di medici e specialisti. In uno studio condotto su un campione di 45 pazienti di McArdle presso la UK McArdle Clinic, Quinlivan et al. (2010) riferiscono che l'84% aveva cominciato ad accusare i sintomi della malattia dall'età di 10 anni o da prima ancora, ma che circa la metà (49%) non ottenne la diagnosi fino a oltre i 30 anni di età. Ciò lascia intendere che possono volerci 10-20 anni affinché un malato di McArdle ottenga la diagnosi corretta. Sono molti coloro che hanno ricevuto una diagnosi errata e fra questi, alcuni sono stati curati per malattie diverse da quella di McArdle. Esempi di queste malattie sono forniti al capitolo 2.5.1.

#### ***10.3.2.2 Molti medici curanti scambiano i malati di McArdle per ipocondriaci o simulatori, oppure pensano che i sintomi siano dovuti al sovrappeso.***

La malattia di McArdle è una condizione reale, con una causa fisica (la mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare). Molto è noto sulla causa della malattia, il modo in cui colpisce il corpo e sulle cure attualmente in uso (tutti argomenti trattati in questo Manuale). Tuttavia, i medici curanti che non hanno mai sentito parlare di malattia di McArdle, a volte sottovalutano le condizioni di chi ne è affetto, scambiandole per ipocondria o simulazione. L'ipocondria è un disturbo mentale per cui la persona è convinta di avere una malattia fisica anche se il medico curante constata che va tutto bene. In alcuni casi i sintomi fisici possono essere innescati dal fatto stesso che la persona crede di essere ammalata. Chi soffre di ipocondria in genere si reca frequentemente dal dottore e si preoccupa fortemente dei propri sintomi: crede veramente di avere una certa malattia nonostante le rassicurazioni del medico. E' quindi comprensibile che il medico di famiglia immagini (sbagliando) che un malato di McArdle che si rechi frequentemente nel suo studio dicendo che non sta bene ma che va in giro ed appare in buona salute, possa essere ipocondriaco.

Il simulatore, invece, sa di non essere malato, ma finge i sintomi per potersi assentare dal lavoro o per ottenere benefici finanziari (per es. il riconoscimento di invalidità) o per altri scopi (ad es, per conquistarsi il favore o la simpatia di membri della famiglia).

Molti medici di famiglia, non hanno mai sentito parlare di McArdle e non ne riconoscono i sintomi. Un gran numero di malati di McArdle è sovrappeso (vedi capitolo 4.2.3) ed è perciò comprensibile che quando il medico curante si trova in presenza di un paziente sovrappeso, che ha difficoltà a muoversi ed accusa dolori muscolari, immagini (sbagliando) che questi sintomi siano causati dal sovrappeso e pertanto raccomandi al paziente di fare più movimento.

### **10.3.3 Dopo la diagnosi**

#### ***10.3.3.1 Il momento della diagnosi di McArdle***

Molti malati proveranno sollievo al ricevere finalmente una diagnosi di McArdle, specie se c'è voluto molto tempo per ottenerla. Si sentiranno forse anche vendicati, perché la diagnosi fornirà la prova a parenti, amici

e medico curante, che il problema esiste e non è frutto di immaginazione. Una diagnosi permette anche di cominciare ad informarsi online o altrove e di conoscere meglio le possibilità di cura. Permette inoltre, attraverso i gruppi di chat o tramite e-mail, di entrare in contatto con altri malati di McArdle che possono fornire supporto.

### **10.3.3.2 Affrontare una diagnosi di malattia cronica**

Sebbene molti malati di McArdle si sentano sollevati per aver finalmente ricevuto una diagnosi, venire a sapere che si tratta di una malattia cronica può comunque causare delle difficoltà. Le informazioni che seguono non riguardano esclusivamente la malattia di McArdle, ma, in generale, il problema di come affrontare una diagnosi di malattia cronica. De Ridder et al. (2008) definiscono le “malattie croniche” come “disturbi che persistono per lungo tempo e compromettono la capacità della persona di condurre una vita normale”. È interessante sapere che, come dicono gli autori, si stima che metà della popolazione soffra di una condizione fisica cronica che richiede attenzione medica. Ne sono esempi il diabete, che si può controllare con i farmaci, o l’artrite reumatoide, che causa disabilità fisica e dolore. Le malattie croniche possono cambiare la vita in molti modi, per esempio limitando la quantità di cose che si è in grado di fare.

Quinlivan et al. (2010) riferiscono che 14 su 45 malati di McArdle, “erano stati curati ad un certo punto della loro vita per ansia e /o depressione”, e Rommel et al. (2006) riportano che 7 malati su 24 avevano sperimentato una forma lieve di depressione. De Ridder et al. (2008) evidenziano che le persone con “malattie croniche sono particolarmente soggette ad ansia, depressione ed altri stati d’animo negativi”. Le reazioni emotive alle malattie croniche si possono dividere in due gruppi fondamentali: rifiuto e soppressione delle emozioni da un lato ed espressione ed ammissione dall’altro. Nonostante sia convinzione comune che le emozioni vanno espresse, gli autori fanno notare che tale convinzione è diffusa solo presso le culture più comunicative, come il Nord America e l’Europa Occidentale, mentre la non-espressione delle emozioni è preferibile per popolazioni meno emotivamente aperte, come certe culture asiatiche. De Ridder et al., confrontando vari studi, scoprirono che l’espressione emotiva portava a miglioramenti nella quantità di attività fisica che una persona era in grado di svolgere, nella mobilità e nel numero di sintomi riportati; non solo, ma produceva anche cambiamenti positivi a livello corporeo, misurabili con test di laboratorio (suggerendo che si trattava di miglioramento fisico e non soltanto della percezione che la persona aveva del proprio stato). Può darsi che discutere delle emozioni e dei sentimenti suscitati dalla diagnosi di malattia cronica possano essere d’aiuto ai malati per accettare più serenamente la diagnosi stessa. Le persone che non esternano i propri sentimenti e li “imbottigliano” possono provare più stress ed è risaputo che lo stress è dannoso per la salute. Un altro vantaggio di comunicare sentimenti ed emozioni è che suscita un senso di vicinanza con amici, parenti o personale medico con cui ci si relaziona.

La questione è come adattare la propria vita alla malattia di McArdle per ovviare ai sintomi. De Ridder et al. notano che molti malati di malattie croniche registrano anche un aumento di alcune citochine (la citochina IL-6 è descritta in dettaglio al capitolo 9.2). È dimostrato che alcune citochine causano senso di fatica, irritabilità, scoraggiamento e, a volte, depressione. In questi casi, le citochine producono cambiamenti effettivi a livello emotivo. Farmaci in grado di bloccare l’effetto delle citochine sono stati testati su persone affette da artrite reumatoide e si sono dimostrati efficaci nel migliorare la percezione che queste persone avevano del loro stato. Attualmente, non si sa se le citochine abbiano gli stessi effetti sui malati di McArdle, né se cure a base di farmaci potrebbero aiutare.

Gli esseri umani hanno un modo naturale per reagire alla malattia: il riposo, che “fa risparmiare energia e favorisce la guarigione” (de Ridder et al., 2008). Tuttavia, questa risposta naturale non è sempre efficace ed è in contrasto con la prescrizione di attività fisica moderata che attualmente si ritiene molto utile per i malati di McArdle (vedi capitolo 4.2). Alcune persone affette da malattia cronica trovano difficile iniziare una nuova dieta, fare movimento o seguire altri consigli, soprattutto se temono che tutto ciò richieda molto tempo e molto impegno e che in fondo non ne valga la pena. Alcuni potrebbero cadere in forte

depressione, mentre altri potrebbero avere sensi di colpa o ansietà per non seguire “la dieta ideale” o “l’ideale programma di allenamento”; altri ancora si preoccupano delle conseguenze negative della malattia, come il deperimento muscolare col passare degli anni. Secondo quanto osservato, gli autori affermano che il porsi in atteggiamento positivo di fronte alla malattia, aiuta il malato a gestire meglio la propria condizione ed aumenta il proprio benessere.

De Ridder et al. (2008) descrivono una persona che è riuscita a convivere al meglio con la malattia cronica, adattandosi perfettamente alla nuova situazione: ha imparato ad ovviare alla propria disabilità, è rimasta emotivamente salda ed ha mantenuto relazioni salutari con parenti ed amici. Evitare traumi psicologici, non lasciare che la disabilità prenda il sopravvento sulla propria vita ed impegnarsi in compiti o lavori che diano soddisfazione: il malato che riesce a convivere al meglio con una malattia cronica riuscirà anche a sentirsi felice e soddisfatto della propria vita.

### **10.3.3.3 Psicologia di come le persone non affette percepiscono un malato adulto di McArdle**

Ci sono diversi problemi di cui sono stata messa al corrente da parte di malati adulti di McArdle. Uno è che sembrano completamente “normali”. Siccome la malattia non implica l’uso di sedia a rotelle o di un ausilio per camminare, la gente non si accorge che essi devono lottare per percorrere lunghe distanze. Alcuni malati di McArdle si sentono imbarazzati se devono fermarsi a riposare mentre fanno movimento, per esempio durante l’ora di ginnastica a scuola o nel mezzo di una passeggiata con gli amici. A meno che professori ed amici conoscano la malattia di McArdle, è imbarazzante sapere di essere l’unico che deve fermarsi a riposare. In particolare, immagino che sia più duro per i giovani o per gli uomini, che comunemente si ritiene siano in buona forma e capaci di muoversi senza difficoltà. Adulti con McArdle che posteggiano negli spazi per disabili o usano l’ascensore al posto delle scale, si sono sentiti accusare di farne un uso improprio. I malati di McArdle, inoltre, a volte si sentono arrabbiati/delusi/frustrati che amici, parenti e colleghi di lavoro debbano sentirsi costretti ad aiutarli.

Molti adulti con McArdle, adottano sistemi che permettono loro di riposare senza essere notati: ad esempio fingono di allacciarsi frequentemente le scarpe, si soffermano a guardare le vetrine o fingono di usare il cellulare.

### **10.3.4 Suggerimenti per ovviare a questi problemi**

Molti malati di McArdle scoprono di trarre molto beneficio nel rapportarsi con uno specialista (come il Dott. Quinlivan all’UK McArdle Clinic). A differenza di un medico di famiglia, che potrebbe non aver mai visto un malato di McArdle, uno specialista ne deve aver incontrato parecchi. Lo specialista conoscerà molto meglio la malattia e saprà cosa è normale e cosa non lo è per il malato. E’ anche probabile che lo specialista sia coinvolto in ricerche ed esperimenti clinici che lo aiutino a mantenersi aggiornato sulle ultime teorie e novità di cura.

In fine, molti malati di McArdle trovano utilissimo contattare altri malati come loro. Gruppi di chat e-mail (come GSDnet) o social networks (come McArdle Disease Facebook group) permettono di confrontarsi e scambiarsi notizie e consigli. Ci possono essere diversità di vedute tra specialisti e questo può essere un modo per i malati di McArdle per discuterne e chiarirsi. E’ anche un buon mezzo per tenersi al corrente sullo sviluppo delle ricerche sulla malattia.

### **10.3.5 Siti web e fonti on-line per le persone interessate alla malattia di McArdle**

Di seguito, nella Tabella 10.1, è fornita una lista di siti web e gruppi chat che offrono l’opportunità di contattare on-line altre persone malate di McArdle. Occorre comunque tenere presente che molti di coloro che esprimono opinioni e punti di vista su questi siti non sono esperti. E’ anche possibile che alcuni abbiano una malattia diversa, erroneamente diagnosticata come McArdle, o che non abbiano ancora ricevuto una

diagnosi definitiva. E' quindi importante consultare uno specialista di McArdle o il proprio medico curante prima di seguire consigli osuggerimenti espressi da gruppi chat on-line.

<b>Organizzazione</b>	<b>Tipo di organizzazione</b>	<b>Indirizzo web</b>
AGSD-UK	Benefica	<a href="http://www.agsd.org.uk">www.agsd.org.uk</a>
AGSD (USA)	Benefica	<a href="http://www.agsdus.org">www.agsdus.org</a>
Facebook	Social network	<a href="http://www.facebook.com/group.php?gid=2646925066">www.facebook.com/group.php?gid=2646925066</a>
<b>Organizzazione</b>	<b>Tipo di organizzazione</b>	<b>Indirizzo web</b>
Muscular Dystrophy Campaign (MDC)	Benefica	<a href="http://www.muscular-dystrophy.org">www.muscular-dystrophy.org</a>
Sito personale	Sito web e gruppo chat di pazienti	<a href="http://www.mcardlesdisease.org">www.mcardlesdisease.org</a>
NORD Rare disease community	Gruppo chat di pazienti (non molto utilizzato dai malati di McArdle)	<a href="http://www.inspire.com/groups/rare-disease/discussion/glycogen-storage-disease-v-mcardles-disease">www.inspire.com/groups/rare-disease/discussion/glycogen-storage-disease-v-mcardles-disease</a>
GSDnet	Gruppo chat e-mail per malati di glicogenosi, inclusa la malattia di McArdle	<a href="http://www.agsd.org.uk/Communications/GSDnet/tabid/1017/Default.aspx">www.agsd.org.uk/Communications/GSDnet/tabid/1017/Default.aspx</a>
Pubmed	Fonte scientifica. Motore di ricerca per pubblicazioni mediche e scientifiche. Si esplora digitando titolo, autore e data	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>
Google scholar	Fonte Google. Motore di ricerca per pubblicazioni mediche e scientifiche. Si esplora digitando titolo, autore e data	<a href="http://www.books.google.co.uk/bkshp?hl=en&amp;tab=sp">www.books.google.co.uk/bkshp?hl=en&amp;tab=sp</a>
Google books	Fonte Google. Motore di ricerca per libri. Si esplora digitando titolo, autore, data o argomento. Per alcuni libri è disponibile una parziale o totale consultazione gratuita online.	<a href="http://www.books.google.co.uk/bkshp?hl=en&amp;tab=sp">www.books.google.co.uk/bkshp?hl=en&amp;tab=sp</a>

Tabella 10.1: indirizzi web utili per i malati di McArdle. Si declina ogni responsabilità per l'accuratezza delle informazioni contenute in questi siti.

Fonti online:

Ulteriori informazioni sulla fatica cronica e la ME sono disponibili al seguente sito web. (E' importante ricordare che le cause dei sintomi come di fatica cronica nei malati di McArdle, potrebbero differire da quelle di persone non affette da McArdle e che alcuni trattamenti potrebbero quindi risultare inadatti): [www.nhs.uk/me/introduction.asp](http://www.nhs.uk/me/introduction.asp)

# 11 gli effetti della malattia di McArdle sull'attività sessuale, la gravidanza e il parto

L'attività sessuale normalmente comporta movimento e sforzo. Pochissime pubblicazioni ne parlano, ma è risaputo che l'attività sessuale causa crampi ai malati, uomini e donne. I consigli comportamentali scritti sono molto scarsi, tuttavia un valido suggerimento è di bere una bevanda zuccherata prima dell'esercizio (attività sessuale). L'esperto più autorevole in materia sarebbe un sessuologo che si occupi anche di aiutare le persone che hanno una mobilità limitata.

Le donne con McArdle aneddoticamente riferiscono un peggioramento dei sintomi una o due settimane prima del mestruo. Non sono stati fatti studi per verificare tale sospetto o per cercare di darne una spiegazione.

Non ci sono dati che facciano supporre che la malattia di McArdle riduca la fertilità negli uomini o nelle donne, per cui è consigliabile l'uso di un appropriato metodo contraccettivo per evitare gravidanze indesiderate.

La malattia di McArdle non sembra aumentare il rischio di complicanze per la donna in gravidanza o al momento del parto. La maggior parte delle donne con McArdle hanno parti naturali. Il numero di donne con McArdle che hanno un parto cesareo è all'incirca lo stesso che tra le donne non affette. Alcune donne, inoltre, sostengono che i sintomi della malattia migliorano durante la gravidanza, sebbene non esistano prove scritte al riguardo.

Allo stato attuale, non esistono test per verificare se il feto o il neonato avranno la malattia di McArdle. Un consulente genetico potrà fornirvi le informazioni sulle probabilità che vostro figlio/a erediti la malattia.

## 11.1 L'attività sessuale

L'attività sessuale di solito implica sforzo: questo può essere statico (uso dei muscoli per mantenere una posizione per lungo tempo, come nello yoga), fatto di movimenti ripetuti più e più volte, o di movimenti rapidi. E' ovvio che la malattia di Mcardle influisce sulla capacità dei malati di compiere queste attività. Sfortunatamente, i dati pubblicati circa gli effetti della malattia sulla vita sessuale e le relazioni intime, sono pressoché inesistenti. Hockaday et al. (1964) riportarono il caso di un malato di McArdle 51enne i cui sintomi di dolore muscolare alle gambe peggioravano se "la notte prima aveva fatto sesso". Quinlivan et al. (2010) osservarono che donne e uomini malati di McArdle accusavano crampi muscolari, con o senza mioglobinuria, in conseguenza a rapporti sessuali. La mancanza di informazioni pubblicate è attribuibile a diversi fattori: in primis, sono difficili da catalogare, poiché i malati si sentono imbarazzati a parlarne col medico di famiglia e, in secondo luogo, i medici che diagnosticano e curano la malattia di McArdle, in genere sono neurologi o specialisti della muscolatura e non hanno esperienza (e forse nemmeno interesse) nel trattare la sfera sessuale. La figura più indicata per questo genere di problemi potrebbe essere un sessuologo o terapeuta sessuale con esperienza di persone con mobilità limitata.

In assenza di consigli comprovati, vorrei dare qualche indicazione di massima:

- Cercate consigli per persone con mobilità limitata (per esempio, per persone con artrite) e applicateli a voi stessi, tenendo presente ciò che sapete sulla malattia di McArdle ed evitando movimenti o posizioni che causino dolore o possano arrecare contratture o danno muscolare.
- Seguite le indicazioni più aggiornate riguardo all'attività fisica. Fate riscaldamento e, se possibile, innescate il "second wind". L'unico consiglio pubblicato che sono riuscita a reperire sulla malattia di McArdle in relazione all'attività sessuale, è quello di assumere una bevanda zuccherata prima del rapporto: "Ciò (il bere qualcosa di zuccherato) potrebbe rivelarsi una terapia utile in vista di uno sforzo notevole come, per esempio, un rapporto sessuale" (Quinlivan e Vissing, 2007).
- Comunicate. Disponetevi a far capire ciò che volete, cosa va bene e cosa non va bene, cosa vi piace o non piace, stando pronti a fermarvi o a cambiare posizione se i muscoli cominciano a dolere.
- Organizzatevi con cuscini o altri accessori che riducano la necessità di usare i muscoli per mantenere certe posizioni.

## 11.2 Il ciclo mestruale e i suoi effetti sull'attività fisica e la percezione del dolore nelle donne con McArdle.

Non ci sono informazioni scritte sugli effetti degli ormoni femminili o del ciclo mestruale sui sintomi di McArdle. Aneddoticamente, alcune donne con McArdle hanno notato un peggioramento dei sintomi della malattia una o due settimane prima del mestruo. Alcune spiegazioni per questa osservazione di carattere personale, potrebbero essere:

- Il ciclo mestruale potrebbe ripercuotersi a livello fisico sulla capacità delle donne con McArdle ad esercitarsi.



- Il ciclo mestruale potrebbe influire fisicamente o mentalmente sulla percezione del dolore delle donne con McArdle

Non sono disponibili informazioni su questi temi, in relazione alle donne con McArdle, ma sono state fatte delle ricerche su donne non affette, di cui si parlerà nel prossimo paragrafo.

Il ciclo mestruale può essere diviso in due fasi: il tempo che intercorre fra l'inizio del flusso mestruale (il mestruo) e l'ovulazione (chiamato *fase follicolare*), e il tempo fra l'ovulazione e l'inizio del mestruo (o *fase luteale*).

### **11.2.1 Il ciclo mestruale influisce sulla capacità di esercitarsi delle donne non affette da McArdle?**

Si è indagato molto sull'ipotesi che il ciclo mestruale condizioni la capacità delle donne a compiere attività fisica. In particolare, le ricerche si sono incentrate sugli effetti del ciclo mestruale sulle performances delle atlete. Secondo Janse de Jonge (2003), "la letteratura indica che il VO<sub>2</sub>max non risente del ciclo mestruale" (vedi capitolo 6.4.4.1 per chiarimenti sul VO<sub>2</sub>max), il che lascia supporre che anche la performance delle atlete non ne risenta negativamente. Tuttavia, gli autori evidenziano che secondo alcuni studi, le donne non affette da McArdle sperimenterebbero, nella fase medio-luteale, un maggior stress cardiovascolare collegato ad attività fisica moderata". Essi notano che, "nella fase medio-luteale, in cui la temperatura corporea è elevata, le atlete riescono ad allenarsi per un tempo più breve, prima di esaurire le forze. Per quanto riguarda le donne con McArdle, ciò farebbe supporre che troverebbero l'esercizio fisico un po' più faticoso nella fase medio-luteale, specialmente quando fa molto caldo.

### **11.2.2 Studi sulla percezione del dolore in donne non affette da McArdle**

Riley et al. (1999) hanno ripreso 16 studi in cui donne non affette da McArdle, sane ed in condizioni da non avere alcun dolore, furono testate per verificare se la loro esperienza del dolore variasse a seconda delle fasi del ciclo mestruale. Hanno potuto riscontrare che le donne percepivano meno dolore da pressione, freddo, caldo ed ischemia muscolare durante la fase follicolare, che in altri momenti del ciclo. Gli autori tengono a sottolineare che le ricerche prese in esame non erano perfette, poiché in ognuna erano stati utilizzati stimoli diversi per generare dolore (per es., pressione, caldo, freddo). Inoltre, un altro problema è che questi test sono stati realizzati su gruppi molto ristretti di donne ed i ricercatori devono aver faticato per stabilire esattamente a che punto del ciclo le donne si trovassero.

Pfleeger et al. (1997) realizzarono uno studio su un campione di 11 donne non affette da McArdle e le sottoposero a test ischemico dell'avambraccio. Fu chiesto loro di dire quando il dolore all'avambraccio fosse diventato insopportabile. La pressione sanguigna e i livelli di dolore furono monitorati in fasi diverse del ciclo mestruale e si riscontrò che sia l'una che l'altro erano al massimo durante la fase luteale. Va detto, tuttavia, che Hoeger Bement (2009), nella sua ricerca approdò a risultati opposti: quando ad alcune donne fu chiesto di sottoporsi a test ischemico dell'avambraccio, emerse che la percezione del dolore restava la stessa indipendentemente dalla fase del ciclo in cui si trovavano. E' evidente la necessità di proseguire nelle ricerche!

### **11.2.3 I cambiamenti emotivi collegati al ciclo mestruale possono far sì che le donne con McArdle pensino che i loro sintomi peggiorino in certi periodi.**

E' possibile che i cambiamenti ormonali nel corso del ciclo mestruale influiscano sul modo in cui le donne percepiscono i propri sintomi. Le donne non affette da McArdle riferiscono spesso di cambiamenti emotivi durante il ciclo. I cambiamenti più forti avverrebbero appena prima del mestruo e sono noti come "*sindrome premestruale o tensione premestruale (PMS/PMT)*". Si suppone che tutte le donne sperimentino

sintomi di PMS, che possono variare da donna a donna. Poiché i sintomi di PMS includono depressione, pianto, emotività ed ansia, la mia teoria è che le donne con McArdle possano ritenere che i sintomi della malattia peggiorino in concomitanza con la sindrome premestruale, sebbene forse il peggioramento riguardi più la sfera emotiva che i sintomi veri e propri.

E' stato riferito che i sintomi delle malattie croniche nelle donne possono peggiorare in concomitanza dei sintomi di PMS. Esempi di malattie fisiche che peggiorano nelle donne in fase premestruale sono l'emicrania (Dzolic et al., 2002), l'epilessia (Hussain et al., 2007), l'asma (Pereira Vega et al., 2010), la sindrome da intestino irritabile (Houghton et al., 2002), l'artrite reumatoide e il diabete (Case e Reid, 1998). Sembra che non ci siano dati pubblicati circa la possibilità che i sintomi delle malattie muscolari peggiorino durante il ciclo mestruale, forse perché non sono state effettuate ricerche in merito.

### **11.3 Fertilità e contraccezione**

Non esistono dati pubblicati circa gli effetti della malattia di McArdle sulla fertilità, ma sembra che questa non sia compromessa dalla malattia, né negli uomini né nelle donne. Pertanto, si raccomanda l'uso di un contraccettivo onde evitare gravidanze indesiderate. Sfortunatamente, il promettente studio "Contraccezione e gravidanza nelle donne affette da glicogenosi" (Mairovitz et al., 2002) è incentrato sulla GSD I e non è pertanto riferibile alla malattia di McArdle.

Come si dirà più diffusamente al capitolo 14.2.2, è consigliabile che i malati di McArdle si confrontino col proprio medico di famiglia su quali farmaci o metodi contraccettivi adottare in considerazione della malattia di cui soffrono. Per esempio, potrebbe essere utile sapere se ci sono effetti collaterali, come un maggior rischio di rabdomiolisi, che potrebbe rendere alcuni metodi meno adatti di altri.

#### **11.3.1 Test prenatale per la malattia di McArdle e screening infantile**

La mancanza di rapporti scritti indica che il test prenatale durante la gravidanza non è attualmente disponibile per determinare se il feto avrà la malattia di McArdle. In linea teorica, dovrebbe essere possibile ottenere un campione di DNA delle cellule attraverso un prelievo di corion frondoso o amniocentesi. Milunky et al. (2010) scrivono in proposito che, sebbene sia teoricamente possibile eseguire test per le mutazioni che causano la malattia di McArdle, "non ci sono prove in letteratura che siano mai stati fatti".

Forse questo è, almeno in parte, dovuto alla rarità della malattia di McArdle; un'altra spiegazione può essere che la priorità per lo sviluppo di test prenatali, in genere viene data a malattie mortali o altamente debilitanti. Siccome i sintomi di McArdle sono meno gravi di quelli di molte altre affezioni muscolari (per esempio l'atrofia muscolare spinale o la distrofia muscolare di Duchenne), la malattia di McArdle potrebbe passare in secondo piano. Trattandosi poi di una forma recessiva, a meno che uno o entrambi i genitori ne siano affetti, non c'è storia familiare e pertanto non è dato di sapere se lo sviluppo di un test prenatale sarà mai preso in considerazione.

Anche lo screening infantile per la malattia di McArdle (prick test o esame del sangue del neonato) non è attualmente disponibile, probabilmente per i motivi sopra descritti: perché la malattia di McArdle è relativamente rara, perché è meno grave di altre affezioni ed anche perché il vantaggio di conseguire una diagnosi dev'essere rapportato al costo che comporterebbe eseguire lo screening con un'incidenza così bassa della malattia.

Per conoscere le probabilità di trasmettere la malattia di McArdle ai propri figli, il consiglio è di consultare un genetista; si rimanda comunque al capitolo 3 per una spiegazione scientifica su come si eredita la malattia.

## 11.4 Gravidanza e parto

Non risulta che la malattia di McArdle aumenti il rischio di complicanze durante la gravidanza e al momento del parto (Quinlivan et al., 2010).

### 11.4.1 Alcune donne con McArdle riferiscono un miglioramento dei sintomi della malattia durante la gravidanza.

Aneddoticamente, alcune donne con McArdle riferiscono di percepire un miglioramento dei sintomi della malattia durante la gravidanza. Non ci sono dati pubblicati che attestino o giustifichino queste osservazioni di carattere personale. Si può comunque tentare di rispondere ad alcuni quesiti:

- Può il feto (il bambino prima di nascere) fornire alla madre ammalata di McArdle l'enzima che le manca?
- Gli ormoni della gravidanza aumentano il livello di glucosio nel sangue della madre ammalata di McArdle, riducendo i sintomi ?

#### 11.4.1.1 Può il feto fornire alla madre ammalata di McArdle l'enzima che le manca?

La spiegazione per questa teoria è che nel feto l'energia è generata esclusivamente dalla glicogeno-fosforilasi fetale (detta anche glicogeno-fosforilasi cerebrale). Parte della glicogeno-fosforilasi fetale passerebbe dal sangue del feto al sangue della madre, attraverso la placenta. Verrebbe quindi trasportata nei muscoli e prelevata dalle cellule muscolari. A questo punto si attiverebbe all'interno delle cellule muscolari, sostituendo la glicogeno-fosforilasi muscolare mancante ed i sintomi di McArdle scomparirebbero.

Personalmente non concordo con questa teoria. Sembra improbabile che la glicogeno-fosforilasi fetale possa uscire dal feto attraverso il sangue ed entrare nei muscoli scheletrici della madre. Se fosse così, avremmo una sorta di terapia di sostituzione enzimatica. Purtroppo, come discusso al capitolo 16.3.2, la terapia di sostituzione enzimatica non è applicabile alla malattia di McArdle perché l'enzima approderebbe nel lisosoma (il sito sbagliato) anziché nel citoplasma (il sito dove è richiesta la glicogeno-fosforilasi). In una persona adulta con McArdle, non in gravidanza, l'isoforma cerebrale non può filtrare dal muscolo cardiaco o dai muscoli lisci (come i muscoli dell'apparato digestivo) ai muscoli scheletrici "curando" la malattia. Perciò, verosimilmente, l'enzima fetale non può filtrare dal feto ai muscoli scheletrici.

Walker (2006) eseguì ricerche su pecore ed agnelli affetti e non affetti da McArdle. La gestazione di un agnello è di circa 150 giorni. L'autore si avvide che la glicogeno-fosforilasi fetale è rintracciabile nel feto della pecora fin dal 40° giorno dal concepimento (data del primo test) e che l'isoforma fetale è predominante fino al 50° giorno dal concepimento, quando la glicogeno-fosforilasi muscolare comincia a svilupparsi fino a diventare la principale isoforma nei muscoli della pecora. E' probabile che un processo simile avvenga anche negli esseri umani.

#### **11.4.1.2 Gli ormoni della gravidanza aumentano il livello di glucosio nel sangue della madre ammalata di McArdle, riducendo i sintomi?**

Suggerisco una teoria alternativa: lo stato di gravidanza aumenta il livello di glucosio nel sangue (causando iperglicemia), producendo un effetto simile a quello di una bevanda zuccherata che aiuterebbe le donne con McArdle incinte ad esercitarsi più facilmente alleviando i sintomi di McArdle.

Il feto richiede grandi quantità di glucosio per crescere e svilupparsi. Durante la gravidanza, dopo circa 6 settimane di gestazione, la placenta produce un ormone chiamato *lattogeno placentare umano* (HPL), meglio noto come *prolattina*. La prolattina è rilasciata dalla placenta nel sangue della madre ed ha un effetto anti-insulina che causa un aumento di glucosio e di acidi grassi nel sangue allo scopo di fornire al feto il nutrimento e l'energia necessari. La quantità di HPL secreto dalla placenta aumenta man mano che il feto si ingrossa. La mia teoria non provata è che l'aumento dei livelli di glucosio e di acidi grassi nel sangue fornirebbe ai muscoli una fonte di energia migliorata, riducendo i sintomi di McArdle nelle donne incinte, affette dalla malattia. La prolattina contribuisce anche a stimolare la produzione dei tessuti, tra cui quello muscolare, allo stesso modo, benché con minor efficacia, dell'ormone della crescita.

L'aumento del tasso di glucosio in gravidanza, nelle donne non affette da McArdle, è un fenomeno ben noto. Se i livelli di glucosio nel sangue diventano troppo alti (magari per effetto dell'HPL), si può sviluppare diabete da gestazione. Questa forma di diabete si instaura all'inizio della gravidanza e può durare per tutto il periodo della gestazione, per poi scomparire dopo il parto. Se qualcosa di simile al diabete da gestazione si sviluppasse in donne incinte, malate di McArdle, ciò spiegherebbe perché, dopo il parto, la percezione dei sintomi ritorna ai livelli consueti (come è stato aneddoticamente riferito da alcune donne con McArdle).

#### **11.4.2 Metodi di parto: naturale o cesareo**

Non sembra che la malattia di McArdle possa costituire un impedimento al parto naturale, né aumentare la necessità di parto cesareo. La casistica di partorienti malate di McArdle è limitata, ma le notizie a disposizione riferiscono di parti sia naturali che cesarei. Quinlivan et al. (2007;2010) hanno condotto una ricerca sulle donne con McArdle che erano in cura presso la UK McArdle Clinic. Essi descrissero 14 pazienti di McArdle, per un totale di 21 gravidanze: "Nessuna delle gravidanze ebbe complicazioni", sebbene "una signora ebbe una leggera mioglobinuria 24 ore dopo il parto". Gli autori constatarono che il 15% dei casi esaminati avevano richiesto intervento o cesareo, dato che coincideva con la media nazionale britannica (15%). Si tratta di dati molto limitati, che tuttavia lasciano supporre che per le donne in gravidanza, l'essere affette da McArdle non significa avere più probabilità di dover ricorrere al parto cesareo.

L'utero è costituito da muscolo liscio. I muscoli lisci hanno un' isoforma diversa di glicogeno-fosforilasi, che è immune dalla malattia di McArdle e quindi le donne affette da McArdle non dovrebbero avere problemi nell'affrontare un parto naturale. Durante il parto vaginale, il medico curante potrebbe decidere di somministrare una flebo di saccarosio per fornire energia ai muscoli. Cochrane e Alderman (1973) descrissero il caso di una donna di 21 anni malata di McArdle: gravidanza normale, parto naturale relativamente normale. La seconda fase (delle spinte) fu piuttosto lenta perché le era stata praticata anestesia epidurale (che, notoriamente, rallenta l'espulsione del bambino nelle donne non affette da

McArdle). Il travaglio cominciò spontaneamente, ma fu piuttosto lungo (cosa non rara in una primipara). Le fu somministrato destrosio (una forma di zucchero semplice) ed ossitocina (sostanza chimica che stimola le contrazioni uterine) per via endovenosa. Il neonato nacque sano. Sia il neonato che la madre si ripresero “normalmente” dopo il parto. Gli autori riferirono che l’utero si contrasse normalmente, a riprova del fatto che si tratta di un muscolo liscio con un’isoforma diversa di glicogeno-fosforilasi.

In gravidanza, nel caso in cui si renda necessario un parto cesareo programmato o d’urgenza, si raccomanda di informare il proprio medico curante che i malati di McArdle sono a rischio accresciuto di ipertermia maligna (vedi capitolo 12.3). Aneddoticamente, alcune donne hanno riferito che, immediatamente dopo il parto, si sentivano le braccia molto stanche, tanto da non riuscire a reggere il loro bambino.

Fonti online:

Ulteriori informazioni sulla sindrome premestruale sul sito dell’NHS:

[www.nhs.uk/Premenstrual-syndrome/Pages/Introduction.aspx](http://www.nhs.uk/Premenstrual-syndrome/Pages/Introduction.aspx)

## 12 Farmaci, attività ed altri fattori che potrebbero costituire un rischio aggravato per i malati di McArdle

Alcuni farmaci hanno, tra gli effetti collaterali, il rischio di rabdomiolisi (distruzione delle cellule muscolari) nella popolazione non affetta da McArdle: a maggior ragione, essi potrebbero causare rabdomiolisi nelle persone affette da questa malattia. Le statine, per esempio, sono sostanze che abbassano il livello del colesterolo e che comportano un alto rischio di danno muscolare nei malati di McArdle. E' consigliabile evitare di assumere farmaci che potrebbero causare questo effetto, ma se il vostro medico curante ritiene che siano indispensabili, si possono comunque stabilire controlli a intervalli regolari per prevenire il rischio di rabdomiolisi. La rabdomiolisi si individua misurando i livelli di creatin chinasi (CK) nel sangue – l'ideale sarebbe misurare i livelli di CK prima di iniziare l'assunzione del farmaco e durante la cura. Se si osservano aumenti nei valori della CK potrebbe significare che è in corso un danno muscolare.

I malati di McArdle dovrebbero astenersi dall'uso di antidolorifici in caso di dolore muscolare. Il dolore ha una funzione protettiva: è un avvertimento a non esercitare un muscolo danneggiato. Gli antidolorifici potrebbero soffocare questo campanello d'allarme, spingendovi a continuare lo sforzo e causando al muscolo un danno più grave. Il detto "Senza fatica non si ottiene nulla" non vale per i malati di McArdle!

In caso di intervento chirurgico, le persone con McArdle sono a rischio accresciuto di una complicanza simile all'ipertermia maligna, causata da certi anestetici. E' importante assicurarsi che il chirurgo e l'anestesista siano consapevoli di questo rischio, in modo da monitorarvi attentamente durante l'intervento. I malati di McArdle sono anche a rischio di una rara complicanza chiamata "*Sindrome compartimentale*", causata dall'uso di lacci o manicotti che creano un accumulo di fluido nel muscolo, con possibilità di danno muscolare.

Rabbrivire dal freddo, arrabbiarsi o impaurirsi, sono situazioni che spingono la persona con McArdle ad irrigidire i muscoli, causando dolore e danno muscolare. Il nuoto è anch'esso un'attività potenzialmente pericolosa per i malati di McArdle perché se i muscoli esauriscono l'energia potrebbero non riuscire a mantenersi a galla o ad uscire dall'acqua.

### 12.1 Medicinali

I medicinali che hanno, come effetto collaterale, un alto rischio di rabdomiolisi su persone non affette da McArdle, sono elencati nella Tabella 12.1. Essi hanno probabilmente un rischio di rabdomiolisi ancora maggiore nei malati di McArdle. Come vedremo in dettaglio più sotto, vi sono alcuni casi documentati di rabdomiolisi in pazienti con McArdle, dovuta all'uso di alcuni di questi farmaci. Per maggiori informazioni sulla rabdomiolisi si rimanda al capitolo 5.

Se il vostro medico di famiglia vi prescrive uno dei farmaci elencati nella Tabella 12.1, la mia raccomandazione è che valutate con lui se la malattia di McArdle vi espone ad un rischio maggiore di rabdomiolisi legato alla cura. A questo punto il vostro medico potrebbe ancora decidere di prescrivervi il farmaco, abbinandolo però ad un regolare monitoraggio. Vedi il capitolo 14.2 per ulteriori informazioni su come collaborare col vostro medico di famiglia.

### **12.1.1 I farmaci anti-colesterolo come le statine potrebbero inasprire la rabdomiolisi nei malati di McArdle**

Alcune persone non affette da McArdle hanno riportato effetti collaterali, tra cui rabdomiolisi, quando sono state curate con farmaci anti-colesterolo, come le statine (Vladutiu et al., 2006). Una volta testate e confrontate con soggetti trattati con lo stesso farmaco ma senza sintomi di danno muscolare e con soggetti non trattati con statine, risultò che delle 110 persone con effetti collaterali testate, il 10% erano eterozigotiche o omozigotiche per mutazioni responsabili della carenza di carnitina palmitoiltrasferasi II (CPT II) - che interessa il metabolismo degli acidi grassi -, della malattia di McArdle, o della carenza di mioadenilato deaminasi (Madd) - che interessa il metabolismo dell'energia nelle cellule muscolari -. L'effetto delle statine sul metabolismo dell'energia, associato ad una malattia genetica che interessa il metabolismo del mitocondrio o degli acidi grassi, è parso esacerbare il danno muscolare e la rabdomiolisi.

### **12.1.2 Combinati con le statine, alcuni farmaci comportano un rischio molto più alto di rabdomiolisi**

La combinazione di una statina con fibrati o con acido nicotinico comporta maggior rischio di effetti collaterali come rabdomiolisi nei soggetti non affetti da McArdle. Allo stesso modo, qualsiasi farmaco che aumenti la concentrazione di statine nel sangue può comportare un rischio maggiore di rabdomiolisi (BNF, 2009).

#### **12.1.2.1 Fibrati**

Tra i fibrati troviamo: bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato e gemfibrozil. Essi aiutano ad abbassare il livello dei trigliceridi nel sangue tuttavia, quando si combinano con le statine, aumentano il rischio di rabdomiolisi nella popolazione non affetta da McArdle. Il British National Formulary (58<sup>a</sup> edizione) attesta che il gemfibrozil e le statine **non** devono mai essere assunti insieme.

#### **12.1.2.2 Acido nicotinico**

L'acido nicotinico viene utilizzato per abbassare la concentrazione di colesterolo e di trigliceridi, riducendo la produzione di queste sostanze da parte del corpo. In rari casi, in persone non affette da McArdle, l'acido nicotinico ha causato effetti collaterali di dolore muscolare e rabdomiolisi.

<b>Categoria di farmaci</b>	<b>Farmaci</b>
Regolatori lipidici (per ridurre i valori del colesterolo o dei trigliceridi nel sangue)	Ezetimibe, Acido Nicotinico, Fibrati, Rosuvastin, Bezafibrato, Gemfibrozil, Statine
Per il morbo di Parkinson	Entacapone, Tolcapone, Levodopa
Antivirali	Lamivudina, Tenofovir Disoproxil, Raltegravir, Inibitori di proteasi, Didanosina
Antiepilettici (per l'epilessia)	Zonisamide, Pregabalin
Stimolanti illegali	Extasi (anche nota come Metilenediossimetanfetamina, Mdma)
Psicofarmaci (per psicosi ed altri problemi mentali)	Aripiprazolo, Olanzapina
Antitumorali	Dasatinib
Antibatterici (per infezioni batteriche)	Levofloxacin, Daptomycin, Ofloxacin, Co-Trimoxazolo
Anestetici generali	Cloruro di Succinilcolina, Propofol
Antidepressivi (per la depressione)	Venlafaxine
Per malattie reumatiche e gotta	Adalimumab
Antidolorifici	Sali di morfina

**Tabella 12.1 Farmaci con effetti collaterali di rabdomiolisi in persone non affette da McArdle (informazioni tratte da BNF, 2009).**



### **12.1.3 Altri farmaci anti-colesterolo potrebbero inasprire la raddomiolisi nei malati di McArdle**

Perez-Calvo (2005) riferì del caso di un uomo affetto da McArdle che fu trattato con ezetimibe. L'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo da parte dell'intestino. La persona fu trattata per molti mesi: per le prime 20 settimane non ebbe nessun effetto collaterale, poi cominciò ad accusare spossatezza, mioglobinuria ed astenia. Contemporaneamente, anche la CK subì un rialzo. Il suo medico curante decise di interrompere la cura ed i livelli di CK tornarono alla normalità dopo 4 settimane. Va detto, comunque, che lo studio si riferisce ad un singolo caso e che il soggetto testato aveva anche altri problemi di salute, come il diabete di tipo 2, che avrebbe potuto influire sui risultati.

L'ezetimibe viene utilizzato per la cura dell'ipercolesterolemia primaria (colesterolo alto). Si trova in commercio puro col nome di Ezetrol o Zetia, o combinato con una statina (simvastatina) col nome di Zocor o Inergy (BNF, 2009).

## **12.2 Antidolorifici**

E' opinione largamente condivisa che i farmaci antidolorifici non andrebbero utilizzati abitualmente, soprattutto perché se la causa del dolore è un danno muscolare, il dolore servirà a dissuadere la persona dal continuare ad esercitarsi, prevenendo danni peggiori. Gli antidolorifici rimuovono il dolore, facendo sì che si continui ad usare il muscolo, danneggiandolo ulteriormente.

Alcune forme di antidolorifici potrebbero anche aumentare il rischio di raddomiolisi (vedi Tabella 12.1).

Ricordiamoci che il detto "Senza fatica non si ottiene nulla" non calza ai malati di McArdle!

## **12.3 I malati di McArdle hanno un rischio maggiore di complicanze durante un intervento chirurgico**

### **12.3.1 La mancanza di glicogeno-fosforilasi muscolare può mettere i malati di McArdle maggiormente a rischio di sintomi come di ipertermia maligna causati dagli anestetici**

L'ipertermia maligna è una condizione a rischio vitale scatenata da certi anestetici, per esempio dal miorilassante cloruro di succinilcolina. Questi farmaci possono dare grande impulso al metabolismo ossidativo nei muscoli scheletrici, con conseguente esaurimento di ossigeno da parte delle cellule muscolari e sviluppo di anidride carbonica in eccesso. L'aumento del metabolismo può portare ad un rialzo anomalo della temperatura corporea, da cui il termine *ipertermia*. In caso di ipertermia, occorre agire tempestivamente per evitare che la temperatura continui a salire fino a causare, nel peggiore dei casi, il decesso (Price Evans, 1993).

L'ipertermia maligna è una malattia ereditaria autosomica dominante associata al *central core disease*. (miopatia congenita "central core") Il *central core disease* è causato da una mutazione nel gene *RYR1* che codifica il recettore 1 della ryanodina, un canale per il calcio nei muscoli scheletrici, che permette le

contrazioni muscolari (il ruolo del calcio nelle contrazioni muscolari è descritto in dettaglio al capitolo 4.3). Il central core disease causa l'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva nel nucleo della cellula muscolare (Isaac et al., 1975; Dubowitz et al., 2007), ma non in altre zone della cellula stessa. Ciò fa supporre che i malati di McArdle (anch'essi privi di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva), potrebbero essere a rischio di ipertermia maligna da anestetici. Sono stati individuati casi di malati di McArdle positivi all'ipertermia maligna: Isaac et al. (1989), riferiscono di un caso e Aquaron et al. (2007) di due famiglie, di cui una con tre e l'altra con due figli affetti. Per scoprire la predisposizione all'ipertermia maligna esiste un test detto *di contrattura in vitro* (una biopsia muscolare è immersa in una soluzione di caffeina ed alotano per vedere se si verifica una contrattura) che dà esito positivo in molti malati di McArdle (Bolling et al., 2005). Se si è predisposti, l'ipertermia maligna solitamente si verifica entro un'ora dal momento in cui si è praticata l'anestesia generale (Rosemberg et al., 2007). Per prevenire/curare l'ipertermia maligna si utilizza il Dantrolene sodio (vedi capitolo 7.1.5).

**IMPORTANTE:** Prima che vi venga praticata l'anestesia generale, dovrete informare il chirurgo/anestesista che i malati di McArdle sono ad alto rischio di ipertermia maligna. (Meglio ancora, informateli con anticipo e poi ricordateglielo di nuovo al momento dell'intervento) Ciò permetterà allo staff medico di decidere con cura quale anestetico utilizzare e di approntare un attento monitoraggio. Potrebbero anche decidere di tenere a portata di mano del Dantrolene sodio in caso si manifestasse l'ipertermia maligna. Il chirurgo dovrebbe essere a conoscenza del rischio di ipertermia maligna anche nel caso di donne incinte affette da McArdle, per le quali si rendesse necessario eseguire un parto cesareo. Bolling et al (2005), inoltre, raccomandano ai chirurghi di "cautelarsi contro il rischio di ischemia muscolare e rhabdomiolisi, nonché contro l'evenienza che questi pazienti (con McArdle) sviluppino astenia post-operatoria, mioglobinuria e blocco renale".

### **12.3.2 I malati di McArdle potrebbero essere a rischio di una rara affezione nota come "Sindrome compartimentale", causata dall'uso di lacci o manicotti.**

La sindrome compartimentale è anche nota come "syndrome da pressione intertissutale". Si tratta di una rara complicanza causata dall'uso di lacci o manicotti. Il compartimento è una piccola zona compresa tra i tessuti muscolari. Normalmente, questo spazio è riempito da una piccolissima quantità di fluido che serve per contrarre e rilassare il muscolo. Non c'è spazio per altro fluido: quando si verifica una saturazione, si ha la sindrome compartimentale. Tra i sintomi troviamo dolore muscolare acuto, astenia muscolare e forte tensione della pelle che ricopre il muscolo. La sindrome compartimentale può ostacolare il passaggio del sangue attraverso il muscolo al punto da generare paralisi.

C'è uno studio che attesta la presenza di sindrome compartimentale in una persona affetta da malattia di Her's. Niepel et al. (2004) riferiscono di una persona malata di Her's che fu sottoposta a test ischemico dell'avambraccio. "Più tardi, quel pomeriggio", accusò "dolore persistente all'avambraccio e difficoltà a stendere le dita", seguita da sensibilità ridotta nella mano. Fu diagnosticata la sindrome compartimentale e si procedette ad un intervento di emergenza. Sfortunatamente, "non guarì completamente" e perse un po' di sensibilità. Sebbene questo caso si riferisca ad una persona affetta da malattia di Her's, esiste anche un unico caso riportato di sindrome compartimentale in un malato di McArdle che era stata sottoposta a test ischemico dell'avambraccio (Lindner et al., 2001). Aneddoticamente, alcuni malati di McArdle hanno raccontato di aver avuto la sindrome compartimentale in seguito a contrattura fissa. Una possibile

spiegazione è che le contratture, esercitando pressione sulle cellule muscolari, provocherebbero un danno muscolare che potrebbe sfociare nella sindrome compartimentale. Un consiglio di ordine generale (anche per chi non è affetto da McArdle) è di informarsi sulla storia clinica propria e dei propri familiari, in modo da scoprire eventuali precedenti di sindrome compartimentale.

Il tempo di posizionamento del laccio o manicotto non dovrebbe superare i 90 minuti e si dovrebbe rimuoverlo prima di racchiudere il muscolo in uno tutore solido (come quelli usati per le fratture).

**IMPORTANTE:** Prima di un intervento chirurgico, informate il vostro chirurgo/anestesista che i malati di McArdle sono a maggior rischio di sindrome compartimentale. Il chirurgo potrebbe evitare di usare il laccio o il manicotto, pur tenendo conto dei rischi che ciò comporta (per esempio il rischio di un'emorragia fatale). Se tuttavia il laccio risultasse indispensabile, il chirurgo dev'essere informato del rischio di danno muscolare e mioglobinuria (Bolling et al., 2005). Richiedete assistenza medica urgente se, in seguito a test ischemico dell'avambraccio avvertite una mancanza di sensibilità nelle dita, dolore persistente e incapacità a stendere/muovere le dita.

## **12.4 Alcune situazioni suscettibili di aggravare i sintomi di McArdle**

### **12.4.1 Freddo**

Rommel et al. (2006) osservarono che alcuni malati di McArdle provavano maggior dolore a causa di fattori ambientali, come la bassa temperatura.

### **12.4.2 Arrabbiature**

Rommel et al (2006) osservarono che alcuni malati di McArdle provavano maggior dolore a causa di fattori di disagio psicologico. Andare in collera può causare ad una persona malata di McArdle tensione muscolare. Mi è stato raccontato di una persona con McArdle che si arrabbiò moltissimo, tanto che le si tesero tutti i muscoli, provocandole contratture e rhabdomiolisi. E' probabile che anche il terrore produca il medesimo effetto.

### **12.4.3 Nuoto**

Il nuoto è un'attività potenzialmente pericolosa per i malati di McArdle. Il motivo è che se i muscoli esauriscono l'energia mentre la persona sta nuotando, questa potrebbe non essere in grado di uscire dall'acqua e di mettersi in salvo. Ciò potrebbe causare annegamento. Per questo motivo i malati di McArdle non dovrebbero mai nuotare dove non toccano. Esiste un rapporto pubblicato su un bambino di 6 anni affetto da McArdle che rischiò di annegare mentre stava nuotando (prima che gli fosse diagnosticata la malattia di McArdle) (Roubertie et al., 1998).

### **12.4.4 Trattamenti che comportano manipolazione del corpo: fisioterapia, osteopatia, chiropratica, massaggi, ecc.**

Se necessitate trattamenti da parte di chi manipola il corpo (per es. contro il dolore muscolare o per problemi legati alle ossa), è molto importante che l'operatore conosca la malattia di McArdle. Alcuni malati di McArdle hanno confermato che le sedute fisioterapiche possono causare dolore e persino danno muscolare.

# 13 La malattia di McArdle può aumentare le probabilità di contrarre altre malattie

I malati di McArdle hanno più probabilità di ammalarsi di gotta, o di presentare sintomi di resistenza all'insulina (simili al diabete di tipo 2). Tali sintomi sarebbero causati dall'accumulo di glicogeno nelle cellule muscolari e potrebbero non essere esattamente gli stessi del diabete 2.

Non sembra che la malattia di McArdle causi problemi al cuore o al fegato, sebbene le sostanze prodotte dalle cellule muscolari danneggiate possono alterare i risultati di alcuni test per le malattie epatiche.

## 13.1 La malattia di McArdle può aumentare il rischio di gotta

La gotta è un rigonfiamento doloroso delle giunture causato dall'accumulo di cristalli di acido urico nel sangue. L'acido urico è il risultato della scomposizione, durante la digestione, delle purine contenute nel cibo. E' possibile che il tasso di acido urico nel sangue aumenti anche in seguito ad attività fisica, ma non è ancora chiaro se e come ciò avvenga (McCrudden, 2008).

Ci sono dati che attestano che la malattia di McArdle aumenta i rischi di contrarre la gotta. L'11% (5 su 45) dei malati di McArdle in cura presso l'UK McArdle Clinic erano stati curati per gotta (Quinlivan et al., 2010), rispetto al 3% circa della popolazione non affetta da McArdle. Puig et al. (1992) riferirono di un uomo di McArdle che era anche ammalato di gotta: effettuarono uno studio per misurare i livelli di purina nel sangue e nelle urine dopo che il paziente si era esercitato vigorosamente, ma non riscontrarono aumenti dei livelli di acido urico né nel sangue né nelle urine. La conclusione fu che "in questo paziente, l'associazione di McArdle e gotta è una coincidenza".

Jinnai et al. (1993) riferiscono il caso di un malato di McArdle di 28 anni che aveva una persistente iperuricemia (livelli elevati di acido urico nel sangue). Scoprirono che quando il giovane effettuava esercizio aerobico alla cyclette, l'acido urico aumentava. Lo sforzo sembrava accelerare nei muscoli il processo di trasformazione della purina in acido urico, aumentando la presenza di quest'ultimo. In questo caso, gli autori sostennero che c'era relazione tra l'attività fisica e il rialzo di acido urico nel sangue. Essi descrissero questa condizione come "*iperuricemia miogenica*" ("*miogenico*" significa "causato da contrazione muscolare" e "*iperuricemia*" significa "livelli elevati di acido urico nel sangue"). Mineo et al. (1995) affermarono che l'iperuricemia miogenica è tipica delle anomalie glicolitiche (e la malattia di McArdle è un'anomalia glicolitica). Secondo gli autori, l'iperuricemia miogenica è causata dall'eccessiva trasformazione dei nucleotidi di purina nei muscoli, presumibilmente in fonte di energia, dato che le cellule non sono in grado di produrre energia nel modo consueto (attraverso la glicogenosi). Mineo et al. (1987) effettuarono una ricerca sui livelli di purina nel sangue dopo uno sforzo. Osservarono che, in un paziente con McArdle, in due con GSD III e in uno con GSD VII, lo sforzo causava l'accelerazione del processo di trasformazione delle purine all'interno delle cellule muscolari. Da qui l'aumento dei prodotti di scarto (ammoniaca, inosina, ipoxantina) nel sangue. Secondo gli autori, proprio queste sostanze di scarto verrebbero utilizzate dal corpo per produrre acido urico, causando iperuricemia.

## 13.2 Attività cerebrale

Ci sono prove che i malati di McArdle abbiano più problemi di ordine psicologico che le persone non affette. Di questo argomento si è discusso più dettagliatamente al capitolo 10.2

## 13.3 Problemi respiratori

I problemi respiratori sono infrequenti nei malati di McArdle, tuttavia sono stati descritti alcuni casi. Lucia et al. (2008a) riferiscono di persone con McArdle con anche problemi respiratori, ma si trattava unicamente di donne. (Sulle differenze nella gravità dei sintomi tra uomini e donne si è trattato diffusamente al capitolo 9.5.) Paradas et al. (2005) descrissero una donna malata di McArdle che aveva il respiro corto (disturbo conosciuto come *dispnea*). Questa stessa paziente era stata precedentemente descritta in uno studio pubblicato da Voduc et al. (2004) dal titolo “Malattia di McArdle con strani sintomi di dispnea in una giovane donna”. Harris et al. (1985) riferirono anch’essi di una donna anziana con McArdle che soffriva di dispnea.

Esistono notizie documentate circa una rara forma infantile di McArdle risultata mortale in seguito a blocco respiratorio. Tuttavia, trattandosi di soli 3 casi, ho il forte sospetto che i bambini in questione avessero una seconda malattia, responsabile del blocco respiratorio. (Questa rara forma infantile è discussa in dettaglio al capitolo 8.2.1.)

## 13.4 La malattia di McArdle potrebbe causare sintomi di resistenza all’insulina (come nel diabete di tipo 2)

L’insulina gioca un ruolo fondamentale nel regolare il livello di glucosio nel flusso sanguigno e nel consentire alle cellule muscolari di assorbire glucosio dal sangue per poi trasformarlo in fonte di energia (vedi capitolo 6.2). Il diabete è l’incapacità di controllare il livello di glucosio (zucchero) nel sangue. Esistono due forme di diabete: il tipo 1 e il tipo 2. Informazioni sui due tipi di diabete (in persone non affette da McArdle), sono riportate nella Tabella 13.1.

I malati di McArdle hanno quantità molto alte di glicogeno conservato nelle cellule muscolari. Ci sono numerose pubblicazioni che attestano che tali accumuli di glicogeno riducono la capacità dell’insulina di stimolare le cellule muscolari a prelevare il glucosio dal sangue. Questa situazione è detta “resistenza all’insulina” ed è simile al diabete di tipo 2 (anche noto come *diabete mellito non-insulino dipendente*). Non si è fatta molta ricerca sulla resistenza all’insulina nei malati di McArdle, ma si tratta di un argomento importante. Personalmente, mi domando se in futuro, si dimostrerà che la quasi totalità dei malati di McArdle sviluppa una resistenza all’insulina causata dai livelli elevati di glicogeno immagazzinato nelle cellule muscolari. Pertanto, ho voluto includere le seguenti informazioni. Molti altri studi saranno necessari per convalidare questa ipotesi.

Yamauchi et al (1996) riferiscono di una paziente di McArdle di 64 anni con diabete di tipo 2 (NIDDM).

“Pertanto, ipotizziamo che l’esercizio fisico potrebbe stimolare il prelievo di glucosio dal sangue anche in presenza di accumuli di glucosio ed insulina dovuti al NIDDM.”

Maeda et al. (2002) riportano il caso di una donna di 29 anni malata di McArdle che mostrava anch’essa resistenza all’insulina. “La somministrazione previa di glucagone non causò variazioni nei livelli di lattato sierico e piruvato, misurati dopo il test ischemico dell’avambraccio, mentre il glucosio sierico subì un rialzo. Il clamp test del glucosio confermò la resistenza all’insulina.” Maeda et al. notano che non ci fu riduzione nel numero dei ricettori di insulina. Il peso della paziente era 78,4kg e l’indice di massa corporea era 32, perciò gli autori ipotizzano che “L’obesità poteva essere la causa della resistenza all’insulina.” Il mio dubbio è se invece la resistenza all’insulina non fosse conseguenza dell’eccessivo accumulo di glicogeno causato dalla malattia di McArdle.

Dorin et al. (1996) riferirono di una persona con McArdle con anche il diabete di tipo 2 (NIDDM). Essi ipotizzarono che la resistenza all’insulina aveva ridotto la capacità dei muscoli di prelevare il glucosio in fase di sforzo e che immettendo insulina (per via endovenosa) la situazione sarebbe migliorata. In effetti, quando integrarono artificialmente l’insulina, aumentò la quantità di glucosio prelevata dai muscoli, insieme alla resistenza allo sforzo della persona con McArdle.

<b>Tipo di diabete</b>	<b>Anche noto come</b>	<b>Età in cui si instaura questo tipo di diabete</b>	<b>Può essere associato con</b>	<b>Si cura con l’insulina?</b>	<b>Ricettori di insulina sulle cellule</b>	<b>Sintomi</b>	<b>Incidenza di questa forma sulla totalità della popolazione e affetta da diabete</b>
Tipo 1	Diabete di tipo 1, diabete mellito insulino-dipendente, diabete Brittle, diabete mellito di tipo 1	Sotto i 20 anni, occasionalmente oltre i 40	Infezione virale	Sì	Normali	Piuttosto gravi	Raro (5-10%)
Tipo 2	Diabete di tipo 2, Diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM), Diabete ad insorgenza adulta, Diabete chetosi-resistente, Diabete stabile, Diabete mellito di tipo 2	Oltre i 40 anni	Obesità (molto sovrappeso)	No	Da scarsi a normali	Abbastanza moderati	Molto diffuso (90-95%)

**Tabella 13.1** Informazioni sul diabete in persone non affette da McArdle (McArdle et al., 2006).

Nielsen et al. (2002a) confrontarono 6 malati di McArdle con 6 persone non affette. Somministrarono ad ognuno una bevanda zuccherata ed indagarono se il corpo avrebbe usato l'insulina per stimolare il fissaggio di glucosio da parte delle cellule muscolari. Risultò che nei soggetti con McArdle, il prelievo di glucosio indotto dall'insulina era molto più basso che nei partecipanti non affetti.

Mineo et al. (1984) somministrarono ad alcuni pazienti con McArdle del glucagone prima del test sottosforzo. Osservarono che il glucagone alleviò "i sintomi muscolari dei pazienti in fase di esercizio e migliorò le loro prestazioni". E' probabile che il glucagone abbia stimolato il fegato a rilasciare glucosio nel sangue. Esso avrebbe quindi agito allo stesso modo della bevanda zuccherata che, come è noto, aiuta i malati di McArdle ad affrontare meglio lo sforzo fisico (vedi capitolo 7.1.6.3). Gli autori evidenziano che un simile miglioramento nella capacità di esercitarsi era stato osservato anche dopo una somministrazione di glucosio, o di glucosio + insulina (l'insulina avrebbe aiutato le cellule muscolari a fissare il glucosio). Gli autori non osservarono invece alcun miglioramento nelle prestazioni dei malati di McArdle dopo somministrazione di insulina da sola, senza glucosio.

Niente lascia supporre che la malattia di McArdle possa essere associata al diabete di tipo 1 (IDDM). Davies et al. (1977) descrissero un paziente di McArdle col diabete 1. Ma, in assenza di prove che suggeriscano una relazione tra le due malattie, è probabile che si sia trattato di una semplice coincidenza.

#### **13.4.1 La resistenza all'insulina potrebbe essere conseguenza della malattia di McArdle?**

Non mi è chiaro se la resistenza all'insulina osservata in alcuni malati di McArdle sia esattamente uguale al diabete di tipo 2 (NIDDM) osservato in persone non affette da McArdle. E' possibile però che vi siano differenze importanti tra le due forme. Anche le cause della resistenza all'insulina potrebbero essere diverse in persone affette e non affette. Nielsen et al. (2002a) ipotizzarono che, nei malati di McArdle, la causa della resistenza all'insulina poteva essere l'eccessivo accumulo di glicogeno nelle cellule muscolari; questa non è certamente la causa della resistenza all'insulina nelle persone non affette da McArdle. La mia personale teoria non provata, è che quasi tutti i malati di McArdle hanno una certa resistenza all'insulina dovuta all'accumulo di glicogeno nelle loro cellule muscolari.

##### ***13.4.1.1 Alti livelli di glicogeno nelle cellule muscolari dei malati di McArdle possono causare resistenza all'insulina.***

Normalmente, l'insulina stimola le cellule muscolari a prelevare il glucosio dal flusso sanguigno. Ciò serve a mantenere costante la quantità di glucosio nel sangue e, al tempo stesso, a fornire glucosio alle cellule muscolari. Derave et al. (2000) osservarono che quantità molto alte di glicogeno nelle cellule muscolari rendevano le proteine GLUT-4 refrattarie all'insulina ("resistenti all'insulina"). Nielsen et al (2002a) confrontarono pazienti affetti da McArdle con pazienti non affetti: fecero bere a tutti una bevanda a base di glucosio e li testarono per vedere se il corpo avrebbe utilizzato l'insulina per stimolare le cellule muscolari a fissare il glucosio. Scoprirono che nei malati di McArdle il fissaggio di glucosio per azione dell'insulina avveniva molto meno che nei soggetti non affetti. La conclusione dello studio fu che l'alta concentrazione di glicogeno nei muscoli scheletrici era responsabile della resistenza all'insulina (mancato fissaggio del glucosio) nei malati di McArdle e che "la funzionalità dell'insulina è diminuita dall'alta concentrazione di glicogeno nei muscoli scheletrici". Inoltre, nei malati di McArdle, risultava ridotta anche la capacità dell'insulina di stimolare o limitare l'impiego di grassi e carboidrati come fonti di energia.

#### **13.4.1.2 La presenza nel sangue di valori elevati di alcune citochine, come la TNF- $\alpha$ e la IL-6,, indurrebbero resistenza all'insulina nelle persone malate di McArdle**

Ci sono dati che attestano che i malati di McArdle hanno livelli elevati di due citochine (minuscole proteine), la TNF- $\alpha$  e l'IL-6 (Lucia et al., 2008b). (A proposito di queste due citochine vedi capitolo 9.2.) Si è scoperto che i malati di diabete di tipo 2 (non affetti da McArdle) hanno anch'essi livelli elevati di TNF- $\alpha$ . Si sa che nei topi, questa citochina diminuisce la capacità dell'insulina di stimolare le cellule muscolari a fissare il glucosio, inibendo l'azione di trasporto di insulina delle proteine GLUT-4. Una possibile spiegazione per la resistenza all'insulina osservata nei malati di McArdle, potrebbe essere che i valori elevati di TNF- $\alpha$  (e presumibilmente di IL-6) possano ridurre la capacità dell'insulina di stimolare il prelievo del glucosio dal sangue da parte dei ricettori GLUT-4, causando la resistenza all'insulina (Teoria non comprovata.)

#### **13.4.2 La sensazione di carenza di zuccheri nel sangue riferita da numerosi malati di McArdle, nonostante i risultati dei test dimostrino il contrario (valori di glucosio elevati), si potrebbe imputare alla resistenza all'insulina, che impedirebbe alle cellule muscolari di fissare il glucosio.**

Un certo numero di persone con McArdle hanno raccontato su gruppi di chat online che provano una sensazione di mancanza di zucchero nel sangue. Se hanno resistenza all'insulina, questa sensazione si spiegherebbe col fatto che non essendo l'insulina in grado di agire, le cellule non possono prelevare il glucosio anche se il sangue ne contiene in quantità elevata. Se così fosse, l'esame del sangue mostrerebbe valori di zuccheri elevati ma la persona con McArdle avrebbe una sensazione di mancanza di zucchero. Sebbene alcuni studi abbiano confermato che esistono malati di McArdle con resistenza all'insulina, in questi studi non è stato chiesto ai malati se provavano la sensazione di una mancanza di zucchero nel sangue. Ipotizzando una risposta affermativa, sarebbe lecito domandarsi se la resistenza all'insulina nelle persone affette da McArdle potrebbe anche portare ad aumento di peso. Infatti, se gli ammalati avvertono mancanza di zucchero, potrebbero essere spinti a mangiare cibi ricchi di zuccheri o carboidrati. Se le cellule muscolari non riescono a fissare il glucosio per trasformarlo in energia utile al movimento, il glucosio in eccesso verrebbe conservato sottoforma di glicogeno o grasso. Si tratta di una teoria non comprovata. In ogni caso i malati di McArdle dovrebbero evitare il sovrappeso (vedi capitolo 4.2.3)

#### **13.4.3 L'esercizio fisico può servire a prevenire e a curare la resistenza all'insulina nelle persone non affette da McArdle**

Le persone non affette da McArdle hanno meno probabilità di sviluppare il diabete di tipo 2 se conducono uno stile di vita attivo. Infatti, "l'aumento dell'adipe addominale e la relativa perdita di massa muscolare sono strettamente associate allo sviluppo di resistenza all'insulina" (Ivy, 1997). Nelle persone non affette da McArdle quindi, l'attività fisica brucia questo grasso, previene il decadimento muscolare e stimola lo sviluppo muscolare.

Hawley (2008) rilevò che negli studi su persone non affette da McArdle con diabete di tipo 2, risulta che anche il minimo esercizio fisico fa aumentare la quantità di glucosio assorbita dalle cellule muscolari. In questo caso, il glucosio si fissa con un processo diverso, stimolato dall'esercizio. Purtroppo, l'autore fa notare che questo effetto si esaurisce dopo circa 48 ore. "Per contro, un'attività fisica ripetuta (tipo allenamento) porta ad una ripresa duratura dell'azione dell'insulina sui muscoli scheletrici delle persone obese o insulino-resistenti". Inoltre, Hawley osservò che l'attività fisica costante sembrava aumentare la capacità dei muscoli di utilizzare i grassi per produrre energia.



L'esercizio fisico risulta altrettanto efficace per i malati di McArdle (vedi capitolo 4.2.2), ma al momento ancora nessuna ricerca è stata fatta per verificare se l'attività fisica può servire a curare i malati di McArdle con resistenza all'insulina.

#### **13.4.3.1 La ricerca suggerisce che una bevanda zuccherata prima dell'esercizio può servire anche per i malati di McArdle con resistenza all'insulina, ma solo sotto stretto controllo medico**

Sebbene le bevande zuccherate non siano indicate ai malati di diabete (vedi la nota "IMPORTANTE" più sotto), sono state testate sperimentalmente su due pazienti di McArdle con resistenza all'insulina (NIDDM). Questi test sono stati realizzati sotto stretto controllo medico. Vissing e Haller (2003) testarono un malato di McArdle con NIDDM. Scoprirono che l'effetto della bevanda zuccherata su questa persona era lo stesso che sui malati di McArdle senza NIDDM. Risultati sperimentali simili erano stati riportati in precedenza da Yamuchi et al (1996), che osservarono come un paziente di McArdle con NIDDM era in grado di prelevare glucosio dal sangue mentre si esercitava. Yamuchi et al non riuscirono a dare una spiegazione esauriente di questo risultato, ma Vissing e Haller ipotizzarono che la presa di glucosio in questi malati di McArdle con NIDDM, potrebbe essere stata indotta dalle contrazioni muscolari e non da sensibilità all'insulina.

**IMPORTANTE:** Le persone affette da diabete devono evitare di assumere zucchero o bevande zuccherate. I malati di McArdle con diabete devono rivolgersi al medico prima di assumere zucchero o bevande zuccherate.

### **13.5 Non ci sono prove che la malattia di McArdle aumenti il rischio di patologie cardiache**

Il muscolo cardiaco nelle persone non affette da McArdle ha una composizione 50:50 di glicogeno-fosforilasi cerebrale e glicogeno-fosforilasi muscolare (Miranda et al., 1979, Bresolin et al., 1983). Sebbene i malati di McArdle non abbiano glicogeno-fosforilasi muscolare, la glicogeno-fosforilasi cerebrale è presente. La presenza della forma cerebrale della glicogeno-fosforilasi sembra sufficiente ad assicurare il normale funzionamento del cuore ed infatti, di norma, non si registrano problemi cardiaci nei malati di McArdle.

Nei malati di McArdle, si assiste ad un aumento del ritmo cardiaco (molto rapido) durante l'esercizio intenso (prima del "second wind"). Questa reazione all'esercizio è discussa nei dettagli al capitolo 6.4.4. L'aumento della frequenza cardiaca in fase di sforzo dura solo per poco tempo e quando il dolore muscolare obbliga la persona a fermarsi per riposare, il ritmo cardiaco si normalizza.

In un rapporto si è ipotizzato che, poichè le persone affette da McArdle in fase di allenamento non sono in grado di mantenere a lungo una frequenza cardiaca elevata (cosa auspicabile nelle persone non affette da McArdle), ciò possa portare ad un maggior rischio di problemi cardiaci o ad un aumento del colesterolo. Il verificarsi di un solo caso accertato, comunque, non è sufficiente per avallare questa teoria.

Nicholls et al. (1996) riportarono il caso di un uomo di 66 anni malato di McArdle con sintomi di angina. L'angina è un dolore al cuore causato dal restringimento delle arterie cardiache. Questo restringimento riduce il flusso sanguigno. L'angina può essere causata da diversi fattori, tra cui il colesterolo. Farmaci anti-colesterolo (statine) potrebbero servire ma, se possibile, dovrebbero essere evitati dai malati di McArdle (vedi capitolo 12.1.1).

### 13.6 Non ci sono prove che la malattia di McArdle possa causare patologie epatiche, ma può alterare i risultati dei test per le patologie epatiche.

Non esistono dati pubblicati che la malattia di McArdle possa causare patologie al fegato. Le malattie epatiche mostrano un aumento delle proteine Alanina-Transaminasi (ALT; prima chiamata SPGT) e Aspartato-Transaminasi (AST; prima chiamato SGOT), che si può misurare con un esame del sangue. Tuttavia, anche le cellule dei muscoli scheletrici contengono AST e ALT. Se si verifica danno muscolare, i livelli di queste due proteine possono subire rialzi. Tuzun et al., (2002), riferirono il caso di un malato di McArdle che presentava valori elevati di transaminasi nel sangue. Per sapere se fossero dovuti a danno muscolare, si sarebbe dovuto misurare il livello di creatin-chinasi. (nota: il rialzo di AST e ALT può dipendere dall'assunzione di farmaci, da epatite virale o da eccessivo consumo di alcolici, perciò se il vostro medico curante non conosce la malattia di McArdle, dovrete spiegargli che il rialzo può anche dipendere proprio dalla vostra malattia.)

# 14 Gli specialisti di McArdle e i medici di famiglia

Siccome la malattia di McArdle è rara, molti malati hanno difficoltà ad ottenere risposte accurate e fondate su tutti gli aspetti della malattia, tra cui la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita. Potrebbero quindi trovare molto utile consultare uno specialista che abbia una conoscenza specifica della malattia di McArdle. Il primo punto a favore di uno specialista è che conosce la malattia e, presumibilmente, ha incontrato un gran numero di malati di McArdle che gli hanno offerto un quadro completo delle principali differenze nei sintomi tra uomini e donne e della loro evoluzione in base all'età. In secondo luogo, uno specialista potrebbe già essersi imbattuto in patologie secondarie e complicanze (per es. la gotta). Inoltre, sarebbe in grado di confermare la diagnosi di McArdle, di offrire consigli su come innescare il "second wind" e di aggiornarvi sui metodi di cura. Infine, dovrebbe essere in grado di dialogare con voi su come affrontare i problemi legati alla malattia, come la mioglobinuria e le contratture. Gli specialisti di McArdle, spesso si interessano anche ad altre malattie muscolari simili, o alle altre glicogenosi, e questo potrebbe essere un ulteriore punto in loro favore, in quanto potrebbero essere al corrente di informazioni che, indirettamente, riguardano anche la malattia di McArdle.

Il più delle volte, i malati di McArdle si rivolgono al loro medico curante per questioni legate alla salute (anche per avere consigli su problemi o disagi estranei alla malattia di McArdle). Aneddoticamente, molti di loro lamentano che il proprio medico di famiglia non sa molto sulla malattia di McArdle. Oltre a spiegargli che la malattia di McArdle può rendervi più a rischio di sviluppare altre patologie/condizioni, come la gotta e la resistenza all'insulina, è importante anche ricordare al vostro medico curante che non tutti i vostri problemi e sintomi devono per forza essere collegati alla malattia di McArdle.

Tenere un archivio degli esami e dei trattamenti effettuati (risultati dei test, valori di CK, prescrizioni di farmaci, ecc.) può servire per monitorare la vostra condizione nel tempo e come promemoria in caso decidiate di cambiare medico curante o di consultare un altro specialista di McArdle.

## 14.1 Gli specialisti di McArdle

Ci sono molti medici professionisti che sono fortemente interessati alla malattia di McArdle e che si sono specializzati su questa forma di glicogenosi; alcuni sono elencati più sotto. La McArdle Clinic di Londra è l'unica clinica per McArdle nel Regno Unito, al quale devono rivolgersi i malati britannici su consiglio del loro medico curante. Ulteriori informazioni sulla clinica sono disponibili al sito web dell'AGSD-UK. A volte, anche i malati residenti in Irlanda possono accedere a questa clinica. Negli Stati Uniti, la Muscular Dystrophy Association (MDA) è in grado di mettere in contatto i malati con lo specialista più vicino. Molti specialisti di McArdle svolgono ricerche e sperimentazioni cliniche sulla malattia, oltre a ricevere i pazienti presso un ambulatorio. Vi sono divergenze di opinioni tra gli specialisti di McArdle, per esempio su quale sia la dieta ideale per i malati di McArdle (vedi capitolo 6.6), perciò sappiate che i consigli ricevuti da uno specialista potrebbero non essere pienamente condivisi da un altro.

### **14.1.1 Perché consultare uno specialista di McArdle**

Consultare uno specialista può essere molto utile ai malati di McArdle. A differenza del vostro medico curante, uno specialista ha una conoscenza molto più approfondita della malattia. Inoltre, uno specialista può essere in grado di:

- Confermare se la diagnosi di McArdle è corretta.
- Insegnarvi come innescare il “second wind”
- Fornirvi informazioni sui sintomi classici di McArdle e relative varianti
- Guidarvi nella scelta fisioterapica e consigliarvi sulla dieta
- Informarvi sulle cure disponibili e sugli ultimi risultati della ricerca
- Fornire una consulenza genetica se necessaria
- Proporvi di partecipare a test clinici per la cura della malattia
- Redigere una lettera/nota/foglio informativo sulla malattia di McArdle da portare con voi in ospedale e da mostrare ai dottori e agli infermieri in caso di intervento di emergenza (per esempio, in caso di grave danno muscolare).
- Stabilire una cura personalizzata se si verifica un episodio di mioglobinuria. La mioglobinuria è il segnale più evidente che si è verificato un danno muscolare. Si riconosce a vista, senza bisogno di esami medici. Lo specialista potrà decidere insieme a voi se una lieve mioglobinuria possa essere curata a casa (per es., bevendo molti fluidi), oppure se ogni volta dobbiate andare in ospedale. (Aneddoticamente, questa scelta sembra variare da persona a persona, ma la decisione di curare la mioglobinuria in casa deve essere concordata con uno specialista.)
- Stabilire come curare le contratture: se prescrivere o meno un forte antidolorifico (aneddoticamente, i malati di McArdle riferiscono che i normali antidolorifici non sono abbastanza efficaci contro il dolore da contrattura). Se l’antidolorifico viene prescritto, lo specialista deve fornire istruzioni chiare e precise su quando e come assumere il farmaco (per es. quante pillole e ogni quanto tempo), se è compatibile con gli eventuali altri farmaci che state prendendo e se potrebbe compromettere la vostra capacità di guidare o manovrare una macchina.

#### **14.1.1.1 La UK McArdle Clinic**

La UK McArdle Clinic di Londra è una delle poche cliniche per McArdle esistenti al mondo. In precedenza, era ospitata presso il RJA Orthopaedic Hospital di Oswestry, nello Shropshire. Nel 2010 fu trasferita presso il National Hospital for Neurology and Neurosurgery di Londra, WC1N 3BG. Ho frequentato più volte la clinica (mentre era ubicata ad Oswestry) negli anni tra il 2005 e il 2008, in qualità di osservatrice ed ho assistito a consulte tra pazienti e la dott.ssa Quinlivan ed altri membri del suo team. La clinica offre ai malati di McArdle l’opportunità di incontrare specialisti di varie discipline. La dott.ssa Ros Quinlivan è uno dei più eminenti specialisti di McArdle; principalmente incontra i pazienti, ma partecipa anche a sperimentazioni cliniche e collabora con altri specialisti che conducono ricerche su McArdle in ogni parte del mondo. I membri della clinica multi-disciplinare comprendono anche un fisioterapista specializzato in problemi neuromuscolari, un dietologo ed un fisiologo del movimento (che misura la resistenza allo sforzo ed insegna ai malati come raggiungere il “second wind”). La dott.ssa Quinlivan dirige anche ambulatori per altre malattie muscolari, perciò il suo team vanta una vasta esperienza nel campo delle malattie muscolari e dei problemi ad esse collegati.

### **14.1.2 Quanto costa consultare uno specialista di McArdle**

Nel Regno Unito, le visite presso la McArdle Clinic sono regolate dal Servizio Sanitario Nazionale (NHS). Il paziente non deve pagare per la consulta, ma potrebbe dover pagare per le eventuali prescrizioni.

In molti altri paesi i pazienti, o pagano direttamente ogni volta, o dispongono di un'assicurazione che copre i costi sanitari. Aneddoticamente, alcuni pazienti riferiscono che certi specialisti non accettano il rimborso delle assicurazioni a pagamento delle loro parcelle. E' dunque consigliabile, prima di fissare l'appuntamento per una visita, informarsi sulle modalità di pagamento ed assicurarsi che i rimborsi delle assicurazioni vengano accettati.

## **14.2 Il vostro medico di famiglia: come aiutarlo a curarvi, quali informazioni dargli e cosa ricordargli**

Molti malati di McArdle lamentano che il proprio medico curante non sappia molto sulla malattia di McArdle. Sugerirei di proporre al vostro medico di procurarsi e leggere il manuale "La malattia di McArdle: che cosa i neurologi devono sapere?" a cura di Alejandro Lucia, Gisela Nogales-Gadea, Margarita Pérez, Miguel A. Martín, Antoni L. Andreu e Joaquín Arenas. Si tratta di un documento molto utile ed esaustivo (oltre che conciso), che riassume tutte le informazioni "chiave" sulla malattia di McArdle.

### **14.2.2 Cose importanti da ricordare al vostro medico di famiglia**

- Che ogni farmaco prescrittovi non abbia come effetto collaterale la rabdomiolisi (vedi capitolo 5). Se non ha questo effetto collaterale, dovete comunque decidere insieme al vostro medico come monitorare o ridurre il rischio di rabdomiolisi. Un sistema valido per prevenire il danno muscolare, sarebbe quello di misurare i livelli di creatin-chinasi nel sangue.
- Che livelli elevati di CK, anche a riposo, sono normali nei malati di McArdle
- Che nei malati di McArdle è più probabile che un rialzo dei livelli delle proteine AST e ALT nel sangue sia indice di danno muscolare, piuttosto che di danno epatico (vedi capitolo 13.6).

La malattia di McArdle vi rende più a rischio di sviluppare altre malattie/condizioni, come la resistenza all'insulina (vedi capitolo 13.4) o la gotta (vedi capitolo 13.1).

#### **14.2.2.1 Non tutto va imputato alla malattia di McArdle**

Occorre ribadire che non tutti i vostri problemi o sintomi sono dovuti alla malattia di McArdle: se siete affetti da McArdle, il vostro medico curante potrebbe presumere che ogni altro sintomo o disturbo di cui soffrite sia riferibile alla malattia. Tuttavia, a meno che vi sia un'evidente relazione tra McArdle e il secondo problema /malattia, è importante che il secondo problema sia esaminato a fondo e trattato in modo appropriato. (Potreste dover ricordare al vostro medico di famiglia che altri sintomi o problemi potrebbero essere completamente estranei alla malattia di McArdle.)

## **14.3 Diventate voi stessi il vostro esperto di McArdle**

Se avete una condizione medica in corso (come la malattia di McArdle), potrebbe tornarvi utile tenere un archivio personale degli esami e delle cure a cui vi siete sottoposti. In particolare, ciò servirebbe nel caso vi rivolgeste, nel tempo, a diversi specialisti, o se doveste trasferirvi e comunicare al nuovo medico curante la vostra storia medica.

Potrebbe anche risultare utile annotarsi osservazioni o idee da riferire in futuro come, per esempio, cose su McArdle ascoltate sui media o apprese dai gruppi chat online.

Ecco alcuni esempi di informazioni da annotarsi :

- Esami eseguiti e relativi risultati. Se, per esempio, monitorate regolarmente il livello di CK nel sangue, col tempo scoprirete qual è il livello “normale” per voi. (se il CK è più alto del solito, annotate quale attività stavate svolgendo prima di essere sottoposti al test.)
- Medicine prescritte. Terminato un ciclo di cura, potreste incollare la scatola o il foglietto illustrativo del farmaco nel vostro archivio. Informazioni utili a questo proposito sono: casa farmaceutica, principi attivi (o tutti gli ingredienti), nome commerciale del prodotto, data di inizio e di fine della somministrazione, effetti positivi (problema risolto) o negativi (es., effetti collaterali).
- Integratori o medicine omeopatiche, cambiamenti nella dieta o nell’attività fisica (si raccomanda di consultare prima il medico).
- Incidenti e sensazioni nella vita quotidiana. Se, per esempio, andate a camminare sulla spiaggia e più tardi si manifestano forti contratture, o se vi accorgete che i vostri sintomi migliorano d’estate piuttosto che d’inverno.

Annotazioni come queste possono aiutarvi a seguire l’evoluzione della malattia e a capire se, nel tempo, peggiora o rimane costante. Annotando i trattamenti eseguiti potrete constatare quali vi hanno giovato e quali invece hanno prodotto effetti negativi.

Fonti online:

Ulteriori informazioni sulla UK McArdle Clinic sul sito web dell’AGDS-UK:

[www.agsd.org.uk/tabid/1143/default.aspx](http://www.agsd.org.uk/tabid/1143/default.aspx)

Per contattare specialisti di McArdle in USA, consultare il sito web della Muscular Dystrophy:

[www..muscular-dystrophy.org](http://www..muscular-dystrophy.org)

# 15 Modelli di McArdle possono essere utilizzati per testare le cure

Animali con la malattia di McArdle o cellule ottenute in laboratorio che simulino la malattia sono noti come “modelli”. Essi rappresentano un sistema utile per testare potenziali cure e, in caso di effetti collaterali negativi, sono più sicuri che le sperimentazioni su umani. Per molte altre malattie muscolari, si possono usare cellule muscolari ottenute da biopsia di una persona affetta. Queste cellule muscolari vengono cresciute in vitro per poter essere utilizzate per testare gli effetti di una potenziale cura. Sfortunatamente, questa tecnica non funziona molto bene con la malattia di McArdle poiché, una volta che le cellule muscolari sono prelevate dal corpo, smettono di produrre la glicogeno-fosforilasi muscolare. Le cellule muscolari delle persone non affette, invece, producono grandi quantità di glicogeno-fosforilasi all'interno del corpo, ma continuano a produrne in quantità minime anche all'esterno. Ciò significa che le cellule muscolari dei malati di McArdle, difficilmente potrebbero essere utilizzate in laboratorio per testare una cura perché, anche se si scoprisse un sistema efficace per attivare la glicogeno-fosforilasi mutante, l'enzima non verrebbe prodotto al di fuori del corpo! Un altro problema è che le cellule cresciute in vitro cominciano a produrre le forme cerebrale ed epatica della glicogeno-fosforilasi, che sono così simili alla forma muscolare da rendere difficile capire se una potenziale cura causi effettivamente un aumento della glicogeno-fosforilasi muscolare. I modelli animali della malattia di McArdle sono, quindi, particolarmente preziosi.

Si è visto che la malattia di McArdle si manifesta naturalmente nelle pecore e nei bovini che la ereditano, come gli umani, in modo autosomico recessivo. Anche gli animali presentano livelli ridotti di glicogeno-fosforilasi muscolare ed accumulo di glicogeno nelle cellule muscolari. Come gli umani, inoltre, le pecore con McArdle fanno fatica ad esercitarsi. Questi animali, quindi, hanno i requisiti per essere utilizzati dagli scienziati per sviluppare le conoscenze sulla malattia e per testare nuove cure. È molto importante riuscire a testare gli effetti delle cure all'interno del corpo per verificare, ad esempio, se un medicinale somministrato per bocca possa circolare in tutto il corpo attraverso il flusso sanguigno, fino ad arrivare ai muscoli.

## 15.1 I modelli possono essere utilizzati per testare potenziali cure

Molti ricercatori stanno lavorando a possibili cure per la malattia di McArdle. Spesso non è opportuno testare i trattamenti direttamente sugli umani, per il rischio di effetti negativi o nulli. In fase di sviluppo della cura, i primi esperimenti vengono effettuati su cellule modificate in modo da simulare la malattia. Se si ottengono risultati positivi, la cura viene testata sugli animali, generalmente topi, ma a volte anche uccelli o specie diverse. Se i risultati sono ancora positivi (con effetti negativi trascurabili o nulli), si può procedere alla sperimentazione sull'Uomo. Le cellule trattate in modo da simulare la malattia ed animali con la malattia, sono detti “modelli”. I modelli animali di McArdle potrebbero fornire importanti informazioni sulla malattia, nonché una preziosa opportunità per testare possibili metodi di cura. Attualmente, esistono due modelli animali della malattia di McArdle: i bovini di razza Charolais (Angelos et al., 1995) e le pecore Merino (Tan et al., 1997). In entrambi i modelli la malattia sorge spontaneamente; hanno quindi tutte le caratteristiche per servire da cavie per potenziali cure che, se risultano efficaci, potrebbero servire a curare i malati umani di McArdle.

### 15.1.1 Pecore con la malattia di McArdle

Il modello pecora di McArdle è stato identificato in Australia (Tan et al., 1997). La mutazione è un po' complessa: semplificando al massimo, la sequenza di aminoacidi si mischia nella parte finale e risulta più corta del normale. Nella pecora di McArdle, la quantità di mRNA del gene *PYGM* è ridotta a solo il 20% del normale (una pecora portatrice produce circa la stessa quantità di mRNA *PYGM* di una pecora sana) (Walker, 2006). Le pecore di McArdle non solo non hanno glicogeno-fosforilasi muscolare attiva (Tan et al., 1997; Walker, 2006), ma non presentano traccia nemmeno della proteina non attiva (Walker, 2006). Si è anche osservato che le pecore di McArdle hanno intolleranza all'esercizio (non riescono a correre), sebbene non mostrino i classici sintomi legati alla malattia, cioè scarsa resistenza allo sforzo o mioglobinuria (Walker, 2006). La biopsia muscolare rivelò l'assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva e un eccessivo accumulo di glicogeno. (Tan et al., 1997). Walker (2006), osservò pecore portatrici con circa il 45% del livello normale di glicogeno-fosforilasi, mentre Tan et al. (1997) ne esaminarono altre con livelli di enzima tra il 24 e il 62% del normale.

### 15.1.2 Mucche con la malattia di McArdle

Nel 1995, si trovarono sei mucche Charolais con rabdomiolisi. La biopsia muscolare rivelò concentrazioni elevate di glicogeno muscolare ed assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. Le mucche di McArdle hanno quantità ridotte di glicogeno-fosforilasi muscolare e quantità maggiori di glicogeno nelle cellule dei muscoli scheletrici, rispetto alle mucche non affette (Angelo et al., 1995; Tsujino et al., 1996). Ogni mucca aveva un antenato comune da parte di entrambi i genitori, indice di ereditarietà autosomica recessiva. (Angelo et al., 1995). Tsujino et al. (1996), identificarono la mutazione R490W. Tale mutazione ammette la presenza di mRNA *PYGM* ma causa una riduzione della quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare prodotta.

### 15.1.3 Topi e ratti modelli di McArdle

Benchè vari gruppi di ricerca stanno lavorando su topi geneticamente modificati affinché possano costituire modelli di McArdle (Lucia et al., 2008a) non risulta, a tutt'oggi, alcuna pubblicazione in merito. A questo scopo si sono esplorati diversi procedimenti fisici, che hanno contribuito a chiarire ulteriormente il meccanismo della glicogeno-fosforilasi, ma che non sono stati utilizzati per testare nuove terapie per la cura della malattia. Tra le tecniche praticate, citiamo l'iniezione di sodio iodoacetato nei ratti maschi adulti (Brumback, 1980), che risultò in crampi muscolari durante l'esercizio e in rabdomiolisi, valori elevati di creatinasi e danno alle fibre muscolari, successivamente all'esercizio. Gorin et al. (1996), bloccarono le contrazioni dei muscoli degli arti posteriori di alcuni ratti con iniezioni di tossina botulinica A (che viene anche impiegata in cosmetica). Ciò inibì per 10-12 giorni la trasmissione ai muscoli dei segnali nervosi per stimolare le contrazioni. Baker et al. (2006) utilizzarono un inibitore per disattivare la glicogeno-fosforilasi muscolare creando così, al di là delle loro intenzioni, un modello della malattia di McArdle.



#### 15.1.4 Coltura di cellule muscolari da persone affette e non affette da McArdle

La coltura di cellule muscolari prelevate da pazienti di McArdle, potrebbe fornire un utile modello della malattia. Queste cellule, ottenute tramite biopsia muscolare, verrebbero cresciute in un laboratorio di ricerca ("coltura in vitro"), per poi essere utilizzate per testare potenziali metodi di cura. Le cellule muscolari sono state impiegate con successo per la creazione di modelli di molte altre malattie umane ma, sfortunatamente, non della malattia di McArdle. Il problema è che la glicogeno-fosforilasi muscolare non viene prodotta dalle cellule muscolari prima che i muscoli raggiungano il pieno sviluppo. Prima di allora, i muscoli immaturi producono un'isoforma diversa, la glicogeno-fosforilasi cerebrale, nota anche come glicogeno-fosforilasi fetale. (che viene prodotta anche dalle cellule muscolari immature (nuove) che ricrescono dopo un danno muscolare. Vedi capitolo 6.5.4.)

La questione se le cellule muscolari in coltura possano produrre glicogeno-fosforilasi, è confusa e contraddittoria. Sato et al. (1997), osservarono che le colture di cellule muscolari da persone affette e non affette da McArdle non producevano glicogeno-fosforilasi muscolare. Al contrario, esistono due studi pubblicati (Meienhofer et al., 1977; Martinuzzi et al., 1993) che attestano la "riapparizione" nelle cellule muscolari di McArdle in coltura, di glicogeno-fosforilasi muscolare nonostante l'assenza di enzima nella biopsia muscolare dello stesso paziente di McArdle. E' difficile interpretare questi risultati non conoscendo la mutazione specifica, poiché alcune mutazioni consentono la produzione dell'enzima e, persino, una certa funzionalità dello stesso.

Se cellule muscolari vengono coltivate in vitro insieme a cellule nervose, si ha una "innervazione". Coltivare insieme cellule muscolari e nervose favorisce la maturazione delle cellule muscolari. (Se cellule muscolari vengono cresciute in vitro senza cellule nervose si parla di coltura "aneurale".) Numerosi studi effettuati da Andrea Martinuzzi hanno mostrato che solo minime quantità di mRNA glicogeno-fosforilasi muscolare e di enzima sono prodotte da cellule muscolari in coltura aneurale, a meno che non vengano innervate con cellule nervose espiantate da ratto o pulcino (Martinuzzi et al, 1986, Martinuzzi et al., 1988; Martinuzzi et al., 1993).

Inizialmente, alcuni studi furono limitati da una scarsa conoscenza delle diverse forme di fosforilasi, dalla mancanza di anticorpi specifici (che servono per individuare e distinguere le diverse isoforme), e dall'assenza di informazioni sui diversi tipi di mutazioni presenti in ogni singolo malato di McArdle. E' probabile che alcuni dei casi sopracitati si spieghino con lo scambio della forma cerebrale o epatica per la forma muscolare della glicogeno-fosforilasi. DiMauro et al. (1978) riferirono che l'isoforma cerebrale risultava essere l'isoforma principale nelle colture in vitro delle cellule muscolari dei malati di McArdle. Martinuzzi et al. (1986;1993) osservarono che circa il 40% di glicogeno-fosforilasi attiva nelle colture innervate e il 60% nelle colture aneurali era rappresentata dall'isoforma cerebrale più, forse, l'isoforma epatica. Gorin et al. (1989) si avvidero che cellule da muscoli scheletrici di ratto espantate e coltivate in vitro producevano "isoforme di fosforilasi non muscolari". Uno studio recente di Nogales-Gadea et al. (2010) ha confermato che colture in vitro di cellule muscolari da persone affette e non affette da McArdle, hanno prodotto le isoforme cerebrale ed epatica di glicogeno-fosforilasi. Nelle colture delle persone non affette, però, si è rilevata anche la presenza di una piccola quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare.

I problemi connessi all'uso di colture in vitro di cellule muscolari come modelli di McArdle o McArdle, pertanto sono:

- Solo quantità minime di glicogeno-fosforilasi muscolare vengono prodotte da cellule muscolari da persone non affette, coltivate in vitro.

- Le colture in vitro di cellule muscolari producono anche le isoforme cerebrale ed epatica; le tre isoforme sono così simili tra loro che è difficile capire se c'è una completa assenza di glicogeno-fosforilasi muscolare nelle cellule provenienti da persone malate di McArdle e se un certo trattamento può aver causato la "riapparizione" dell'isoforma muscolare
- A meno che venga eseguita una speciale (e complessa) procedura chiamata "*immortalizzazione*", le cellule muscolari si possono coltivare solo per un certo periodo di tempo, dopo di che smettono di crescere. Ciò limita il tempo che si può destinare alla sperimentazione sulle colture cellulari ed obbliga a ripetere le biopsie muscolari allo scopo di ottenere cellule muscolari fresche da crescere in vitro.

#### **15.1.5 Creazione di modelli cellulari da malati di McArdle**

La mia tesi di dottorato consisteva nel creare altri tipi di modelli cellulari per la malattia di McArdle (Wright, 2009). Questi modelli cellulari sono stati prodotti per superare /evitare i problemi legati all'utilizzo di cellule muscolari. Al momento questa ricerca non è ancora stata pubblicata, ma una descrizione dettagliata della stessa sarà allegata a questo capitolo a tempi brevi.

## **15.2 I modelli animali e cellulari possono essere impiegati per testare potenziali terapie per la malattia di McArdle**

Come verrà discusso nel prossimo capitolo (capitolo 16), la pecora modello di McArdle è stata utilizzata per testare diverse potenziali terapie per la malattia di McArdle. Questo modello offre il vantaggio di essere un animale completo, il che consente di poter esplorare e cercare di superare la difficoltà di far circolare il trattamento in tutto il corpo, fino nei muscoli. Tuttavia, le pecore sono più costose da mantenere che le cellule in coltura. Il modello bovino di McArdle non è mai stato utilizzato per testare trattamenti, probabilmente perché le mucche sono grandi e costose da mantenere. I modelli costituiti da colture cellulari sono stati utilizzati per testare potenziali cure e anche di questi si parlerà nel prossimo capitolo.

# 16 Potenziali terapie per la malattia di

## McArdle

Al momento, la migliore cura disponibile per i malati di McArdle è un'attività fisica moderata regolare. Sono state suggerite molte altre potenziali terapie: alcune sono state testate sull'Uomo, o su animali o cellule modelli di McArdle, ma allo stato attuale l'esercizio fisico è l'unica terapia in uso per contrastare la malattia.

L'approccio genico consisterebbe nel correggere la sequenza del DNA del gene *PYGM* in ogni cellula muscolare, o nel fornire un'ulteriore copia "corretta" del gene ad ogni cellula muscolare. La terapia genica tuttora considerata troppo pericolosa per essere utilizzata sugli umani, tranne nei casi di malattie che comportano un serio pericolo di vita.

Altri trattamenti potrebbero consistere in farmaci che manipolino il meccanismo della cellula in modo tale che questa ignori i codoni di stop prematuro e produca un enzima completo. L'*Ataluren* (un nuovo farmaco, già noto come *PTC124*), ed una famiglia di antibiotici (amino glucosidi), hanno prodotto questo effetto in alcuni modelli di malattie muscolari simili a McArdle. Questi trattamenti farmacologici, tuttavia, richiedono la presenza dell'mRNA e quindi non dovrebbero funzionare per quelle mutazioni (come la R50X, una delle più comuni) che comportano la distruzione dell'mRNA.

La terapia di reintegrazione dell'enzima (per cui l'enzima è iniettato nel flusso sanguigno) non ha molte probabilità di successo con la malattia di McArdle perché non raggiunge la parte della cellula muscolare interessata. Un approccio alternativo sarebbe di usare dei farmaci (ad es. il valproato) per stimolare il corpo a produrre la glicogeno-fosforilasi cerebrale. Questa forma dell'enzima funziona pressoché allo stesso modo della forma muscolare ed è prodotta nelle cellule muscolari da prima della nascita fino ai primi momenti di vita. La fase iniziale della sperimentazione sulla pecora modello di McArdle appare promettente, ma occorrono ulteriori studi.

### 16.1 Terapie per correggere o sostituire la sequenza genomica del *PYGM*

La malattia di McArdle è causata da mutazioni nel gene *PYGM*. Esistono diverse terapie che potrebbero correggere o sostituire queste mutazioni.

#### 16.1.1 Terapia genica per fornire una copia normale del gene *PYGM*

La terapia genica potrebbe essere impiegata per fornire ai malati di McArdle una copia aggiuntiva senza mutazioni del gene *PYGM*. Se questo nuovo gene funzionasse bene, potrebbe cambiare i sintomi della persona malata fino a renderli simili a quelli di un portatore, cioè nulli. Tra le tecniche che consentono di inserire una copia aggiuntiva del gene *PYGM* nelle cellule, c'è un tipo di elettroshock (Yoshida et al., 2004) che utilizza un virus modificato detto "*adenovirus*" per far entrare all'interno del corpo la copia aggiuntiva del gene; oppure per prelevare le cellule muscolari da una persona malata, aggiungere il gene in vitro

tramite adenovirus e poi reinserire le cellule muscolari modificate nel corpo del paziente (Neuvelte, 1995). Gli adenovirus sono un'opzione molto interessante perché sono molto efficienti nel far entrare il gene nelle cellule, possono facilmente essere prodotti in alte concentrazioni e sono già stati abbondantemente testati (Parker et al., 2008).

Tuttavia, allo stato attuale, i rischi legati alla terapia genica la rendono inaccettabile come strumento di cura. I rischi potenziali della terapia genetica comprendono:

- Una reazione immunitaria alla nuova proteina (in questo caso la glicogeno-fosforilasi muscolare).
- Una reazione immunitaria all'adenovirus.
- Il nuovo gene potrebbe entrare nel genoma della cellula in una zona che interferisce con la crescita o la sopravvivenza della cellula stessa (con possibili effetti cancerogeni.)
- Esiste anche la preoccupazione che, nonostante l'adenovirus sia stato modificato per renderlo sicuro, potrebbe legarsi a parte della sequenza del DNA del virus che spontaneamente si trova nel genoma umano ed insieme dar luogo ad un virus più pericoloso.

Il sistema immunitario è la naturale difesa del corpo contro organismi come parassiti e vermi, batteri e virus (ad es. l'adenovirus), che minacciano di invadere il corpo. Sebbene l'adenovirus usato per la terapia genica sia stato reso inattivo in modo da non danneggiare il corpo, quest'ultimo potrebbe ancora riconoscerlo come virus e scatenare una reazione immunitaria per cercare di distruggerlo. Una reazione immunitaria è ancora più probabile se il corpo è esposto ad una nuova proteina a cui non è abituato. Poiché la maggior parte dei malati di McArdle sono privi di glicogeno-fosforilasi muscolare, se la terapia genica porta alla produzione della proteina, il corpo potrebbe non riconoscerla e scambiare per un organismo estraneo. Ciò scatenerebbe una reazione immunitaria contro l'enzima (vedi capitolo 16.3.2).

Allo stato attuale, la terapia genica è stata testata solo su persone con malattie ad alto rischio di vita. La SCID collegata al cromosoma X (SCID-X1) è una malattia ereditaria dei bambini che annulla il sistema immunitario e li espone costantemente all'azione di virus e batteri. I bambini malati di SCID-X1 sono anche chiamati "*bubble boy/bubble girl*". Schwarzwaelder et al. (2007) realizzò un esperimento in cui dieci bambini malati di SCID-X1 furono trattati con una specie di virus modificato chiamato *retrovirus gamma*, che avrebbe dovuto dotarli di una copia normale di un gene, per curare la malattia. Il trattamento migliorò il loro sistema immunitario senza gravi effetti collaterali almeno per i successivi 5 anni. Tuttavia, a oltre 9 mesi dalla fine del trattamento, furono esaminate alcune cellule dei bambini sottoposti alla cura e si scoprì che in alcuni casi il retrovirus si era inserito nel genoma delle cellule in zone che contenevano geni importanti per la crescita e la sopravvivenza delle cellule, che potrebbero essere stati disturbati.

La terapia genica per la malattia di McArdle, che consiste nel fornire una copia aggiuntiva (normale) del gene *PYGM*, prevede che la nuova copia venga inserita in una zona "a caso" del genoma della cellula. Ora, è molto probabile che si tratti di una zona attualmente in uso (Berns e Linden, 1995). Alcuni geni servono a prevenire il cancro (geni oncosoppressori) e se la nuova copia del gene *PYGM* venisse inserita in uno di questi geni e gli impedisse di funzionare, ciò potrebbe aumentare il rischio di sviluppare un tumore (Temin, 1998). Può anche accadere che il gene *PYGM* entri in un altro gene importante disattivandolo (Nienhuis et al., 2006). È impossibile prevedere le conseguenze della disattivazione di un gene essenziale. Tale rischio rende la terapia genica un'opzione ancora impraticabile per la cura della malattia di McArdle.

Il trasferimento del gene è stato sperimentato su alcuni modelli cellulari della malattia di McArdle. Baque et al. (1994) usarono l'adenovirus come vettore per introdurre glicogeno-fosforilasi muscolare di topo in

cellule muscolari di topo che erano state cresciute in vitro per un tempo molto lungo (l'insieme di questo tipo di cellule fu chiamato C2C12). La quantità di mRNA glicogeno-fosforilasi muscolare e la quantità di enzima attivo presente nelle colture di cellule aumentarono lungo un periodo di 20 giorni. Un adenovirus contenente l'intera catena della fosforilasi muscolare umana fu inserito in colture di cellule muscolari provenienti da muscoli di persone e pecore malate di McArdle. Gli autori sostengono che ciò causò la produzione di glicogeno-fosforilasi muscolare, suggerendo di testare questo trattamento nei muscoli di persone malate di McArdle (Pari et al., 1999). Tuttavia, penso che i risultati siano opinabili, poiché l'anticorpo era reattivo "a tutte le isoforme" e quindi anche alle isoforme epatica e cerebrale, che sono normalmente presenti nelle colture di cellule muscolari (vedi capitolo 15.1.4).

### **16.1.2 Correzione mirata della mutazione nel gene *PYGM***

Anziché aggiungere l'intera nuova copia del gene *PYGM*, (come descritto al capitolo 16.1.1), si potrebbe correggere la specifica mutazione all'interno del gene. Questa tecnica si chiama "correzione del gene in vivo" e potrebbe essere un'alternativa alla terapia di sostituzione del gene (Thorpe et al., 2002). Inoltre, siccome correggerebbe il gene *PYGM*, potrebbe fornire una cura a lungo termine della malattia. Il maggior vantaggio del correggere una copia difettosa di un gene all'interno del genoma *in situ*, è che una volta riparata, la cellula potrebbe riprendere il normale controllo della produzione dell'enzima: sarebbe una cura permanente in quanto il gene corretto verrebbe tramandato durante il processo di crescita e divisione della cellula.

Le tecniche per correggere la mutazione in modo mirato sono complesse. A grandi linee, si tratta di inserire nella cellula che contiene la sequenza corretta un breve segmento di DNA, che verrà utilizzato dalla cellula come modello per correggere il gene all'interno del genoma con un processo chiamato "ricombinazione omologa". Talvolta un pezzetto di proteina (*peptide portatore*) può essere aggiunto alla fine del segmento di DNA per stimolare la cellula ad usarlo per riparare il gene (Svasti et al., 2009). Una tecnica alternativa consiste nell'utilizzare particolari enzimi che tagliano il DNA: ciò stimola la cellula a riparare e correggere il gene. Proteine chiamate "*zinc finger nucleases*" sono utilizzate per dirigere la correzione e la ricombinazione omologa di una zona del gene (Paques e Duchateau, 2007).

Il problema delle attuali tecniche di correzione genica in vivo sta nella difficoltà di eseguirla con successo in tutte le cellule del corpo dell'animale, poiché il processo non pare funzionare molto bene (in un topo modello di distrofia muscolare di Duchenne, la correzione è riuscita in meno dello 0,1% delle cellule (Kapsa et al, 2001)). Potrebbe essere necessario inserire ripetutamente nelle cellule i segmenti di DNA (Kapsa et al, 2001). Inoltre, c'è il rischio che i segmenti di DNA interferiscano con altri geni bloccandone l'attività, con conseguenze a lungo termine non prevedibili.

La correzione genica in vivo è stata utilizzata con successo su svariati modelli animali di malattie: correzione di un pesce zebra modello della malattia di Menkes mediante oligonucleotidi antisenso (Madsen et al., 2008); correzione di un topo modello della malattia di Pompe (GSD II) mediante oligonucleotidi a singolo filamento (Lu et al., 2003) e correzione del topo mdx modello della distrofia muscolare di Duchenne mediante ricombinazione omologa (Kapsa et al., 2001).

#### **16.1.2.1 Test di terapia genica in vivo nella pecora modello della malattia di McArdle**

La correzione genica mediante adenovirus è stata testata sulla pecora modello di McArdle (Mc Howell, 2006). Due diversi tipi di adenovirus con ciascuno una copia del gene umano *PYGM*, furono iniettati nei muscoli scheletrici della pecora di McArdle. L'iniezione causò danno muscolare che, a sua volta, portò alla produzione delle isoforme cerebrale ed epatica da parte delle cellule muscolari "immature" che si stavano rigenerando. Le cellule muscolari iniettate con l'adenovirus, effettivamente produssero glicogeno-fosforilasi muscolare. Nonostante questo fosse un grande successo, la produzione dell'isoforma muscolare restò però limitata alla regione iniettata e non si estese ad altre zone del muscolo. Come suggerito dagli stessi autori, occorrerebbe un metodo per diffondere l'adenovirus in tutte le regioni del corpo.

## 16.2 Terapie per ignorare le mutazioni nella trascrizione dell'mRNA e consentire la produzione della proteina glicogeno-fosforilasi muscolare completa

### 16.2.1 "Read-through" di codoni stop prematuri mediante farmaci aminoglicosidi

Più di 1800 malattie umane genetiche ereditarie (il 70% dei casi) possono essere causate da codoni stop prematuri (Kellermayer, 2006; Welch et al., 2007) che, solitamente, hanno come effetto la cancellazione di una proteina. I codoni stop prematuri possono però anche produrre proteine accorciate (tronche), che causano scompiglio nella cellula con conseguente rischio di sviluppo di una malattia (Fricchmeyer e Dietz, 1999).

Gli aminoglicosidi sono una categoria di antibiotici già utilizzati sugli umani. Essi possono legarsi a diverse parti del ribosoma ed interferire con la produzione di proteine. In piccole dosi, vengono utilizzati per permettere al ribosoma di ignorare ("read-through") i codoni stop prematuri per ottenere la proteina intera. Tuttavia, in concentrazioni più alte, questo processo può causare la distruzione della cellula. Wolstencroft et al. (2005) testarono sei aminoglicosidi: *geneticina*, *gentamicina*, *lividomicina*, *streptomycin*, *tobramicina* e *amicacina* in un modello cellulare di atrofia muscolare spinale. L'atrofia muscolare spinale è una malattia causata dalla mancanza di numerose proteine SMN. Gli autori osservarono che due degli aminoglicosidi causarono il "read-through" dei codoni stop prematuri, aumentando i livelli delle proteine SMN. Kimura et al. (2005) trattarono cellule muscolari modello della distrofia muscolare di Duchenne con la gentamicina, che causò il "read-through" del codone stop prematuro nel gene della distrofina.

Un codone stop prematuro (il codone TGA) causa la mutazione R50X in circa l'80% dei pazienti della UK McArdle Clinic (DiMauro et al., 2002). Esiste la possibilità che gli aminoglicosidi possano essere impiegati per ignorare il codone stop prematuro e produrre l'intera sequenza proteica della glicogeno-fosforilasi muscolare attiva. Schroers et al. (2006), testarono la gentamicina per verificare se potesse essere utilizzata come trattamento per ignorare i codoni stop prematuri R50X e R270X nel gene *PYGM* sui malati di McArdle. Trattarono quattro pazienti con McArdle con 8mg/kg/giorno di gentamicina solfato per via endovenosa, per 10 minuti al giorno per 10 giorni. L'esperimento non produsse alcun aumento della fosforilasi attiva. Le possibili spiegazioni per questo insuccesso potrebbero essere: A) Fu usata una concentrazione sbagliata di gentamicina. Ulteriori studi con diverse concentrazioni di gentamicina potrebbero aiutare a stabilire quale sia il dosaggio ideale. B) Il trattamento si dovrebbe protrarre più a lungo: non si sa quanto impieghino le cellule muscolari per cominciare a reagire alla gentamicina. Ulteriori studi dovrebbero prendere in considerazione tempi di trattamento più lunghi. C) Forse l'ostacolo maggiore

nel trattare pazienti con la mutazione R50X, sta nella mancanza di mRNA su cui poter agire. Terapie di “read-through” che utilizzano gli aminoglicosidi e il PTC124/Ataluren, richiedono la presenza dell’ mRNA del *PYGM*. (Vedi capitolo 3.1 per una spiegazione sull’ mRNA). Purtroppo, l’ mRNA del *PYGM* con mutazione R50X viene distrutto da un processo chiamato *decadimento mediato da nonsense* (vedi capitolo 3.2.1.1). Se l’ mRNA viene distrutto, con c’è nulla su cui gli aminoglicosidi possano agire. Per ora, si conoscono solo alcune mutazioni (quelle da codoni stop prematuri) che vengono distrutte dal decadimento mediato da nonsense, ma altre potrebbero essere identificate in futuro. Si sa dunque che la mutazione R50X viene distrutta da decadimento mediato da nonsense, ma non si sa se anche la mutazione R270X subisca lo stesso processo. Nel caso in cui sia l’ mRNA del *PYGM* con mutazione R50X che l’ mRNA del *PYGM* con mutazione R270X vengano distrutti da decadimento mediato da nonsense, allora si capisce come mai il trattamento con gentamicina non abbia avuto successo sui malati di McArdle sottoposti al test.

Schroers et al. (2006), testarono concentrazioni diverse di gentamicina (0, 400 e 1000ug/ml) per 5 giorni anche su cellule prelevate da una persona malata. Non si registrò alcun aumento di fosforilasi attiva né con la sperimentazione su umani, né con la sperimentazione su cellule. Tuttavia, quest’ultimo test aveva come limite il fatto che non erano state utilizzate cellule provenienti da una persona non affetta da McArdle, in modo da verificare se la glicogeno-fosforilasi muscolare potesse prodursi nelle cellule coltivate in vitro. Pertanto è impossibile stabilire se la mancanza di risultati dipendesse a) dal fatto che la glicogeno-fosforilasi muscolare non viene prodotta dalle cellule in vitro anche se provenienti da persona non affetta, o b) il trattamento con gentamicina non produce aumento di glicogeno-fosforilasi muscolare. (Le problematiche legate all’ utilizzo di cellule muscolari come modello di McArdle sono discusse al capitolo 15.1.4).

Un’altra preoccupazione sta nell’eventualità che l’ aminoglicoside ignori anche i codoni stop che si trovano naturalmente alla fine di un gene. Questi codoni stop naturali hanno un ruolo importante: quello di dire al ribosoma che ha raggiunto la fine del processo di costruzione di una proteina. La buona notizia è che gli aminoglicosidi interferiscono di più con i codoni stop prematuri che con i codoni stop naturali, perchè spesso i codoni stop naturali sono multipli. Un nuovo farmaco chiamato *Ataluren* (già noto come PTC124), ha mostrato di non poter effettuare il “read through” di codoni stop multipli (Welch et al., 2007).

#### **16.2.1.1 Il futuro dei farmaci “read through”: l’Ataluren (noto anche come PTC124)**

Prima dell’ introduzione dell’ Ataluren, la gentamicina era considerato l’ antibiotico aminoglicoside più promettente e test di “read-through” erano stati effettuati sul topo *mdx* modello della Distrofia muscolare di Duchenne e sul topo modello di Fibrosi cistica. Tuttavia, la gentamicina non era molto efficace e causava effetti collaterali pericolosi e tossici per i reni e l’ orecchio. Un altro problema era costituito dal fatto che la gentamicina doveva essere iniettata nelle zone del corpo da trattare. L’ Ataluren, invece, può essere somministrato per via orale (Du et al., 2008). L’ Ataluren non è un aminoglicoside, ma funziona nello stesso modo. “Il PTC124 (Ataluren) è un nuovo farmaco non-antibiotico che permette il “read-through” dei codoni stop mutanti nell’ mRNA” (Bonnermann et al., 2007). L’ Ataluren ha effetti collaterali negativi da lievi a moderati, che non aumentano con l’ aumentare del dosaggio.

Esistono tre tipi diversi di codoni stop (TAA, TAG e TGA) che possono presentarsi in un gene. Tutti possono essere codoni stop prematuri. Alcuni aminoglicosidi riescono ad ignorare meglio certi codoni stop di altri. In un modello cellulare, l’ Ataluren si è dimostrato in grado di ignorare tutti e tre i tipi di codoni stop prematuri, risultando particolarmente efficiente con il TGA (Welch et al., 2007). E’ stato testato su cellule muscolari prelevate da umani e da topi *mdx*, modelli di Distrofia muscolare di Duchenne. In questi modelli

cellulari, l'Ataluren è stato in grado di ignorare un codone stop prematuro permettendo la produzione di distrofina. Allo stesso modo, dopo 2-8 settimane di trattamento su topi *mdx*, è servito a migliorare le prestazioni muscolari (Welch et al., 2007). Inoltre, ha eseguito il "read-through" della mutazione da codone stop prematuro G542X in un topo modello di fibrosi cistica, consentendo la produzione della proteina CFTR. Le mutazioni nella proteina CFTR, riducono le correnti di cloruro negli umani e nei topi con fibrosi cistica. Nei topi modelli di fibrosi cistica trattati con Ataluren, le correnti di cloruro sono aumentate del 24/29% rispetto alla norma (Du et al., 2008).

L'Ataluren è ancora in fase di sviluppo, ma potrebbe diventare una promettente modalità di cura per la malattia di McArdle. Resta comunque il problema che i codoni stop prematuri (come l'R50X), spesso innescano il decadimento mediato da nonsenso che, a sua volta, causa la rapida distruzione dell'mRNA del *PYGM*. Un farmaco "read-through", dovrebbe innanzitutto proteggere l'mRNA dal decadimento mediato da nonsenso, affinché resista abbastanza a lungo da permettere al ribosoma di ignorare il codone stop e produrre la proteina completa. Non ci sono, allo stato attuale, dati pubblicati che attestino che l'Ataluren sia in grado di stabilizzare l'mRNA o proteggerlo dal decadimento mediato da nonsenso.

### 16.2.2 Lo "skipping" (salto) terapeutico degli esoni

Come discusso nel capitolo 3.2.4, lo "splicing" (giuntura) dell'mRNA consiste nella giuntura delle zone codificanti (esoni) e dallo scarto delle zone non-codificanti (introni). Lo "skipping" degli esoni può essere fatto aggiungendo un breve segmento di DNA (*oligonucleotide*), che serve ad aiutare la cellula a saltare l'esone che contiene la mutazione e a rimuoverlo in fase di "splicing". Una potenziale terapia per malattie causate da una singola mutazione da codone stop prematuro o da una singola mutazione missenso, è di saltare (skip) l'esone che contiene la mutazione. Va detto comunque che questa forma di terapia non è indicata per certe altre forme di malattie genetiche, come la malattia di Huntington, causata da *espansioni di tripletta repeat*.

Le proteine strutturali sono come mattoncini che costituiscono la struttura della cellula. Lo *skipping* di esoni sembra essere una terapia promettente per le malattie genetiche causate da mutazioni nelle proteine strutturali. La Distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è dovuta a mutazioni nelle proteina *distrofina*, che causano la perdita della proteina nelle cellule muscolari. La distrofina è una proteina lunga, con molti esoni. Scopo dello *skipping* è di saltare l'esone con la mutazione in modo da consentire la produzione della proteina funzionale, in quasi tutta la sua lunghezza. La proteina così ottenuta è sufficiente per attivarsi e ridurre la gravità dei sintomi.

Gli enzimi sono proteine che trasformano qualcosa in qualcos'altro. Lo *skipping* di esoni non sembra adatto per curare malattie genetiche causate da mutazioni in un enzima. Molti enzimi (tra cui anche la glicogeno-fosforilasi muscolare), devono assumere forme specifiche per attivarsi. Mutazioni in pressochè qualunque punto della catena di aminoacidi della glicogeno-fosforilasi muscolare, impediscono la corretta formazione o l'attivazione dell'enzima. Per esempio, lo *skipping* del primo esone del gene *PYGM*, che presenta la mutazione R50X, sarebbe l'obiettivo ideale per trattare la malattia di McArdle, se non contenesse la *Serina 15*, un sito di legame essenziale per l'enzima. Si deduce pertanto che lo *skipping* di esoni non sia una terapia idonea per curare la malattia di McArdle.

Fernandez-Cadenza et al. (2003), riferirono di una persona malata di McArdle che presentava la mutazione da codone stop prematuro Y573X e la mutazione silente K608K. Parte dell'mRNA con la mutazione K608K



aveva saltato (non conteneva) l'esone 15 del *PYGM*. Questo mRNA potrebbe essere un esempio naturale di *skipping*. Tuttavia, non fu trovata traccia di glicogeno-fosforilasi muscolare nella persona suddetta, il che sembra confermare che lo *skipping* di esoni non ha effetto sulla malattia di McArdle.

## 16.3 Terapie per ripristinare la glicogeno-fosforilasi nelle cellule dei muscoli scheletrici

### 16.3.1 Iperattivazione di un'isoforma alternativa (glicogeno-fosforilasi cerebrale/fetale)

Si potrebbero alleviare i sintomi della malattia di McArdle aumentando la produzione dell'isoforma cerebrale o epatica della glicogeno-fosforilasi nelle cellule dei muscoli scheletrici. Quando queste cellule raggiungono la maturità, l'attività di molti geni, inclusi i geni fetali, si arresta. Il DNA contenente questi geni è strettamente avvolto intorno a proteine chiamate *istoni* (il DNA è come un filo di cotone avvolto intorno ad una spoletta). Mentre il DNA è strettamente avvolto intorno agli istoni, la cellula non può utilizzare i geni per produrre le proteine. Il *valproato / acido valproico* è un enzima che può aiutare il DNA a svolgersi e a staccarsi dagli istoni. Una volta che il DNA è libero, la cellula può usare i geni per produrre le proteine. Nei muscoli scheletrici umani adulti, non viene prodotta la glicogeno-fosforilasi fetale/cerebrale. Da un punto di vista teorico, terapie a base di valproato potrebbero favorire lo svolgimento del DNA, permettendo alle cellule di utilizzare il DNA della glicogeno-fosforilasi cerebrale per produrre l'enzima cerebrale. L'isoforma cerebrale della glicogeno-fosforilasi potrebbe quindi sostituire l'isoforma muscolare mancante nei muscoli dei malati di McArdle. Il valproato è comunemente usato come farmaco anti-epilettico per stabilizzare l'attività elettrica del cervello ed il suo impiego sull'Uomo è già stato approvato. Attualmente, è in fase di sperimentazione come potenziale terapia per diverse malattie muscolari, come l'Atrofia muscolare spinale (AMS) (Tsai et al., 2008); DMD (Gurpur et al., 2009) e la Sclerosi laterale amiotropica (SLA) (Rouaux et al., 2007).

#### 16.3.1.1 Sperimentazioni di valproato e notexin sulla pecora modello di McArdle

Howell et al. (2008), iniettarono nei muscoli di una pecora di McArdle valproato o soluzione salina (soluzione di sale in acqua, detta anche fisiologica, usata come placebo poichè non produce effetti) Nove giorni dopo, si registrò la presenza di fosforilasi attiva in 2861 fibre muscolari trattate con valproato. La stessa attività enzimatica si osservò in 283 fibre muscolari trattate con soluzione salina. Poichè ciò poteva dipendere da una ferita fisica procurata dall'ago, si procedette ad una somministrazione per bocca: Fu fatto bere alle pecore di McArdle una bevanda a base di valproato, così come viene somministrato agli umani. I risultati preliminari indicarono la presenza di fosforilasi in alcune fibre. Questo trattamento è molto promettente per la cura della malattia di McArdle, ma saranno necessarie altre sperimentazioni per escludere che il valproato attivi anche altre proteine, che potrebbero causare effetti negativi.

Il *notexin*, una tossina estratta dal serpente tigre, danneggia le fibre muscolari stimolandone la rigenerazione. Le fibre in fase di rigenerazione esprimono le isoforme cerebrale/fetale della glicogeno-fosforilasi ma, una volta raggiunto il pieno sviluppo, smettono di produrre l'isoforma fetale e cominciano a produrre l'isoforma muscolare. Sono state effettuate sperimentazioni con pecore di McArdle nei cui muscoli è stato iniettato notexin. Ne è risultata l'insorgenza delle isoforme cerebrale ed epatica della

glicogeno-fosforilasi (Mc Howell, 2008), dovuta a danno muscolare causato dal notexin o dall'ago della siringa. L'espressione delle forme epatica e cerebrale dell'enzima hanno migliorato la forza e la resistenza delle fibre muscolari delle pecore trattate, sebbene non in modo risolutivo. Va detto che questa non è un'opzione pratica di trattamento per i malati di McArdle, poichè comporta l'utilizzo di una tossina che danneggia i muscoli e che va iniettata ripetutamente nei muscoli scheletrici.

### 16.3.2 Terapia di sostituzione enzimatica

Più di 3.500 persone in tutto il mondo si sono sottoposte a terapia di sostituzione enzimatica ed hanno riscontrato un miglioramento della qualità di vita (Weinreb et al., 2005). Attualmente, questa terapia (ERT) è disponibile per tre malattie lisosomiali: la Malattia di Gaucher tipo 1 (GD1); la Malattia di Fabry ; la Sindrome di Hunter (MPS II). E' inoltre utilizzata per la Sindrome di Maroteaus-Lamy (MPS VI) e per la Malattia di Pompe (GSD II). Un resoconto sugli sviluppi dell'ERT è dato nel film "Extraordinary Measures", prodotto dalla CBS Film Company , uscito nel 2010. La pellicola parla degli sviluppi della terapia di sostituzione enzimatica (ERT) come metodo di cura per la malattia di Pompe.

Le affezioni causate dalla mancanza di un enzima nel lisosoma si possono correggere con l'ERT. L'enzima sostitutivo è prodotto da una società farmaceutica. Un metodo consiste nel conservare il gene per quell'enzima in celle speciali in un laboratorio, per poi utilizzarlo per produrre grandi quantità di enzima. L'enzima viene quindi purificato ed infuso nel paziente. L'enzima viene trasportato dal flusso sanguigno in tutto il corpo, fino nelle cellule muscolari, che lo prelevano e lo conservano nel lisosoma. Il lisosoma è il centro di riciclaggio della cellula.

Le malattie causate dall'assenza di un enzima nel lisosoma possono essere curate perchè le cellule prelevano l'enzima dal sangue e lo trasportano nel lisosoma. Il lisosoma è la sede ideale dell'enzima, da cui si attiva per curare la malattia. Il *Myozyme* (prodotto da Genzyme) è una forma di ERT somministrata al paziente per via endovenosa. Il *Myozyme* fornisce l'acido  $\alpha$ -glucosidasi umano, che manca nella malattia di Pompe (GSD II). Questo è stato il primo esempio di ERT sui muscoli scheletrici. La terapia ha aiutato il muscolo cardiaco e prolungato la vita di pazienti neonati, ma ha dato risultati inferiori alle aspettative sui muscoli scheletrici, pur abbassando il livello di glicogeno in essi conservato. (Schoyer et al., 2008). La malattia di Gaucher è una malattia autosomica recessiva di accumulo lisosomiale, causata dalla mancanza del l'enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasi. Il *Cerezyme* (prodotto da Genzyme), è somministrato per via endovenosa e riduce i sintomi. (Weinreb, 2008). L'enzima sostitutivo *Laronidasi* è utilizzato per la MPS I dal 2003 e il *Naglazyme*, (prodotto da Biomarin (Bailey, 2008)) è usato per la MPS VI dal 2005. L'*Elaprase*, (prodotto da ShireHGT (Bailey, 2008)) è ora disponibile per la MPS II (Heese, 2008). Le Mucopolisaccaridosi (MPS) sono malattie ereditarie rare del metabolismo, causate dalla mancanza di un enzima. Se non vengono curate, si ha danno cellulare con compromissione fisica e mentale. Il numero di malattie che possono essere trattate con ERT endovenosa è in continua crescita, sebbene questa terapia sia ancora circoscritta alla correzione di difetti legati al lisosoma. Fa eccezione la terapia orale, utilizzata per sostituire enzimi richiesti dal pancreas nei pazienti con fibrosi cistica (Walkowiak et al., 2005).

Reazioni negative quali shock anafilattico, tachicardia, ipertensione, senso di costrizione alla gola e al torace, nausea, vomito, eruzioni cutanee e mal di testa possono verificarsi durante l'infusione endovenosa, che inizialmente viene praticata in ambiente medico. In alcuni pazienti di Pompe, soprattutto fra coloro che presentavano una totale assenza di enzima (funzionale e non funzionale), l'ERT è stato percepito come corpo estraneo che ha portato alla produzione di anticorpi contro l'enzima sostitutivo, precludendo il

successo della terapia ERT anche in caso di tentativi futuri (Schoser et al., 2008). Un limite dell'ERT è che, allo stato attuale, non può attraversare la barriera ematoencefalica. (Brady e Schiffmann, 2004).

Poichè i sintomi della malattia di McArdle sono causati dall'assenza dell'enzima glicogeno-fosforilasi muscolare, l'ERT sembrerebbe la forma ideale di cura. Al momento però, la terapia di sostituzione enzimatica è utilizzata per curare solo malattie da accumulo lisosomiale. Non ci sono dati pubblicati di pazienti di McArdle o con problemi non-lisosomiali (escludendo la terapia orale) trattati con ERT. Può essere che la malattia di McArdle sia meno adatta alla terapia enzimatica: la glicogeno-fosforilasi muscolare è richiesta nel sarcoplasma/citoplasma delle cellule muscolari, che non è il sito ideale per l'ERT. Questa terapia consiste nell'immissione dell'enzima nel flusso sanguigno mediante infusione. L'enzima viene poi prelevato dalle cellule e tutto ciò che le cellule prelevano, normalmente finisce nel lisosoma dove viene scomposto in parti più piccole per essere riutilizzato. L'ERT funziona per le malattie lisosomiali perchè l'enzima arriva nel lisosoma - esattamente dove è richiesto. Per la malattia di McArdle invece, non funzionerebbe perchè l'enzima è richiesto da un'altra parte: nel citoplasma/sarcoplasma. (N.B.: l'enzima per la malattia di Pompe è diverso da quello per la malattia di McArdle.) Per il momento, nessuno è ancora riuscito a fare in modo che la cellula prelevi l'enzima e lo trasporti nel citoplasma. Se la glicogeno-fosforilasi muscolare fosse somministrata mediante ERT, probabilmente finirebbe nel lisosoma e verrebbe distrutta. La terapia di sostituzione enzimatica non sarà praticabile per i malati di McArdle finchè non si troverà un metodo per confezionare l'enzima in modo che dica alla cellula di metterlo nel citoplasma anzichè nel lisosoma. Personalmente, non mi risulta che nessuno scienziato stia lavorando sull'ERT come modalità di cura per la malattia di McArdle, probabilmente per i motivi a cui ho appena accennato.

### 16.3.3 Terapia di "chaperone" ( sostegno) enzimatico

E' probabile che molte mutazioni missenso nella glicogeno -fosforilasi muscolare impediscano all'enzima di assumere la struttura corretta: la glicogeno-fosforilasi muscolare con mutazione missenso potrebbe avere la forma sbagliata, nel qual caso la cellula se ne accorgerebbe e distruggerebbe l'enzima. Alcuni prodotti chimici, chiamati "chaperones farmacologici" (tutori farmacologici) o "inibitori del sito attivo", potrebbero legarsi alla glicogeno-fosforilasi muscolare che contiene una mutazione. Si tratterebbe probabilmente di sostanze con struttura simile al glucosio o al glicogeno. Questi "chaperones", potrebbero aiutare l'enzima ad acquisire la forma corretta e ad attivarsi senza che il sistema di controllo della cellula lo riconosca e lo distrugga. La terapia di "chaperone" enzimatico potrebbe essere usata solo su persone che hanno una mutazione missenso nel gene *PYGM*, quindi non funzionerebbe per mutazioni da codone stop prematuro. Sebbene sia stata testata per altri tipi di glicogenosi, la terapia di "chaperone" enzimatico non è ancora stata sperimentata per la malattia di McArdle e rappresenta quindi, allo stato attuale, una possibilità di cura puramente teorica per questa malattia.

Al momento, l'unica terapia farmaceutica di "chaperone" enzimatico commercialmente disponibile è destinata ai pazienti con GD1/malattia di Gaucher e si tratta di un trattamento orale. (Alfonso et al., 2005; Weinreb et al., 2005; Pastores et al., 2009). Il principio attivo di questo trattamento è il "*N-butyl-deoxynojirimycin*" (NB-DNJ; il farmaco si chiama Miglustat ed è prodotto da Actelion), una sostanza chimica con struttura molto simile (analoga) al glucosio. Una sostanza simile, il "deoxynojirimycin" (DNJ) potrebbe essere utilizzata per la malattia di Pompe. Il DNJ (o prodotti chimici da esso derivati) aumenta i livelli e l'attività dell'acido alfa-glucosidasi (GAA) nella malattia di Pompe, ma i risultati variano a seconda della specifica mutazione missenso (Schoser et al., 2008) Il DNJ è simile nella forma al glucosio, perciò l'enzima

GAA si lega con esso. Il DNJ permette all'enzima GAA di formarsi correttamente e di essere funzionale. Quantità maggiori di DNJ consentono la produzione di quantità maggiori di enzima, purchè questo contenga una mutazione missenso e non una mutazione nonsense (Okumiya et al., 2007). Va detto, comunque, che il DNJ non è ancora considerato un sistema di cura standard per la malattia di Pompe.

## 16.4 Una Panoramica sulla ricerca riguardo alle terapie per la malattia di

### McArdle

Sono molti i modi in cui le terapie potrebbero contribuire a ridurre i sintomi di McArdle. Questo Manuale le contempla tutte e le sintetizza nella Tabella 16.1. Ho voluto includere terapie che a tutt'oggi sono solo teoriche, non essendo ancora state testate come potenziali cure per la malattia di McArdle. Alcune di queste terapie sono state testate soltanto per certe altre malattie e sono relativamente nuove: infatti, le prime ricerche sulla terapia di "chaperone" enzimatico risalgono al 1999. Un decennio rappresenta un tempo relativamente breve perchè una terapia sia da considerarsi sufficientemente esplorata e diventi una modalità di cura praticabile.

In futuro, la ricerca potrebbe scoprire altri modulatori di fenotipo che oggi non conosciamo e potrebbe essere possibile utilizzare farmaci che agiscono su questi geni (allo stesso modo degli ACE inibitori), per migliorare i sintomi di McArdle.

<b>Tipo di terapia (Capitolo sulla Guida)</b>	<b>Finalità della terapia</b>	<b>Suggerimenti da studi recenti</b>	<b>Commenti</b>	<b>Disponibilità</b>
Attività aerobica frequente e moderata (Capitolo 4.2)	Aiuta a migliorare la capacità del cuore di pompare sangue nel corpo, ad immettere più ossigeno ad ogni respiro e a far sì che i muscoli usino l'energia in modo più efficiente.	Altamente raccomandata	Al momento, questa è una delle migliori forme di trattamento per la malattia di McArdle	Disponibile ora
Bevanda zuccherata prima dell'esercizio (Capitolo 6.4.5)	Fornisce rapidamente energia ai muscoli prima dell'esercizio	Da usare 5 minuti prima dell'esercizio. Rende l'esercizio meno faticoso	Assumere bevande zuccherate può causare aumento di peso e ridurre la capacità di sperimentare il "second wind".	Disponibile ora
Dieta (Capitolo 6.6)	Ottenere il massimo apporto di energia dal cibo che si mangia ed assicurare l'assunzione di proteine sufficienti per la crescita muscolare.	Una dieta ricca di carboidrati, con moderato apporto proteico.	E' ancora oggetto di dibattito quale sia la dieta ideale per i malati di McArdle.	Disponibile ora
Integratori (capitolo 7)	Molteplici	Bassi dosaggi di creatina potrebbero aiutare. Nessun altro integratore si è dimostrato efficace.	Dosi elevate di creatina possono aumentare il dolore muscolare	Disponibile ora

Tipo di terapia (Capitolo sulla Guida)	Finalità della terapia	Suggerimenti da studi recenti	Commenti	Disponibilità
Farmaci ACE-inibitori (es., Ramipril) (Capitoli 7.1.7 e 9.3.1)	Possono aumentare la quantità di glucosio trasferita dal sangue ai muscoli per fornire energia ai muscoli.	Nessun suggerimento	Potrebbe essere una possibilità di cura solo per i malati di McArdle con l'isoforma DD del gene ACE. I malati dovrebbero sottoporsi a test genetico per verificare se questa terapia è adatta a loro.	Non disponibile. Non ancora sufficientemente testata per giustificarne l'utilizzo. Potrebbe essere disponibile in futuro, dopo ulteriori sperimentazioni. Già approvata per l'utilizzo su umani, il che potrebbe accorciare i tempi di attesa.
Somministrazione di insulina contro la resistenza all'insulina (Capitolo 13 .4)	Può aumentare la quantità di glucosio trasferito dal sangue ai muscoli per fornire energia ai muscoli.	Nessun suggerimento	Non si è fatta abbastanza ricerca. Non si sa se la resistenza all'insulina osservata nei malati di McArdle sia simile o diversa dal Diabete Tipo 2	Non disponibile, poichè non sufficientemente testata da giustificarne l'uso. Occorrono ulteriori studi. Già approvata per l'utilizzo sugli umani, il che potrebbe ridurre i tempi di attesa.
Terapia di sostituzione o di correzione genetica (Capitolo 16.1)	Aggiungere una copia corretta del gene <i>PYGM</i> o correggere la mutazione	Nessun suggerimento	Al momento, è solo una cura teorica. E' troppo rischiosa per essere attuata. Se si potessero superare i rischi, potrebbe diventare una cura definitiva per la malattia di McArdle.	Non disponibile, nè ora nè nel prossimo futuro.

Tipo di terapia (Capitolo sulla Guida)	Finalità della terapia	Suggerimenti da studi recenti	Commenti	Disponibilità
"Read-Through" di codoni stop prematuri mediante farmaci aminoglicosidi	Ignorare i codoni stop prematuri per produrre l'enzima completo	Nessun suggerimento	Un unico test con farmaco aminoglicoside (gentamicina) si rivelò fallimentare come cura di McArdle. I farmaci aminoglicosidi come la gentamicina, hanno effetti collaterali gravi per i reni e l'orecchio. Inoltre non si sa se l'enzima completo sia anche funzionale. Non funzionerebbe se il decadimento mediato da nonsense distruggesse l'mRNA del <i>PYGM</i> con la mutazione R50X. Non funzionerebbe per mutazioni "frameshift" seguite da codone stop	Non disponibile, poichè non sufficientemente testata da giustificare l'impiego. Occorrono ulteriori studi. Già approvata per l'utilizzo sugli umani, il che potrebbe ridurre i tempi di attesa.
Somministrazione di insulina contro la resistenza all'insulina (Capitolo 13 .4)	Può aumentare la quantità di glucosio trasferito dal sangue ai muscoli per fornire energia ai muscoli.	Nessun suggerimento	Non si è fatta abbastanza ricerca. Non si sa se la resistenza all'insulina osservata nei malati di McArdle sia simile o diversa dal Diabete Tipo 2	Non disponibile, poichè non sufficientemente testata da giustificare l'uso. Occorrono ulteriori studi. Già approvata per l'utilizzo sugli umani, il che potrebbe ridurre i tempi di attesa.

Tipo di terapia (Capitolo sulla Guida)	Finalità della terapia	Suggerimenti da studi recenti	Commenti	Disponibilità
"Read-through" di codoni stop prematuri mediante PTC124/Ataluren, o farmaci analoghi (Capitolo 16.2.1)	Ignorare i codoni stop prematuri per produrre l'enzima completo	Nessun suggerimento	Non è stato testato per la malattia di McArdle. Non si sa se l'enzima completo sarebbe anche funzionale. Non funzionerebbe se il decadimento mediato da nonsense distruggesse l'mRNA del <i>PYGM</i> con la mutazione R50X. Non funzionerebbe per mutazioni "frameshift" seguite da codone stop.	Non disponibile perchè non ancora a punto. Test clinici sono in corso per la cura di malattie muscolari simili a McArdle. Se efficace ed approvata per l'utilizzo su umani, potrebbe essere sperimentata per la cura di McArdle. Se la sperimentazione clinica avesse successo, diventerebbe disponibile per i malati di McArdle.
"Skipping" di esoni (Capitolo 16.2.2)	Saltare l' esone che contiene la mutazione ed ottenere una versione dell'enzima di lunghezza leggermente ridotta.	Nessun suggerimento	Al momento, è solo un trattamento teorico. E' molto improbabile che funzioni per McArdle. Non è stata testata.	Non disponibile. E' improbabile che lo diventi.
Valproato/acido valproico, o altri farmaci analoghi (Capitolo 16.3.1)	Iperattivazione di una isoforma alternativa di glicogeno-fosforilasi che sia funzionale	Nessun suggerimento	Il Valproato è già stato approvato per l'utilizzo su umani (come cura dell'epilessia). Moderato successo nei test sulla pecora di McArdle. Non si sa se agisca anche su altri geni che non devono attivarsi.	Non disponibile poichè non sufficientemente testata da giustificare l'impiego. Già approvata per l'utilizzo su umani, il che potrebbe ridurre i tempi di attesa.
Notexin (Capitolo 16.3.1.1)	Causa danno muscolare. Il muscolo in fase di rigenerazione produce l'isoforma cerebrale/epatica della glicogeno-fosforilasi.	Nessun suggerimento	Trattamento poco pratico, in quanto comporta l'induzione di danno muscolare	Non disponibile. E' improbabile che lo diventi.

Tipo di terapia	Finalità della terapia	Suggerimenti da studi recenti	Commenti	Disponibilità
Terapia di sostituzione enzimatica (ERT) (Capitolo 16.3.2)	Iniettare enzima attivo nel sangue e farlo arrivare alle cellule muscolari.	Nessun suggerimento	Al momento, l'ERT funziona solo per malattie di accumulo lisosomiale. La terapia così com'è non funzionerebbe per McArdle. Se in futuro si trovasse il modo per far arrivare l'enzima nel citoplasma delle cellule muscolari, diventerebbe un potenziale metodo di cura. Non è ancora stato testato per la malattia di McArdle.	Non disponibile perchè ancora in fase di studio. Potrebbe trascorrere molto tempo prima di poter procedere a sperimentazioni cliniche.
Terapia di "chaperone" enzimatico (Capitolo 16.3.3)	Fornire una piccola molecola simile al glucosio che aiuti la glicogeno-fosforilasi muscolare contenente la mutazione ad assumere la forma corretta e, possibilmente, ad attivarsi.	Nessun suggerimento	Non è stata testata come cura per McArdle. Non si sa se un "chaperone" (tutore) riuscirebbe a far assumere all'enzima la forma corretta, e se, nel caso, questo si attiverebbe.	Non disponibile perchè ancora in fase di studio. Potrebbe trascorrere molto tempo prima di poter procedere a sperimentazioni cliniche.

Tabella 16.1 Riepilogo dei trattamenti in uso, futuri e potenziali per la cura della malattia di McArdle (inclusi quelli non adatti). Il contenuto di questa tabella si basa sulle informazioni (referenziate) fornite all'interno della Guida e sulla mia personale opinione.



## 17 Note sul Manuale e sulle informazioni in esso contenute

Le pubblicazioni scientifiche rappresentano, per medici e scienziati, un modo per scambiarsi i risultati dei test clinici, dei loro studi, od eventuali osservazioni di eventi strani o unici nei loro pazienti. Le sperimentazioni cliniche sono il solo modo per accertare se una potenziale cura per la malattia di McArdle funzioni davvero. Per sperimentazione clinica si intende sperimentazione di farmaci, ma anche di diversi programmi di allenamento o tipi di dieta (ad es., l'assunzione di bevande zuccherate prima dell'esercizio), atte a verificare se il trattamento produce effetti positivi (o negativi) sui partecipanti. E' importante che i test clinici siano pianificati ed effettuati scrupolosamente, evitando che i partecipanti sappiano se stanno ricevendo una sostanza attiva o un placebo (inattivo). I ricercatori generalmente pubblicano i risultati dei test in un rapporto; il rapporto dovrebbe essere pubblicato sia in caso di risultati positivi, che in caso di risultati negativi o nulli. Ciò fornisce ad altri ricercatori e ai medici specialisti uno strumento utile per valutare, in base alle informazioni contenute, se prescrivere o meno il trattamento descritto ai loro pazienti.

Questo manuale contiene informazioni che Kathryn Birch ha ricavato, oltre che da libri di testo, soprattutto dalla lettura di pubblicazioni scientifiche e mediche. Dove possibile, ad ogni citazione, seguono il nome dell'autore e la data di pubblicazione. Nome e data possono servire a d accedere per intero alle informazioni contenute nel documento citato, consultando la Bibliografia in fondo al Manuale. Ora molti fogli di ricerca possono essere acquistati online direttamente dalla casa editrice, per essere scaricati e letti nella versione originale.

## 17.1 Scopo del Manuale

Lo scopo di questo manuale è di spiegare in modo chiaro la ricerca medica e scientifica inerente alla malattia di McArdle, affinché possa essere compresa dalle persone affette e da tutti gli interessati. Le informazioni sono quanto più aggiornate ed accurate possibile, ma rispecchiano teorie ed opinioni correnti. In futuro, la ricerca potrebbe migliorare la comprensione della malattia e cambiare queste teorie.

Le informazioni contenute in questo Manuale non vanno intese come consigli medici, non intendono sostituirsi al parere del medico, nè rappresentano una guida alle terapie di McArdle. L'autrice (Kathryn Birch) non ha formazione medica e non è qualificata ad offrire consulenza medica.

## 17.2 Note sull'autrice

Kathryn Birch (nata Wright) è una scienziata e non ha ricevuto una formazione medica. Ha studiato Biologia, Letteratura Inglese, Matematica e Musica GCEi alla scuola superiore. Ha poi intrapreso un corso di laurea in Scienze Naturali presso l'università di Cambridge, UK, specializzandosi in Genetica. Ha lavorato per tre anni nel Berkshire come assistente ricercatrice in un laboratorio, apprendendo le tecniche sperimentali. E' poi passata ad un laboratorio di ricerca presso il RJ&AH Orthopaedic Hospital ad Oswestry, UK dove ha portato a termine un dottorato di ricerca sulla creazione di modelli cellulari della malattia di McArdle per conto della Keele University, UK. Kathryn Birch cominciò a progettare questo Manuale durante il suo dottorato, quando si rese conto che gran parte della ricerca medica e scientifica sulla malattia di McArdle era inaccessibile ai malati o perchè scritta in un linguaggio scientifico complesso, o perchè troppo costosa da ottenere.

## 17.3 Come interpretare i riferimenti inclusi nel Manuale.

Un riferimento (o fonte) è il documento/volume originale al quale io ho attinto per procurarmi informazioni. Ove possibile, ogni frase o periodo ha un riferimento. I riferimenti permettono al lettore di individuare e leggere lo stesso documento/volume che io stessa ho letto prima di scrivere quella frase/periodo. Ciò permette al lettore di ottenere maggiori informazioni, o di verificare se le affermazioni da me riportate sono accurate. (Se pensate che abbia commesso degli errori, vi prego di visitare il sito web dell'AGSD-UK: [www.agsd.org.uk](http://www.agsd.org.uk) e di andare sulla pagina "Contact us" cliccando "McArdle Disease Handbook".)

Le fonti sono citate nei seguenti modi:

**Birch et al. (2009) disse che l'erba è verde. Oppure L'erba è verde (Birch et al, 2009).**

In questi esempi, Birch è il nome del principale autore del documento/libro e la data è la data di pubblicazione del documento/libro. Il titolo della pubblicazione si trova nella Bibliografia (capitolo 19) in fondo al Manuale. Le fonti sono elencate in ordine alfabetico, secondo il cognome del principale autore. Ad

es., Birch et al. (2009) si troverebbe all'inizio dell' indice bibliografico, insieme al titolo per esteso della pubblicazione: Birch Ke and Birch EK (2009) Studies of Grass. Journal of plants 2: 133-134.

A questo punto , si possono utilizzare i dati bibliografici per ottenere le pagine 133-134 del volume 2 del Journal of plants, da cui sono tratte le citazioni. (Questa fonte è fittizia e serve come esempio).

Se non viene dato nessun riferimento ed il testo contiene frasi come "lo penso..." o "la mia teoria è...", ciò sta ad indicare che quanto segue è una mia opinione personale e non ha valore scientifico.

## 17.4 Precisazioni sulla denominazione del gene, dell'mRNA e dell'enzima glicogeno-fosforilasi muscolare.

Esistono sigle per indicare i nomi del gene, dell'mRNA e della proteina glicogeno-fosforilasi muscolare, che conviene conoscere se si leggono pubblicazioni scientifiche. Queste sigle ,e le relative modalità di scrittura, sono riportate nella Tabella 17.1.

Per maggior chiarezza, in questo Manuale si è preferita la denominazione per esteso "glicogeno-fosforilasi muscolare" alla sigla "PYGM".

	Umani	Animali
<b>Nome del gene</b>	<i>PYGM</i> (corsivo, maiuscolo)	<i>Pygm</i> (corsivo, caratteri misti)
<b>Nomi dell'mRNA</b>	<i>PYGM</i> (corsivo, maiuscolo)	<i>Pygm</i> (corsivo, caratteri misti)
<b>Nome dell'enzima</b>	PYGM (stampatello, maiuscolo)	PYGM (stampatello, maiuscolo)

Tabella 17.1 Sigle per scrivere il gene, l'mRNA e l'enzima glicogeno-fosforilasi muscolare (corretta nel 2011)

## 17.5 Come leggere criticamente pubblicazioni mediche/scientifiche

Piuttosto che accettare passivamente quanto è scritto, le pubblicazioni scientifiche (ed altri documenti come anche questo Manuale) dovrebbero essere letti criticamente, poichè i dati in essi contenuti e l'interpretazione dei risultati potrebbero essere influenzati da molti fattori, alcuni dei quali sono segnalati di seguito.

### 17.5.1.1 In quale data (anno) il documento è stato pubblicato?

Nuovi studi e recenti scoperte suggeriscono che le raccomandazioni contenute nei vecchi fogli di ricerca sono ormai superate o incorrette. Ad esempio, in passato, ai malati di McArdle veniva consigliato di non esercitarsi, mentre oggi si è capito che un'attività fisica frequente e moderata è l'ideale per chi è affetto da questa malattia.

Alcune vecchie ricerche possono risultare di difficile comprensione o interpretazione a causa della scarsità delle informazioni allora disponibili. Ad esempio, in passato, alcuni scienziati non sapevano che esistono forme diverse di glicogeno-fosforilasi, perciò non specificavano nei loro studi quale isoforma stavano indagando, rendendo difficile la comprensione /interpretazione dei loro scritti.

### **17.5.1.2 Chi sono gli autori?**

Gli autori potrebbero essere parziali. Non tutti gli specialisti di McArdle condividono le stesse opinioni: nei loro scritti potrebbero enfatizzare fortemente il proprio punto di vista, anche se non è supportato da prove scientifiche sostanziali. Se più di due pubblicazioni di autori diversi approdano alle stesse conclusioni, in questo caso, forse, si tratterà di conclusioni imparziali.

### **17.5.1.3 Che valenza hanno i test clinici?**

Non tutti i test clinici hanno la stessa valenza. I migliori sono quelli a doppio cieco (in cui nè il partecipante nè il ricercatore sa se il partecipante sta ricevendo il trattamento o un placebo). Studi su casi singoli rivestono un interesse limitato, mentre i test con più partecipanti riducono i rischi rappresentati da fattori esterni, invalidanti, ecc. E' importante disporre di buoni gruppi/soggetti di controllo. L'effetto placebo dovrebbe essere evitato (vedi capitolo 17.6.1 per ulteriori informazioni sui test clinici).

### **17.5.1.4 Il risultato era "statisticamente significativo"?**

Un risultato statisticamente significativo suggerisce che un trattamento con tutta probabilità procura un dato effetto e che i cambiamenti osservati con tutta probabilità non si sono verificati per caso (vedi capitolo 17.6.6). Tuttavia, test diversi possono dare risultati diversi ed alcuni scienziati (erroneamente) eseguono svariati test finchè non ottengono il risultato sperato, ma si tratta di una tecnica molto poco scientifica.

### **17.5.1.5 Ci possono essere errori**

Nonostante le molte "prove di lettura" che precedono la pubblicazione di un documento, qualche errore può sfuggire. Ad esempio, credo che la mutazione descritta da Hadjigeorgiou et al. (2002) come mutazione R207X al c.808 nell'esone 6, sia in realtà la mutazione R270X, ma gli autori la chiamano erroneamente R207X ogni volta che, nel testo, vi fanno riferimento.

### **17.5.1.6 La stessa persona può essere citata in più di uno studio**

Poichè la malattia di McArdle è così rara, la stessa persona può essere citata in più di uno studio, specie se ha una complicanza strana. Potrebbero essere necessarie non poche indagini per accertarsene, ma ne vale la pena, perchè se un individuo presenta sintomi davvero inusuali, potrebbero comparire anche in altre pubblicazioni. Se il malato o il suo medico di famiglia non prende in considerazione questa eventualità, si può pensare che il sintomo sia molto più comune di quanto in realtà non sia. Citiamo, per esempio, il caso di una donna malata di McArdle con problemi respiratori perchè i muscoli coinvolti nella respirazione non funzionavano bene. Ebbene, la si ritrova in due studi: "Malattia di McArdle con strani sintomi di dispnea in una giovane donna" (Voduc et al., 2004) e "Presentazione di variabili del fenotipo clinico della malattia di McArdle in un congiunto dotato di nuove forme composte di genotipo nel gene glicogeno-fosforilasi muscolare" (Paradas, 2005). Se i due studi hanno uno o più autori in comune (sebbene non in questo caso), è molto probabile che descrivano la stessa persona e che la malattia di McArdle possa effettivamente causare problemi respiratori.

### **17.5.1.7 I numeri delle mutazioni sono cambiati**

Quando si leggono pubblicazioni sulla malattia di McArdle, è importante ricordare che la mutazione precedentemente nota come "R49X" ora si chiama "R50X". Il motivo è il seguente: nel gene *PYGM*, il codice del DNA e l'mRNA hanno la *metionina* ("M") come primo aminoacido della glicogeno-fosforilasi muscolare (vedi capitolo 3.1.1). Quando si costruisce una proteina, la *metionina* serve come primo aminoacido della sequenza proteica. Tuttavia, nel processo di produzione enzimatico, la prima *metionina* viene troncata e rimossa. Quando si eseguirono i primi studi sulla glicogeno-fosforilasi muscolare, gli scienziati osservarono l'enzima e scoprirono che aveva 841 aminoacidi. A quell'epoca la mutazione era nota come "R49X". Molto tempo dopo, gli scienziati studiarono il gene *PYGM* e si accorsero che esisteva il codice genetico per la prima *metionina*, anche se sarebbe stata rimossa nel processo di produzione dell'enzima. Perciò, oggi si ritiene che la glicogeno-fosforilasi muscolare abbia 842 aminoacidi e la mutazione "R49X" è stata ridenominata "R50X".

Nella lettura di documenti scientifici, può non risultare chiaro se la mutazione descritta è nota da tempo o è di scoperta recente. Sugerirei di controllare se nel documento si fa uso della nomenclatura vecchia (ad es., "R49X" e "G204S") o di quella nuova (ad es., "R50X" e "G205S")

## 17.6 Introduzione agli studi clinici

I test clinici sono un metodo essenziale per verificare se una potenziale terapia per la malattia di McArdle (o per qualsiasi altra malattia) funziona davvero. I test clinici sono condotti dai ricercatori: scienziati, dottori o gli uni e gli altri insieme. Essi si basano su una teoria, per la quale un certo trattamento potrebbe contribuire ad alleviare i sintomi di una certa malattia (ad es.: il farmaco "X" potrebbe aiutare i malati di McArdle ad esercitarsi più a lungo). Il test clinico ha lo scopo di dimostrare la correttezza di tale assunto. Affinchè i test clinici si svolgano al meglio, sono necessarie alcune condizioni, che di seguito andremo a descrivere: devono comportare un placebo, essere randomizzati, in doppio cieco e statisticamente significativi.

Sebbene i test clinici spesso consistano nel provare farmaci nuovi o già in uso, non devono necessariamente contemplare l'uso di farmaci: tra le prove cliniche senza medicinali eseguite su malati di McArdle, citiamo quelle basate sull'attività fisica regolare o sull'assunzione di bevande zuccherate.

I test clinici devono poter misurare se il trattamento ha prodotto degli effetti positivi: il modo migliore è di misurare qualcosa su cui il partecipante possa esercitare un controllo scarso/nullo. Esempi includono l'uso della 31P MRS per misurare i cambiamenti che avvengono all'interno delle cellule, la misurazione della frequenza cardiaca o del VO<sub>2</sub> max (6.4.4.1). Meno accurato è chiedere ai partecipanti come si sentono - ad es. se gli sembra che il dolore muscolare sia molto diminuito. Può risultare molto difficile ai partecipanti fornire risposte utili e precise o, agli autori del test, utilizzare questo tipo di risposte per determinare se un certo trattamento è efficace. Per fare un esempio, se il partecipante ha appena litigato con il partner, può essere più predisposto ad avvertire dolore che in un giorno diverso - senza che ciò abbia niente a che vedere con il trattamento.

I ricercatori, una volta completato il test clinico, dovranno pubblicarne i risultati, siano essi positivi, negativi o nulli. Risultati positivi potrebbero convincere i medici a prescrivere il farmaco/trattamento ai loro pazienti di McArdle; viceversa, risultati negativi suggerirebbero ai medici di evitare di prescrivere ai loro pazienti di McArdle il farmaco/trattamento in questione. Spesso, i test clinici vengono dapprima eseguiti su un

numero ristretto di partecipanti e, se si assiste a degli effetti positivi, vengono ripetuti su un numero più ampio di persone. L'ideale, è aspettare di ottenere risultati positivi in test su larga scala, prima di considerare il trattamento/farmaco disponibile per la cura della malattia. Nel caso di affezioni rare, come la malattia di McArdle, potrebbe essere difficile reperire abbastanza malati da poter effettuare test clinici su larga scala.

Oggi, molti Paesi dispongono di linee-guida molto severe per i ricercatori che intendono effettuare prove cliniche. I test devono essere approvati da una commissione, con sede presso l'ospedale in cui il test dovrà essere eseguito. La commissione valuta i potenziali effetti collaterali ed i rischi legati al trattamento contro i potenziali benefici del trattamento stesso. I ricercatori, a loro volta, devono redigere fogli informativi scritti in un linguaggio accessibile (non tecnico), per assicurarsi che i partecipanti siano pienamente consapevoli dei rischi e delle procedure a cui saranno sottoposti (per assicurarsi, ad es., che i partecipanti acconsentano al prelievo di campioni di sangue, o a sottoporsi a biopsia muscolare se necessario). Quando i partecipanti hanno pienamente compreso i rischi e le modalità di svolgimento del test e sono d'accordo nel prendervi parte, sottoscrivono il cosiddetto "consenso informato". Nel Regno Unito e in alcuni altri Paesi, ai ricercatori non è consentito pagare i partecipanti affinché si sottopongano ai test clinici, sebbene siano consentiti rimborsi per i trasferimenti e le spese che i partecipanti dovranno sostenere per recarsi nel luogo di svolgimento del test.

La maggior parte dei test clinici necessita di un confronto: ad es., un gruppo di malati di McArdle può essere messo a confronto con un gruppo di persone non affette. (Una persona "non affetta da McArdle" è spesso descritta come un "controllo" nelle pubblicazioni scientifiche.) O anche, un gruppo di malati di McArdle viene sottoposto a trattamento e poi confrontato con un altro gruppo di malati di McArdle, non trattato.

### **17.6.1 L'effetto placebo**

In uno studio clinico, il gruppo di "controllo" è il gruppo di persone che non riceve il trattamento bensì, in molti casi, un "placebo". Lo studio clinico deve essere pianificato attentamente, in modo che sia possibile verificare se un certo trattamento sta dando un beneficio reale e non piuttosto un "effetto placebo". L'effetto placebo è un fenomeno ben noto per cui alcune persone sentono che i loro sintomi migliorano anche se hanno ricevuto una pillola non contenente principi attivi - fatta, ad es., di zucchero o farina. L'effetto placebo fu dimostrato in un test clinico sugli effetti del dantrolene sodio (Poels et al., 1990): miglioramenti furono percepiti da un malato di McArdle trattato con dantrolene e da tre malati di McArdle a cui era stato somministrato un placebo. Ci sono varie spiegazioni per questo fenomeno. Assumere un placebo potrebbe cambiare il modo in cui una persona percepisce i propri sintomi. A volte, partecipare ad un test clinico può far sentire importanti: disporre di un medico/specialista con cui parlare della malattia, che dimostra interesse per i vostri sintomi, che vi asseconda e vi incoraggia può portare a considerare i sintomi in modo più ottimista. (Ecco perchè a volte viene prescritta la terapia comportamentale conoscitiva (CBT). La CBT può aiutare ad affrontare sintomi e limitazioni legati alla propria condizione, anche nei casi in cui non sia disponibile una cura tradizionale.) Alcuni partecipanti, infine, potrebbero offrire ai ricercatori, in modo più o meno inconscio, la risposta che pensano che ci si aspetti da loro.

Per determinare se un farmaco stia producendo un effetto reale o placebo, è importante che alla persona sottoposta al test venga dato, o il farmaco vero, o un placebo che sembri (alla vista, all'olfatto, al gusto) identico al farmaco vero. I partecipanti non dovrebbero essere in grado di distinguere tra il placebo e il farmaco vero. Se i partecipanti non sanno se stanno ricevendo il placebo o il farmaco vero, il test viene

definito "cieco". L'ideale si ha quando nemmeno i ricercatori sanno quali partecipanti stanno ricevendo il farmaco vero o il placebo e non lo scoprono che a test concluso. Se nè i partecipanti nè gli autori del test sono a conoscenza di chi stia ricevendo il farmaco o il placebo, il test si definisce "a doppio cieco", o anche "di occultamento dell'assegnazione".

Uno studio "in aperto" si ha quando il partecipante sa cosa sta ricevendo, se il farmaco o il placebo. In questo caso il test non è molto affidabile perchè i partecipanti potrebbero essere prevenuti, a seconda che ricevano o meno il farmaco vero. A volte, però, è impossibile operare in cieco e lo studio clinico deve essere condotto in aperto. Un esempio di ciò sono i test sulle diete, in cui è molto difficile evitare che i partecipanti vedano se viene loro proposto un pasto a base di grassi o di carboidrati.

### **17.6.2 Studi clinici randomizzati**

Affinchè sia ineccepibile, uno studio clinico deve essere strutturato in modo tale che il ricercatore non possa involontariamente influenzarne gli esiti. Un esempio di come ciò possa accadere è quando si dividono i partecipanti in due gruppi, in modo che un gruppo riceva il placebo e l'altro il farmaco vero. Se il ricercatore sceglie chi deve stare in ciascun gruppo, può non farlo in modo equilibrato: potrebbe, ad es., mettere tutte le donne in un gruppo e gli uomini nell'altro, così da rendere impossibile capire se i risultati sono imputabili al farmaco o alla differenza di genere. Lo stesso squilibrio si avrebbe dividendo i partecipanti in "abili" e "non abili". Si tratta, ovviamente, di esempi-limite, che però illustrano bene quali siano i problemi a cui si va incontro permettendo all'autore della ricerca di decidere chi inserire in quale gruppo. Un metodo di selezione di gran lunga preferibile, sarebbe di attribuire a ciascun partecipante un numero e di utilizzare un computer (o anche un cappello da cui estrarre i numeri) per assegnare, a caso, ogni persona al suo gruppo.

### **17.6.3 Studio clinico "cross-over"**

Si dice "cross-over" il test in cui i partecipanti sono divisi in due gruppi : "A" e "B". Per un primo periodo di tempo (da parecchi giorni a parecchi anni, a seconda dello studio), il gruppo A riceverà il placebo e il gruppo B il farmaco vero. Alla fine di questa prima fase, i ricercatori eseguiranno dei test per verificare se il trattamento ha prodotto risultati, ad es. sulla capacità dei partecipanti ad esercitarsi. Poi ci potrebbe essere un intervallo detto "wash-out" durante il quale non viene somministrato nulla, per permettere al corpo di eliminare i residui del farmaco. In uno studio "cross-over", il gruppo A questa volta riceverà il farmaco vero mentre il gruppo B il placebo. Si eseguiranno quindi nuovi test per analizzare i risultati. Il metodo "cross-over" è particolarmente indicato in presenza di un numero ristretto di partecipanti (come avviene spesso nel caso di studi su malati di McArdle). Se un partecipante fosse in condizioni fisiche molto migliori degli altri, ciò potrebbe influenzare enormemente i risultati, se lo studio non fosse condotto in "cross-over". Ad esempio, se una persona molto in forma si trovasse all'interno del gruppo che riceve il farmaco vero e il farmaco non producesse effetti, la capacità della persona eccezionalmente in forma ad esercitarsi potrebbe far ritenere che il farmaco abbia aiutato questa persona ad esercitarsi. Il "cross-over" permette ai ricercatori di confrontare i risultati ottenuti in ciascun partecipante sia col farmaco che col placebo.

#### 17.6.4 Studi clinici di casi singoli

In uno studio clinico di caso singolo si testa un solo partecipante. Le pubblicazioni scientifiche vengono utilizzate da medici di famiglia e scienziati come un modo per comunicare tra loro; casi singoli vengono talvolta riportati quando si assiste ad un fenomeno nuovo, ad es. una reazione particolarmente negativa ad un farmaco /trattamento da parte di una persona con McArdle. Gli specialisti ed i medici curanti che leggeranno lo studio apprenderanno che la malattia di McArdle può causare intolleranza verso quel particolare farmaco/trattamento e ne terranno conto al momento di prescriverlo ai loro pazienti di McArdle. Lo svantaggio degli studi di casi singoli, è che è difficile stabilire se un certo trattamento possa funzionare su altri malati di McArdle. Lo studio di un singolo caso non può far escludere l'intervento di altri fattori che possono influire sull'efficacia del trattamento.

Nell'esempio che segue, il risultato di uno studio su larga scala non si sarebbe potuto ottenere su un caso singolo: Il gene ACE non è collegato con il gene *PYGM*, che codifica la glicogeno-fosforilasi muscolare (vedi capitolo 9.3.1 per altre informazioni sul gene ACE). I malati di McArdle (e non solo) possono presentare genotipo DD, DI o II. Si è scoperto che la terapia farmacologica a base di ramipril è efficace solo per le persone con genotipo DD per il gene ACE (Martinuzzi et al, 2007). Questa scoperta è stata possibile solo grazie al fatto che allo studio clinico avevano preso parte molti malati di McArdle. Se ci fosse stato un unico partecipante, gli esiti avrebbero potuto essere molto diversi. Ad esempio, se l'unico partecipante avesse avuto genotipo II, il farmaco non avrebbe prodotto alcun effetto e probabilmente non sarebbe più stato preso in considerazione.

Un altro problema con gli studi di casi singoli (o con pochi partecipanti), è la mancanza di rilevanza statistica.

#### 17.6.5 I test casalinghi sono un'alternativa agli studi clinici

L'alternativa ai test clinici sono le prove fatte in casa. Molti malati di McArdle hanno riferito, chattando in internet, di aver eseguito dei test per conto loro. Questi studi non sono programmati o effettuati da un ricercatore. Non sono vagliati da una commissione che ne valuta i rischi o gli effetti negativi. Chi effettua dei test a casa propria sa, con tutta probabilità, se sta assumendo un farmaco vero o no, il che non esclude l'effetto placebo. Ricordiamo che se un test casalingo dà un esito positivo, ciò non è prova sufficiente per giustificare la prescrizione di quel trattamento ad altri. In ogni caso, sarebbe sensato discutere qualunque trattamento/farmaco col medico curante prima di testarlo a casa propria.

#### 17.6.6 La significanza statistica

Gli studi clinici, solitamente, servono per determinare se una cura o un farmaco procurano effetti positivi (o negativi) sui partecipanti. Tuttavia, è sempre possibile che qualsiasi cambiamento osservato sia accaduto per caso e che non sia attribuibile al trattamento. I matematici, hanno elaborato una serie di calcoli statistici che hanno lo scopo di accertare la probabilità che un cambiamento avvenga per caso. Questi calcoli si basano sul numero dei partecipanti e sulla portata dei cambiamenti osservati. Il risultato di



questi calcoli è riportato in un'apposita tabella che determina se il risultato del test è "statisticamente significativo". (Questi calcoli oggi vengono eseguiti al computer.)

Se il risultato di un test è statisticamente significativo, allora vuol dire che il trattamento in questione ha effettivamente causato dei cambiamenti che, quasi certamente, non sono frutto del caso. Viceversa, un risultato può essere classificato come "non statisticamente significativo" se non ha coinvolto un numero sufficiente di partecipanti, o se si è osservata ben poca differenza fra trattamento e non-trattamento (o tra farmaco e placebo). Studi di casi singoli o con un numero ristretto di partecipanti difficilmente generano risultati statisticamente significativi a meno che, forse, vengano ripetuti con un numero più alto di partecipanti.

Un esempio di come un risultato statisticamente significativo viene riportato su un foglio scientifico è il seguente:

Lucia et al. (2008b), effettuarono dei test per misurare i livelli delle citochine nel sangue di alcuni pazienti (di McArdle), confrontandoli con dei controlli (persone non affette). Ad un certo punto si legge: "...i livelli nel sangue di parecchie citochine erano **significativamente più alti ( $P \leq 0,05$ )** nei pazienti che nei controlli". La parte importante di questa frase è in grassetto e va interpretata come segue:

Gli autori misurarono i livelli di citochine nei pazienti e nei controlli e le confrontarono usando un test statistico. "*Significativamente*" vuol dire che il risultato statistico ha evidenziato che i livelli erano statisticamente diversi - le differenze cioè, apparivano "reali" e difficilmente dovute al caso. "*Più alti*" ci dice, ovviamente, che c'erano più citochine che nei controlli. " $P \leq 0,05$ " fa parte del test statistico nel senso che risultati come  $P \leq 0,01$ ;  $P \leq 0,05$  o  $P \leq 0,001$  ci dicono che le differenze tra i livelli quasi certamente non erano casuali.

## 18 Glossario

La maggior parte dei termini medici o scientifici sono spiegati laddove vengono utilizzati. Di seguito, diamo la definizione solo di quelli che compaiono ripetutamente nel Manuale.

Aminoacidi	Elementi costitutivi delle proteine
Autosoma	Un cromosoma uguale nei due sessi
Chaperones farmacologici	Sostanze chimiche particolari che si legano ad enzimi non funzionali per aiutarli ad assumere la forma corretta e ad attivarsi.
Chemochine	Sottogruppo delle citochine, minuscole proteine prodotte dalle cellule.
Ciclodell'acido citrico	Parte del processo che genera energia dal cibo.
Citochine	Minuscole proteine prodotte da quasi tutte le cellule del corpo. Le citochine vengono utilizzate dalle cellule per comunicare.
Codoni	L'mRNA è suddiviso in triplette, ciascuna delle quali codifica un aminoacido. Queste triplette si chiamano codoni
Codoni stop prematuri	Mutazione che introduce erroneamente un codone stop troppo indietro nella sequenza del DNA. E' chiamato anche "codone nonsense" o "mutazione nonsense" o "codone di terminazione prematura".
Coltura cellulare	Cellule ottenute da una persona o da un animale (ad es., cellule ottenute da un malato di McArdle mediante biopsia muscolare) e coltivate in laboratorio.
Consenso informato	Quando i partecipanti acconsentono a partecipare ad un test clinico, avendo pienamente compreso i rischi e le procedure che comporta.
Contratture	Gravi crampi muscolari
Cromosoma	Una struttura all'interno della cellula costituita, essenzialmente, da una fila di geni
Cromosomi del sesso	I cromosomi X ed Y. Il numero di questi cromosomi in ogni persona determina il genere della persona.
Degrado mediato da nonsense	Processo che individua e distrugge l'mRNA contenente codoni stop prematuri.
Effetto placebo	Fenomeno per il quale alcune persone sentono che i loro sintomi migliorano anche se viene loro somministrato un trattamento privo di principi attivi - ad es. una pastiglia contenente zucchero o farina.
Elettroliti	Diverse sostanze tra cui il potassio, il sodio, il calcio. Il corpo deve mantenere il giusto equilibrio di

	queste sostanze per poter funzionare bene.
--	--

Enzima	Un tipo di proteina che ha la funzione di trasformare o scomporre una sostanza. La glicogeno-fosforilasi muscolare è un enzima che trasforma il glicogeno in glucosio 1-fosfato.
Esoni	Le zone codificanti dei geni usate per formare l'RNA messaggero (mRNA). Gli esoni codificano la sequenza per produrre le proteine.
Fenotipo	L'effetto fisico del gene sul corpo (tra cui l'entità dei sintomi).
Genotipo	Combinazione delle versioni di ogni gene in una persona
Glicogeno-fosforilasi muscolare	Uno degli enzimi che trasformano il glicogeno in glucosio.
Glicogenolisi	Processo che trasforma il glicogeno in glucosio. Questo processo non avviene nella malattia di McArdle.
Glicogenosi (GSD)	Malattia causata da una mutazione che blocca l'attività di un enzima responsabile della trasformazione del glicogeno in glucosio. Le glicogenosi causano intolleranza all'esercizio e (con l'esclusione della GSD 0), un eccessivo accumulo di glicogeno nei tessuti/organi colpiti.
Glicolisi	La scomposizione del glucosio per produrre ATP
Innervazione	Coltura di cellule muscolari e nervose in uno stesso contenitore.
Introni	Zone non codificanti del gene che non vengono utilizzate per la formazione dell'mRNA.
Iper-CK-emia	Livelli di creatinasi estremamente alti, spesso riscontrati nei malati di McArdle in seguito a danno muscolare.
Iperglicemia	Livelli eccessivi di glucosio nel sangue.
Iperkalemia	Livelli eccessivi di potassio nel sangue.
Ipertermia maligna	Predisposizione ereditaria che induce una reazione refrattaria ad alcuni anestetici e che si manifesta con fortissimo rialzo della temperatura corporea. I malati di McArdle hanno più probabilità di scatenare questa reazione.
Ipertrofia	Eccessivo sviluppo della massa muscolare.
Ipocalcemia	Livelli eccessivamente bassi di calcio nel sangue.
Ketogenesi	L'uso degli acidi grassi come fonte primaria per la produzione di energia
Mioglobinuria	Presenza di mioglobina nelle urine. La mioglobina è una proteina rilasciata dal muscolo danneggiato.
Modelli di una malattia	Cellule che sono state condizionate in modo da mimare la malattia, o animali che hanno una malattia simile e che possono essere utilizzati dai ricercatori per testare potenziali terapie.
Mutazioni "frameshift"	Queste mutazioni si hanno quando dei nucleotidi vengono aggiunti o cancellati da un gene. Ciò porta alla produzione di una proteina che non ha una

	sequenza corretta di aminoacidi e che quindi non può funzionare in modo normale.
Non affetto da McArdle	Nel Manuale, persona "normale" che non presenta mutazioni in nessuna delle due copie del gene <i>PYGM</i> . Le persone non affette da McArdle hanno due copie normali del gene <i>PYGM</i> .
Nucleotidi	Composti chimici costitutivi del DNA. Ci sono quattro nucleotidi nel DNA: la citosina (C), la timina (T), la guanina (G) e l'adenina (A).
Omozigote	Termine medico/scientifico per indicare una persona che ha due copie del gene uguali: o due copie del gene normali o due copie del gene difettose.
Ossidazione degli acidi grassi	Il processo per cui gli acidi grassi vengono scomposti affinché rilascino sostanze che possono essere utilizzate per la produzione di energia. Questo processo fornisce l'energia per il "second wind" nei malati di McArdle.
Persona con McArdle	Nel Manuale, per "persona con McArdle" si intende una persona che ha ricevuto la diagnosi definitiva di malattia di McArdle (che non ha l'enzima glicogeno-fosforilasi muscolare attivo nelle cellule dei muscoli scheletrici)
Piridossal'5-fosfato (PLP)	Un co-fattore (speciale composto) che normalmente si lega alla glicogeno-fosforilasi. Il complesso della vitamina B6 è una fonte di PLP.
Portatore	Nel Manuale, per "portatore" si intende una persona che ha una copia del gene <i>PYGM</i> senza mutazioni ed una copia dello stesso gene con mutazioni. I portatori di solito hanno all'incirca metà della normale quantità di glicogeno-fosforilasi attiva. Normalmente non manifestano i sintomi della malattia. Nelle pubblicazioni scientifiche, i portatori di McArdle sono spesso definiti "eterozigoti".
Problema doppio	Quando nella stessa persona si manifestano due malattie muscolari non correlate.
Proteinuria	Altro nome per mioglobinuria
Rabdomiolisi	Distruzione delle cellule muscolari.
Relazione genotipo-fenotipo	Relazione tra quale versione di ogni gene una persona ha e l'effetto fisico di quel gene sul corpo (tra cui l'entità dei sintomi)
Reticolo endoplasmatico (ER)	Uno scomparto all'interno della cellula dove vengono prodotte le proteine (in pratica, la fabbrica delle proteine)
Ribosomi	Componente della fabbrica delle proteine (RE) che decodifica l'mRNA ed unisce gli aminoacidi fra loro in una lunga catena a formare la proteina.
RNA messaggero (mRNA)	Copia temporanea della sequenza del DNA di un gene. L'mRNA prodotto nel nucleo è poi trasportato nell'RE (reticolo endoplasmatico) dove viene decodificato per produrre le proteine.

Second wind	In un primo momento lo sforzo fisico esaurisce il glucosio libero nelle cellule muscolari dei malati di McArdle. Dopo un breve intervallo di esercizio leggero o di riposo, altre fonti di energia si rendono disponibili per le cellule muscolari, consentendo ai malati di McArdle di continuare ad esercitarsi.
Sequenza degli aminoacidi	L'ordine degli aminoacidi in una proteina
Sequenza proteica	L'ordine degli aminoacidi in una proteina.
Sequenziamento	Processo eseguito con speciali tecniche e macchinari per determinare una sequenza genetica.
Siti di giunzione (splice sites)	I punti dell'mRNA in cui gli esoni vengono saldati tra loro dopo la rimozione degli introni.
Statisticamente significativo	Quando un risultato sperimentale (ad es. l'effetto di un farmaco o di una cura) è improbabile che si sia verificato per caso.
Studio in doppio cieco	Un test in cui nè i partecipanti nè i ricercatori sanno chi sta ricevendo il trattamento e chi il placebo.
Tessuto adiposo	Speciali cellule nel corpo che conservano l'energia sottoforma di acidi grassi

Fonti on-line:

Potete trovare un dizionario medico on-line al sito: [www.merriam-webster.com/medlineplus](http://www.merriam-webster.com/medlineplus)

# 19 Bibliografia

Abramsky, O., Alastair, D., Compston, S., Miller, S. (2001). *Brain disease: therapeutic strategies and repair*. Informa Health Care.

Aguilera, I., Garcia-Lozano, J.R., Munoz, A., Arenas, J., Campos, Y., Chinchon, I., Roldan, A.N., and Bautista, J. (2001) Mitochondrial DNA point mutation in the COI gene in a patient with McArdle's disease. *J Neurol Sci* **192**: 81-84.

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Watson, J. (1994). *Molecular Biology of the Cell*: Garland Publishing.

Alfonso, P., Pampin, S., Estrada, J., Rodriguez-Rey, J.C., Giraldo, P., Sancho, J., and Pocovi, M. (2005) Miglustat (NB-DNJ) works as a chaperone for mutated acid beta-glucosidase in cells transfected with several Gaucher disease mutations. *Blood Cells Mol Dis* **35**: 268-276.

Amato, A.A. (2003) Sweet success--a treatment for McArdle's disease. *N Engl J Med* **349**: 2481-2482.

Andersen, S.T., Duno, M., Schwartz, M., and Vissing, J. (2006) Do carriers of PYGM mutations have symptoms of McArdle disease? *Neurology* **67**: 716-718.

Andersen, S.T., Haller, R.G., and Vissing, J. (2008) Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol* **65**: 786-789.

Andersen, S.T., Jeppesen, T.D., Taivassalo, T., Sveen, M.L., Heinicke, K., Haller, R.G., and Vissing, J. (2009) Effect of changes in fat availability on exercise capacity in McArdle disease. *Arch Neurol* **66**: 762-766.

Andersen, S.T., and Vissing, J. (2008) Carbohydrate- and protein-rich diets in McArdle disease: effects on exercise capacity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 1359-1363.

Angelos, S., Valberg, S.J., Smith, B.P., McQuarrie, P.S., Shanske, S., Tsujino, S., DiMauro, S., and Cardinet, G.H., 3rd (1995) Myophosphorylase deficiency associated with rhabdomyolysis and exercise intolerance in 6 related Charolais cattle. *Muscle Nerve* **18**: 736-740.

Applegarth, D.A., Toone, J.R., and Lowry, R.B. (2000) Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* **105**: e10.

Aquaron, R., Berge-Lefranc, J.L., Pellissier, J.F., Montfort, M.F., Mayan, M., Figarella-Branger, D., Coquet, M., Serratrice, G., and Pouget, J. (2007) Molecular characterization of myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in 34 patients from Southern France: identification of 10 new mutations. Absence of genotype-phenotype correlation. *Neuromuscul Disord* **17**: 235-241.

Arikawa, H., Templer, D.I., Brown, R., Cannon, W.G., and Thomas-Dodson, S. (1999) The structure and correlates of kanashibari. *J Psychol* **133**: 369-375.

Bailey, L. (2008) An Overview of Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. *The Online Journal of Issues in Nursing* **13**: Manuscript 3.

Baker, D.J., Greenhaff, P.L., MacInnes, A., and Timmons, J.A. (2006) The experimental type 2 diabetes therapy glycogen phosphorylase inhibition can impair aerobic muscle function during prolonged contraction. *Diabetes* **55**: 1855-1861.

Baque, S., Newgard, C.B., Gerard, R.D., Guinovart, J.J., and Gomez-Foix, A.M. (1994) Adenovirus-mediated delivery into myocytes of muscle glycogen phosphorylase, the enzyme deficient in patients with glycogen-storage disease type V. *Biochem J* **304 ( Pt 3)**: 1009-1014.

Barford, D., and Johnson, L.N. (1992) The molecular mechanism for the tetrameric association of glycogen phosphorylase promoted by protein phosphorylation. *Protein Sci* **1**: 472-493.

Barnes, P.R.J., Hilton-Jones, D. (2003). *Myopathies in Clinical Practice*: Informa Health Care.

Bartram, C., Edwards, R.H., Clague, J., and Beynon, R.J. (1993) McArdle's disease: a nonsense mutation in exon 1 of the muscle glycogen phosphorylase gene explains some but not all cases. *Hum Mol Genet* **2**: 1291-1293.

Berg, J., Tymoczko, J., and Stryer, L. (2008). *Biochemistry*: W. H. Freeman.

Berns, K.I., and Linden, R.M. (1995) The cryptic life style of adeno-associated virus. *Bioessays* **17**: 237-245.

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

Beynon, R.J., Bartram, C., Hopkins, P., Toescu, V., Gibson, H., Phoenix, J., and Edwards, R.H. (1995) McArdle's disease: molecular genetics and metabolic consequences of the phenotype. *Muscle Nerve* **3**: S18-22.

Beynon, R.J., Quinlivan, R., and Sewry, C. (2002). Selected disorders of carbohydrate metabolism, in K. G. (ed.), *Structural and molecular basis of skeletal muscle disease*.: Wiley, pp. 182–188.

Biesalski, G. (2005) Pocket atlas of nutrition.

Biller, J. (2007). *The Interface of Neurology & Internal Medicine*: Lippincott Williams & Wilkins.

BNF, 58. (2009). *British National Formulary: Joint Formulary Committee London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society*.

Boesch, C. (2007) Musculoskeletal spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* **25**: 321-338.

Bogusky, R.T., Taylor, R.G., Anderson, L.J., Angelos, K.L., Lieberman, J.S., and Walsh, D.A. (1986) McArdle's disease heterozygotes. Metabolic adaptation assessed using <sup>31</sup>P-nuclear magnetic resonance. *J Clin Invest* **77**: 1881-1887.

Bollig, G., Mohr, S., and Raeder, J. (2005) McArdle's disease and anaesthesia: case reports. Review of potential problems and association with malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**:



1077-1083.

Bönnemann, C., Finkel, R., Wong, B., Flanigan, K., Sampson, J., Sweeney, L., Reha, A., Elfring, G., Miller, L., and Hirawat, S. (2007) Phase 2 study of PTC124 for nonsense mutation suppression therapy of Duchenne muscular dystrophy (DMD). [Poster G.P.3.05]. *Neuromuscul. Disord.* **17**: 783  
Braakhekke, J.P., Joosten, E.M., and Stegeman, D.F. (1986) Surface EMG, McArdle's disease and exercise intolerance. *Muscle Nerve* **9**: 669-670.

Brady, R.O., and Schiffmann, R. (2004) Enzyme-replacement therapy for metabolic storage disorders. *Lancet Neurol* **3**: 752-756.

Brancaccio, P., Maffull, N., Limongelli, F. M. (2007) Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull* **81-82(1)**: 209-230

Bresolin, N., Miranda, A.F., Jacobson, M.P., Lee, J.H., Capilupi, T., and Dimauro, S. (1983) Phosphorylase isoenzymes of human brain *Molecular and Chemical Neuropathology* **1**: 171-178.

Brumback, R.A. (1980) 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* **48**: 383-398.

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

Burwinkel, B., Bakker, H.D., Herschkovitz, E., Moses, S.W., Shin, Y.S., and Kilimann, M.W. (1998) Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet* **62**: 785-791.

Cannon, J.G., Angel, J.B., Ball, R.W., Abad, L.W., Fagioli, L., and Komaroff, A.L. (1999) Acute phase responses and cytokine secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* **19**: 414-421.

Case, A.M., and Reid, R.L. (1998) Effects of the menstrual cycle on medical disorders. *Arch Intern Med* **158**: 1405-1412.

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

Cooper, C.B., and Storer, T.W. (2001). *Exercise testing and interpretation : a practical approach*: Cambridge University Press.

Cush, J.J., Kavanaugh, A., Stein, C. M. (2005) Rheumatology: diagnosis and therapeutics.

Darras, B.T., and Friedman, N.R. (2000) Metabolic myopathies: a clinical approach; part II. *Pediatr Neurol* **22**: 171-181.

Davies, T.J., Harrop, J.S., Smith, J.M., and Marks, V. (1977) Neuropathy in a patient with McArdle's syndrome and diabetes mellitus. *Horm Metab Res* **9**: 351-353.

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

de Kerviler, E., Leroy-Willig, A., Jehenson, P., Duboc, D., Eymard, B., and Syrota, A. (1991) Exercise-induced

muscle modifications: study of healthy subjects and patients with metabolic myopathies with MR imaging and P-31 spectroscopy. *Radiology* **181**: 259-264.

de Ridder, D., Geenen, R., Kuijjer, R., and van Middendorp, H. (2008) Psychological adjustment to chronic disease. *Lancet* **372**: 246-255.

Delibas, A., Bek, K., Ezgu, F.S., Demircin, G., Oksal, A., and Oner, A. (2008) Acute renal failure due to rhabdomyolysis in a child with McArdle disease. *Eur J Pediatr* **167**: 939-940.

Delmont, E., Sacconi, S., Berge-Lefranc, J.L., Aquaron, R., Butori, C., and Desnuelle, C. (2008) [McArdle disease (glycogenosis type V): analysis of clinical, biological and genetic features of five French patients]. *Rev Neurol (Paris)* **164**: 912-916.

Derave, W., Hansen, B.F., Lund, S., Kristiansen, S., and Richter, E.A. (2000) Muscle glycogen content affects insulin-stimulated glucose transport and protein kinase B activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **279**: E947-955.

Deschauer, M., Morgenroth, A., Joshi, P.R., Glaser, D., Chinnery, P.F., Aasly, J., Schreiber, H., Knape, M., Zierz, S., and Vorgerd, M. (2007) Analysis of spectrum and frequencies of mutations in McArdle disease. Identification of 13 novel mutations. *J Neurol* **254**: 797-802.

DiMauro, S., Andreu, A., Bruno, C., and Hadjigeorgiou, G. (2002) Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle disease). *Curr Mol Med* **2**: 189-196.

DiMauro, S., Arnold, S., Miranda, A., and Rowland, L.P. (1978) McArdle disease: the mystery of reappearing phosphorylase activity in muscle culture--a fetal isoenzyme. *Ann Neurol* **3**: 60-66.

Dochartaigh (2004) Oxygen consumption is increased relative to work rate in patients with McArdle's disease.

Dorin, R.I., Field, J.C., Boyle, P.J., Eaton, R.P., and Icenogle, M.V. (1996) Insulin resistance limits glucose utilization and exercise tolerance in myophosphorylase deficiency and NIDDM. *J Appl Physiol* **81**: 1273-1278.

Du, M., Liu, X., Welch, E.M., Hirawat, S., Peltz, S.W., and Bedwell, D.M. (2008) PTC124 is an orally bioavailable compound that promotes suppression of the human CFTR-G542X nonsense allele in a CF mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**: 2064-2069.

Dubowitz, V., Sewry, C., and Lane, R. (2007). *Muscle biopsy: a practical approach* Elsevier Health Sciences.

Dzoljic, E., Sipetic, S., Vlajinac, H., Marinkovic, J., Brzakovic, B., Pokrajac, M., and Kostic, V. (2002) Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache* **42**: 185-193.

Edelstyn, N., Quinlivan, R., (2007) A pilot study of neuropsychological performance in McArdle disease [Poster: M.P.4.04]. *Neuromuscular Disorders* **17**: 860-860.

el-Schahawi, M., Bruno, C., Tsujino, S., Sarrazin, A.M., Shanske, S., LeRoux, M.G., and DiMauro, S. (1997) Sudden infant death syndrome (SIDS) in a family with myophosphorylase deficiency. *Neuromuscul Disord* **7**: 81-83.

Fernandes, J., Saudubray, J., Van Den Berghe, G., Walter, J.H. (2006). *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*.

Fernandez-Cadenas, I., Andreu, A.L., Gamez, J., Gonzalo, R., Martin, M.A., Rubio, J.C., and Arenas, J. (2003) Splicing mosaic of the myophosphorylase gene due to a silent mutation in McArdle disease. *Neurology* **61**: 1432-1434.

Fernandez-Cadenas, I., Nogales-Gadea, G., Llige, D., Rubio, J.C., Montaner, J., Arenas, J., Raspall-Chaure, M., Roig-Quilis, M., and Andreu, A.L. (2007) [Private mutations in the myophosphorylase gene: the first case in a patient of Latin American descent]. *Rev Neurol* **45**: 280-283.

Ford, P.M., Manugian, A.A., and Weir, W.R. (1973) Acute renal failure complicating McArdle's syndrome. *Postgrad Med J* **49**: 926-928.

Frischmeyer, P.A., and Dietz, H.C. (1999) Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease. *Hum Mol Genet* **8**: 1893-1900.

Garcia-Consuegra, I., Rubio, J.C., Nogales-Gadea, G., Bautista, J., Jimenez, S., Cabello, A., Lucia, A., Andreu, A.L., Arenas, J., and Martin, M.A. (2009) Novel mutations in patients with McArdle disease by analysis of skeletal muscle mRNA. *J Med Genet* **46**: 198-202.

Glaser, T., Matthews, K., Hudson, J., Seth, P., Housman, D., and Crerar, M. (1989) Localization of the muscle, liver, and brain glycogen phosphorylase genes on linkage maps of mouse chromosomes 19, 12, and 2, respectively. *Genomics* **3**: 510-521.

Gomez-Cerezo, J.F., Pagan Munoz, B., Gutierrez, M., Alfageme, M., Morales, C., and Barbado, F.J. (2008) McArdle's disease presented as refractory dermatomyositis. *Eur J Intern Med* **19**: e20-22.

Gonzalez-Freire, M., Santiago, C., Gomez-Gallego, F., Perez, M., Foster, C., Arenas, J., and Lucia, A. (2009) Does the K153R variant of the myostatin gene influence the clinical presentation of women with McArdle disease? *Neuromuscul Disord* **19**: 220-222.

Gorin, F., Herrick, K., Froman, B., Palmer, W., Tait, R., and Carlsen, R. (1996) Botulinum-induced muscle paralysis alters metabolic gene expression and fatigue recovery. *Am J Physiol* **270**: R238-245.

Gorin, F., Ignacio, P., Gelinas, R., and Carlsen, R. (1989) Abnormal expression of glycogen phosphorylase genes in regenerated muscle. *Am J Physiol* **257**: C495-503.

Greenberg, M.I. (2005 ). *Greenberg's text-atlas of emergency medicine*: Lippincott Williams & Wilkins.

Gross, M. (1997) Clinical heterogeneity and molecular mechanisms in inborn muscle AMP deaminase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **20**: 186-192.

Gruener, R., McArdle, B., Ryman, B.E., and Weller, R.O. (1968) Contracture of phosphorylase deficient muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **31**: 268-283.

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

Gurpur, P.B., Liu, J., Burkin, D.J., and Kaufman, S.J. (2009) Valproic acid activates the PI3K/Akt/mTOR

pathway in muscle and ameliorates pathology in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Pathol* **174**: 999-1008.

Hadjigeorgiou, G.M., Sadeh, M., Musumeci, O., Dabby, R., De Girolami, L., Naini, A., Papadimitriou, A., Shanske, S., and DiMauro, S. (2002) Molecular genetic study of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) in two Yemenite-Jewish families. *Neuromuscul Disord* **12**: 824-827.

Hagberg, J.M., Coyle, E.F., Carroll, J.E., Miller, J.M., Martin, W.H., and Brooke, M.H. (1982) Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. *J Appl Physiol* **52**: 991-994.

Haller, R.G. (2000) Treatment of McArdle disease. *Arch Neurol* **57**: 923-924.

Haller, R.G., Clausen, T., and Vissing, J. (1998) Reduced levels of skeletal muscle Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase in McArdle disease. *Neurology* **50**: 37-40.

Haller, R.G., Lewis, S.F., Cook, J.D., and Blomqvist, C.G. (1985) Myophosphorylase deficiency impairs muscle oxidative metabolism. *Ann Neurol* **17**: 196-199.

Haller, R.G., Wyrick, P., Taivassalo, T., and Vissing, J. (2006) Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. *Ann Neurol* **59**: 922-928.

Harris, R.A., and Dowben, R.M. (1985) McArdle's disease in an elderly woman. *South Med J* **78**: 191-193.

Haverkort-Poels, P.J., Joosten, E.M., and Ruitenbeek, W. (1987) Prevention of recurrent exertional rhabdomyolysis by dantrolene sodium. *Muscle Nerve* **10**: 45-46.

Hawley, Lessard (2008) Exercise training-induced improvements in insulin action.

Heckmatt, J.Z., Moosa, A., Hutson, C., Maunder-Sewry, C.A., and Dubowitz, V. (1984) Diagnostic needle muscle biopsy. A practical and reliable alternative to open biopsy. *Arch Dis Child* **59**: 528-532.

Heese, B.A. (2008) Current strategies in the management of lysosomal storage diseases. *Semin Pediatr Neurol* **15**: 119-126.

Heyward, V.H. (2006) Advanced fitness assessment and exercise prescription

Hilton-Jones, D. (2001) Neurological Rarities: McArdle's Disease. *Practical Neurology* **1**: 122-125.

Hockaday, T.D., Downey, J.A., and Mottram, R.F. (1964) A Case of McArdle's Syndrome with a Positive Family History. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **27**: 186-197.

Hoeger Bement, M.K., Rasiarimos, R.L., DiCapo, J.M., Lewis, A., Keller, M.L., Harkins, A.L., and Hunter, S.K. (2009) The role of the menstrual cycle phase in pain perception before and after an isometric fatiguing contraction. *Eur J Appl Physiol* **106**: 105-112.

Houghton, L.A., Lea, R., Jackson, N., and Whorwell, P.J. (2002) The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* **50**: 471-474.

Howell, J.M., Quinlivan, R., Sewry, C. (2008) Investigation of possible treatment regimes for McArdle's disease using the sheep model of the disease \*Poster: G.P.16.06+. *Neuromuscular*

*Disorders* **18**: 724–833.

Hudson, J., Golding, G., and Crerar, M. (1993) Evolution of allosteric control in glycogen phosphorylase. *J Mol Biol.* **234**: 700-721.

Huerta-Alardín, A.L., Varon, J., Marik, P. E., (2005) Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians *Crit Care* **9**: 158-169.

Hussain, Z., Hasan, K.Z., Aziz, H., and Qureshi, M.A. (2007) Clinical and neurological study of women with precatamenial epilepsy. *J Coll Physicians Surg Pak* **17**: 211-214.

Isaacs, H., Badenhorst, M.E., and Du Sautoy, C. (1989) Myophosphorylase B deficiency and malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* **12**: 203-205.

Isaacs, H., Heffron, J.J., and Badenhorst, M. (1975) Central core disease. A correlated genetic, histochemical, ultramicroscopic, and biochemical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **38**: 1177-1186.

Isackson, P.J., Tarnopolsky, M., and Vladutiu, G.D. (2005) A novel mutation in the PYGM gene in a family with pseudo-dominant transmission of McArdle disease. *Mol Genet Metab* **85**: 239-242.

Ito, Y., Saito, K., Shishikura, K., Suzuki, H., Yazaki, E., Hayashi, K., Fukuda, T., Ito, M., Sugie, H., and Osawa, M. (2003) A 1-year-old infant with McArdle disease associated with hyper-creatine kinaseemia during febrile episodes. *Brain Dev* **25**: 438-441.

Ivy, J.L. (1997) Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* **24**: 321-336.

Izumi, R., Suzuki, N., Kato, K., Warita, H., Tateyama, M., Nakashima, I., Itoyama, Y. (2010) A Case of McArdle Disease: Efficacy of Vitamin B6 on Fatigability and Impaired Glycogenolysis *Intern. Med.* **49**:1623-1625

Janeway, C.A. (2001). Immunobiology 5 : the immune system in health and disease: Garland ; Edinburgh : Churchill Livingstone.

Janse de Jonge, X.A. (2003) Effects of the menstrual cycle on exercise performance. *Sports Med* **33**: 833-851.

Jensen, K.E., Jakobsen, J., Thomsen, C., and Henriksen, O. (1990) Improved energy kinetics following high protein diet in McArdle's syndrome. A 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Acta Neurol Scand* **81**: 499-503.

Jinnai, K., Kono, N., Yamamoto, Y., Kanda, F., Ohno, S., Tsutsumi, M., Yamada, Y., Kawachi, M., Tarui, S., and Fujita, T. (1993) Glycogenosis type V (McArdle's disease) with hyperuricemia. A case report and clinical investigation. *Eur Neurol* **33**: 204-207.

Johnson, L.N. (1992) Glycogen phosphorylase: control by phosphorylation and allosteric effectors. *FASEB J* **6**: 2274-2282.

Kellermayer, R. (2006) Translational readthrough induction of pathogenic nonsense mutations. *Eur J Med Genet* **49**: 445-450.

Khan, M.I.G. (2005) Encyclopedia of heart diseases.

Kimura, S., Ito, K., Miyagi, T., Hiranuma, T., Yoshioka, K., Ozasa, S., Matsukura, M., Ikezawa, M., Matsuo, M., Takeshima, Y., and Miike, T. (2005) A novel approach to identify Duchenne muscular dystrophy patients for aminoglycoside antibiotics therapy. *Brain Dev* **27**: 400-405.

Klinov, S.V., and Kurganov, B.I. (2001) Combined kinetic mechanism describing activation and inhibition of muscle glycogen phosphorylase b by adenosine 5'-monophosphate. *Biophys Chem* **92**: 89-102.

Koenraads M, den Boer JA, Kerkhoff H, Sas TC. (2011) Myalgia during warming-up in a 12-year-old boy *Ned Tijdschr Geneesk* **155**:A2668.

Kono, N., Mineo, I., Sumi, S., Shimizu, T., Kang, J., Nonaka, K., and Tarui, S. (1984) Metabolic basis of improved exercise tolerance: muscle phosphorylase deficiency after glucagon administration. *Neurology* **34**: 1471-1476.

Kreider, R.B., Leutholtz, B.C., Katch, F.I., Katch, V. L.,. (2009). *Title Exercise & Sport Nutrition: Principles, Promises, Science, & Recommendations* Exercise & Sport Nutrition.

Kristjansson, K., Tsujino, S., and DiMauro, S. (1994) Myophosphorylase deficiency: an unusually severe form with myoglobinuria. *J Pediatr* **125**: 409-410.

Kubisch, C., Wicklein, E.M., and Jentsch, T.J. (1998) Molecular diagnosis of McArdle disease: revised genomic structure of the myophosphorylase gene and identification of a novel mutation. *Hum Mutat* **12**: 27-32.

Kushner, R.F., and Berman, S.A. (1990) Are high-protein diets effective in McArdle's disease? *Arch Neurol* **47**: 383-384.

Lane, R.J., Turnbull, D.M., Hudgson, P., and Walton, J. (1984) Trials of verapamil and dantrolene sodium in McArdle disease. *Muscle Nerve* **7**: 592-594.

Lane, R.J.M., . (1996). *Handbook of Muscle Disease*.

Lewis, S.F., and Haller, R.G. (1986) The pathophysiology of McArdle's disease: clues to regulation in exercise and fatigue. *J Appl Physiol* **61**: 391-401.

Lewis, S.F., Haller, R.G., Cook, J.D., and Nunnally, R.L. (1985) Muscle fatigue in McArdle's disease studied by <sup>31</sup>P-NMR: effect of glucose infusion. *J Appl Physiol* **59**: 1991-1994.

Lindner, A., Reichert, N., Eichhorn, M., and Zierz, S. (2001) Acute compartment syndrome after forearm ischemic work test in a patient with McArdle's disease. *Neurology* **56**: 1779-1780.

Linssen, W.H., Jacobs, M., Stegeman, D.F., Joosten, E.M., and Moleman, J. (1990) Muscle fatigue in McArdle's disease. Muscle fibre conduction velocity and surface EMG frequency spectrum during ischaemic exercise. *Brain* **113 ( Pt 6)**: 1779-1793.

Lofberg, M., Lindholm, H., Naveri, H., Majander, A., Suomalainen, A., Paetau, A., Sovijarvi, A., Harkonen, M., and Somer, H. (2001) ATP, phosphocreatine and lactate in exercising muscle in mitochondrial disease and McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* **11**: 370-375.

Lucia, A., Gomez-Gallego, F., Santiago, C., Perez, M., Mate-Munoz, J.L., Chamorro-Vina, C., Nogales-Gadea, G., Foster, C., Rubio, J.C., Andreu, A.L., Martin, M.A., and Arenas, J. (2007a) The 577X allele of the ACTN3 gene is associated with improved exercise capacity in women with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* **17**: 603-610.

Lucia, A., Mate-Munoz, J.L., Perez, M., Foster, C., Gutierrez-Rivas, E., and Arenas, J. (2007b) Double trouble (McArdle's disease and myasthenia gravis): how can exercise help? *Muscle Nerve* **35**: 125-128.

Lucia, A., Nogales-Gadea, G., Perez, M., Martin, M.A., Andreu, A.L., and Arenas, J. (2008a) McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol* **4**: 568-577.

Lucia, A., Smith, L., Naidoo, M., Gonzalez-Freire, M., Perez, M., Rubio, J.C., Martin, M.A., Andreu, A.L., and Arenas, J. (2008b) McArdle disease: another systemic low-inflammation disorder? *Neurosci Lett* **431**: 106-111.

Lukacs, C.M., Oikonomakos, N.G., Crowther, R.L., Hong, L.N., Kammlott, R.U., Levin, W., Li, S., Liu, C.M., Lucas-McGady, D., Pietranico, S., and Reik, L. (2006) The crystal structure of human muscle glycogen phosphorylase a with bound glucose and AMP: an intermediate conformation with T-state and R-state features. *Proteins* **63**: 1123-1126.

MacLean, D., Vissing, J., Vissing, S.F., and Haller, R.G. (1998) Oral branched-chain amino acids do not improve exercise capacity in McArdle disease. *Neurology* **51**: 1456-1459.

Maeda, N., Kanda, F., Nakazawa, K., and Chihara, K. (2002) [McArdle's disease with insulin resistance caused by obesity]. *Rinsho Shinkeigaku* **42**: 632-634.

Mairovitz, V., Labrune, P., Fernandez, H., Audibert, F., and Frydman, R. (2002) Contraception and pregnancy in women affected by glycogen storage diseases. *Eur J Pediatr* **161 Suppl 1**: S97-101.

Makary, R., Berger, A., Talpur, N., Shuja, S. (2008) Diagnosis of McArdle's disease in an elderly patient: Case report and review of literature. *The Internet Journal of Neurology* **9**.

Malucelli, E., Lodi, R., Martinuzzi, A., Tonon, C., Barbiroli, B., and Iotti, S. (2005) Free Mg<sup>2+</sup> concentration in the calf muscle of glycogen phosphorylase and phosphofructokinase deficiency patients assessed in different metabolic conditions by <sup>31</sup>P MRS. *Dyn Med* **4**: 7.

Mancuso, M., Filosto, M., Tsujino, S., Lamperti, C., Shanske, S., Coquet, M., Desnuelle, C., and DiMauro, S. (2003) Muscle glycogenosis and mitochondrial hepatopathy in an infant with mutations in both the myophosphorylase and deoxyguanosine kinase genes. *Arch Neurol* **60**: 1445-1447.

Manfredi, G., Silvestri, G., Servidei, S., Ricci, E., Mirabella, M., Bertini, E., Papacci, M., Rana, M., and Tonali, P. (1993) Manifesting heterozygotes in McArdle's disease: clinical, morphological and biochemical studies in a family. *J Neurol Sci* **115**: 91-94.

Martin, M.A., Rubio, J.C., Buchbinder, J., Fernandez-Hojas, R., del Hoyo, P., Teijeira, S., Gamez, J., Navarro, C., Fernandez, J.M., Cabello, A., Campos, Y., Cervera, C., Culebras, J.M., Andreu, A.L., Fletterick, R., and Arenas, J. (2001) Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): a genotype-phenotype correlation study. *Ann Neurol* **50**: 574-581.

Martinuzzi, A., Askanas, V., Kobayashi, T., and Engel, W.K. (1988) Asynchronous regulation of muscle specific isozymes of creatine kinase, glycogen phosphorylase, lactic dehydrogenase and

phosphoglycerate mutase in innervated and non-innervated cultured human muscle. *Neurosci Lett* **89**: 216-222.

Martinuzzi, A., Askanas, V., Kobayashi, T., Engel, W.K., and Di Mauro, S. (1986) Expression of muscle gene-specific isozymes of phosphorylase and creatine kinase in innervated cultured human muscle. *J Cell Biol* **103**: 1423-1429.

Martinuzzi, A., Liava, A., Trevisi, E., Antoniazzi, L., and Frare, M. (2007) Chronic therapy for McArdle disease: the randomized trial with ACE inhibitor. *Acta Myol* **26**: 64-66.

Martinuzzi, A., Sartori, E., Fanin, M., Nascimbeni, A., Valente, L., Angelini, C., Siciliano, G., Mongini, T., Tonin, P., Tomelleri, G., Toscano, A., Merlini, L., Bindoff, L.A., and Bertelli, S. (2003) Phenotype modulators in myophosphorylase deficiency. *Ann Neurol* **53**: 497-502.

Martinuzzi, A., Tsujino, S., Vergani, L., Schievano, G., Cadaldini, M., Bartoloni, L., Fanin, M., Siciliano, G., Shanske, S., DiMauro, S., and Angelini, C. (1996) Molecular characterization of myophosphorylase deficiency in a group of patients from northern Italy. *J Neurol Sci* **137**: 14-19.

Martinuzzi, A., Vergani, L., Carrozzo, R., Fanin, M., Bartoloni, L., Angelini, C., Askanas, V., and Engel, W.K. (1993) Expression of muscle-type phosphorylase in innervated and aneural cultured muscle of patients with myophosphorylase deficiency. *J Clin Invest* **92**: 1774-1780.

Martonosi, A.N. (2000) Animal electricity, Ca<sup>2+</sup> and muscle contraction. A brief history of muscle research. *Acta Biochim Pol* **47**: 493-516.

McArdle, B. (1951) Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci*. **10**: 13-33.

McArdle, D.W., Frank I. Katch, Victor L. Katch (2006) Essentials of exercise physiology, Volume 1: Lippincott Williams & Wilkins.

McC Howell, J.W., KR. Nalbantoglou, J., Laing, N. Karpati, G. (2006) Gene therapy trials in the ovine model of McArdle's disease. \*Poster G.O.8 +. *Neuromuscular Disorders* **16**: 725.

McCrudden, F.H. (2008). *Uric Acid*: BiblioBazaar, LLC.

Medbø, J.I., Sejersted, O. M. (1990) Plasma potassium changes with high intensity exercise. *J Physiol*. **421**: 105-122

Meienhofer, M.C., Askanas, V., Proux-Daegelen, D., Dreyfus, J.C., and Engel, W.K. (1977) Muscletype phosphorylase activity present in muscle cells cultured from three patients with myophosphorylase deficiency. *Arch Neurol* **34**: 779-781.

Meinck, H.M., Goebel, H.H., Rumpf, K.W., Kaiser, H., and Neumann, P. (1982) The forearm ischaemic work test--hazardous to McArdle patients? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **45**: 1144-1146.

Mense, S., Simons, D.G., Russel, I.J. (2001). *Muscle pain: understanding its nature, diagnosis, and Treatment*

Milunksky, M. (2010). *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*.

Mineo, I., Kono, N., Hara, N., Shimizu, T., Yamada, Y., Kawachi, M., Kiyokawa, H., Wang, Y.L., and Tarui, S. (1987) Myogenic hyperuricemia. A common pathophysiologic feature of glycogenosis types III, V, and VII. *N Engl J Med* **317**: 75-80.



Mineo, I., Kono, N., Shimizu, T., Sumi, S., Nonaka, K., and Tarui, S. (1984) A comparative study on glucagon effect between McArdle disease and Tarui disease. *Muscle Nerve* **7**: 552-559.

Mineo, I., and Tarui, S. (1995) Myogenic hyperuricemia: what can we learn from metabolic myopathies? *Muscle Nerve* **3**: S75-81.

Miranda, A.F., Nette, E.G., Hartlage, P.L., and DiMauro, S. (1979) Phosphorylase isoenzymes in normal and myophosphorylase-deficient human heart. *Neurology* **29**: 1538-1541.

Miteff, F., Potter, H.C., Allen, J., Teoh, H., Roxburgh, R., Hutchinson, D.O. (2011) Clinical and laboratory features of patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease). *J Clin Neurosci*

Molyneux, S.L., Young, J.M., Florkowski, C.M., Lever, M., and George, P.M. (2008) Coenzyme Q10: is there a clinical role and a case for measurement? *Clin Biochem Rev* **29**: 71-82.

Mommaerts, W.F., Illingworth, B., Pearson, C.M., Guillory, R.J., Seraydarian, K. (1956) A functional disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **45**: 791-797.

Mutalik, V.K., and Venkatesh, K.V. (2005) Quantification of the glycogen cascade system: the ultrasensitive responses of liver glycogen synthase and muscle phosphorylase are due to distinctive regulatory designs. *Theor Biol Med Model* **2**: 19.

Na, S.J., Kim, W.K., Kim, T.S., Kang, S.W., Lee, E.Y., and Choi, Y.C. (2006) Comparison of clinical characteristics between congenital fiber type disproportion myopathy and congenital myopathy with type 1 fiber predominance. *Yonsei Med J* **47**: 513-518.

Nadaj-Pakleza, A.A., Vincitorio, C.M., Laforet, P., Eymard, B., Dion, E., Teijeira, S., Vietez, I., Jeanpierre, M., Navarro, C., and Stojkovic, T. (2009) Permanent muscle weakness in McArdle disease. *Muscle Nerve* **40**: 350-357.

Neuwelte, A.P., M. A.; Geller, A. ; Muldoon, L. L (1995) Gene replacement therapy in the central nervous system : viral vector-mediated therapy of global neurodegenerative disease : Controversies in neuroscience II : neural transplantation : introduction. *Behavioral and brain sciences* **18**: 1-107

Newgard, C.B., Littman, D.R., van Genderen, C., Smith, M., and Fletterick, R.J. (1988) Human brain glycogen phosphorylase. Cloning, sequence analysis, chromosomal mapping, tissue expression, and comparison with the human liver and muscle isozymes. *J Biol Chem* **263**: 3850-3857.

Newgard, C.B., Norkiewicz, B., Hughes, S.D., Frenkel, R.A., Coats, W.S., Martiniuk, F., and Johnston, J.M. (1991) Developmental expression of glycogenolytic enzymes in rabbit tissues: possible relationship to fetal lung maturation. *Biochim Biophys Acta* **1090**: 333-342.

Nicholls, D.P., Campbell, N.P., Stevenson, H.P., and Patterson, V.H. (1996) Angina in McArdle's disease. *Heart* **76**: 372-373.

Nielsen, J.N., Vissing, J., Wojtaszewski, J.F., Haller, R.G., Begum, N., and Richter, E.A. (2002a) Decreased insulin action in skeletal muscle from patients with McArdle's disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **282**: E1267-1275.

Nielsen, J.N., Wojtaszewski, J.F., Haller, R.G., Hardie, D.G., Kemp, B.E., Richter, E.A., and Vissing, J.

(2002b) Role of 5'AMP-activated protein kinase in glycogen synthase activity and glucose utilization: insights from patients with McArdle's disease. *J Physiol* **541**: 979-989.

Nienhuis, A.W., Dunbar, C.E., and Sorrentino, B.P. (2006) Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. *Mol Ther* **13**: 1031-1049.

Niépel, G.G., Lowe, J., Wills, A. J., (2004) Compartment syndrome during an ischaemic forearm exercise test. *Practical Neurology* **4**: 242–245.

Nogales-Gadea, G., Rubio, J.C., Fernandez-Cadenas, I., Garcia-Consuegra, I., Lucia, A., Cabello, A., Garcia-Arumi, E., Arenas, J., Andreu, A.L., and Martin, M.A. (2008) Expression of the muscle glycogen phosphorylase gene in patients with McArdle disease: the role of nonsense-mediated mRNA decay. *Hum Mutat* **29**: 277-283.

Nogales-Gadea G, Mormeneo E, García-Consuegra I, Rubio JC, Orozco A, Arenas J, Martín MA, Lucia A, Gómez-Foix AM, Martí R, Andreu AL. (2010) Expression of glycogen phosphorylase isoforms in cultured muscle from patients with McArdle's disease carrying the p.R771PfsX33 *PYGM* mutation. *PLoS One*. 5(10): e13164.

O'Brien, T., Collins, S., Dennett, X., Byrne, E., and McKelvie, P. (1998) McArdle's disease resembling an inflammatory myopathy. *J Clin Neurosci* **5**: 210-212.

Okumiya, T., Kroos, M.A., Vliet, L.V., Takeuchi, H., Van der Ploeg, A.T., and Reuser, A.J. (2007) Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab* **90**: 49-57.

Orngreen, M.C., Jeppesen, T.D., Andersen, S.T., Taivassalo, T., Hauerslev, S., Preisler, N., Haller, R.G., van Hall, G., and Vissing, J. (2009) Fat metabolism during exercise in patients with McArdle disease. *Neurology* **72**: 718-724.

Papadimitriou, A., Manta, P., Divari, R., Karabetsos, A., Papadimitriou, E., and Bresolin, N. (1990) McArdle's disease: two clinical expressions in the same pedigree. *J Neurol* **237**: 267-270.

Paques, F., and Duchateau, P. (2007) Meganucleases and DNA double-strand break-induced recombination: perspectives for gene therapy. *Curr Gene Ther* **7**: 49-66.

Paradas, C., Fernandez-Cadenas, I., Gallardo, E., Llige, D., Arenas, J., Illa, I., and Andreu, A.L. (2005) Variable presentation of the clinical phenotype of McArdle's disease in a kindred harbouring a novel compound genotype in the muscle glycogen phosphorylase gene. *Neurosci Lett* **391**: 28-31.

Pari, G., Crerar, M.M., Nalbantoglu, J., Shoubridge, E., Jani, A., Tsujino, S., Shanske, S., DiMauro, S., Howell, J.M., and Karpati, G. (1999) Myophosphorylase gene transfer in McArdle's disease myoblasts in vitro. *Neurology* **53**: 1352-1354.

Parker, A.L., Nicklin, S.A., and Baker, A.H. (2008) Interactions of adenovirus vectors with blood: implications for intravascular gene therapy applications. *Curr Opin Mol Ther* **10**: 439-448.

Pastores, G.M., Giraldo, P., Cherin, P., and Mehta, A. (2009) Goal-oriented therapy with miglustat in Gaucher disease. *Curr Med Res Opin* **25**: 23-37.

Pavic, M., Petiot, P., Streichenberger, N., Dupond, J.L., Drouet, A., Flocard, F., Bouhour, F., Colin, J.Y.,

Bielefeld, P., Gouttard, M., Maire, I., Pellat, J., Vital Durand, D., and Rousset, H. (2003) [Analysis of 12 cases of McArdle's disease diagnosed after 30 years]. *Rev Med Interne* **24**: 716-720.

Pereira Vega, A., Sanchez Ramos, J.L., Maldonado Perez, J.A., Alvarez Gutierrez, F.J., Ignacio Garcia, J.M., Vazquez Oliva, R., Romero Palacios, P., Bravo Nieto, J.M., Sanchez Rodriguez, I., and Gil Munoz, F. (2010) Variability in the prevalence of premenstrual asthma. *Eur Respir J* **35**: 980-986.

Perez-Calvo, J., Civeira-Murillo, F., and Cabello, A. (2005) Worsening myopathy associated with ezetimibe in a patient with McArdle disease. *QJM* **98**: 461-462.

Perez, M., Foster, C., Gonzalez-Freire, M., Arenas, J., and Lucia, A. (2008) One-year follow-up in a child with McArdle disease: exercise is medicine. *Pediatr Neurol* **38**: 133-136.

Perez, M., Martin, M.A., Rubio, J.C., Mate-Munoz, J.L., Gomez-Gallego, F., Foster, C., Andreu, A.L., Arenas, J., Lucia, A., and Fleck, S.J. (2006) Exercise capacity in a 78 year old patient with McArdle's disease: it is never too late to start exercising. *Br J Sports Med* **40**: 725-726; discussion 726.

Perez, M., Ruiz, J.R., Fernandez Del Valle, M., Nogales-Gadea, G., Andreu, A.L., Arenas, J., and Lucia, A. (2009) The second wind phenomenon in very young McArdle's patients. *Neuromuscul Disord* **19**: 403-405.

Pfleeger, M., Straneva, P.A., Fillingim, R.B., Maixner, W., and Girdler, S.S. (1997) Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women: a preliminary investigation. *Int J Psychophysiol* **27**: 161-166.

Phoenix, J., Hopkins, P., Bartram, C., Beynon, R.J., Quinlivan, R.C., and Edwards, R.H. (1998) Effect of vitamin B6 supplementation in McArdle's disease: a strategic case study. *Neuromuscul Disord* **8**: 210-212.

Pillarsetti, J., Ahmed, A., (2007) McArdle disease presenting as acute renal failure. *The Free Library*.

Poels, P.J., Braakhekke, J.P., Joosten, E.M., and Stegeman, D.F. (1990) 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* **100**: 108-112.

Porte, D., Jr., Crawford, D.W., Jennings, D.B., Aber, C., and McIlroy, M.B. (1966) Cardiovascular and metabolic responses to exercise in a patient with McArdle's syndrome. *N Engl J Med* **275**: 406-412.

Pourmand, R., Sanders, D.B., and Corwin, H.M. (1983) Late-onset McArdle's disease with unusual electromyographic findings. *Arch Neurol* **40**: 374-377.

Price Evans, D.A. (1993). *Genetic factors in drug therapy: clinical and molecular pharmacogenetics*: Cambridge University Press.

Puig, J.G., de Miguel, E., Mateos, F.A., Miranda, E., Romera, N.M., Espinosa, A., and Gijon, J. (1992) McArdle's disease and gout. *Muscle Nerve* **15**: 822-828.

Pulur, N., Parman, Y., Deymeer, F. (2009) Myophosphorylase deficiency and calpainopathy in the same patient [Poster abstract]. *Neuromuscular Disorders* **19**.

Quinlivan, R., Beynon, R.J., and Martinuzzi, A. (2008) Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*: CD003458.

Quinlivan, R., Buckley, J., James, M., Twist, A., Ball, S., Duno, M., Vissing, J., Bruno, C., Cassandrini, D., Roberts, M., Winer, J., Rose, M., and Sewry, C. (2010) McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.

Quinlivan, R., and Vissing, J. (2007) 144th ENMC International Workshop: Outcome Measures in McArdle Disease, 29 September-1 November 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* **17**: 494-498.

Quinlivan, R.J., M. Buckley, J. Short, D. Bruno, C. Cassandrini, D. Winer, J. Roberts, M. Rose, M. and Sewry, C. (2007) Clinical aspects of McArdle disease in the UK [Poster: M.P.4.01]. *Neuromuscular Disorders* **17**: 859-859.

Quintans, B., Sanchez-Andrade, A., Teijeira, S., Fernandez-Hojas, R., Rivas, E., Lopez, M.J., and Navarro, C. (2004) A new rare mutation (691delCC/insAAA) in exon 17 of the PYGM gene causing McArdle disease. *Arch Neurol* **61**: 1108-1110.

Riley, J.L., 3rd, Robinson, M.E., Wise, E.A., and Price, D.D. (1999) A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* **81**: 225-235.

Riley, M., Nicholls, D.P., Nugent, A.M., Steele, I.C., Bell, N., Davies, P.M., Stanford, C.F., and Patterson, V.H. (1993) Respiratory gas exchange and metabolic responses during exercise in McArdle's disease. *J Appl Physiol* **75**: 745-754.

Robertshaw, H.A., Raha, S., Kaczor, J.J., and Tarnopolsky, M.A. (2008) Increased PFK activity and GLUT4 protein content in McArdle's disease. *Muscle Nerve* **37**: 431-437.

Robson-Ansley, P.J., Blannin, A., and Gleeson, M. (2007) Elevated plasma interleukin-6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training. *Eur J Appl Physiol* **99**: 353-360.

Rommel, O., Kley, R.A., Dekomien, G., Epplen, J.T., Vorgerd, M., and Hasenbring, M. (2006) Muscle pain in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): the role of gender, genotype, and painrelated coping. *Pain* **124**: 295-304.

Rosenberg, H., Davis, M., James, D., Pollock, N., and Stowell, K. (2007) Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* **2**: 21.

Rouaux, C., Panteleeva, I., Rene, F., Gonzalez de Aguilar, J.L., Echaniz-Laguna, A., Dupuis, L., Menger, Y., Boutillier, A.L., and Loeffler, J.P. (2007) Sodium valproate exerts neuroprotective effects in vivo through CREB-binding protein-dependent mechanisms but does not improve survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *J Neurosci* **27**: 5535-5545.

Roubertie, A., Patte, K., Rivier, F., Pages, A.M., Maire, I., and Echenne, B. (1998) McArdle's disease in childhood: report of a new case. *Eur J Paediatr Neurol* **2**: 269-273.

Rubio, J.C., Gomez-Gallego, F., Santiago, C., Garcia-Consuegra, I., Perez, M., Barriopedro, M.I., Andreu, A.L., Martin, M.A., Arenas, J., and Lucia, A. (2007) Genotype modulators of clinical severity in McArdle disease. *Neurosci Lett* **422**: 217-222.

Rubio, J.C., Perez, M., Mate-Munoz, J.L., Garcia-Consuegra, I., Chamorro-Vina, C., Fernandez del Valle, M., Andreu, A.L., Martin, M.A., Arenas, J., and Lucia, A. (2008) AMPD1 genotypes and exercise capacity in McArdle patients. *Int J Sports Med* **29**: 331-335.

Sabbagh, A.S., Otrrock, Z.K., Mahfoud, Z.R., Zaatari, G.S., and Mahfouz, R.A. (2007) Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and allele frequencies in the Lebanese population: prevalence and review of the literature. *Mol Biol Rep* **34**: 47-52.

Salmon, S.E., and Turner, C.E. (1965) McArdle's Disease Presenting as Convulsion and Rhabdomyolysis. *Am J Med* **39**: 142-146.

Salviati, L., Sacconi, S., Mancuso, M., Otaegui, D., Camano, P., Marina, A., Rabinowitz, S., Shiffman, R., Thompson, K., Wilson, C.M., Feigenbaum, A., Naini, A.B., Hirano, M., Bonilla, E., DiMauro, S., and Vu, T.H. (2002) Mitochondrial DNA depletion and dGK gene mutations. *Ann Neurol* **52**: 311-317. Sato, K., Imai, F., Hatayama, I., and Roelofs, R.I. (1977) Characterization of glycogen phosphorylase isoenzymes present in cultured skeletal muscle from patients with McArdle's disease. *Biochem Biophys Res Commun* **78**: 663-668.

Schliselfeld, L.H., and Danon, M.J. (2002) Inverse relationship of skeletal muscle glycogen from wildtype and genetically modified mice to their phosphorylase a activity. *Biochem Biophys Res Commun* **290**: 874-877

Schmid, R., Robbins, P.W., and Traut, R.R. (1959) Glycogen Synthesis in Muscle Lacking Phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **45**: 1236-1240.

Schooser, B., Hill, V., and Raben, N. (2008) Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics* **5**: 569-578.

Schotland, D.L., Spiro, D., Rowland, L.P., and Carmel, P. (1965) Ultrastructural studies of muscle in McArdle's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* **24**: 629-644.

Schroers, A., Kley, R.A., Stachon, A., Horvath, R., Lochmuller, H., Zange, J., and Vorgerd, M. (2006) Gentamicin treatment in McArdle disease: failure to correct myophosphorylase deficiency. *Neurology* **66**: 285-286.

Schwarzwaelder, K., Howe, S.J., Schmidt, M., Brugman, M.H., Deichmann, A., Glimm, H., Schmidt, S., Prinz, C., Wissler, M., King, D.J., Zhang, F., Parsley, K.L., Gilmour, K.C., Sinclair, J., Bayford, J., Peraj, R., Pike-Overzet, K., Staal, F.J., de Ridder, D., Kinnon, C., Abel, U., Wagemaker, G., Gaspar, H.B., Thrasher, A.J., and von Kalle, C. (2007) Gammaretrovirus-mediated correction of SCID-X1 is associated with skewed vector integration site distribution in vivo. *J Clin Invest* **117**: 2241-2249.

Sengers, R.C., Stadhouders, A.M., Jaspard, H.H., Lamers, K.J., Trijbels, J.M., and Notermans, S.L. (1980) Muscle phosphorylase deficiency in childhood. *Eur J Pediatr* **134**: 161-165.

Shaffer, D.R., Kipp, K., (2009). *Developmental Psychology: Childhood and Adolescence*: Cengage Learning.

Sleamaker, R., and Browning, R. (1996). *Serious training for endurance athletes*: Human Kinetics.

Sleamaker, R., Browning, R. (1996). *Serious training for endurance athletes*.

Slonim, A.E., and Goans, P.J. (1985) Myopathy in McArdle's syndrome. Improvement with a highprotein diet. *N Engl J Med* **312**: 355-359.

Sohn, E.H., Kim, H.S., Lee, A.Y., Fukuda, T., Sugie, H., and Kim, D.S. (2008) A novel PYGM mutation in a Korean patient with McArdle disease: the role of nonsense-mediated mRNA decay. *Neuromuscul Disord* **18**: 886-889.

Steele, I.C., Patterson, V.H., and Nicholls, D.P. (1996) A double blind, placebo controlled, crossover trial of D-ribose in McArdle's disease. *J Neurol Sci* **136**: 174-177.

Sugie, H., Fukuda, F., Ito, M., Sugie, Y., Ozeki, T., Nishino, I., Saito, K., Shimizu, T., (2003) Treatment and diagnosis based on the disease state of the muscle type glycogenosis. (1). Clinical trial protocol of vitamin B6 and corn starch therapy for the McArdle disease. (2). Examination on the diagnostic method of the muscle type glycogenosis. *Annual Report of the Research on Nervous and Mental Disorders 2002* **583**.

Svasti, S., Suwanmanee, T., Fucharoen, S., Moulton, H.M., Nelson, M.H., Maeda, N., Smithies, O., and Kole, R. (2009) RNA repair restores hemoglobin expression in IVS2-654 thalassemic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**: 1205-1210.

Sweetman, S.C. (2009). Martindale: the complete drug reference.

Swift, T.R., and Brown, M. (1978) Tc-99m pyrophosphate muscle labeling in McArdle syndrome. *J Nucl Med* **19**: 295-297.

Tan, P., Allen, J.G., Wilton, S.D., Akkari, P.A., Huxtable, C.R., and Laing, N.G. (1997) A splice-site mutation causing ovine McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* **7**: 336-342.

Tarnopolsky, M.A. (2006) What can metabolic myopathies teach us about exercise physiology? *Appl Physiol Nutr Metab* **31**: 21-30.

Temin, H.M. (1998) Overview of biological effects of addition of DNA molecules to cells. *Dev Biol Stand* **93**: 37-44.

Thorpe, P.H., Stevenson, B.J., and Porteous, D.J. (2002) Functional correction of episomal mutations with short DNA fragments and RNA-DNA oligonucleotides. *J Gene Med* **4**: 195-204.

Tsai, L.K., Tsai, M.S., Ting, C.H., and Li, H. (2008) Multiple therapeutic effects of valproic acid in spinal muscular atrophy model mice. *J Mol Med* **86**: 1243-1254.

Tsujino, S., Shanske, S., and DiMauro, S. (1993) Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* **329**: 241-245.

Tsujino, S., Shanske, S., Nonaka, I., and DiMauro, S. (1995) The molecular genetic basis of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Muscle Nerve* **3**: S23-27.

Tsujino, S., Shanske, S., Valberg, S.J., Cardinet, G.H., 3rd, Smith, B.P., and DiMauro, S. (1996) 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* **6**: 19-26.

Tuzun, A., Erdil, A., Bagci, S., Bolu, E., Onguru, O., Kurt, I., Yesilova, Z., and Dagalp, K. (2002) McArdle's disease: case report and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* **13**: 56-59.

Vissing, J., Duno, M., Schwartz, M., and Haller, R.G. (2009) Splice mutations preserve myophosphorylase activity that ameliorates the phenotype in McArdle disease. *Brain* **132**: 1545-1552.

Vissing, J., and Haller, R.G. (2003) The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* **349**: 2503-2509.

Vissing, J., Lewis, S.F., Galbo, H., and Haller, R.G. (1992) Effect of deficient muscular glycogenolysis on extramuscular fuel production in exercise. *J Appl Physiol* **72**: 1773-1779.

Vladutiu, G.D., Simmons, Z., Isackson, P.J., Tarnopolsky, M., Peltier, W.L., Barboi, A.C., Sripathi, N., Wortmann, R.L., and Phillips, P.S. (2006) Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve* **34**: 153-162.

Vladutiu, G.D., Smail, D., Bennett, M.J. (2000) Complex phenotypes and genotypes among the triggerable myopathies. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **23**.

Vockley, J., Rinaldo, P., Bennett, M.J., Matern, D., and Vladutiu, G.D. (2000) Synergistic heterozygosity: disease resulting from multiple partial defects in one or more metabolic pathways. *Mol Genet Metab* **71**: 10-18.

Voduc, N., Webb, K.A., D'Arsigny, C., McBride, I., and O'Donnell, D.E. (2004) McArdle's disease presenting as unexplained dyspnea in a young woman. *Can Respir J* **11**: 163-167.

Vorgerd, M., Grehl, T., Jager, M., Muller, K., Freitag, G., Patzold, T., Bruns, N., Fabian, K., Tegenthoff, M., Mortier, W., Luttmann, A., Zange, J., and Malin, J.P. (2000) Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a placebo-controlled crossover trial. *Arch Neurol* **57**: 956-963.

Vorgerd, M., and Zange, J. (2007) Treatment of glycogenosys type V (McArdle disease) with creatine and ketogenic diet with clinical scores and with <sup>31</sup>P-MRS on working leg muscle. *Acta Myol* **26**: 61-63.

Vorgerd, M., Zange, J., Kley, R., Grehl, T., Husing, A., Jager, M., Muller, K., Schroder, R., Mortier, W., Fabian, K., Malin, J.P., and Luttmann, A. (2002) Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease: double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Neurol* **59**: 97-101.

Walker, K.N. (2006). *Characterisation of the ovine model of McArdle's disease: development of therapeutic strategies*, Murdoch University.

Walkowiak, J., Sands, D., Nowakowska, A., Piotrowski, R., Zybert, K., Herzig, K.H., and Milanowski, A. (2005) Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **40**: 199-201.

Weinreb, N.J. (2008) Imiglucerase and its use for the treatment of Gaucher's disease. *Expert Opin Pharmacother* **9**: 1987-2000.

Weinreb, N.J., Barranger, J.A., Charrow, J., Grabowski, G.A., Mankin, H.J., and Mistry, P. (2005) Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*

**80:** 223-229.

Welch, E.M., Barton, E.R., Zhuo, J., Tomizawa, Y., Friesen, W.J., Trifillis, P., Paushkin, S., Patel, M., Trotta, C.R., Hwang, S., Wilde, R.G., Karp, G., Takasugi, J., Chen, G., Jones, S., Ren, H., Moon, Y.C., Corson, D., Turpoff, A.A., Campbell, J.A., Conn, M.M., Khan, A., Almstead, N.G., Hedrick, J., Mollin, A., Risher, N., Weetall, M., Yeh, S., Branstrom, A.A., Colacino, J.M., Babiak, J., Ju, W.D., Hirawat, S., Northcutt, V.J., Miller, L.L., Spatrack, P., He, F., Kawana, M., Feng, H., Jacobson, A., Peltz, S.W., and Sweeney, H.L. (2007) PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* **447**: 87-91.

Williams, J., and Hosking, G. (1985) Type V glycogen storage disease. *Arch Dis Child* **60**: 1184-1186.

Williams, S.R., Schlenker, E. D. (2003). *Essentials of nutrition and diet therapy*: Elsevier Health Sciences.

Wolfe, G.I., Baker, N.S., Haller, R.G., Burns, D.K., and Barohn, R.J. (2000) McArdle's disease presenting with asymmetric, late-onset arm weakness. *Muscle Nerve* **23**: 641-645.

Wolstencroft, E.C., Mattis, V., Bajer, A.A., Young, P.J., and Lorson, C.L. (2005) A non-sequencespecific requirement for SMN protein activity: the role of aminoglycosides in inducing elevated SMN protein levels. *Hum Mol Genet* **14**: 1199-1210.

Wright, K.E. (2009). Development and use of cell models to investigate McArdle disease, Keele University.

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

Yoshida, M., Iwasaki, Y., Asai, M., Nigawara, T., and Oiso, Y. (2004) Gene therapy for central diabetes insipidus: effective antidiuresis by muscle-targeted gene transfer. *Endocrinology* **145**: 261-268.



## 20 Indice analitico

- Acido lattico
  - effetto di somministrazione di glucagone, 124
  - nei portatori di McArdle, 94
  - livelli diagnostici
    - test sottosforzo, 17
    - nella serie TV "House", 27
    - possibile causa di dolore durante l'esercizio, 48
- Adenosina trifosfatase (ATP)ase - pompa, 55,56
- Adenosina trifosfato (ATP), 44-48, 60-63, 67,75-80
- Adenosin-monofosfato deaminasi muscolare (AMP), 97
- Alfa ( $\alpha$ )-actinina-3, 98
- Amido di mais, 77
- Aminoacido
  - come fonte di energia per il second wind, 45
  - trasformato nel ciclo dell'acido citrico, 61
  - catena per formare una proteina, 32
  - come integratore nella dieta, 70,75,80
- Aspettativa di vita, 92
- Ataluren (PCT124), 141
- Attività sessuale, 109
- Bevanda zuccherata. Vedi: Glucosio come integratore dietetico
- Blocco renale, 53,58
- Bovini modello della malattia di McArdle, 134
- Brian McArdle, 9
- Carboidrati
  - trasformazione in fonte di energia, 60
  - nella dieta, 70
- Ciclo mestruale, 110
- Citochine, ruolo in
  - depressione e spossatezza, 106
  - resistenza all'insulina, 126
  - infiammazione muscolare, 95
- Contraccezione, 112
- Creatina, 75
- Creatinchinasi
  - Esame del sangue per diagnosi, 23
  - livelli indicativi di danno muscolare, 56
  - livelli elevati a riposo, 56
- Cronica
  - sindrome di fatica, 28
  - sintomi come di fatica cronica, 103
- Cuore
  - problemi, 127
  - ritmo del in risposta all'esercizio, 65
- Dantrolene sodio, 77,120,156
- Diabete
  - gestazionale (in gravidanza), 114
  - nei malati di McArdle, 123-127,147
- Diagnosi
  - dopo, 106
  - prima, 104
  - tempo impiegato per, 105
  - metodi di, 15
  - di bambini, 87
  - errata, 105
  - altre malattie con sintomi simili, 26-27
- Dieta, 70
- Distrofia muscolare di Duchenne, 28,84,112, 139,141,142

Effetto placebo, 156

Elettromiografia (EMG) diagnostica, 24

Energia nelle cellule muscolari. 59

Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE),96,158

Enzimatica

- test diagnostico di attività, 22
- terapia "chaperone", 145
- terapia di sostituzione, 144

Epilessia

- Farmaco anti-epilettico

  - valproato/acido valproico, 143
  - con effetti collaterali di rabdomiolisi, 118
  - come secondo problema, 100

Ereditarietà della malattia di McArdle, 38-44

Esercizio

- capacità di durante il ciclo mestruale, 110
- aerobico, 45
- anaerobico, 45
- raccomandazioni, 45
- test diagnostico, 17

Farmaci aminoglicosidi, 140

Farmaci anticolesterolo, 117

Fertilità, 112

Fonti on-line, 107

Forme della malattia di McArdle, 83

Funzione cerebrale, 103

Genere

- effetto sui sintomi, 99
- ereditarietà della malattia di McArdle, 38

Geni, 31

Genitori consanguinei, 43

Gentamicina

- terapia farmacologica read-through, 140
- test della terapia farmacologica read-through sui malati di McArdle, 141
- effetti collaterali della terapia, 141

Glicogeno

- Accumulo come indicazione di diagnosi, 21
- come fonte di energia, 64
- causa di resistenza all'insulina, 125
- inibizione della glicogeno-fosforilasi muscolare,64
- malattie dovute ad accumulo di, 9
- accumulo di, 61

Glicogeno-fosforilasi cerebrale, 68

- parti del corpo in cui è attiva, 69
- nel feto, 68,113
- mutazioni, 68
- iperattivazione della, 143

Glicogeno-fosforilasi epatica, 68

- parti del corpo in cui è attiva, 69
- mutazioni, 68
- iperattivazione della, 143

Glicogeno-fosforilasi muscolare

- Quantità di enzima attivo, 93
- controllo di attività, 61
- effetto sui sintomi, 94
- parti del corpo in cui è attiva, 69
- nei muscoli scheletrici, 68
- inibizione da glucogeno, 64

Glucagone

- effetto sul lattato, 124
- ruolo di mantenimento dei livelli di glucosio, 61

Glucosio

- Come integratore dietetico,46,67,78

Gotta, 123

Grassi

- Trasformazione in fonte di energia, 60
- nella dieta, 70

Gravidanza e parto, 109,113

- Sintomi di McArdle in gravidanza, 113
- Modalità di parto, 114
- test prenatale, 112

Insulina  
     resistenza a, 124  
     ruolo nel mantenimento dei livelli di glucosio, 61  
 Integratori alimentari, 74  
 Ipertermia maligna, 119  
 Malattia di Hers, 10,68,120  
 Malattia di Pompe, 10,28,140,144,145  
 Malattie da accumulo lipidico, 28  
 Malattia epatica, 128  
 Massaggi, 51,121  
 Medicinali  
     consulta con il medico curante, 131  
     medicinali omeopatici, 80,132  
     effetto placebo, 156  
     con effetto collaterale di rhabdomiolisi, 117  
 Medico di famiglia, 131  
 Mioglobinuria, 14,67,129  
 Miopatie mitocondriali, 28,77  
 Miostatina, 97,99  
 Modelli della malattia di McArdle, 133  
 Modulatore di fenotipo, 96  
 Muscolo  
     biopsia diagnostica, 21  
     coltura cellulare modello di McArdle, 135  
     contrazione e flessione del, 46  
     contrattura del, 49  
     infiammazione del, 26,28,95  
     atrofia del, 91  
     astenia del, 91  
     dolore del  
         antidolorifici, 51,119  
         durante il ciclo mestruale, 110  
         tipi di dolore, 98  
 Mutazioni che causano la malattia di McArdle, 32-38  
 Notexin, 143  
 Nuoto, 86,92,121

Pecora  
     come modello di McArdle, 134  
     per testare una terapia genetica, 140  
     per testare terapie con valproato e notexin, 143

Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coattivator 1, 1,98

Peso  
     sovrappeso, 46  
     sovrappeso dovuto a sovralimentazione, 73

Portatore della malattia di McArdle  
     capacità di esercitarsi, 94  
     quantità di glicogeno-fosforilasi muscolare attiva, 94  
     definizione di, 3,38  
     ereditarietà, 38,43  
     pecora, 134  
     con sintomi di McArdle, 84,100

Problema doppio (una persona con due diverse malattie muscolari), 99

Problemi psicologici, 104

Proteina  
     trasformazione in fonte di energia, 60  
     nella dieta, 70  
     prodotta dalla cellula, 31

Rhabdomiolisi  
     Cause della, 53  
     segnalata da livelli elevati di creatinichinasi, 23  
     sintomi di, 56  
     cura della, 57

Ramipril, 158

Respirazione  
     problemi della, 123  
     blocco nella forma mortale infantile, 83  
     reazione all'esercizio, 66

Rigenerazione muscolare  
     effetto di test di biopsia muscolare, 22  
     produzione di glicogeno-fosforilasi cerebrale ed

epatica, 68

RNA messaggero (mRNA), 31

Second wind

- come fonte di energia nei muscoli, 64
- descrizione del, 20
- inibito da bevanda zuccherata, 67
- metodi per migliorarlo, 45
- come innescarlo, 20,65

Sindrome compartimentale, 120

Sintomi

- Febbre, 58
- negli adulti, 90
- nei neonati e nei bambini piccoli, 85
- nei bambini, 86
- negli anziani, 90
- tardivi, 84
- gravità dei, 93
- l'effetto dell'età, 82
- sintomi caratteristici, 12-15

Skipping di esone, 142

Specialisti di McArdle, 129

Spettrografia a risonanza magnetica (31PMRS), 27

Statine. Vedi: Farmaci anticolsterolo

Studio clinico

- informazioni di base, 154,155
- di integratori, 75
- condotti da specialisti di McArdle, 129

Terapia genetica, 137

Terapie

- In atto e potenziali, 146-150
- potenziali, 137

Test diagnostico al tapis roulant, 20

Test diagnostico alla cyclette, 19

Test diagnostico del DNA, 23

Test diagnostico non-ischemico dell'avambraccio, 19

Test ischemico dell'avambraccio

- causa di sindrome compartimentale, 120
- per diagnosi, 19

Topi modelli di McArdle, 134

UK McArdle Clinic, 131

Urine

- Colore

  - come sintomo, 14
  - non collegato alla malattia di McArdle, 26
  - sangue nelle: vedi Mioglobinuria

Valproato, 143

Verapamil, 79

Vitamina B6, 63,75,77,103

# Guida alla malattia di McArdle

**Una guida alla ricerca medica e scientifica sulla malattia di McArdle, spiegata con un linguaggio accessibile a tutti.**

Questo manuale spiega, con un linguaggio semplice, la causa, le modalità di trasmissione, la storia e le cure disponibili e potenziali della malattia di McArdle (anche nota come Glicogenosi Tipo V).

Le informazioni contenute nelle pubblicazioni sulla malattia di McArdle, generalmente scritte in un linguaggio tecnico destinato agli addetti ai lavori, sono qui presentate in modo accessibile a tutti. Alcuni capitoli trattano, necessariamente, di argomenti piuttosto complessi ma, nell'insieme, la Guida dovrebbe essere alla portata di coloro che non hanno alcuna conoscenza in ambito medico o scientifico. Le fonti da cui sono tratte le informazioni riportate, sono scrupolosamente segnalate.

Ogni capitolo si apre con un'introduzione che riassume nel modo più chiaro possibile le pagine a seguire. L'argomento viene poi discusso nei dettagli, usando un linguaggio leggermente più tecnico.

L'AGSD-UK è grata al progetto "World of Difference" della Vodafone Foundation, che ha consentito al vincitore di realizzare questo manuale.

Kathryn Birch, dottoressa ricercatrice, è una scienziata che ha lavorato per quattro anni sulla malattia di McArdle. Ha completato il suo Dottorato di Ricerca creando modelli cellulari della malattia. Nel corso dei suoi studi ha letto moltissime pubblicazioni, accumulando un bagaglio di conoscenze che spazia dagli inizi della ricerca medica e scientifica sulla malattia di McArdle fino ai nostri giorni. Ha frequentato la McArdle Clinic presenziando alle Conferenze Annuali della AGSD-UK, nel corso delle quali ha incontrato un gran numero di malati di McArdle, apprendendo dalle loro esperienze.