

MIOPATIA REVERSIBILE DA DEFICIT DI E3: EFFETTO CHAPERONE DELLA RIBOFLAVINA

A. Maiorana¹, D. Martinelli¹, G. Fiermonte², C. Rizzo³, R. Carrozzo⁴, A. Vozza², A. Torraco⁴, G. Parisi², B.M. Goffredo³, S. Boenzi³, E.S. Bertini⁴, C. Dionisi-Vici¹

¹UOC di Patologia Metabolica, Dipartimento di Pediatria; ³UO di Malattie Neuromuscolari; ⁴UOC di Patologia Metabolica, Laboratorio di Biochimica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

²Laboratorio di Biochimica e Biologia Molecolare, Dipartimento di Farmaco-Biologia, Università di Bari, Bari

Introduzione: E3 (diidrolipoamide deidrogenasi) è una flavoproteina comune ad alcuni complessi multienzimatici della matrice mitocondriale (PDH, 2-KGDH, BCDH) che regolano il metabolismo energetico e ossidativo cellulare. Il deficit di E3 provoca acidosi lattica, disfunzione del ciclo di Krebs e alterazione del metabolismo ossidativo degli aminoacidi ramificati con incremento degli alfa-chetoacidi urinari. I pazienti descritti presentano ritardo psicomotorio, vomito ricorrente, dolori addominali, chetonuria, ed encefalopatia Reye-like. In rari casi il coinvolgimento neurologico risulta assente. In un paziente con episodi Reye-like ricorrenti è stata riportata l'efficacia terapeutica di un cocktail farmacologico con riboflavina, tiamina, carnitina e coenzima Q.

Scopo: Dimostrare l'efficacia della terapia con riboflavina in un paziente con deficit di E3 con fenotipo prevalentemente miopatico.

Metodi e Risultati: Riportiamo il caso di un paziente che ha inizialmente presentato episodi ricorrenti di letargia, ipotonia, acidosi metabolica, chetonuria, ipertransaminasemia ed epatomegalia. Sottoposto a rivalutazione metabolica all'età di 15 anni per la comparsa di dolori muscolari ingravescenti, parestesie, intolleranza allo sforzo ha mostrato un profilo biochimico suggestivo di deficit di E3: iperlattacidemia, aumento plasmatico degli aminoacidi ramificati, con presenza di alloisoleucina, aumentata escrezione urinaria di alfa-chetoacidi e lattato. La biopsia muscolare ha mostrato assenza della proteina E3 al western blot con presenza di red ragged fibers e ridotta ossidazione (30%) di piruvato, alfa-cheglutarato e alfa-chetoisocaproato nei mitocondri isolati da fibroblasti. Un iniziale tentativo terapeutico con tiamina si è dimostrato inefficace mentre la terapia con riboflavina ha determinato la completa risoluzione del quadro clinico muscolare e la scomparsa delle red ragged fibers nella seconda biopsia muscolare. L'esame western blot ha rivelato la ricomparsa di una banda corrispondente alla proteina E3. L'analisi genetica ha confermato la presenza di due mutazioni di E3 in eterozigosi composta: [c.118+1G>A(p.140LfsX4)/c.1382G>A(p.G461E)]. La prima mutazione genera la formazione di una proteina tronca, mentre la seconda provoca un'alterazione del dominio di interfaccia omodimerica adiacente al sito di legame con il FAD, la cui inserzione è necessaria per il folding del complesso proteico.

Conclusioni: Riteniamo che la riboflavina possa esercitare un effetto chaperone promuovendo la stabilizzazione delle subunità di E3 nel corretto stato conformazionale che ne consente assemblaggio, localizzazione a livello di membrana o di matrice mitocondriale, e riduzione della degradazione. La terapia con riboflavina ha infatti ripristinato l'espressione della proteina E3 nelle cellule muscolari ottenute dalla seconda biopsia muscolare.